



## СТРАТЕГИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЁННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА С ПОЗИЦИИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В.

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)  
249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

### Ключевые слова:

пиелонефрит, кишечная палочка, инфекции мочевых путей, антимикробная терапия, фторхинолоны, цефалоспорины, карбапенемы

### Keywords:

pyelonephritis, *Escherichia coli*, urinary tract infection, antimicrobial therapy, fluoroquinolones, cephalosporins, carbapenems

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-59-63



### Для корреспонденции:

Попов Сергей Витальевич,  
к.м.н., руководитель отдела анализа  
деятельности и перспективных программ  
развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России  
Адрес: 125284, Российская Федерация,  
Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.3  
E-mail: servit77@yandex.ru  
Статья поступила 08.07.2015,  
принята к печати 25.08.2015

### For correspondence:

Popov Sergey Vitalievich,  
PhD, head of department of analysis of activities  
and prospective programs of development  
of NMRRC  
Address: 125284, Russian Federation,  
Moscow, 2 Botkinskiy proezd, 3  
E-mail: servit77@yandex.ru  
The article was received 08.07.2015,  
accepted for publication 25.08.2015

### Резюме:

Острый пиелонефрит принадлежит к числу распространенных заболеваний, как в амбулаторной практике, так и в стационаре. Ведущим возбудителем данного заболевания продолжает оставаться кишечная палочка. Обструктивные уropатии, инородные тела, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, половая активность, применение местных контрацептивов способствуют восходящему развитию мочевой инфекции. Целями антимикробной терапии острого неосложнённого пиелонефрита являются: купирование симптомов, восстановление социальной активности, предупреждение осложнений и профилактика рецидивов. Выбор антимикробного препарата в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной резистентности. При остром неосложнённом пиелонефрите длительность антимикробной терапии должна составлять 7–14 суток. Препаратами выбора для лечения острого неосложнённого пиелонефрита нетяжёлого течения у взрослых являются ципрофлоксацин и левофлоксацин, цефтибутен и цефиксим. Больным с острым неосложнённым пиелонефритом тяжёлого течения показана экстренная госпитализация в урологический стационар, парентеральная антимикробная терапия (карбапенемами или защищёнными аминопенициллинами в сочетании или без амикацина) с последующим переводом на пероральные препараты, а также инфузионная терапия.

## THE STRATEGY OF ANTIMICROBIAL THERAPY OF ACUTE UNCOMPLICATED PYELONEPHRITIS FROM THE POSITION OF ETIOLOGICAL DATA

Kaprin A.D., Kostin A.A., Popov S.V.

NMRRC (Obninsk, Russian Federation)  
249036, Russian Federation, Kaluzskaya Oblast', Obninsk, Ulitsa Korolyeva, 4

### Abstract:

Acute pyelonephritis is one of the common diseases both in outpatient and in the hospital practice. The leading causative agent of this disease is *E. coli*. Obstructive uropathy, foreign body, vesicoureteral reflux, sexual activity, use of local contraceptives contribute to the upward development of urinary infection. The goals of antimicrobial therapy for acute uncomplicated pyelonephritis are: relief of symptoms, restoration of social activity, prevention of complications and relapse prevention. The choice of an antimicrobial agent in most cases is carried out empirically based on the data on the dominant pathogens and their regional resistance. In acute uncomplicated pyelonephritis duration of antimicrobial therapy should be 7–14 days. The drugs of choice for treatment of acute uncomplicated pyelonephritis non-severe in adults are ciprofloxacin and levofloxacin, ceftibuten and cefixime. Patients with acute uncomplicated pyelonephritis severe emergency hospitalization is shown in urological outpatient and parenteral antimicrobial therapy (carbapenems or protected aminopenicillins combined with or without amikacin) with subsequent conversion to oral drugs and infusion therapy.

### Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) широко распространены в амбулаторной и госпитальной клинической практике. Ежегодно в мире регистрируют около 150 миллионов случаев ИМП. Известно, что около 50% женщин могут сообщить о том, что в течение жизни у них был, по крайней мере, один эпизод мочевого инфекции. Заболеваемость острым пиелонефритом составляет в среднем 15,7 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. ИМП служит поводом для 100000 госпитализаций в год, чаще всего в связи с острым пиелонефритом [2].

По состоянию мочевых путей и наличию сопутствующих заболеваний инфекции подразделяют на неосложнённые и осложнённые [3]. Неосложнённые ИМП возникают при отсутствии обструктивных уропатий и структурных изменений в почках и мочевых путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

### Этиология, патогенез и диагностика острого неосложнённого пиелонефрита

Наиболее распространенными возбудителями острого неосложнённого пиелонефрита являются грамотрицательные бактерий семейства Enterobacteriaceae. Наиболее часто — это штаммы *Escherichia coli*, которые выявляют в 75–90% случаев инфекций. Другие представители семейства Enterobacteriaceae (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и проч.), а также коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus saprophyticus*) обнаруживают у оставшихся 10%. Региональные данные о доминирующих возбудителях ИМП и их антибиотикорезистентности представляют особый интерес и должны учитываться при выборе antimicrobного препарата для

