

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-04>

Влияние сопутствующих заболеваний на выбор антибактериальной терапии пиелонефрита

С. Яровой^{1, 2}, доктор медицинских наук,
Н. Гусева²,

Р. Роюк³, кандидат медицинских наук

¹НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
Национального медицинского исследовательского
центра радиологии Минздрава России, Москва

²Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева
Департамента здравоохранения Москвы

³Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко
Министерства обороны России, Москва

E-mail: nadik_86@bk.ru

Рассмотрены основные варианты влияния сопутствующих заболеваний на выбор лекарственной терапии пиелонефрита. Сахарный диабет, наркомания, ВИЧ-инфекция ассоциированы с повышенной вероятностью наличия грамположительных возбудителей, нехарактерных для неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, ввиду чего препараты выбора должны быть высокоактивны в отношении не только грамотрицательных, но и грамположительных микроорганизмов.

Почечная, печеночная недостаточность, сопутствующая аллергия на лекарственные препараты ограничивают выбор медикаментозной терапии, не влияя на распределение возбудителей. При иммунодефицитах, в том числе ятрогенных, основное требование к эмпирической терапии пиелонефрита – максимально широкий спектр активности. Для пиелонефрита беременных наряду с особенностями клинического течения характерны существенные ограничения безопасности назначаемых средств.

Ключевые слова: нефрология, атипичные формы пиелонефрита, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Яровой С., Гусева Н., Роюк Р. Влияние сопутствующих заболеваний на выбор антибактериальной терапии пиелонефрита // Врач. – 2019; 30 (8): 17–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-04>

К сегодняшнему дню существует множество рекомендаций, руководств и другой учебно-методической литературы по вопросам выбора антибактериальных препаратов (АБП) для лечения разных форм пиелонефрита. Адресованы эти издания урологам, нефрологам, терапевтам, врачам общей практики, работающим как в стационарах, так и в амбулаторном звене. Ввиду ограниченности объема статьи нет никого смысла отдельно анализировать даже некоторые из них.

Для нас важен единственный факт: большинство этих работ крайне слабо освещают особенности анти-

бактериальной терапии (АБТ) пиелонефрита при наличии сопутствующих заболеваний. В урологических руководствах несколько выделен калькулезный пиелонефрит, т.е. возникающий как осложнение мочекаменной болезни [1]. «Терапевтические» руководства не всегда отдельно рассматривают вторичный (по отношению к нарушению уродинамики) пиелонефрит, зато указывают на несколько степеней тяжести этого заболевания. При каждой из них предусмотрен отдельный подход к лекарственной терапии, прежде всего – АБТ [2, 3], однако нигде четко не указаны критерии определения этих степеней тяжести.

Имеется и другая проблема, связанная уже с формальной логикой: если при разных степенях тяжести пиелонефрита предполагается разная АБТ, значит пиелонефрит разных степеней тяжести вызывают разные возбудители. В реальной клинической практике зависимости тяжести состояния пациента или степени поражения почечной ткани от вида возбудителя не прослеживается. Тяжесть состояния пациента и степень повреждения почки определяются разными параметрами (например, состоянием иммунной системы, выраженностью и длительностью нарушений уродинамики, числом ранее перенесенных эпизодов активности заболевания, сопутствующими заболеваниями, даже проводимой ранее терапией), но только не возбудителем.

Между тем именно возбудитель (выявленный бактериологическим исследованием или только предполагаемый) должен определять выбор АБП.

По мнению авторов, «главная последовательность» выбора АБП при лечении пиелонефрита выглядит следующим образом:

- неантисинегнойный цефалоспорин III поколения;
- фторхинолон II поколения;
- антисинегнойный цефалоспорин;
- антисинегнойный карбапенем;
- ингибиторозащищенный аминопенициллин;
- гликопептид.

Это же можно выразить, используя международные непатентованные названия препаратов:

- цефотаксим/цефтриаксон/цефиксим/цефтибутен;
- ципрофлоксацин/офлоксацин/пемфлоксацин;
- цефтазидим/цефепим;
- имипенем/циластатин/меропенем/дорипенем;
- амоксициллин/клавуланат/ампициллин/сульбактам;
- ванкомицин.

