

УДК

Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом

Е.В. Хайкина¹, Г.К. Решедько¹, М.В. Морозов²¹ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия² Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Россия

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) на фоне сахарного диабета относятся к осложненным. Характерными чертами ИМП у пациентов с сахарным диабетом являются распространенность бессимптомной бактериурии, преимущественное поражение верхних отделов мочевыводящих путей, высокий риск развития рецидивов и осложнений ИМП. Важнейшими predisposing факторами ИМП у пациентов с сахарным диабетом являются диабетическая нефропатия и автономная нейропатия мочевого пузыря. Ведущими возбудителями ИМП у пациентов с сахарным диабетом являются грамотрицательные аэробные микроорганизмы, первое место среди которых занимает *E. coli*. На ее долю приходится до 75% всех случаев ИМП на фоне сахарного диабета. Около 15–20% случа-

ев пиелонефрита при сахарном диабете вызываются другими представителями семейства Enterobacteriaceae, а также неферментирующими бактериями. Основными лечебными мероприятиями при ИМП является назначение адекватной антибиотикотерапии и достижение компенсации сахарного диабета. Окончательный выбор антимикробного препарата должен основываться на результатах микробиологического исследования, локальных данных по резистентности возбудителей, а также степени тяжести поражения и функциональном состоянии почек.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, сахарный диабет, бессимптомная бактериурия, цистит, пиелонефрит, антибиотикотерапия.

Urinary Tract Infections in Diabetic Patients

E.V. Haikina¹, G.K. Reshedko¹, M.V. Morozov²¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia² Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

Urinary tract infections (UTI) in patients with diabetes mellitus are considered complicated UTI. The specific characteristics of UTI in diabetic patients are the following: high prevalence of asymptomatic bacteriuria, involvement of upper urinary tract, and high risk of recurrence and complications. The main predisposing factors are diabetic nephropathy and autonomous (bladder) neuropathy. The most common pathogens of UTI in

diabetics are Gram-negative aerobes, primarily *E. coli* (75%), followed by other Enterobacteriaceae and non-fermenting bacteria (~15–20% of pyelonephritis cases). Appropriate antimicrobial therapy and good control of the underlying disease are the most important measures in the treatment of UTI in diabetic patients. Antimicrobial therapy should be based on culture results, local data on antimicrobial susceptibility, severity of the disease, and renal function.

Key words: urinary tract infections, diabetes mellitus, asymptomatic bacteriuria, cystitis, pyelonephritis, antimicrobials.

Контактный адрес:
Е. В. Хайкина
Тел.:

Инфекции мочевыводящих путей относятся к числу наиболее широко распространенных инфекционных заболеваний, как в общей популяции, так и среди пациентов, страдающих сахарным диабетом. Характерными чертами ИМП на фоне сахарного диабета являются распространенность бессимптомной бактериурии, инфицирование полирезистентными возбудителями и, как следствие, часто недостаточная эффективность эмпирически назначенной антимикробной терапии, высокий риск развития рецидивов и осложнений, таких как гнойный пиелонефрит, абсцесс почки, эмфизематозные поражения *мочевыводящих путей* (МВП), папиллярный некроз [1, 2]. Учитывая перечисленные отягощающие факторы, любое поражение МВП при сахарном диабете относится к группе осложненных ИМП [3–5].

Нозологические формы ИМП у пациентов с сахарным диабетом

По локализации ИМП распределяются на инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих путей. Сахарный диабет является predisposing фактором инфекционного поражения верхних отделов МВП. В 75–80% случаев ИМП при сахарном диабете в инфекционный процесс вовлечены почки [1, 6–7]. По данным литературы, 36% женщин и 21% мужчин, госпитализированных с диагнозом «острый пиелонефрит», страдают сахарным диабетом [8].

Наличие сахарного диабета в 20–30 раз повышает частоту развития пиелонефрита, требующего стационарного лечения, среди пациентов в возрасте до 44 лет и в 5 раз – среди пациентов 45 лет и старше [2, 7].

Пиелонефрит характеризуется неспецифическим инфекционно-воспалительным поражением почечной лоханки, чашечек и межпочечной ткани почек. На поздних стадиях заболевания процесс может распространяться на кровеносные сосуды и клубочки, вовлекая паренхиму почки. Распространение инфекционно-воспалительного процесса приводит к формированию гнойно-деструктивных очагов в паренхиме почки, т. е. к развитию гнойных форм пиелонефрита.

Термин «**гнойный пиелонефрит**» представляет собой сборное понятие, подразумевающее любые гнойно-воспалительные поражения почки, которые в конечном итоге приводят к формированию макро- или микроабсцессов в почечной ткани. К ним в отечественной литературе относят абсцесс почки, карбункул почки, апостематозный пиелонефрит, которые рассматриваются как острый гнойный пиелонефрит. В зарубежной медицинской лите-

ратуре термина «гнойный пиелонефрит» не существует. Для обозначения этих форм поражения почки используются такие термины, как «гнойные заболевания почек», а наиболее часто – «ренальные и периренальные абсцессы» [7].