терапии острого неосложнённого пиелонефрита. Так, при оценке результатов недавно проведенного многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), проанализировавшего 987 внебольничных штаммов уропатогенов из 20 городов России, Беларуси и Казахстана оказалось, что на долю *Escherichia coli* в этиологической структуре внебольничных неосложнённых ИМП приходится 64,6% случаев [4]. 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: цитотоксический 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 плаزمиде. Штаммы *Escherichia coli*, продуцирующие наибольшее количество факторов вирулентности и пролиферирующие в моче, обладают потенциальной способностью к восходящему распространению по мочевым путям. Обструктивные уропатии,

Таблица 1

Этиологическая структура внебольничных неосложнённых ИМП по данным исследования «ДАРМИС»(n=294) [4]

Возбудитель	%
<i>Escherichia coli</i>	64,63
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,5
<i>Enterococcus spp.</i>	6,46
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,1
<i>Proteus mirabilis</i>	4,08
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,72
<i>Enterobacter spp.</i>	1,7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,36
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,02
<i>Morganella morganii</i>	1,02
<i>Acinetobacter spp.</i>	1,02
<i>Candida spp.</i>	1,02
<i>Serratia marcescens</i>	0,68
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	0,34

инородные тела, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, половая активность, применение местных контрацептивов способствуют восходящему развитию ИМП [5]. 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 острого неосложнённого пиелонефрита 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 признакам относят высокую температуру тела, озноб, сильное потоотделение, признаки общей интоксикации (тошноту, рвоту, мышечные и суставные боли), а к местным — боли в поясничной области, мышечное напряжение со стороны поясницы и подреберья. При этом также 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 острого неосложнённого 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 часа. Большое диагностическое значение имеет обнаружение повышенного количества 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. Несмотря на дороговую стоимость бактериологического исследования мочи с определением титра колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл, этот метод обладает высокой чувствительностью ( $\geq 10^2$  КОЕ/мл), обеспечивает возможность

идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным препаратам. Микробиологическим критерием диагностики острого неосложнённого пиелонефрита является 10000 и более КОЕ/мл в средней порции мочи.

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 как бы ореол разряжения вокруг пораженной почки, обусловленный отеком окопочечной 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 целями антимикробной терапии острого неосложнённого пиелонефрита являются: быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности и социальной активности, предупреждение осложнений и профилактика рецидивов. Выбор антимикробного препарата в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной резистентности. При выборе препарата предпочтительным является пероральный 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 раза в сутки, высокий профиль безопасности, приемлемая стоимость [6].

При остром неосложнённом пиелонефрите длительность антимикробной терапии должна составлять 7–14 суток, а при лечении фторхинолонами с постепенным высвобождением активного вещества и большими дозами (ципрофлоксацин — 1 г, левофлоксацин — 750 мг) достаточно 5 дней. Согласно Российским национальным рекомендациям по антимикробной терапии и профи-

Таблица 2

Антимикробная терапия острого неосложнённого пиелонефрита нетяжёлого течения (Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», 2014 [4])

Эмпирическая терапия	Альтернативные препараты
Левофлоксацин 500 мг 1 р в сутки, или ципрофлоксацин 500 - 750 мг 2 р в сутки, или офлоксацин 200 мг 2 р в сутки 7-10 дней; цефтибутен 400 мг 1 р в сутки или цефиксим 400 мг 1 р в сутки 10 дней	Амоксициллин/ клавуланат 625 мг 3 р в сутки или ко- тримоксазол 960 мг 2 р в сутки 14 дней (только при известной чувствительности к уропатогену)

лактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, опубликованным в 2014 г., препаратами выбора для лечения острого неосложнённого пиелонефрита нетяжёлого течения у взрослых являются цiproфлоксацин и левофлоксацин, цефтибутен и цефиксим [4]. По результатам исследования «ДАРМИС» к цiproфлоксацину оказались чувствительны 90% штаммов кишечной палочки, а к левофлоксацину — 90,5% при неосложнённой ИМП. При остром неосложнённом пиелонефрите цiproфлоксацин назначают по 500–750 мг дважды в сутки, а левофлоксацин следует принимать по 500 мг 1 раз в день в течение 7–10 суток.

Пероральные цефалоспорины 3 поколения (цефиксим, цефтибутен) следует принимать 10 дней, а амоксициллин/клавуланат и ко-тримоксазол (при известной чувствительности к патогену) рекомендуются в качестве альтернативных лекарственных средств. Антимикробные препараты для лечения острого неосложнённого пиелонефрита нетяжёлого течения, а также способы их применения приведены в таблице 2.

Больным с острым неосложнённым пиелонефритом тяжёлого течения показана экстренная госпитализация в урологический стационар, парентеральная антимикробная терапия с последующим переводом на пероральные препараты, а также инфузионная терапия. Способы применения антимикробных препаратов при неосложнённом пиелонефрите тяжёлого течения демонстрирует таблица 3.

