

## Современные подходы к диагностике и лечению неосложненных пиелонефритов у женщин детородного возраста

К.Л.Локшин, Ю.Г.Аляев

НИИ Уронефрологии и репродуктивного  
здоровья человека, ГОУ ВПО Первый  
Московский государственный медицинский  
университет им. И.М.Сеченова

Приводятся данные по классификации инфекций мочевых путей, современные характеристики их возбудителей, рекомендации по диагностике пиелонефрита и схемы его лечения.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, диагностика, терапия, ципрофлоксацин.

## Current approaches to diagnosis and treatment of uncomplicated pyelonephritis in childbearing aged women

K.L. Lokshin, Yu.G. Alyaev

Research Institute of Uro-nephrology and Re-  
productive Human Health, The First Moscow  
Medical University named by I.M.Sechenov

Data regarding classification of urinal tract infections as well as current characteristics of their causative agents, recommendation for diagnosis and algorithms of treatment are presented.

**Key words:** pyelonephritis, diagnosis, treatment, ciprofloxacin.

### Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Эпидемиологические данные свидетельствуют о большой социальной значимости острых неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей. Заболеваемость острым пиелонефритом составляет в среднем 15,7 случая на 100000 населения в год. Хотелось бы также подчеркнуть, что даже неосложненный пиелонефрит в случае неадекватного или несвоевременного лечения является заболеванием с высоким риском развития таких потенциально опасных для здоровья и жизни пациентки состояний, как уросепсис, абсцесс и/или сморщивание почки. Учитывая вышесказанное, знание современных характеристик возбудителей пиелонефрита, подходов к его диагностике и лечению играет большую роль не только для урологов, но и для врачей других специальностей.

### Классификация

В 2010 г. была впервые опубликована (K. Naber et al, Urogenital Infections, International Consultation on Urogenital Infections, 2010) и в ближайшее время вступит в силу новая классификация урогенитальных инфекций. Основные отличия от ныне используемой в первую очередь связаны с более подробной категоризацией осложненных инфекций и уросепсиса.

# ЦИПРОЛЕТ®

ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Регистрационный номер: ПН-01616101



## ИСТРЕБИТЕЛЬ инфекции в опытных руках!



- ▶ **Препарат выбора при острых и хронических инфекциях мочевыводящих путей**
- ▶ **Высокая чувствительность основного возбудителя мочевыводящих путей – 95,7%**
- ▶ **Высокая клиническая эффективность**
- ▶ **Доступен большинству пациентов**

### ЦИПРОЛЕТ® Краткая инструкция по применению

**Фармакологическая группа:** Хинолоны/Фторхинолоны.

**Лекарственная форма:** Ципрофлоксацин в таблетках, покрытых пленочной оболочкой 250 мг и 500 мг, в блистере 10 шт.

**Фармакологическое действие:** Противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV), нарушает синтез ДНК и быструю гибель бактериальной клетки. Биодоступность – 50-85%, объем распределения – 2-3,5 л/кг, связь с белками плазмы – 20-40%. Время достижения пиковой концентрации (Т<sub>Сmax</sub>) при пероральном приеме – 60-90 мин.

**Показания и способ применения:**

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции. Стандартными являются следующие дозы 0,25-0,5 г 2 раза в сутки. Прием внутрь, не разжевывая, запивая жидкостью. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Диагноз	Доза Ципролета	Кратность приема	Продолжительность терапии
Несложные инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит)	250 мг	2 раза в сутки	3 – 7 дней
Осложненные инфекции (обострение хронического цистита, пиелонефрита)	500 мг	2 раза в сутки	7-10 дней
Профилактика рецидивов инфекций МВП1	125 мг	1 раз в сутки	длительно

**Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим препаратам группы хинолонов, беременность, лактация, возраст до 18. Более подробную информацию по препарату ЦИПРОЛЕТ® смотрите в инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство фирмы «Д-р Редди с Лаботорис Лтд» в России: Тел.: (495) 795-39-39, 783-29-01, факс: (495) 795-39-08. www.drreddys.ru, e-mail: inforus@drreddys.com

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

В настоящее же время, наиболее широко используемой является клиническая классификация инфекций мочевых путей, предлагаемая Европейской Ассоциацией Урологов [EAU Guidelines, 2010]:

- острая неосложненная инфекция нижних мочевых путей (цистит);
- **неосложненный пиелонефрит;**
- осложненная ИМП (с пиелонефритом или без);
- уросепсис;
- уретрит;
- мужские генитальные инфекции: простатит, эпидидимит, орхит.