На фоне сахарного диабета значительно выше риск развития тяжелых осложнений ИМП, таких как эмфизематозные поражения МВП, кортикальный и кортикомедуллярный абсцессы почки, папиллярный некроз.

Папиллярный некроз – ишемический инфаркт мозгового вещества почки с окклюзией лоханки и мочеточника и последующим нарушением функции почки. Причиной развития является непрерывно рецидивирующий хронический пиелонефрит [1, 6].

Эмфизематозный пиелонефрит – крайне редко встречающееся заболевание, представляющее собой тяжелую некротизирующую форму острого множественно-очагового бактериального нефрита, которая в конечном итоге приводит к образованию интратенальных абсцессов [9–11]. Морфологически эмфизематозный пиелонефрит характеризуется наличием газа в паренхиме почки. Образование газа связано с ферментацией глюкозы анаэробными или факультативно-анаэробными бактериями в участках некроза почечной паренхимы [5, 6].

Кортикальные абсцессы почки (в отечественной литературе часто используют старое название – «карбункул почки») являются результатом гематогенного распространения микроорганизмов из первичного очага инфекции, расположенного за пределами МВП [2, 7, 12].

Эти осложнения относятся к числу редко встречающихся в общей популяции. В то же время на фоне сахарного диабета развивается эмфизематозный пиелонефрит в 90% случаев [6, 11]. Летальность у данной категории пациентов даже при проведении адекватного лечения составляет 45% [6]. Более 50% пациентов с абсцессами почек и папиллярным некрозом страдают сахарным диабетом [1, 13].

Развитие таких осложнений, учитывая высокую опасность для жизни пациента, нередко требует проведения экстренных и срочных операций, в результате которых происходит потеря жизненно важного органа – почки. Так, частота нефрэктомий, выполняемых по поводу абсцессов почек, составляет около 50% [14].

Прогрессирование инфекционного процесса в почке у пациентов с сахарным диабетом может приводить к развитию таких серьезных осложнений, как бактериемия и уросепсис. В крупном проспективном исследовании выявлено, что у пациентов

с бактериемией сахарный диабет выявлялся в 2/3 случаев, при этом ИМП являлись наиболее частым источником развития бактериемии [15]. Среди пациентов с бактериемией, вызванной энтеробактериями и развившейся как осложнение ИМП на фоне сахарного диабета, был отмечен достоверно более высокий уровень летальности, чем у пациентов без сахарного диабета [15].

Таким образом, большая частота инфекционного поражения почек, высокий риск рецидивов и развития осложнений ИМП у пациентов с сахарным диабетом требуют повышенного внимания со стороны специалистов, своевременного проведения квалифицированных диагностических и лечебных мероприятий.

Эпидемиология и клиническое значение бессимптомной бактериурии при сахарном диабете

Под *бессимптомной бактериурией* подразумевается выявление бактерий в моче в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл минимум в двух последовательных пробах, полученных с интервалом не менее 24 ч, при отсутствии клинических и лабораторных признаков инфекции. Бессимптомная бактериурия является частой лабораторной находкой при выполнении анализа мочи в рамках обследования пациентов с сахарным диабетом [1, 16, 17].

Распространенность бессимптомной бактериурии при сахарном диабете изучалась более чем в 20 исследованиях. Она варьирует в широких пределах (от 0 до 29%), составляя в среднем 20%, что может быть связано с необъективностью выборки пациентов, отсутствием раздельной оценки для госпитализированных и амбулаторных пациентов, а также пациентов с различной степенью тяжести фонового заболевания [18–20]. Так, в исследовании, проведенном в Нидерландах, при обследовании 636 женщин с сахарным диабетом частота бессимптомной бактериурии составила 26% по сравнению с 6% в контрольной группе ($p < 0,001$) [1]. Причем у женщин с сахарным диабетом 2-го типа бессимптомная бактериурия выявлялась в 29 % случаев в сравнении с 21% при диабете 1-го типа. При обследовании в Канаде 1027 пациенток с сахарным диабетом бессимптомная бактериурия была выявлена в 7,9% случаев [5].

В то же время среди мужчин, страдающих сахарным диабетом, бессимптомная бактериурия наблюдается в 1–2% случаев, что сопоставимо с частотой у пациентов без сахарного диабета [1, 2].

Большой интерес исследователей к проблеме бессимптомной бактериурии при сахарном диабете связан с неоднозначной оценкой ее значения в

развитии симптоматических ИМП и нарушении функции почек [18, 20].

По имеющимся данным, касающимся пациентов с сахарным диабетом, выявлено, что бессимптомная бактериурия на фоне сахарного диабета 2-го типа является ключевым фактором риска развития клинически выраженных ИМП, тогда как у женщин с бессимптомной бактериурией, страдающих диабетом 1-го типа, такой зависимости нет [21]. Однако для этих пациенток характерно быстрое развитие и прогрессирование нарушения функции почек на фоне бессимптомной бактериурии (4,6% по сравнению с 1,5%), что возможно является ее результатом [1, 21]. Необходимо отметить, что плохой контроль гликемии не повышает риск развития бактериурии [16].

