

СТАРТОВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

ДО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Острый пиелонефрит принадлежит к числу распространенных воспалительных заболеваний в онкоурологическом стационаре. Кишечная палочка продолжает оставаться ведущим возбудителем инфекций мочевых путей. Обструктивные уропатии (в т. ч. опухоли мочевого пузыря), инородные тела, пузырно-мочеточниковый рефлюкс способствуют восходящему развитию инфекции мочевых путей. Выбор антимикробного препарата в большинстве случаев проводится эмпирически, на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной резистентности. При осложненном пиелонефрите длительность антимикробной терапии должна составлять 7–14 (иногда до 21) сут. Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии осложненного пиелонефрита являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин), тикарциллин/клавуланат, цефалоспорины 3-го поколения, аминогликозиды, эртапенем.

Ключевые слова: пиелонефрит, рак мочевого пузыря, кишечная палочка, инфекции мочевых путей, антимикробная терапия, фторхинолоны, цефалоспорины, эртапенем.

A.D. KAPRIN, MD, Prof., A.A. KOSTIN, MD, Prof., N.V. VOROBIEV, PhD in medicine, S.V. POPOV, PhD in medicine
National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

STARTING ANTIMICROBIAL PYELONEPHRITIS THERAPY BEFORE SURGICAL THERAPY OF THE URINARY BLADDER THERAPY

Acute pyelonephritis belongs to the wide-spread inflammatory diseases in the oncurological inpatient clinic. *Escherichia coli* continues to be the leading causal agent of urinary tract infections. Obstructive uropathies (including urinary bladder tumours), foreign bodies, vesico-ureteral reflux contribute to ascending development of the urinary tract infection. The choice of the antimicrobial drug in the majority of cases is done speculatively, on the basis of data about domineering causative agents and their regional resistance. In case of complicated pyelonephritis the duration of the antimicrobial therapy must be 7-14 (sometimes up to 21) days. The drugs of choice for the starting empirical therapy of the complicated pyelonephritis are fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin), ticarcillin/clavulanate, third generation cephalosporins, aminoglycosides, ertapenem.

Keywords: pyelonephritis, urinary bladder cancer, *Escherichia coli*, urinary tract infections, antimicrobial therapy, fluoroquinolones, cephalosporins, ertapenem.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевых путей (ИМП) широко распространены в госпитальной клинической практике. Ежегодно в мире регистрируют около 150 млн случаев ИМП. Известно, что заболеваемость острым пиелонефритом составляет в среднем 15,7 случая на 100 тыс. населения в год [1]. По состоянию мочевых путей и наличию сопутствующих заболеваний инфекции подразделяют на неосложненные и осложненные. Осложненные ИМП развиваются на фоне структурных аномалий мочеполовых органов, а также сопутствующих заболеваний, снижающих защитные силы организма и увеличивающих риск восходящей инфекции или неэффективности лечения. К осложненным относят и внутрибольничные ИМП. Факторами осложненных ИМП являются: наличие постоянного катетера, стента, других мочевых дренажей, инородных тел, периодическая катетеризация мочевого пузыря, более 100 мл остаточной мочи в мочевом пузыре, обструктивная уропатия (инфравезикальная обструкция, в т. ч. нейрогенный мочевой пузырь, камни и опухоли мочевого пузыря), пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие функциональные аномалии, реконструктивные операции на мочевых путях с использованием

сегментов кишечника, химическое или радиационное поражение уротелия, пери- или послеоперационные ИМП, почечная недостаточность, трансплантация почки, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния [2].

В настоящее время мочевой пузырь принадлежит к числу ведущих (2,6%) локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости мужчин и женщин России [3]. Опухоли мочевого пузыря локализуются в различных отделах этого органа, но чаще в области треугольника Льюто и прилегающих к нему зонах, нередко обуславливая нарушение пассажа мочи, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и развитие осложненного пиелонефрита – до и после лечения онкологического заболевания. Проблема ИМП при раке мочевого пузыря (РМП) является весьма актуальной также в связи с высокой частотой катетеризации и инструментальных вмешательств у данной категории больных.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Наиболее распространенными возбудителями осложненного пиелонефрита являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее часто –

штаммы *Escherichia coli*. Других представителей семейства Enterobacteriaceae (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и проч.), а также стафилококки обнаруживают в оставшихся случаях. Спектр возбудителей данных инфекций определяется географическим регионом, а также зависит от профиля отделения, даже в пределах одного лечебного учреждения. По данным 4 крупномасштабных исследований бактериальных возбудителей нозокомиальных ИМП (SENTRY, 1998 г.; ESGNI-003, 2000 г.; PEP, 2003 г. и исследования структуры госпитальных ИМП г. Штраубинга, 2001 г.), в 70–80% этиологическими агентами этих инфекций оказались такие грамотрицательные микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* Грамположительные бактерии вызывали осложненные ИМП в 15–30% случаев и были представлены энтерококками и стафилококками [4].