**Неосложненными** считаются инфекции мочевых путей, диагностируемые у больных, не имеющих структурных или функциональных нарушений мочевыводящего тракта и почек, а также без сопутствующих интеркуррентных заболеваний, способных оказывать негативное влияние на исход воспалительного процесса.

Необходимо отметить, что есть категории больных, у которых пиелонефрит априори должен рассматриваться как **осложненный** и, соответственно, к этим пациентам неприменимы те диагностические и лечебные рекомендации, которые будут изложены в этой статье. Так, в соответствии с руководством Европейской Ассоциации Урологов, инфекция мочевыводящих путей считается осложненной при наличии:

- обструкции мочевых путей;
- камней в мочевых путях;
- аномалий мочевых путей;
- пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- госпитальной инфекции;
- вмешательств на мочевых путях в анамнезе;
- катетера или дренажа в мочевых путях;
- трансплантированной почки;
- азотемии;
- сахарного диабета;
- иммуносупрессивного состояния.

Продолжительность симптомов на момент консультации >7 дней и неэффективность адекватной антибиотикотерапии >72 ч также требует отнесения пиелонефрита к разряду осложненных.

### Этиология острого пиелонефрита и характеристики современных возбудителей

В 95% случаев неосложненный пиелонефрит обусловлен **моноинфекцией**, то есть вызывается единственным возбудителем. В подавляющем большинстве случаев возбудителями неосложненной инфекции как верхних, так и нижних мочевых путей являются грамотрицательные энтеробактерии (у 70–80% больных – *Escherichia coli*, реже – *Proteus mirabilis* и *Klebsiella spp.*) и *Staphylococcus saprophyticus* (у 5–10% больных) [1].

Чаще всего острый неосложненный пиелонефрит возникает в результате **восходящего** инфицирования грамотрицательными бактериями кишечной группы, реже – вследствие гематогенного поражения (в этом случае возбудителями обычно являются грамположительные кокки).

Для подбора оптимальной эмпирической терапии **неосложненных (внебольничных) инфекций мочевых путей** чрезвычайно важно знать **современные характеристики их возбудителей** в конкретной местности.

С этой целью в настоящее время в мире регулярно проводятся многоцентровые клинические исследования.

Так, крупнейшее международное исследование ECO-SENS (n=4734, 252 клиники в 16 странах Евро-

пы и в Канаде), закончившееся в 2003 г., позволило выявить следующие закономерности [2]:

- У 77,7% пациенток инфекция мочевых путей была вызвана *Escherichia coli*, у 5,2% – *Proteus mirabilis*, у 2,8% – *Klebsiella spp.*, у 3,9% – другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, у 4,6% – *Staphylococcus saprophyticus* и у 5,8% пациенток – прочими микроорганизмами.
- Отсутствие чувствительности к ампициллину имело место в 29,8% случаев, сульфаметоксазолу – в 29,1% наблюдений и триметоприму – у 14,8% выделенных штаммов микроорганизмов.
- Устойчивость штаммов *E. coli* менее чем у 3% пациентов была отмечена к ципрофлоксацину, ко-амоксиклаву, нитрофурантоину, гентамицину и фосфомицину трометамолу.