Некоторые исследователи рекомендуют проводить активный скрининг бессимптомной бактериурии и назначать антибактериальную терапию с целью профилактики развития клинически выраженных ИМП. По данным Geerlings, пиелонефрит развивался у 27% пациентов с сахарным диабетом и бессимптомной бактериурией, не получавших антибактериальную терапию по поводу бессимптомной бактериурии, и у 2% больных при назначении антибиотиков [1]. В то же время, проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное исследовательской группой университета Манитобы, посвященное изучению ИМП у пациентов с сахарным диабетом и бессимптомной бактериурией, показало принципиально другие результаты. Антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии на фоне сахарного диабета не снижала частоту развития ИМП и их осложнений [16].

Анализ данных, опубликованных в течение последних 35 лет в научных статьях, касающихся лечения бессимптомной бактериурии, показал, что наличие только сахарного диабета не является показанием к терапии бессимптомной бактериурии [22].

Факторы риска развития ИМП при сахарном диабете

Факторы риска развития инфекции МВП при сахарном диабете можно условно разделить на две группы (табл.1): общие, характерные для всей популяции, и специфические, имеющиеся только у пациентов с сахарным диабетом [1, 7, 23].

Широко известными факторами, способствующими развитию осложненных ИМП, в том числе и на фоне сахарного диабета, являются предшествующие инструментальные вмешательства и манипуляции на МВП. Они способствуют травматизации

Таблица 1. Факторы риска ИМП на фоне сахарного диабета

Общие факторы риска	Факторы риска, связанные с сахарным диабетом
Урологические манипуляции	Диабетическая нефропатия
Нефролитиаз	Неврогенная дисфункция мочевого пузыря
Наличие структурных аномалий МВП	Нарушение иммунного ответа
Пожилой возраст	Большой стаж сахарного диабета
	Декомпенсация сахарного диабета

слизистой оболочки и могут приводить к формированию стриктур мочеточника и обструкции [17, 24].

Наличие нефролитиаза у пациентов с сахарным диабетом значительно повышает риск развития ИМП. У таких пациентов часто имеет место сопутствующая инфекция мочевого пузыря в виде хронического цистита. Микроорганизмы, обитающие в мочевом пузыре, могут колонизировать мочевые камни. Кроме выполнения роли фактора, способствующего фиксации патогенов в мочевыводящих путях, мочевые камни сами по себе могут приводить к рубцовой деформации мочеточников и формированию различных нарушений уродинамики [24].

С возрастом частота развития ИМП закономерно увеличивается, чему способствует большое количество сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов, среди которых сахарный диабет занимает ведущее место.

Следует остановиться подробнее на специфических для сахарного диабета факторах риска ИМП.

Диабетическая нефропатия характеризуется специфическим поражением сосудов почек, сопровождающимся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальной стадией которого является развитие *хронической почечной недостаточности* (ХПН). По международным данным, максимальный пик развития диабетической нефропатии наблюдается при длительности заболевания от 20 до 30 лет, и диагностируется при сахарном диабете 1-го типа у 30–40% больных, при сахарном диабете 2-го типа – у 35–50% больных [25].

Декомпенсация сахарного диабета, кетоацидоз приводят к развитию и дальнейшему прогрессированию осложнений, прежде всего диабетической нефропатии. Опубликованные исследования свидетельствуют, что именно диабетическая нефропатия на стадии макроальбинурии является важным фактором риска развития ИМП при сахарном диабете [21, 23].

Автономная диабетическая нейропатия мочевого пузыря способствует развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса и увеличивает риск рефлюкс-нефропатии. Повышение давления в

чашечно-лоханочной системе приводит к инфекционному поражению верхних отделов МВП, развитию пиелонефрита и, в случае дальнейшего прогрессирования процесса, абсцесса почки [26].

Снижение иммунного ответа является одной из важнейших причин предрасположенности пациентов с сахарным диабетом к инфекциям. В условиях хронической гипергликемии, особенно кетоацидоза, наблюдается прогрессивное снижение активности нейтрофилов и Т-лимфоцитов, нарушение процессов хемотаксиса и фагоцитоза [1, 2, 27].

Имеющиеся данные о влиянии **длительности заболевания и уровня компенсации** сахарного диабета на частоту развития ИМП противоречивы. Большинство опубликованных исследований показали, что уровень гликированного гемоглобина – основного показателя компенсации сахарного диабета – напрямую не влияет на частоту развития ИМП [1, 18, 21]. Однако длительно существующая хроническая гипергликемия при декомпенсации сахарного диабета, провоцируя прогрессирование осложнений и снижая активность клеточного иммунитета, может опосредованно способствовать развитию ИМП [28]. С другой стороны, латентно протекающая или недиагностированная ИМП может поддерживать декомпенсацию углеводного обмена [6, 23]. Более того, ИМП у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа могут провоцировать развитие тяжелого кетоацидоза, неподдающегося купированию [23].

