

Ошибки в антибактериальной терапии острого пиелонефрита

Острый пиелонефрит (ОП) – это неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек, при котором в процесс вовлекаются почечная лоханка, чашечки и паренхима почки, причем в первую очередь поражается межуточная ткань [1].

Различают: а) первичный острый пиелонефрит (без нарушения уродинамики). Наиболее частый возбудитель — кишечная палочка, путь распространения инфекции — восходящий. При гематогенном пути инфицирования — стафилококк; б) вторичный острый (обструктивный) пиелонефрит, протекающий на фоне нарушенной уродинамики: препятствия в мочевых путях (камни, сужение мочеточника, опухоли, нефроптоз); сдавления мочеточника извне (опухоли, воспалительные инфильтраты, болезнь Ормонда); функциональные нарушения при заболеваниях или травмах позвоночника. Наиболее частыми возбудителями являются нозокомиальные антибиотико-резистентные: *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* [2], *Serratia* spp. и *Enterococci*, *Enterobacteriaceae* (60—75%) [3—5], уреазо-продуцирующие микроорганизмы, *Providencia*, *Morganella* spp., *Corynebacterium urealyticum*.

Особенности течения неосложненных и осложненных инфекций мочевых путей (ИМП) представлены в *таблице 1*.

Лечение больных ОП всегда должно быть комплексным. Результаты лечения напрямую зависят от двух факторов — своевременного и адекватного восстановления уродинамики и рациональной стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

Больной ОП должен быть госпитализирован в урологическое или хирургическое отделение, где ему может быть оказана своевременная и адекватная помощь.

Обсуждая вопросы антибактериальной терапии ОП, необходимо рассмотреть вопросы резистентности основных возбудителей. Исследования, посвященные изучению резистентности уропатогенов, проведенные Северо-Американским альянсом по изучению инфекций мочевых путей в 2003—2004 гг., выявили следующие особенности: резистентность к ампициллину достигала 38, к триметоприму/сульфаметоксазолу — 21, к нитрофурантоину — 1, к ципро-

флоксацину — 6% соответственно [6]. В последнем международном исследовании ARESC, проведенном с 2004 по 2006 гг. с участием 9 стран Европы и Бразилии, было выделено 3018 уропатогенов, из них 2315 (76,7%) — кишечная палочка, 322 (10,7%) — другие грамотрицательные микроорганизмы, 406 (13,5%) — грамположительные бактерии. Чувствительность *E. coli* была наименьшей к ампициллину (среднее значение составило 41,1%; варьировалось от 32,6 до 60,8%), ко-тримоксазолу (70,5%; от 54,5 до 87,7%), цефуроксиму (81,0%; от 74,5 до 91,3%). Чувствительность к ципрофлоксацину оставалась достаточно высокой — 91,3%, однако эти показатели в Испании и Италии были значительно ниже (88,1 и 87,0%, соответственно). Наибольшая чувствительность была выявлена к следующим препаратам: фосфомицину, мециллину и нитрофурантоину (98,1%, 95,8 и 95,2%, соответственно) [7].

Возрастающая антибиотикорезистентность и развитие бактериальных биопленок являются основными проблемами в лечении инфекций мочевых путей. Бактериальная биопленка — это пленка, состоящая из микроорганизмов, в которой содержится большое количество органических полимеров микробного происхождения, связанных с клетками микроорганизмов, матриксом и другими органическими и неорганическими материалами. Бактериальные биопленки могут развиваться как на слизистых оболочках мочевого тракта, так и на инертных поверхностях дренажей, вызывая различные латентно текущие хронические инфекции. Сходные биопленки формируются на поврежденных поверхностях слизистых оболочек при эндоскопических манипуляциях, на некротических поверхностях при опухолевом поражении тканей или их воспалении. Формирование биопленок приводит к росту

■ Возрастающая антибиотикорезистентность и развитие бактериальных биопленок являются основными проблемами в лечении инфекций мочевых путей.