При оценке результатов многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей ИМП «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), проанализировавшего суммарно 987 штаммов уропатогенов из 20 городов России, Беларуси и Казахстана, оказалось, что на долю *Escherichia coli* в этиологической структуре осложненных ИМП приходится 62,05% случаев

Установка уретрального катетера уменьшает защитный гликозаминогликановый слой уротелия, открывает «входные ворота инфекции» и способствует формированию персистенции инфекции в виде биопленки. При длительном дренировании (более 28 дней) мочевых путей полимикробную бактериурию выявляют практически во всех случаях. При длительном дренировании мочевого пузыря из мочи больных часто выделяют такие микроорганизмы, как: *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Providencia stuartii*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* Региональные данные о доминирующих возбудителях ИМП и их антибиотикорезистентности представляют особый интерес и должны учитываться при выборе антимикробного препарата для терапии осложненного пиелонефрита. Так, при оценке результатов многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей ИМП «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), проанализировавшего суммарно 987 штаммов уропатогенов из 20 городов России, Беларуси и Казахстана, оказалось, что на долю *Escherichia coli* в этиологической структуре осложненных ИМП приходится 62,05% случаев [2]. Этиологическую структуру таких ИМП, по данным исследования «ДАРМИС», демонстрирует таблица 1.

В настоящее время общепризнано, что основным источником ИМП является микрофлора, колонизирующая периуретральную область. Наиболее вирулентными микроорганизмами, из колонизирующих периуретральную область, являются *Escherichia coli*. К факторам вирулентности, повреждающим эпителий мочевых путей, у уропатогенных штаммов *Escherichia coli* относят: цитоток-

сический некротизирующий фактор 1, гемолизин и аэробактин. У штаммов *Escherichia coli*, выделяемых при циститах, наблюдается выраженная взаимосвязь между продукцией факторов, опосредующих адгезию (первый этап инфекционного процесса) и вызывающих повреждение эпителия мочевых путей. Феномен ассоциации продукции факторов адгезии и повреждения эпителия объясняется тем, что кодирующие их гены локализованы на плазмидах. Штаммы *Escherichia coli*, продуцирующие наибольшее количество факторов вирулентности и пролиферирующие в моче, обладают потенциальной способностью к восходящему распространению по мочевым путям. Обструктивные уropатии, инородные тела, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие факторы способствуют восходящему развитию ИМП [5]. Опухоли мочевого пузыря, при поражении шейки мочевого пузыря или устьев мочеточников, могут нарушать пассаж мочи, приводить к развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса и клинической картине пиелонефрита. Увеличение частоты пиелонефрита по мере прогрессирования опухоли связано как с вовлечением в процесс шейки мочевого пузыря и устьев мочеточников, так и с увеличением объема опухоли и площади поражения мочепузырной стенки, а также с ослаблением активности иммунной системы. Микробиологические аспекты патогенеза ИМП, описанные для *Escherichia coli*, в полной мере справедливы и для других представителей семейства Enterobacteriaceae, прежде всего для *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*

Диагностику осложненного пиелонефрита у больных раком мочевого пузыря проводят на основании оценки клинических симптомов, физикального обследования и анализа лабораторных данных, лучевых методов исследования. Клиническая картина острого пиелонефрита характеризуется сочетанием общих и местных признаков болезни. К общим относят высокую температуру тела, озноб, тошноту, рвоту, мышечные и суставные боли, а к местным – боли в поясничной области, мышечное напря-

Таблица 1. Этиологическая структура осложненных ИМП по данным исследования «ДАРМИС» (n = 614) [2]

Возбудитель	%
<i>Escherichia coli</i>	62,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,10
<i>Proteus mirabilis</i>	5,21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,72
<i>Enterococcus spp.</i>	4,39
<i>Staphylococcus spp.</i>	4,39
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,61
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,98
<i>Candida spp.</i>	0,88
<i>Morganella morganii</i>	0,81
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,65

жение со стороны поясницы и подреберья. При этом возможны учащенное и болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию.

Большое значение в диагностике острого пиелонефрита принадлежит лабораторным методам исследования. При анализе крови у больных острым пиелонефритом выявляют лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения палочкоядерных форм. Ведущее место в лабораторной диагностике пиелонефрита принадлежит клиническому анализу мочи – исследованию с помощью простого гемацитометра нецентрифугированной средней порции мочи, собранной после туалета наружных половых органов и доставленной в лабораторию в течение 1 ч. Диагностическое значение имеет обнаружение повышенного количества (более 10) лейкоцитов в моче, что дает основание предполагать наличие воспалительного процесса в мочевых путях. Необходимо также бактериологическое исследование средней порции мочи с идентификацией возбудителя инфекции и определение его чувствительности к различным антимикробным препаратам. Микробиологическими критериями диагностики осложненного пиелонефрита является 10 000 и более, 100 000 и более КОЕ/мл в средней порции мочи у мужчин и женщин соответственно или 10 000 КОЕ/мл и более в моче, полученной при катетеризации мочевого пузыря у женщин.