Этиология ИМП у больных с сахарным диабетом

Этиологическая структура ИМП при сахарном диабете во многом сходна с таковой неосложненных ИМП. Ведущими возбудителями являются грамотрицательные аэробные микроорганизмы, первое место среди которых занимает *Escherichia coli*. На ее долю приходится до 75% всех случаев ИМП на фоне сахарного диабета [1, 2, 5, 7]. Около 15–20% случаев пиелонефрита при сахарном диабете вызываются другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, такими как *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., а

также неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas* spp.) [7, 24]. Реже возбудителями ИМП могут быть *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, грибы рода *Candida* [5–7].

Несмотря на сходство этиологической структуры внебольничных ИМП у пациентов с сахарным диабетом и неосложненных ИМП, наблюдаются некоторые различия, касающиеся главным образом распределения наиболее распространенных возбудителей. Так, доля *E. coli* в этиологии ИМП на фоне сахарного диабета меньше, по сравнению с неосложненными ИМП [24]. В то же время у данной категории пациентов возрастает этиологическое значение других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. как наиболее частых возбудителей внебольничных и нозокомиальных ИМП при сахарном диабете [4, 5, 17, 24]. Одним из распространенных возбудителей осложненных ИМП, и в частности гнойно-деструктивных заболеваний почек при сахарном диабете, является *Pseudomonas aeruginosa* [2, 5, 6]. Из грамположительных микроорганизмов особенно важную роль играют энтерококки и *S. aureus* [2, 4, 17]. *S. aureus* является основным возбудителем кортикальных абсцессов и, по некоторым данным, является возбудителем ИМП в 10–20% случаев у пациентов с сахарным диабетом [29, 30].

У данной категории пациентов с большей вероятностью возбудителями ИМП могут быть коагулазонегативные стафилококки [31] и грибы, что связано с нарушением нормального функционирования иммунной системы при сахарном диабете [5].

Из различных видов грибов в большинстве случаев этиологически значимым микроорганизмом является *Candida albicans* [5, 32]. У пациентов с сахарным диабетом на фоне высокой концентрации глюкозы в моче значительно ускоряется рост грибов [32]. Бессимптомное носительство *C. albicans* в моче широко встречается среди этой группы больных [33]. При сочетании кандидурии и клинических признаков инфекции МВП говорят о кандидозе МВП [32].

При эмфизематозных осложнениях (пиелонефрит, пиелит, цистит) возбудителями инфекции могут быть любые грамотрицательные микроорганизмы, обладающие способностью к ферментации глюкозы и/или лактозы с образованием кислоты и газа в условиях ишемии почечной ткани [1, 5, 10]. Однако у большинства пациентов роль основного патогена играет *E. coli* [5, 6].

Вид возбудителя, вызывающего развитие инфекционного поражения почки при сахарном

диабете, в значительной степени зависит от пути распространения инфекции и механизма проникновения ее в ткань почки. Так, при восходящем пути инфицирования, т.е. при распространении микроорганизма из нижележащих отделов МВП, этиологическая структура характеризуется преобладанием грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих бактерий, таких как *P. aeruginosa* [4, 12]. Наоборот, при гематогенном пути распространения инфекции из очага, расположенного за пределами мочевыводящей системы, основным возбудителем является *S. aureus*, на долю которого приходится до 90% случаев ИМП [4].

Патогенез ИМП при сахарном диабете

Основными звеньями патогенеза ИМП на фоне сахарного диабета считаются следующие факторы [1, 17, 27]:

- сниженная антибактериальная активность мочи;
- нарушение функции нейтрофилов;
- повышение адгезии бактерий к эпителию мочевыводящих путей.

В экспериментальных исследованиях отмечено повышение скорости роста всех микроорганизмов в моче при добавлении глюкозы в концентрации до 55 ммоль/л (такая концентрация создается в моче при декомпенсации сахарного диабета). В связи с этим, можно сделать вывод, что глюкозурия повышает восприимчивость пациентов с сахарным диабетом к ИМП [1, 17].

Как уже указывалось выше, длительно существующая некомпенсированная гипергликемия приводит к нарушению клеточного иммунитета, прежде всего к снижению фагоцитарной активности нейтрофилов [27].

Повышение адгезии бактерий к уроэпителию при сахарном диабете, в свою очередь, связано с двумя основными механизмами: снижением антиадгезивной активности мочи и повышением адгезивной способности уроэпителиальных клеток [1, 17]. К известным антиадгезивным веществам мочи относятся олигосахариды и гликопротеин Tamm-Horsfall (ТНР), которые покрывают уроэпителий и секретируются в мочу.

Фимбрии 1-го типа являются важным фактором адгезии бактерий к буккальным и вагинальным эпителиальным клеткам. Экскретируемые 80% штаммов, вызывающих ИМП при сахарном диабете, фимбрии 1-го типа связываются с ТНР [1, 7, 27].