В России под руководством проф. А.Страчунского и проф. В.Рафальского были проведены и продолжают проводиться аналогичные исследования – УТИАР I (1998–1999), УТИАР II (2000–2001), УТИАР III (2004–2005) [11]. В результате данных исследований установлено, что на территории РФ:

- Острый цистит в 85,9% наблюдений вызывала *Escherichia coli*, до 6,0% – *Klebsiella spp.*, до 1,8% – *Proteus spp.*, до 1,6% – *Staphylococcus saprophyticus*, в 1,2% – *Pseudomonas aeruginosa* и др.
- Штаммы *Escherichia coli*, устойчивые к ампициллину, встречаются в 22,7–44% случаев, ко-тримоксазолу – 16,2–26,9%, нитроксолину – 6,8–7,9%.
- Устойчивость штаммов *E. coli* менее чем у 3% больных острым циститом была отмечена к норфлоксацину, ципрофлоксацину и нитрофурантоину.

Одно из последних крупных международных исследований, в котором впервые приняла участие Россия – исследование ARESC (n=4264), результаты которого были опубликованы в 2008 г. [6]. В исследовании были получены следующие результаты:

- неосложненная ИМП была моноинфекцией у 96% пациенток;
- в 77% наблюдений выявлена *Escherichia coli*, в 3,5% – *Klebsiella spp.*, в 3% – *Proteus spp.*, в 4% – *Staphylococcus saprophyticus*;

- в Российской группе больных (n=301) штаммы *Escherichia coli*, устойчивые к ампициллину, встречаются в 58% случаев, ко-тримоксазолу – в 30,6%;
- устойчивость штаммов *E. coli* менее чем у 10% больных острым циститом была отмечена к фосфомицину, мециллину и нитрофурантоину.

В этом исследовании впервые было установлено повышение в России резистентности кишечной палочки к ципрофлоксацину до 12,6%.

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что основным возбудителем неосложненных ИМП является кишечная палочка. Также установлено, что в последние годы возросла распространенность уропатогенных штаммов *E.coli*, устойчивых к наиболее широко использовавшимся антибактериальным препаратам, таким как, к примеру, ампициллин, ко-тримоксазол и нитроксолин. При выборе антибиотика для эмпирической терапии необходимо помнить, что в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, назначение препарата нецелесообразно при резистентности к нему в популяции более чем 10–20% штаммов микроорганизмов.

В конечном итоге, выбор антибиотика для эмпирической терапии определяется следующими факторами:

- спектром чувствительности возбудителей;
- эффективностью препарата по данным клинических исследований;
- удобством приема;
- переносимостью антимикробного препарата;
- стоимостью;
- доступностью в отдельно взятой стране.

## Диагностика

Клинически острый пиелонефрит проявляется болью в поясничной области, тошнотой и рвотой, лихорадкой (выше 38°C), болезненностью при пальпации косто-verteбрального угла на стороне поражения (положительный симптом Пастернацкого). При этом также могут быть дизурические явления, характерные для цистита, погрязающий озноб, сме-

### Информация о препарате

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, раствор для инфузий, раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%), раствор для инъекций, таблетки, таблетки п.о., таблетки пролонгированного действия, п.о.

### ЦИПРОЛЕТ (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия)

#### Ципрофлоксацин

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в т.ч. клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (т.к. влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы – только в период деления. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклином и многим др. антибиотикам. К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии, грамположительные бактерии, некоторые внутриклеточные, грамположительные аэробные бактерии. Резистентность к препарату развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой – у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: заболевания дыхательных путей – острый и хронический (в стадии обострения) бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз; инфекции ЛОР-органов – средний отит, гайморит, фронтит, синусит, мастоидит, тонзиллит, фарингит; инфекции почек и мочевыводящих путей – цистит, пиелонефрит; инфекции органов малого таза и половых органов – простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз; инфекции брюшной полости – бактериальные инфекции ЖКТ, желчных путей, перитонит, внутрибрюшинные абсцессы, сальмонеллез, брюшной тиф, кампилобактериоз, иерсиниоз, шигеллез, холера; инфекции кожи и мягких тканей – инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы, флегмона; костей и суставов – остеомиелит, септический артрит; сепсис; инфекции на фоне иммунодефицита (возникающего при лечении иммунодепрессивными ЛС или у больных с нейтропенией); профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

**Разделы:** Фармакокинетика, Способ применения и дозы, Противопоказания, Побочное действие, Лекарственное взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению.