Таблица 1. Особенности течения неосложненных и осложненных ИМП

Особенности	Неосложненные ИМП	Осложненные ИМП
Демографические	Молодые небеременные женщины	Мужчины и женщины, чаще пожилого возраста
Состояние мочевых путей	Анатомические и функциональные аномалии отсутствуют	Анатомические (стриктуры), функциональные (рефлюкс мочи) аномалии
Инвазивные урологические процедуры	Нет	Часто возникают после цистоскопии, катетеризации мочеточников и др.
Сопутствующие заболевания	Как правило отсутствуют	Мочекаменная болезнь, гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет и др.
Репродуктивный статус	Пациентки, живущие активной половой жизнью	Беременные, женщины в постменопаузальном периоде
Основные возбудители	Преимущественно один возбудитель: E.coli — 70—95%. S. saprophyticus — 5 — в 20%	Может быть микст-инфекция: E.coli, Proteus spp., C.albicans, S.agalatie, Klebsiella spp.
Антибиотикорезистентность	Зависит от региона: в России — высокая резистентность к ко-тримоксазолу, ампициллину, низкая — к фторхинолонам	Зависит от региона и ЛПУ (нозокомиальная инфекция). Часто встречаются полирезистентные штаммы
Лечение	Амбулаторно	Как правило в стационаре

бактериальной клетки в биопленках, резистентных не только к антибактериальной терапии, но и к местным факторам защиты [8, 9]. Кроме того, эпидемиологические исследования доказали, что генетическая информация по антибиотикорезистентности может передаваться от штамма к штамму в пределах мономикробных и полимикробных биофильмов, что значительно усложняет лечение нозокомиальных инфекций.

Таким образом, ошибкой в антибактериальной терапии ОП является назначение препаратов с вы-

сокой локальной резистентностью, а также применение препаратов, обладающих слабой активностью в отношении возможных нозокомиальных возбудителей инфекций верхних мочевых путей и инфекций биопленок.

Как было сказано выше, основная роль в лечении пиелонефрита принадлежит применению антибак-

териальных препаратов. За последнее десятилетие появление на рынке фторхинолонов нового поколения, пероральных и парентеральных цефалоспоринов, карбапенемов стало одним из ключевых моментов в антибактериальной политике инфекций мочевых путей. При пиелонефрите в первую очередь поражается межпочечная ткань, следовательно,

необходимо создать высокую концентрацию антибиотика в ткани почки [10, 11]. В начале лечения антибактериальная терапия всегда бывает эмпирической, поэтому необходимо правильно подобрать антибиотик или рациональную комбинацию препаратов, дозу и способ введения. Для проведения адекватной антибактериальной терапии важно подобрать такой антибиотик, который, с одной стороны, будет действовать на «проблемные» микроорганизмы, а с другой — накапливаться в почках в необходимой концентрации. Поэтому ошибкой является назначение при ОП таких препаратов, как нитрофурантоин, нефторированные хинолоны, тетрациклины и макролиды, концентрация которых в крови и тканях почки ниже значений МПК основных возбудителей заболевания.

Высокоэффективной и экономически выгодной является ступенчатая антибактериальная терапия. В качестве эмпирической терапии Guidelines EAU 2008 г. рекомендуют использование фторхинолонов (левофлоксацина, ципрофлоксацина) с преимущественно ренальным путем выведения и цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтриаксона, цефоперазона, цефоперазона/сульбактама). К альтернативным препаратам относятся аминопенициллин/ингибиторы бета-лактамаз в сочетании с аминогликозидами. Парентеральное введение антибиотиков следует продолжать до исчезновения лихорадки, затем осуществлять переход на пероральные формы. Общая продолжительность терапии должна составлять не менее 14 дней и опреде-

■ **Для проведения адекватной антибактериальной терапии важно выбрать антибиотик, с одной стороны, действующий на «проблемные» микроорганизмы, с другой — накапливающийся в почках в необходимой концентрации.**

ляться клинико-лабораторной картиной [12]. Таким образом, ошибкой является назначение препаратов с природной устойчивостью к возбудителям ОП с неадекватной дозировкой и кратностью введения.