При развитии рецидивирующих ИМП у пациентов с сахарным диабетом имеется дефицит про-

дукции и экскреции ТНР вне зависимости от нарушения функции почек, возраста и степени компенсации сахарного диабета. Кроме того, в моче при сахарном диабете отмечается снижение концентрации цитокинов (интерлейкина-6 и интерлейкина-8), что также способствует повышению частоты бактериурии у данной группы пациентов [1, 4, 27].

Клиническая картина и диагностика ИМП у пациентов с сахарным диабетом

Клинические проявления ИМП на фоне сахарного диабета крайне разнообразны: от симптомов острого цистита до тяжелой формы эмфизематозного пиелонефрита с развитием уросепсиса.

В типичных случаях клиническая картина пиелонефрита и цистита при сахарном диабете не имеет каких-либо особенностей и не отличается от таковой при неосложненных инфекциях. Развитие острого пиелонефрита сопровождается лихорадкой, ознобом, болью в поясничной области, отеком мягких тканей в области реберно-позвоночного угла на стороне поражения, симптомами общей интоксикации. При инфекциях верхних отделов МВП могут быть симптомы, характерные для вовлечения нижних отделов. Более того, у некоторых пациентов преобладает симптоматика поражения нижних отделов МВП. При сахарном диабете чаще, чем в общей популяции, имеет место двустороннее поражение почек [5, 7].

Однако возможно малосимптомное, латентное течение, что затрудняет своевременную диагностику. При этом заподозрить обострение ИМП можно на основании декомпенсации сахарного диабета и при появлении кетонурии [7, 23]. Еще одной особенностью, характерной для пациентов с длительно существующим сахарным диабетом, осложненным автономной полинейропатией, является отсутствие лихорадки или же наличие субфебрильной температуры тела даже при развитии тяжелых ИМП [23].

Одним из важных лабораторных признаков ИМП является наличие пиурии более 10 лейкоцитов в осадке разовой порции центрифугированной мочи или в 1 мм³ нецентрифугированной мочи. Однако у пациентов с сахарным диабетом бессимптомная пиурия встречается в два раза чаще, чем у пациентов без диабета. Японскими исследователями показано, что бессимптомная пиурия развивается у пациентов с большой длительностью сахарного диабета (более 15 лет), имеющих микрососудистые осложнения, прежде всего диабетическую нефропатию в стадии макроальбуминурии и пролиферативную ретинопатию. В то же время уровень гликемии и компенсация диабета не влияют на наличие бессимптомной пиурии [34].

Клиническая диагностика тяжелых осложнений ИМП, развивающихся на фоне сахарного диабета, таких как перинефральный или кортикальный абсцесс, папиллярный некроз, эмфизематозные поражения МВП, представляет значительные трудности.

Несмотря на различия патогенеза, все вышеперечисленные формы гнойно-деструктивного поражения почек имеют сходную клиническую картину, которая в большинстве случаев напоминает такую при остром пиелонефрите.

Отсутствие положительной динамики при ИМП в течение 72 ч после начала адекватной антибактериальной терапии у пациентов с сахарным диабетом позволяет заподозрить развитие осложнений ИМП [1, 5].

При папиллярном некрозе, кроме таких неспецифических симптомов, как боль в поясничной области, гематурия, озноб и лихорадка, в 15% случаев наблюдается развитие острой почечной недостаточности вследствие обструкции МВП некротизированными почечными массами [1, 6, 13].

Клиническая картина эмфизематозного пиелонефрита подобна проявлениям острого поражения верхних отделов МВП. Даже при отсутствии обструкции острая инфекция паренхимы может прогрессировать, приводя к образованию абсцесса с последующим его прорывом в паранефральное пространство [17]. У 45% пациентов пальпаторно может определяться образование абсцесса, при распространении газа в окопочечной ткани возможно появление крепитации при пальпации в поясничной области [1, 6, 10].

Развитие эмфизематозного цистита сопровождается образованием газа в мочевом пузыре. Наряду с неспецифическими симптомами острого цистита, важным клиническим признаком, позволяющим заподозрить это осложнение, является пневматурия – наличие в моче пузырьков газа (воздуха) и выделение его из уретры во время или после мочеиспускания [5, 6].

Папиллярный некроз, осложняя течение острого пиелонефрита при сахарном диабете, может привести к стойкому склерозу паренхимы почек [17]. При подозрении на папиллярный некроз проводится внутривенная урография или ретроградная пиелография. Диагноз эмфизематозного пиелонефрита и пиелита подтверждается обнаружением газа при внутривенной урографии или компьютерной томографии (КТ) почек. Эмфизематозный цистит необходимо дифференцировать с другими патологическими состояниями, сопровождающимися накоплением воздуха в мочевом пузыре: энтеровезикулярными и везиковагинальными свищами, травмой [5].