Следует отметить, что в настоящее время регистрируют увеличение уровня резистентности основных возбудителей острого неосложнённого пиелонефрита к ряду антимикробных препаратов: фторхинолонам, амоксициллин/клавуланату. Между тем, в России, по данным «ДАРМИС», фторхинолоны всё же сохраняют приемлемую чувствительность уропатогенов и до сих пор являются наиболее часто назначаемыми препаратами при

неосложнённых 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 [7]. После перорального приема фторхинолонов в моче 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

В настоящее время, в условиях нарастающей резистентности уропатогенов к ряду антимикробных препаратов, основными требованиями к антибактериальному средству для проведения эффективной терапии острого неосложнённого пиелонефрита 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.

Таблица 3

Антимикробная терапия острого неосложнённого пиелонефрита тяжёлого течения (Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», 2014 [4])

Эмпирическая терапия	Альтернативные препараты
<p>Госпитализация!!! Парентеральная антимикробная терапия            Эртапенем 1 г 1 р в сутки 10-14 дней,            или имипенем /циластатин 500 мг 4 р в сутки,            или меропенем 1 г 3 р в сутки,            или пиперациллин/ тазобактам 2,25 г 4 р в сутки,            или тикарциллин/ клавуланат 3,2 г 3 р в сутки,            или цефоперазон/ сульбактам 2-4 г 3 р в сутки            14 суток в сочетании,            или без амикацина 15 мг/кг 1 р в сутки.</p>	<p>Цефтазидим 2 г 3 р в сутки,            или цефотаксим 2г 3 р в сутки или цефтриаксон 1-2 г 1 р в сутки,            или цефепим 2 г 2 р в сутки 14 дней в сочетании,            или без амикацина 15 мг/кг 1 р в сутки</p> <p>Только при известной чувствительности возбудителя:            цiproфлоксацин 400 мг 2 р в сутки,            или левофлоксацин 500 мг 1-2 р в сутки 14 дней в сочетании,            или без амикацина 15 мг/кг 1 р в сутки.</p>

## Список литературы:

1. Практическая урология. Под ред. Глыбочко П. В., Аляева Ю. Г. М.: ИД «Медфорум», 2012. 352 с.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A): 5–13.
3. Перепанова Т. С., Хазан П. Л. Неосложненная инфекция нижних мочевых путей. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 2: 78–82.
4. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. Под ред. Лопаткина Н. А., Аполихина О. И., Пушкаря Д. Ю., и др. М., 2014. 64 с.
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.
6. Сняжкова Л. А., Косова И. В. Антибактериальная терапия острых циститов. *РМЖ*. 2005; 7: 478–481.
7. Naber K. G., Morrissey I., Ambler J. E. *Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones*. — Science Press Ltd, 2000.

## Информация об авторах:

1. Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН; генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации РУДН, главный уролог АН РФ
2. Костин Андрей Александрович – д.м.н., профессор; Первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии, нефрологии ФПК МР Медицинского института РУДН
3. Попов Сергей Витальевич – к.м.н., руководитель отдела анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

## Оформление ссылки для цитирования статьи:

Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Стратегия антимикробной терапии острого неосложнённого пиелонефрита с позиции этиологических данных. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(3): 59-63. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-59-63

Kaprin A.D., Kostin A.A., Popov S.V. The strategy of antimicrobial therapy of acute uncomplicated pyelonephritis from the position of etiological data. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(3): 59-63. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-59-63

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

## References:

1. *Prakticheskaya urologiya*. Pod red. Glybochko P. V., Alyaeva Yu. G. M.: ID «Medforum», 2012. 352 s. (Russian)
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A): 5–13.
3. Perepanova T. S., Khazan P. L. Neoslozhnennaya infektsiya nizhnikh mochevykh putei. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2010; 2: 78–82. (Russian)
4. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsii pochek, mochevyvodyashchikh putei i muzhskikh polovykh organov. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. Lopatkina N. A., Apolikhina O. I., Pushkary D. Yu i dr. M., 2014. 64 s. (Russian)
5. Sidorenko S. V. Mikrobiologicheskaya kharakteristika infektsii mochevyvodyashchikh putei. //Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma: «Infektsii mochevyvodyashchikh putei v ambulatornoi praktike» 16 fevralya 1999 g. M., 1999. s. 9–14. (Russian)
6. Snyakova L. A., Kosova I. V. Antibakterial'naya terapiya ostrykh tsistitov. *RMZh*. 2005; 7: 478–481. (Russian)
7. Naber K. G., Morrissey I., Ambler J. E. *Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones*. — Science Press Ltd, 2000.

## Information about authors:

1. Kaprin Andrey Dmitrievich – MD, professor, corresponding member of RAS, director of NMRRС, head of the Department of urology with the course of oncurology, People's Friendship University of Russia
2. Kostin Andrey Alexandrovich – MD, professor, vice director of NMRRС, head of the Department of urology, oncology and radiology FAT MW, People's Friendship University of Russia
3. Popov Sergey Vitalievich – PhD, head of department of analysis of activities and prospective programs of development of NMRRС