Неотъемлемой частью комплекса мероприятий по диагностике острого пиелонефрита является ультразвуковое исследование почек. Эхографическими признаками острого пиелонефрита являются увеличение размеров почки и снижение эхогенности паренхимы в результате отека. При остром пиелонефрите возникает ореол разряжения вокруг пораженной почки, обусловленный отеком околопочечной клетчатки. При подозрении на острый пиелонефрит следует особо подчеркнуть необходимость определения нарушения пассажа мочи при помощи экскреторной урографии или компьютерной томографии с контрастированием.

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Основными принципами лечения пиелонефрита у больных раком мочевого пузыря являются: своевременное восстановление уродинамики, стартовая эмпирическая антимикробная терапия, устранение (при возможности) осложняющих факторов (катетеров, дренажей, камней и т. д.). Выбор антимикробного препарата в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной и локальной резистентности. При выборе препарата предпочтительным является парентеральный путь введения, также необходимо учитывать возможный риск развития нежелательных реакций. Критериями выбора антимикробного препарата являются: спектр антимикробной активности в отношении возбудителей, фармакокинетика антимикробного препарата, позволяющая обеспечить его высокие концентрации в моче и в почечной ткани при приеме 1–2 р/сут, высокий профиль безопасности, приемлемая стоимость.

Длительность антимикробной терапии данной категории больных должна составлять 7–14 (иногда до 21) суток. Эмпирическая терапия должна быть переоценена после получения результатов бактериологического исследования мочи. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, опубликованным в 2015 г., препаратами выбора для лечения осложненного пиелонефрита являются цiproфлоксацин и левофлоксацин, офлоксацин, тикарциллин/клавуланат, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, эртапенем, амикацин, гентамицин [2]. При осложненном пиелонефрите цiproфлоксацин назначают по 400 мг дважды в сутки, а левофлоксацин по 500 мг 1 раз в день в течение 7–14 сут. внутривенно.

При неэффективности стартовой эмпирической терапии следует назначать имипенем/циластатин, меропенем, левофлоксацин (если данный препарат не назначался при инициальной терапии), пиперацillin/тазобактам или аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, тобрамицин). Антимикробные препараты для лечения осложненного пиелонефрита, а также способы их применения приведены в *таблице 2*.

Таблица 2. Антимикробная терапия осложненного пиелонефрита (Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», 2015)

Стартовая эмпирическая терапия	Препараты при неэффективности стартовой эмпирической терапии
Внутривенное введение: левофлоксацин 500 мг 1 р/сут <i>или</i> цiproфлоксацин 400 мг 2 р/сут <i>или</i> офлоксацин 400 мг 2 р/сут, <i>или</i> тикарциллин/клавуланат 3,1 г 4 р/сут, <i>или</i> цефотаксим 1–2 г 2–3 р/сут, <i>или</i> цефтазидим 1–2 г 3 р/сут, <i>или</i> цефтриаксон 2 г 1 р/сут, <i>или</i> эртапенем 1 г 1 р/сут 7–14 дней. В сочетании или без амикацина 15 мг/кг массы тела 1 р/сут <i>или</i> гентамицин 240 мг 1 р/сут 7 дней	Внутривенное введение: Имипенем/циластатин 500 мг 4 р/сут <i>или</i> меропенем 0,5 г 3 р/сут 10–14 дней, <i>или</i> левофлоксацин 500 мг 1 р/сут 7–14 дней или 750 мг 1 р/сут 5 дней, <i>или</i> пиперацillin/тазобактам 4,5 мг 3 р/сут 7–14 дней, <i>или</i> гентамицин 5 мг/кг массы тела 1 р/сут, <i>или</i> нетилмицин 4–6 мг/кг массы тела 1 р/сут, <i>или</i> тобрамицин 3 мг/кг массы тела 1 р/сут 7 дней

Больным раком мочевого пузыря с острым пиелонефритом всегда показана экстренная госпитализация в урологический стационар, восстановление пассажа мочи, парентеральная антимикробная терапия с последующим переводом на пероральные препараты, а также дезинтоксикационная терапия.