няющийся проливным потом, головные боли (чаще в лобной области), боли в мышцах и суставах.

Обязательными **лабораторными** методами обследования для подтверждения диагноза острого пиелонефрита являются **общий анализ мочи** (с использованием тест-полосок или методом микроскопии осадка) и **посев мочи (!!!)**: диагностический критерий – наличие  $\geq 10^4$  КОЕ уропатогенов в мл. Необходимо подчеркнуть, что культуральное исследование мочи является ключевым и должно проводиться сразу же при возникновении подозрения на пиелонефрит, предпочтительно до назначения эмпирической терапии. Хотя антибиотикотерапия при пиелонефрите и назначается эмпирически, **в случае ее неэффективности исходно выполненный посев мочи позволяет впоследствии без потерь времени назначить адекватный препарат уже с учетом антибиотикограммы.**

Поэтому исследований мочи показан **гематологический анализ крови**, при котором у больных острым пиелонефритом обычно выявляется лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Из неинвазивных методов исследования при подозрении на острый пиелонефрит обязательным является ультразвуковое исследование почек, основная цель которого – исключение осложняющих факторов, в частности, дилатации чашечно-лоханочной системы, конкрементов в мочевых путях или абсцесса почки. Спиральная компьютерная томография (с контрастированием), экскреторная урография и/или изотопное исследование почек (с ДМСА) должны проводиться больным при сохранении симптоматики более 72 ч с момента начала адекватной терапии.

Оптимальная **терапия** острого неосложненного пиелонефрита подразумевает:

- рациональное назначение перорального или парентерального антибиотика;
- использование нестероидных противовоспалительных средств;
- обильное введение в организм жидкостей (*per os* или внутривенно) с поддержанием суточного диуреза  $>2$  л;
- госпитализацию (в случае пиелонефрита тяжелого течения).

Важно отметить, что при выявлении **осложненной инфекции мочевыводящих путей обязательной является эрадикация поддающихся коррекции осложняющих факторов.** Так, в частности, при остром обструктивном пиелонефрите прежде всего необходимо восстановление оттока мочи из пораженной почки путем катетеризации лоханки, установления мочеочечникового стента или пункционной нефростомы.

При неосложненном пиелонефрите (неосложненной инфекции верхних мочевых путей) продолжительность антибиотикотерапии обычно составляет 7–14 дней. При остром неосложненном пиелонефрите **легкой и средней тяжести** рекомендуется терапия *per os* фторхинолонами, имеющими хорошую способность накапливаться в почечной ткани, такими как ципрофлоксацин или левофлоксацин.

Альтернативно, (при распространенности в популяции *E.coli* с  $\beta$ -лактамазой расширенного спектра менее 10%) могут быть использованы пероральные цефалоспорины III поколения цефтибутен или цефиксим.

Амоксициллина клавуланат не рекомендуется для эмпирической терапии пиелонефрита. Его применение целесообразно только при выявлении чувствительного грамположительного микроорганизма.

В популяциях с высокой резистентностью (более 10%) к фторхинолонам и высокой распространен-

ностью (более 10%) кишечной палочки с бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) исходная эмпирическая терапия до получения результатов посева проводится парентеральным аминогликозидом или карбопенемом.

Антибиотикотерапию пероральными препаратами при пиелонефрите легкой и средней тяжести следует проводить по одной из следующих схем:

- ципрофлоксацин – *per os* 500–750 мг 2 раза 7–10 дней;
- левофлоксацин – *per os* по 500 мг 1 раз 7–10 дней или
- цефтибутен *per os* по 400 мг в день 10 дней;
- цефиксим *per os* по 400 мг в день 10 дней
- амоксициллина клавуланат *per os* 500/125 мг 3 раза в течение 14 дней

В случае улучшения состояния пациентки в течение 72 ч с момента начала терапии показано продолжение перорального приема антибактериального препарата с общей продолжительностью курса 1–2 нед. **Контрольный посев мочи целесообразно проводить через 5–10 дней с начала лечения.**

При отсутствии положительной динамики в течение 3 сут обязательна госпитализация и назначение парентеральной терапии с учетом чувствительности возбудителя по данным антибиотикограммы. Этой категории больных также показано дополнительное обследование: посев мочи и крови, УЗИ или компьютерная томография с контрастированием с целью исключения осложняющих факторов. При выявлении обструкции или абсцесса почки в срочном порядке необходимо проведение адекватного дренирования. Общая продолжительность антибиотикотерапии у этих пациентов обычно составляет 2–3 нед.