В связи с тем, что при сахарном диабете возможно малосимптомное или атипичное течение ИМП, а тяжелые, жизнеугрожающие осложнения не имеют специфических клинических симптомов, основную роль в ранней диагностике этой группы заболеваний играют инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое сканирование, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, рентгенологическое исследование [5–7]. При этом первые 3 из перечисленных методов визуализации имеют наибольшую диагностическую ценность. Проведение экскреторной урографии менее информативно для выявления острого деструктивного поражения почек, а у пациентов с выраженной диабетической нефропатией опасно развитием острой почечной недостаточности [5]. Для выявления эмфизематозных осложнений одним из срочных методов диагностики может быть обзорная рентгенография брюшной полости и малого таза [1, 5].

Для подтверждения диагноза и выбора адекватной антимикробной терапии ИМП у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить бактериологическое исследование мочи с целью выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам [3, 4, 7, 23]. Культуральное исследование средней порции свободно выпущенной или забранной катетером мочи является наиболее простым и широко используемым методом микробиологической диагностики ИМП. Однако, по данным разных авторов, в 15–30% случаев может быть получен отрицательный результат [5, 23]. Это наблюдается в тех ситуациях, когда в почке имеется «выключенный» гнойный очаг или имеет место полная обструкция мочеточника, дренирующего пораженную почку («блок» почки). При развитии ренальных и периренальных абсцессов отрицательные результаты микробиологического исследования мочи, выпущенной при естественном мочеиспускании, имеют до 40% пациентов [35].

Бактериурия при наличии клинических или лабораторных симптомов осложненных ИМП считается достоверной при наличии 10^4 КОЕ/мл или более в 1 мл мочи [4, 17, 36]. Для подтверждения диагноза у пациентов с бессимптомным течением заболевания необходимо проводить двукратное исследование мочи с интервалом не менее 24 ч. При выявлении одного и того же микроорганизма в титре более 10^5 КОЕ/мл может быть подтвержден диагноз инфекции [17, 37].

Кандидурией считается выделение *Candida spp.* в титре более 10^3 КОЕ/мл при повторных (не менее двух) микологических исследованиях правильно собранной мочи [32].

Лечение

Основные принципы лечения ИМП на фоне сахарного диабета зависят от тяжести инфекционного поражения и состояния компенсации сахарного диабета. В основе лечения ИМП у данной категории пациентов лежат адекватное назначение антимикробных препаратов и эффективная терапия сахарного диабета и его осложнений. Эмпирическая антибиотикотерапия ИМП требует знаний о частоте встречаемости возможных возбудителей, их резистентности к антимикробным препаратам, степени тяжести поражения МВП и функциональном состоянии почек. В прогностическом значении важную роль играет тяжесть сахарного диабета и его осложнений и сопутствующая патология со стороны мочевыводящей системы (структурные anomalies МВП, мочекаменная болезнь, гиперплазия предстательной железы).

При назначении эмпирической антибиотикотерапии необходимо учитывать следующие факторы.

1. Препараты для терапии ИМП должны обладать высокой активностью против возможных возбудителей и создавать высокую концентрацию, как в моче, так и в паренхиме почек [5–7, 17].

2. Антимикробная терапия ИМП на фоне сахарного диабета должна проводиться более длительно по сравнению с неосложненными ИМП: острый бактериальный цистит – не менее 7 дней, острый пиелонефрит – не менее 14 дней, апостематозный пиелонефрит – в течение 4–6 нед [36, 38].

3. Вследствие вероятности рецидива и развития осложнений ИМП целесообразно проводить бактериологическое исследование мочи как до начала лечения антибиотиками, так и после курса антимикробной терапии [5, 6].

4. При выявлении диабетической нефропатии с нарушением азотовыделительной функции перед назначением антимикробного препарата (АМП), активно выводящегося с мочой, необходимо определить клиренс креатинина и регулярно контролировать его уровень во время лечения. В соответствии с этим параметром проводится коррекция дозы АМП. В случае развития хронической почечной недостаточности (ХПН) противопоказано назначение потенциально нефротоксичных АМП [5, 6].

5. Развитие осложнений ИМП можно заподозрить при отсутствии положительной динамики через 72 ч после начала адекватной антимикробной терапии пиелонефрита [1, 6, 7].

Лечение острого цистита при условии хорошей компенсации сахарного диабета проводят амбулаторно. Препаратами выбора являются пероральные фторхинолоны [17, 36, 38] (табл. 2).

Таблица 2. Выбор антибактериальной терапии при ИМВП у больных с сахарным диабетом [5, 6, 17]