Первые 2 пункта рассчитаны на негоспитальную грамотрицательную флору с низким и умеренным уровнем резистентности; далее идут антисинегнойные препараты, сначала 1-го, затем – 2-го ряда. Предпоследний пункт предполагает энтерококковую суперинфекцию, нередко являющуюся причиной неудачи терапии карбапенемами. Последний пункт учитывает возможность наличия госпитальной полирезистентной грамположительной флоры.

Теперь рассмотрим, как на выбор терапии пиелонефрита могут повлиять сопутствующие заболевания. Вариантов сочетания пиелонефрита с какой-либо другой нозологией или даже несколькими нозологиями очень много. Проанализировать даже самые частые и актуальные из них в рамках одной статьи невозможно, потому необходима систематизация. Здесь четко прослеживаются 2 варианта: 1-й, он же самый проблемный – сопутствующее заболевание меняет «главную последовательность»; 2-й – сопутствующее заболевание накладывает какое-либо ограничение, не изменяя «главную последовательность». Яркий пример 2-го варианта – всевозможные аллергии. От чего может измениться «главная последовательность»? Причина единственная – в распределении возбудителей. Отсюда вывод: первостепенный интерес представляют заболевания, на фоне которых пиелонефрит может быть вызван нехарактерными (атипичными) возбудителями.

Следующий шаг рассуждения: какие же возбудители можно признать для пиелонефрита нехарактерными, т.е. атипичными? Краткий, но несколько поверхностный ответ: грамположительные. Разумеется, возможен и подробный, развернутый ответ, но нам интересна именно общая ситуация – без проработки деталей. Поэтому сначала рассмотрим ситуации, когда вероятен грамположительный пиелонефрит, причем не в рамках суперинфекции, а такой, который с самого начала был грамположительным. Вторым этапом стоит проанализировать состояния, ограничивающие выбор препарата.

ПИЕЛОНЕФРИТ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Грамположительный пиелонефрит характерен для иммунодефицитных состояний, и самая часто встречающаяся в реальной клинической практике его причина – декомпенсированный сахарный диабет (СД), т.е. СД с высокой и длительной гипергликемией и глюкозурией.

Некоторые практические врачи считают ключевым фактором риска развития грамположительного пиелонефрита глюкозурию. Но это – лишь иллюзия. Ключевой фактор – иммунодефицит. Глюкозурия создает благоприятный фон для быстрого размножения возбудителя в мочевых путях, но сама по себе она малоопасна. Изолированная почечная глюкозурия (дисфункция проксимального канальца, как правило, носящая характер врожденной аномалии) вообще не ассоциирована с повышенным риском развития инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Недавно появившиеся в клинической практике глифлозины – препараты, снижающие гликемию посредством медикаментозно индуцированной почечной глюкозурии, также не повышают риск развития инфекции мочевых путей, по крайней мере возникающей *de novo* [4].

Генез СД с точки зрения пиелонефрита малозначим. Однако у пациентов, страдающих иммунным СД (типа 1) – СД1, в большинстве случаев сложнее достичь компенсации, они имеют более тяжелые поражения органов-мишеней, чем больные СД типа 2 (СД2). Тяжелый грамположительный пиелонефрит (причем первичный, без нарушения уродинамики) с быстрым абсцедированием и угрозой бактериотоксического шока, потребностью в экстренной ревизии почки, а иногда – и нефрэктомии, чаще встречается именно при длительной декомпенсации СД1.

Особенности эмпирической терапии определяются предположениями в отношении возбудителя.

В одной из ранних работ (2008) у 75% пациентов, страдающих обструктивным пиелонефритом на фоне СД, выделяли *Escherichia coli*. На долю других представителей семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующей грамотрицательной флоры приходилось 15%. Остальные 10% делились между грамположительными кокками [5].