Фторхинолоны — это препараты широкого спектра действия, активные в отношении основных возбудителей пиелонефрита и цистита (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp*, *Enterobacter* и др.), а также против ряда внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), в т.ч. и *Gardnerella vaginalis*. Препараты этой группы выводятся с мочой в неизменном виде (80%), а также накапливаются в ткани почек. Препараты фторхинолонового ряда ципрофлоксацин (ципринол), левофлоксацин являются предпочтительными у пациенток с такими факторами риска, как наличие (в анамнезе или на момент лечения) инфекций, передающихся половым путем, сопутствующие гинекологические заболевания; раннее начало половой жизни; частая смена половых партнеров; наличие выделений из половых путей; а также анамнестически восходящий путь инфицирования верхних мочевых путей. В связи с широкой распространенностью микст-инфицирования урогенитального тракта хламидиями, микоплазмами и уреоплазмами возникла необходимость проводить антибактериальную терапию, в равной степени эффективную в отношении внутриклеточных микроорганизмов. Это препараты группы макролидов (вильпрафен, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин и др.), которые, по мнению ряда исследователей, должны использоваться в качестве терапии первой линии уреоплазменной инфекции [13]. Пациенткам, у которых выявлены атипичные возбудители (*U. urealyticum*, *M. hominis*, *Ch.l trachomatis*, *M. genitalium*), в амбулаторных условиях необходимо назначать антибактериальные препараты с учетом чувствительности возбудителя к антибиотикам.

При отсутствии вышеуказанных факторов риска возможно применение цефалоспоринов III генерации. Применение аминопенициллинов, в т.ч. защищенных, цефалоспоринов I генерации, гентамицина, как в монотерапии, так и в комбинации (ампициллин + гентамицин, цефалоспорины I генерации + гентамицин), в качестве стартовой эмпирической терапии нецелесообразно из-за высокой резистентности основных возбудителей, высокой частоты микст-инфекции с ИППП. Исключение составляют защищенные пенициллины (амоксиклав/клавуланат) для лечения ОП беременных. У данной категории больных в большинстве случаев препарат эффективен, кроме того у него доказано отсутствие тератогенных свойств.

Таким образом, у больных острым необструктивным пиелонефритом, развившимся на фоне уроге-

нитальных инфекций, антибактериальная терапия должна проводиться препаратами фторхинолонового ряда, а на этапе долечивания в схему лечения необходимо включать макролиды (вильпрафен, кларитромицин, азитромицин) и/или тетрациклины (доксикалин) [14].

Если пациентам ранее проводились какие-либо инвазивные урологические операции или манипуляции, в т.ч. и эндоскопические, то у этой категории больных высока вероятность наличия госпитальных штаммов возбудителей (*Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и др.) с возможным формированием биопленок. В таких случаях препаратами выбора должны быть цефалоспорины III генерации с антисинегнойной активностью, цефалоспорины IV поколения или карбапенемы. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2008 г. по антибактериальной терапии инфекций мочевых путей были перечислены следующие препараты [12]:

- для проведения «стартовой» терапии: фторхинолоны; защищенные аминопенициллины; цефалоспорины 2, 3 генерации; аминогликозиды;
- при тяжелом течении инфекции, в т.ч. при отсутствии эффекта от проведения эмпирической терапии: фторхинолоны (если не применялись ранее); уреидопенициллины с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины 3 генерации; комбинации препаратов: аминогликозиды + защищенные бета-лактамы; аминогликозиды+ фторхинолоны.

При наличии осложненных инфекций мочевых путей не рекомендуются к использованию следующие препараты: аминопенициллины; триметоприм-сульфаметоксазол; фосфомицина-триметамол.

Как было сказано выше, другой причиной неэффективности антибактериальной терапии ОП у данной категории больных является формирование биопленок. Ингибирующие концентрации антибактериальных препаратов, выявленные в лабораториях, оказались неэффективными в отношении бактерий, находящихся в биопленках, несмотря на то что клетки, извлеченные из пленки, под воздействием этих же ингибирующих концентраций антибиотика подвергаются эрадикации [15]. Антибактериальные препараты воздействуют на планктонные клетки, которые вызывают остроту процесса, тогда как на возбудителей в биопленках антибиотика не действуют. В настоящее время предложены различные методики, направленные на эрадикацию возбудителей в биопленках *in vitro* и *in vivo* [16–18], представляется целесообразной комбинация фтор-

■ Ошибкой является назначение при ОП таких препаратов, как нитрофурантоин, нефторированные хинолоны, тетрациклины и макролиды, концентрация которых в крови и тканях почки ниже значений МПК основных возбудителей заболевания.