Нозологические формы	Основные возбудители	Препараты выбора*	Альтернативная терапия *
Острый цистит	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	Норфлоксацин 0,4 г внутрь каждые 12 ч Ципрофлоксацин 0,5 г внутрь каждые 12 ч	Амоксицилин/клавуланат 0,625 г внутрь каждые 8 ч
Острый пиелонефрит	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин 0,4 г в/в каждые 12 ч Левифлоксацин 0,5 г в/в каждые 24 ч Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 8 ч	Цефтриаксон 2,0 г в/в каждые 24 ч Цефотаксим 1,0 г в/в каждые 6 ч Цефоперазон/сульбактам 4,0 г в/в каждые 12 ч Ампициллин 2,0 г в/в каждые 6 ч + амикацин 15 мг/кг в/в каждые 24 ч
Апостематозный пиелонефрит	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин 0,4 г в/в каждые 12 ч Левифлоксацин 0,5 г в/в каждые 24 ч Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 8 ч Ампициллин/сульбактам 3,0 г каждые 6 ч	Цефтриаксон 2,0 г в/в каждые 24 ч Цефоперазон/сульбактам 4,0 г в/в каждые 12 ч Цефепим 2,0 г каждые 12 ч Имипенем 0,5 г каждые 6 ч Ампициллин 2,0 г в/в каждые 6 ч + амикацин 15 мг/кг в/в каждые 24 ч
Кортикальный абсцесс	<i>S. aureus</i>	Оксациллин 2,0 г в/в или в/м каждые 4 ч	Цефазолин 2,0 г в/в каждые 8 ч Ванкомицин 15мг/кг в/в каждые 12 ч
Кандидозный цистит	<i>Candida</i> spp.	Флуконазол 0,2 г внутрь в первые 24 ч, далее 0,1 г каждые 24 ч в течение 4 дней	Амфотерицин В 0,3 мг/кг в/в однократно
Эмфизематозный пиелонефрит, пиелит, цистит	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter aerogenes</i>	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 8 ч Имипенем 0,5 г в/в каждые 6 ч Ципрофлоксацин 0,4 г в/в каждые 12 ч Левифлоксацин 0,5 г каждые 24 ч	Цефтриаксон 2,0 г каждые 24 ч в/в Цефоперазон/сульбактам 4,0 г в/в каждые 12 ч Цефепим 2,0 г каждые 12 ч Ампициллин 2,0 г в/в каждые 6 ч + амикацин 15 мг/кг каждые 24 ч

Примечание. * Дозы АМП рассчитаны для пациентов с неизменной функцией почек и печени. При стабилизации состояния пациента рекомендуется по возможности перевод с парентерального (в/в, в/м) введения на пероральный прием препаратов

В связи с опасностью развития тяжелых осложнений и возможностью декомпенсации сахарного диабета, рекомендуется госпитализация пациентов с пиелонефритом [5, 7]. Предпочтительно внутривенное введение АМП в первые дни лечения с дальнейшим переводом на пероральный прием (ступенчатая терапия) [38]. Препаратами выбора для терапии пиелонефрита являются фторхинолоны, ингибиторозащищенные пенициллины. К альтернативным антибиотикам относят цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам), в ряде случаев в комбинации с аминогликозидами II–III поколения, или карбапенемы (см. табл.2).

Необходимо помнить, что в настоящее время при осложненных ИМП резистентность *E. coli* к аминопенициллинам (ампициллин, амоксициллин), ко-тримоксазолу достигает 30–40% [17, 38], в связи с чем не рекомендуется включать данные препараты в схему стартовой терапии.

Лечение апостематозного пиелонефрита проводят в условиях урологического стационара, при необходимости интенсивную антибактериальную терапию парентеральными фторхинолонами, цефалоспоридами III–IV поколения или карбапенемами сочетают с адекватным хирургическим вмешательством.

В случае развития кортикального абсцесса на фоне стафилококковой бактериемии показана терапия оксациллином, цефазолином или ванкомицином [5, 7, 38]. Однако проведение только антибактериальной терапии абсцесса почки часто бывает недостаточным. Если размер абсцесса превышает 3 см в диаметре, по данным УЗИ или КТ почек, проводится его чрескожное или открытое хирургическое дренирование [6].

Литература

1. Хопельман А., Гирлингс С. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете. Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2:40-6.
2. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. Am J Med 2002; 8:113-30.
3. Довлатян А.А. Лечение острого гнойного пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом. Тер архив 1993; 65:35-9.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Осложненные инфекции мочевыводящих путей. Клин антимикроб химиотер 1999; 1:91-4.
5. Patterson J.E., Andriole V.T. Bacterial urinary tract infections in diabetes. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:735-50.
6. Joshi N., Caputo G., Weitekamp M., et al. Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1906-11.

Основным методом лечения эмфизематозного пиелонефрита является нефрэктомия в сочетании с интенсивной антибактериальной терапией (см. табл. 2). Для лечения эмфизематозного пиелита и цистита, в случае отсутствия обструкции МВП, достаточно проведения адекватной антибиотикотерапии [6, 10].

Заключение

Высокая распространенность клинически выраженных ИМП и бессимптомной бактериурии среди пациентов с сахарным диабетом, риск развития рецидивов и осложненных форм инфекционного поражения МВП требуют координированной лечебно-диагностической деятельности специалистов разного профиля: урологов, эндокринологов, микробиологов.

Залогом успешного лечения является своевременная постановка диагноза с оценкой степени тяжести инфекционного поражения, выбор адекватной антибиотикотерапии и достижение компенсации сахарного диабета [6, 7].