В.П. Авдошин и соавт. (2012) вообще не наблюдали случаев грамположительной инфекции мочевых путей на фоне СД. У 83,3% больных – *E. coli*, у остальных – другие грамотрицательные возбудители, в основном *Proteus mirabilis* [6]. Между тем в том же 2012 г. К.Л. Локшин и соавт. отметили увеличение частоты грамположительной мочевой инфекции до 23,4% за счет *Enterococcus* spp. При этом частота выявления *E. coli* снижалась [7].

В.В. Дутов (2014) полностью разделяет мнение К.Л. Локшина и соавт. (2012) [7] в отношении тенденции к увеличению частоты грамположительного пиелонефрита (по оценке автора, частота – 18,6%), в том числе – энтерококковой этиологии. Как и в других исследованиях, выявлена ведущая роль грамотрицательных палочек: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* и др. Автор подчеркивает, что в последнее время у таких больных стали периодически выявляться малохарактерные для урологической клиники возбудители, в частности *Acinetobacter* spp. и *Burkholderia cepacia* [8].

За рубежом эпидемиологическая ситуация с возбудителями пиелонефрита на фоне СД в целом схожая. Например, в юго-восточной Азии это распределение напоминает результаты, полученные Е.В. Хайкиной и соавт. (2008) [5], а также К.Л. Локшиным и соавт. (2012) [7]; 76,5% случаев пиелонефрита обусловлены грамотрицательными палочками, примерно ¼ пиелонефритов – грамположительной этиологии [9].

Ю.Л. Набока и соавт. (2012) [10] изучали микрофлору мочи у больных нефролитиазом на фоне СД более детально. Как и в других исследованиях, доминировали грамотрицательные палочки из семейства *Enterobacteriaceae*, реже встречались неферментирующие грамотрицательные возбудители. Авторы

выполняли также посев мочи на анаэробную флору всем включенным в исследование пациентам. При декомпенсации СД2 во всех случаях отмечалась аэробно-анаэробная бактериальная микст-инфекция. Из анаэробных возбудителей наиболее часто высеивались *Eubacterium* spp. (67%), *Propionbacterium* spp. (64%), *Peptococcus* spp. (58%). Кроме того, у отдельных пациентов в комбинацию возбудителей входили *Corynebacterium* spp. (75%) и *Candida* spp. [10]. Результаты данной работы побуждают к дискуссии. Отметим высокий методический уровень исследования. Стандартный посев мочи дополнялся посевом мочи на анаэробную микрофлору и исследованием на грибки (микроскопия). Кроме того, это – одно из немногих исследований, в котором отдельно оговорены не только наличие у пациентов СД, но и его стадия, в данном случае – декомпенсация. Все это повышает ценность результатов. Однако следует отметить ограниченность выборки – всего 36 больных, что сильно затрудняет статистическую обработку.

В моче всех пациентов выявили неклостридиальную анаэробную флору, и поднимается вопрос о роли этих возбудителей в патогенезе пиелонефрита. Отсюда вытекает вопрос о необходимости изменения подходов к эмпирической АБТ. На 2-й вопрос ответить проще: все найденные авторами анаэробные возбудители легко поддаются терапии нерезервными β-лактамами АБП, поэтому вопрос о дополнении схемы эмпирической терапии антианаэробными препаратами автоматически снимается. Действительно, «проблемных» с точки зрения клинической работы анаэробов, таких как *Bacteroides* spp., авторы не выделяли. Вероятно, роль условно-патогенных, весьма мало вирулентных *Eubacterium* spp., *Propionbacterium* spp., *Peptococcus* spp., а также *Corynebacterium* spp. в генезе пиелонефрита незначительна. По крайней мере моноинфекция этими возбудителями в терапевтической клинике практически неизвестна.

На общем фоне несколько выделяется мнение М.И. Когана и соавт. (2012) [11], которые считают этиологию острого пиелонефрита не до конца изученной. Авторы не смогли выделить возбудитель у 22% больных пиелонефритом. Они не сомневаются в микробной этиологии воспалительного процесса при пиелонефрите, но допускают возможность первичной анаэробной инфекции, разумеется, неклостридиальной, что могло бы объяснить «стерильный» посев мочи на фоне яркой клиники пиелонефрита [11].