Следует отметить, что в настоящее время регистрируют увеличение уровня резистентности основных возбудителей осложненного пиелонефрита к ряду антимикробных препаратов: фторхинолонам, амоксициллин/клавуланату. По результатам исследования «ДАРМИС» к ципрофлоксацину оказались чувствительны 80,8% штаммов кишечной палочки, а к левофлоксацину – 81,1% при осложненной ИМП. Тем не менее в России фторхинолоны все же сохраняют чувствительность ряда уропатогенов и до сих пор являются часто назначаемыми препаратами при терапии осложненных ИМП. С момента появления на мировом рынке эти препараты довольно быстро стали особо актуальными антимикробными препаратами для терапии ИМП. Механизм антибактериального действия фторхинолонов заключается в ингибировании ферментов, ответственных за изменения пространственной конфигурации бактериальной ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. ДНК-гираза осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК, а топоизомераза IV – разделение дочерних хромосом в процессе репликации. Ключевым моментом в действии фторхинолонов является образование трехкомпонентного комплекса (бактериальная ДНК – фермент – фторхинолон). Указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК. Благодаря тому, что топоизомеразы обладают расщепляющей активностью, происходит разрушение молекулы ДНК [6]. После внутривенного введения фторхинолонов в моче и ткани почки создаются концентрации препаратов, значительно превышающие величины МПК в отношении большинства бактериальных возбудителей ИМП. За счет этого обеспечивается эрадикация уропатогенов. При этом клиническая эффективность терапии фторхинолонами в большинстве случаев коррелирует с эрадикацией возбудителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным лечебным мероприятием при пиелонефрите у больных раком мочевого пузыря является адекват-

ное восстановление пассажа мочи. В условиях нарастающей резистентности уропатогенов к ряду антимикробных препаратов, основными требованиями к антибактериальному средству для проведения эффективной стартовой эмпирической терапии пиелонефрита у больных до оперативного лечения рака мочевого пузыря являются: активность как в отношении грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, преимущественно почечный путь элиминации с созданием высоких концентраций в моче и почечной ткани, пролонгированная фармакокинетика, удобный режим дозирования и хорошая переносимость. Внедрение в клиническую практику дифференцированного подхода к выбору диагностической и лечебной тактики больных столь сложной категории позволит повысить качество их жизни.

Клинический случай

Больной Н., 67 лет, заболел 1 мес. назад, когда стал отмечать учащенное и болезненное мочеиспускание, периодическую примесь крови в моче. За неделю до поступления возникли боли в поясничной области, отмечено повышение температуры тела до 39 °С. При поступлении состояние больного тяжелое, черты лица заострены, область почек болезненная при пальпации. Симптом «поколачивания» положительный с двух сторон. В общем анализе крови – анемия, повышение СОЭ. В общем анализе мочи – лейкоцитурия. При УЗИ, КТ почек с контрастированием, МРТ таза отмечены 2 образования мочевого пузыря в области устьев мочеточников, умеренная двусторонняя пиелозктазия, признаков гнойно-деструктивного процесса в почках нет. Больному назначена парентеральная терапия левофлоксацином 500 мг/сут в течение 10 дней с эффектом, атака пиелонефрита купирована, несмотря на неудачную попытку установки внутренних мочеточниковых стентов. Впоследствии этот больной, с отягощенным соматическим анамнезом, перенес обширную резекцию мочевого пузыря и адъювантную химиотерапию. Через 3 года наблюдения – рецидива опухоли нет.



ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая урология. Под ред. Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. М.: ИД «Медфорум», 2012. 352 с. / Practical Urology. Ed. By Glybochko P.V., Alyaeva Y.G., M.: Publishing House Medforum, 2012. 352 p.
2. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Аполихина О.И., Пушкар Д.Ю., Козлова Р.С., Камалова А.А., Перепановой Т.С. М., 2015. 72 с. / Antimicrobial therapy and prevention of infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs. Federal Clinical Recommendations. Ed. By Alyaev Y.G., Apolikhin O.I., Pushkar D.Y., Kozlov R.S., Kamalov A.A., Perepanova T.S. M., 2015, 72 p.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2016. 250 с. / Malignant legions in Russia in 2014 (morbidity and death rate). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M: Hertsen Moscow Scientific and Research Oncology Institute. 2016. 250 p.
4. Набер К. Г., Бишоп М. С., Бьерклунд-Йохансен Т. Е., Ботто Х., Сек М., Грабэ М., Лобел Б., Палоу Дж., Тенке П. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. Смоленск, 2008. 224 с. / Naber K.G., Bishop M.S., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Sek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Recommendations on management of patients with infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs. Smolensk, 2008. 224 p.
5. Сидоренко С.В. Микробиологическая характеристика инфекций мочевыводящих путей. Материалы международного симпозиума: «Инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике» 16 февраля 1999 г. М., 1999. С. 9-14. / Sidorenko S.V. Microbiological characteristics of infections of urinary tracts. Materials of international symposium: Urinary Tract Infections in Outpatient Practice, February 16, 1999, M., 1999. P. 9-14.
6. Naber KG, Morrissey I, Ambler JE. Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones. Science Press Ltd, 2000.