При неосложненном пиелонефрите **тяжелого течения** (с тошнотой и рвотой), когда пациент не может принимать препараты *per os*, изначально (около 3 дней) терапия проводится парентеральным антибиотиком одной из перечисленных выше групп. Пациентки с подобным течением пиелонефрита обязательно должны быть **госпитализированы** и получать инфузионную терапию.

Схемы назначения парентеральных препаратов при неосложненных пиелонефритах тяжелого течения следующие:

- ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день;
- левофлоксацин 500 мг 1 раз в день;
- цефтриаксон 1–2 г 1 раз в день;
- цефтазидим 1–2 г 3 раза в день;
- цефепим 1–2 г 2 раза в день;
- гентамицин 5 мг/кг/сут;
- амикацин 15 мг/кг/сут;
- эртапенем 1 г 1 раз в день;
- имипенем/циластатин 0,5/0,5 г 3 раза в день;
- меропенем 1 г 3 раза в день.

При улучшения состояния пациентки и нормализации температуры тела в течение 72 ч с момента начала лечения целесообразно продолжение антибиотикотерапии пероральным препаратом с общей продолжительностью курса 1–2 нед. **Контрольный посев мочи проводится через 5–10 дней с начала лечения.**

Как и при остром пиелонефрите легкой и средней тяжести, при отсутствии улучшения состояния больной в течение 3 сут показано назначение парентеральной терапии с учетом профиля чувствительности возбудителя. Также показаны посев мочи и крови, УЗИ или компьютерная томография с контрастированием с целью исключения осложняющих факторов. В случае обструкции верхних мочевых путей или при выявлении абсцесса почки обязательно их дренирование в срочном порядке. Минималь-

ная продолжительность антибиотикотерапии составляет 2–3 нед.

После проведенного курса лечения острого пиелонефрита при полном отсутствии симптомов **контрольный общий и бактериологический анализ мочи** можно не проводить. Однако в случае сохранения у пациентки какой-либо симптоматики выполнение контрольного общего анализа и посева мочи является обязательным.

## **Заключение**

Острый неосложненный пиелонефрит у женщин детородного возраста – весьма распространенное заболевание, представляющее серьезную потенциальную угрозу для здоровья, а иногда и жизни пациенток. Очевидно, что знание принципов диагностики и лечения острых пиелонефритов является обязательным для любого практикующего врача.

В основе оптимальной терапии больных инфекциями мочевых путей лежит определение характера патологического процесса, выявление и эрадикация имеющихся осложняющих факторов и рациональная антибиотикотерапия с учетом современных характеристик возбудителей.

### Рекомендуемая литература

1. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997 Sep; 11 (3): 551–81. Review.
2. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct; 22: Suppl 2: 49–52.
3. Kahlmeter G.; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO. SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan; 51 (1): 69–76.
4. Hooton T.M. et al. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11: 551–581.
5. Naber K.G. *Adv Clin Exp Med.* 1998; 7: 41–6.
6. Naber K.G. et al 2008 *Eur Urol* 54: 1164–1178.
7. Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol.* 1999 ; 57–64.
8. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Lobel B., Jinenez Cruz F., Selvaggi F.P.; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU).EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU).*Eur Urol.* 2001 Nov; 40 (5): 576–88.
9. Naber K.G. et al. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009; 33: 111–119.
10. Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *The Cochrane Library,* 2009; 4.
11. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология.* 2004; 2: 13–17.
12. Stamm W.E., Bergan T. (ed): *Urinary Tract Infections in Young Men.* Urinary Tract Infections. Infectiology. Basel, Karger, 1997; 1: 46–47.
13. EAU Guidelines 2010, [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)