Исходя из особенностей распределения возбудителей, препаратами выбора для стартовой терапии пиелонефрита в условиях СД должны быть лекарственные средства (ЛС) с высокой антиграммотрицательной и антиграмположительной активностью. Это – ингибиторозащищенные аминопенициллины, в меньшей степени – ципрофлоксацин, фосфомицин и фторхинолоны III–IV поколения.

Из нерезервных АБП самый широкий спектр действия у ингибиторозащищенных аминопенициллинов. Если есть сомнения в наличии грамотрицательных госпитальных штаммов, но нет признаков острой почечной недостаточности (ОПН), дополнительно назначают амикацин.

Альтернативные варианты явно уступают базовому с позиции микробиологии. Фторхинолоны III или IV поколения хорошо подавляют негоспитальные грамотрицательные палочки и стрептококки, хуже – стафилококк (но включая некоторые штаммы MRSA), неактивны в отношении энтерококка.

Фосфомицин-натрий при внутривенном введении высокоактивен в отношении негоспитальных грамотрицательных палочек и некоторых госпитальных (кроме неферментирующих), подавляет энтерококк (даже часть ампициллинрезистентных штаммов), но слабо действует на стафилококк.

ПИЕЛОНЕФРИТ ВНУТРИВЕННЫХ НАРКОМАНОВ

Другим вариантом грамположительного пиелонефрита является пиелонефрит внутривенных наркоманов. Нередко они ВИЧ-инфицированы, что выступает дополнительным и очень значимым фактором риска. Источником инфицирования почки является кожа. Характерный возбудитель – стафилококк, причем как метициллинчувствительный, так и метициллинрезистентный (у такого больного, как правило, – богатый анамнез всевозможных абсцессов, тромбозов и т.д.). Но в отличие от СД пиелонефрит у наркоманов и ВИЧ-инфицированных может протекать с низкой активностью. Как и при СД, пиелонефрит быстро абсцедирует, но при очень тяжелом иммунодефиците; клиническая картина нередко оканчивается стертой, доминируют симптомы общей интоксикации [12].

В отечественном исследовании приведено наблюдение ВИЧ-инфицированного пациента с двусторонними (!) абсцессами почек, случайно выявленными при УЗИ, которое выполняли в рамках обследования по поводу тяжелой интоксикации неясного генеза [13]. При этом у больного не было высокого лейкоцитоза, гектической лихорадки и даже заметного на УЗИ-аппарате отека почек. ОПН была выражена очень умеренно: незатронутая гнойным распадом паренхима функционировала, что при сохранном иммунитете практически невозможно из-за перифокального воспаления, охватывающего весь орган, а нередко и выходящего за его пределы.

С точки зрения лекарственной терапии здесь – 2 альтернативы. Если есть полная уверенность в стафилококковой этиологии пиелонефрита, можно пойти по пути стартового назначения ванкомицина. Если же такой уверенности нет (что бывает чаще всего), то схема лечения – как при СД: ингибиторозащищенный пенициллин + амикацин в высокой дозе и парентерально.

ПИЕЛОНЕФРИТ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Само по себе персистенция ВИЧ повышенным риском развития пиелонефрита не сопровождается. Это и очевидно: важна не вирусная нагрузка, а выраженность иммунодефицита. Однако по какой-то малопонятной причине даже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (IVб, IVв) пиелонефрит встречается неожиданно редко, существенно уступая по частоте не только ВИЧ-нефропатии, но даже нефрангиосклерозу [14,15].

У ВИЧ-инфицированных пациентов со слабо или умеренно выраженным иммунодефицитом (стадии IVа и более ранние) распределение возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы в целом соизмеримо с таковым у пациентов, имеющих условно-нормальный иммунитет [16].

У больных СПИДом отмечается инфицирование мочевых путей как часто встречающимися, так и атипичными инфекционными агентами, в частности грибами *C. albicans*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidia* spp., *Histoplasma capsulatum*; паразитами *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*; микобактериями; вирусами (цитомегаловирус и аденовирус). Как правило, перечисленные атипичные возбудители ассоциированы с уровнем CD4⁺-лимфоцитов <100/мм³, т.е. с крайне выраженным иммунодефицитом. Они могут вызвать поражение любого органа мочеполовой системы, в том числе почки [16].