хинолонов и макролидов или фторхинолонов и фосфомицина.

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. Повторное назначение антибиотиков одной группы ведет к возникновению резистентных штаммов. Кроме того, длительное применение антибактериальных препаратов приводит к нарушению влагалищной микрофлоры и флоры кишечника с развитием тяжелых дисбиозов влагалища и кишечника.

Перечислим основные принципы рациональной антибактериальной терапии инфекций мочевых путей:

- наличие показаний для назначений антибактериальных средств;
- установление причин, препятствующих проведению эффективной антибактериальной терапии;

Общая продолжительность терапии должна составлять не менее 14 дней и определяться клинико-лабораторной картиной.

- идентификация микроорганизмов, вызвавших инфекционное заболевание и определение чувствительности микробов к препаратам;

- выбор оптимальных схем лечения с учетом локализации инфекционного процесса (эмпирическая терапия) или вида патогенного микроорганизма (целенаправленная терапия);
- выбор антибактериального средства с учетом особенностей заболевания больного и

клинической фармакологии препаратов;

- рациональная комбинация антибактериальных средств;
- определение оптимального способа введения лекарственного препарата;
- осуществление адекватного контроля в процессе лечения;
- своевременное начало и определение оптимальной продолжительности антибактериальной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. //ПМЖ. — 1997. — №24. — С. 1579—19.
2. Dobardzic A.M., Dobardzic R. Epidemiological features of complicated UTI in a district hospital of Kuwait. //Eur J Epidemiol. — 1997; 13(4): 465—470. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9258554&query_hl=72&itool=pubmed_docsum).
3. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-daily feroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. //J Urol. — 1997; 158(4): 1494—1499. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9302150&query_hl=65&itool=pubmed_docsum).
4. Nicolle L.E. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. //Drugs. — 1997; 53(4):583—592. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9098661&query_hl=68&itool=pubmed_docsum).
5. Cox C.E., Holloway W.J., Geckler R.W. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. //Clin Infect Dis. — 1995; 21(1): 86—92. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7578765&query_hl=70&itool=pubmed_docsum).
6. Zhanel G.G., Hisanga T.L., Laing N.M., et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). //Int J Antimicrob Agents. — 2005; 26(5): 380—8.
7. Naber K.G., Schito G.C., Gualco L. (on behalf of the ARESC working group). An international survey on etiology and susceptibility of uropathogens isolated from women with uncomplicated UTI: the ARESC study. //In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). — Chicago, IL, 2007.
8. Costerton J.W. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: hypothesis. //Rev. Infect. Dis. 1984; 6 (S-3): S608.
9. Kumon H. Pathogenesis and management of bacterial biofilms in the urinary tract. //J. Infect. Chemother. — 1996; 2: 18.
10. Синякова Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита. //ПМЖ. — 2002. — Т.11. — №18. — С.1002—1005.
11. Яковлев С.В., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. — М: «Литтерра» — 2003. — Т.11. — С. 271—290.
12. Uncomplicated UTIS in adults. /E.A.U.Guidlines on urinary tract and male genital tract infections, 2008.
13. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Моксифлоксацин — новый антимикробный препарат из группы фторхинолонов. — М., 2001.
14. Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин. Дисс... канд. мед. наук, 2005.
15. Nickel J.C., Ruseska I., Wright J.B., Costerton J.W.: Tobramycin resistance of Pseudomonas aeruginosa cells growing as a biofilm on urinary catheter material. Antimicrob. //Agents Chemother. — 1985; 27: 619.
16. Anwar H., Costerton J.W.: Enhanced activity of combination of tobramycin and piperacillin for eradication of sessile biofilm cells of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob. //Agents Chemother. — 1990; 34:1666.
17. Kobayashi H.: Airway biofilm disease: clinical manifestations and therapeutic possibilities using macrolides. //J. Infect. Chemother. — 1995; 1:1.
18. Kumon H., Ono N., Iida M., Nickel J.C.: Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against Pseudomonas aeruginosa growing in a biofilm. Antimicrob. //Agents Chemother. — 1995; 39: 1038.