Основными мерами профилактики развития и рецидивов ИМП у пациентов с сахарным диабетом являются [2, 7, 23]:

- поддержание оптимальной компенсации сахарного диабета (уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%);
- ограниченное применение мочевых катетеров у данной категории пациентов;
- профилактическое использование антибиотиков при частых рецидивах ИМП (более двух в течение 6 месяцев);
- адекватное и своевременное лечение микрососудистых осложнений сахарного диабета.

7. Ronald A., Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. Int J Antimicrob Agents 2001; 17:287-92.
8. Nicolle L.E., Friesen D., Harding G.K., Roos L.L. Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada during the period from 1989 to 1992: impact of diabetes, pregnancy and aboriginal origin. Clin Infect Dis 1996; 22:1051-6.
9. Cattell W.R. Urinary tract infection and acute renal failure. In: Raine A.E., ed. Advanced renal medicine. Oxford: Oxford University Press, 1992:302-13.
10. Patel N.P., Lavengood R.W., Fernandes M, Ward J.N., Walzak M.P. Gas-forming infections in genitourinary tract. Urology 1992; 39:341-5.
11. Sean T.G., Sheshadri S., Saravu K. Emphysematous pyelonephritis. J Assoc Physicians India 2002; 50:1413-5.
12. Williams D.H., Schaeffer A.J. Current concept in urinary tract infections. Minerva Urol Nephrol 2004; 56:15-31.
13. Griffin M.D., Bergstralhn E.J., Larson T.S. Renal papillary

- necrosis – a sixteen-year clinical experience. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:248-56.
14. Синякова Л.А., Антибактериальная терапия острого пиелонефрита. *Русский медицинский журнал* 2003; 11:1002-6.
 15. Carton J.A., Maradona J.A., Nuno F.J., Fernandez-Alvarez R., Perez-Gonzalez F., Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med* 1992; 1:281-7.
 16. Mackie A.D., Drury P.L. Urinary tract infection in diabetes mellitus. In: Cattell WR, ed. *Infections of the kidney and urinary tract*. Oxford: Oxford, Medical Publications (Oxford University Press), 1996, p. 218-33.
 17. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Zek M., Grabe M. Рекомендации Европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевыводящих путей и инфекциями мужских половых органов. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Под ред. П.С. Козлова и А.В. Дехнича; Смоленск: МАКМАХ 2007:352-566.
 18. Andriole V.T. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes - enemy or innocent visitor? *N Engl J Med* 2002; 347:1617-9.
 19. Harding G.K., Zhanel G.G., Nicolle L.E., Cheang M.; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347:1576-83.
 20. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria in diabetic women. *Diabetes Care* 2000; 23:722-30.
 21. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J., Netten P.M., Hoekstra J.B., Bouter P.K., et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1737-41.
 22. Ooi S.T., Frazee L.A., Gardner W.G. Management of asymptomatic bacteriuria in patient with diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2004; 38:490-3.
 23. Шестакова М.В. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом. *Русский медицинский журнал* 1998; 6:788-90.
 24. Melekos M.D., Naber K.G. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:247-56.
 25. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. *Сахарный диабет* 2001; 3:2-4.
 26. Hampel C., Gillitzer R., Pahernik S., Melchior S., Thuroff J.W. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urologe A* 2003; 42:1556-63.
 27. Korzeniowski O.M. Host defense mechanism in the pathogenesis of UTI and UTI in immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4:101-6.
 28. Bonadio M., Boldrini E., Forotti G., et al. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes: influence of metabolic control. *Clin Infect Dis* 2004; 38:41-5.
 29. Bonadio M., Meini M., Gigli C., Longo B., Vigna A. Urinary tract infection in diabetic patients. *Urol Int* 1999; 63:215-19.
 30. Goswami R., Bal C.S., Tejaswi S., Punjabi G.V., Kapil A., Kochupillai N. Prevalence of urinary tract infection and renal scars in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53:181-6.
 31. Chitnavis V., Magnussen C.R. Perinephric abscess due to a coagulase-negative *Staphylococcus*: case report and review of the literature. *J Urol* 1993; 149:1530-1.
 32. Клишко Н.Н. Кандидурия и кандидоз мочевыводящих путей: врачебная тактика. *Инфекции и антимикробная терапия* 2002; 4:71-6.
 33. Sobel J.D. Management of asymptomatic candiduria. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:285-8.
 34. Nakano H., Oba K., Saito Y., Ouchi M., Yamashita N., Okamura K. Asymptomatic pyuria in diabetic women. *J Nippon Med Sch* 2001; 68:405-10.
 35. Rollino C., Boero R., Ferro M., Anglesio A., Vaudano G.P., Cametti A. Acute pyelonephritis: analysis of 52 cases. *Ren Fail* 2002; 24:601-8.
 36. Norrby S.R. Urinary tract infections. In: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S.R., Whitley R.J., editors. *Antibiotics and chemotherapy*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003:764-71.
 37. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton T.M.; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643-54.
 38. Лоран О.Б., Рафальский В.В. Инфекции мочевыводящих путей. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова; М. Боргес 2002:243-6.