Из типичных возбудителей у пациентов, страдающих неспецифическими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции, наиболее часто выделяют *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pronteus* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp. [17]. Из изложенного можно сделать вывод, что и грамположительные, и грамотрицательные возбудители характерны для пациентов с условно-нормальным иммунитетом. Особенность — повышенная частота выявления *Streptococcus* spp. и *Salmonella* spp. у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

При развитии госпитальной инфекции мочевых путей даже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции лидерство по частоте встречаемости удерживают неферментирующие грамотрицательные палочки (*P. aeruginosa*) и полирезистентные грамположительные кокки (MRSA, MRSE, *Enterococcus* spp.) [18].

Согласно результатам исследования J. Fabian и соавт. (2009), у пациентов, страдающих неспецифическими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции и не получавших антиретровирусной терапии (АРТ), частота выделения *E. coli* достигает 70% [19].

Однако R. Vignesh и соавт. (2008) даже у пациентов, не имеющих показаний к АРТ, отмечают склонность к

микст-инфекциям мочевых путей. Следует отметить, что по частоте встречаемости вновь лидирует *E. coli*, которая выявлялась авторами в комбинации с *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. и *S. epidermidis* [20].

Возбудителями пиелонефрита при СПИДе наряду с грамотрицательными палочками, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. могут быть и совершенно нехарактерные для инфекции мочевых путей возбудители. В литературе неоднократно упоминаются случаи инфекционно-воспалительных поражений почек, обусловленные *Cytomegalovirus*, *Mycobacteriaceae*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Aspergillus* [21]. Исследования, проведенные в НИИ урологии, в целом подтверждают указанные тенденции: отмечено увеличение доли грамположительных кокков за счет уменьшения доли грамотрицательных палочек; при этом полирезистентных штаммов больше не становилось [22].

Возможно, указанные закономерности имеют связь не с СД или ВИЧ-инфекцией, а с иммунодефицитом, сопровождающим эти состояния. Данное предположение нуждается в проверке специальным исследованием.

Основное требование к схеме стартовой эмпирической терапии пиелонефрита на фоне ВИЧ-инфекции — максимально широкий спектр активности по негоспитальным штаммам возбудителей.

Специфический аспект лекарственной терапии пиелонефрита на фоне ВИЧ-инфекции — необходимость учета возможных лекарственных взаимодействий со средствами АРТ. Эти препараты по сути своей близки к антиметаболитам и имеют соответствующую токсичность, обычно печеночную или костномозговую. Риск токсичности существенно возрастает при назначении ЛС, конкурирующих с антиретровирусными препаратами за системы метаболизма. Крайне нежелательны в данной клинической ситуации макролиды (особенно эритромицин и кларитромицин), тетрациклины, метронидазол, сульфаниламиды [23]. Отметим, что все отмеченные АБП не являются средствами выбора для лечения пиелонефрита.

Если у больного стадии ВИЧ-инфекции III или IVа, пиелонефрит вызывается теми же возбудителями, что и у лиц с сохранным иммунитетом. Выбор препарата никаких особенностей не имеет.

При стадиях ВИЧ-инфекции IVб и, особенно, IVв и V (по сути, при СПИДе) целесообразно назначать комбинированную терапию с максимально широким спектром активности, но в отношении негоспитальных штаммов. Обычно это амоксициллин/клавуланат + амикацин + флюконазол или фторхинолон + нитроимидазол + флюконазол, если пациент не получает АРТ.

ПИЕЛОНЕФРИТ В РАМКАХ СЕПТИКОПИЕМИИ

В данном случае наблюдается одна малоизвестная, но превосходно работающая закономерность:

восходящий пиелонефрит (первичный или вторичный — неважно) изначально, как правило, грамотрицательный; гематогенный пиелонефрит практически всегда грамположительный [1]. Вспомним пиелонефрит наркоманов — самый частый вариант гематогенного пиелонефрита в современной клинической практике.

Пиелонефрит на фоне эндокардита, остеомиелита, фурункулеза и т.д. обычно грамположительный, при нем требуются соответствующие антистрептококковые и антистафилококковые препараты. Здесь основная проблема — в четкой дифференциальной диагностике пиелонефрита (т.е. прямого инфекционного поражения почки) с иммунными нефропатиями (т.е. с непрямым, иммуноопосредованным поражением почки), «фебрильной протеинурией» (т.е. с «раздражением» почки на фоне эндогенной интоксикации), а также с нефротоксичностью (т.е. с поражением почки экзогенными токсинами). Ввиду этих сложностей пиелонефрит реально диагностируется при выявлении выраженного отека одной из почек по данным УЗИ или при абсцедировании, а иногда он с самого начала протекает как гнойно-деструктивный, что обычно расценивается как метастические абсцессы при септикопиемии.

ПИЕЛОНЕФРИТ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРОВАННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Имеются в виду пациенты, перенесшие химиотерапию злокачественного новообразования или получающие иммуносупрессивную терапию аутоиммунного заболевания. В 1-м случае иммунодефицит может быть очень тяжелым, но он всегда ограничен во времени. Во 2-м случае иммунодефицит, как правило, выражен умеренно, но во времени не ограничен.

При тяжелом иммунодефиците основная проблема — очень широкий круг возможных возбудителей. Принципиально важна возможность наличия госпитальных штаммов. Пиелонефрит у пациентов онкологического профиля чаще всего вторичный по отношению к нарушению уродинамики вследствие прорастания или сдавления мочеточника опухолью, т.е. восходящий, а не гематогенный. Поэтому, несмотря на то, что круг возбудителей широк, акцент делается на грамотрицательные палочки, и препаратами выбора окажутся антисинегнойные цефалоспорины, в качестве резерва — карбапенемы и фосфомицин-натрий.

Чтобы минимизировать риск развития такого пиелонефрита, целесообразно воздерживаться от химиотерапии у пациентов, имеющих любое, даже незначительное нарушение оттока мочи из почек. В противном случае вместо проведения следующего курса химиотерапии придется заниматься подавлением активности пиелонефрита. Несвоевременность последующего этапа противоопухолевой терапии вне зависимости от причины задержки значительно

обесценивает ранее проведенные курсы лечения, и чем их было меньше, тем эта закономерность проявляется ярче.

Пиелонефрит на фоне умеренной иммуносупрессии вызывается теми же возбудителями, что и у пациентов с условно-нормальным иммунитетом. Различия больше — в клинической картине заболевания: выражена склонность к его затяжному течению с низкой активностью. Выбор препаратов для эмпирической терапии каких-либо особенностей не имеет, но, возможно, потребуются более длительные курсы — до 2 нед.

ПИЕЛОНЕФРИТ НА ФОНЕ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Как ни странно, но этиология почечной недостаточности (является она осложнением пиелонефрита или не является) и даже ее вид (острая или хроническая) никак не отражаются на выборе АБП. Принципиальное значение имеет лишь выраженность снижения почечной функции.

При компенсированной хронической почечной недостаточности (ХПН) ограничение лишь одно: по возможности не назначать нефротоксичные препараты — аминогликозиды и гликопептиды. Альтернативой амикацину может послужить любой антисинегнойный цефалоспорин или карбапенем. Ванкомицин с успехом заменяется линезолидом и тигециклином. Последний несколько предпочтительнее из-за печеночного пути выведения и клинически значимой антиграмотрицательной активности.

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <40 мл/мин из соображений безопасности следует предпочесть препараты с печеночным или двойным (печень/почки) путем выведения, например цефтриаксон и цефоперазон.

Однако даже нефротоксичные препараты при отсутствии альтернативы можно назначать на фоне ХПН при условии пересчета дозы на СКФ. Здесь есть особенность: в 1-е сутки всегда назначают среднетерапевтическую дозу вне зависимости от наличия или отсутствия у ЛС нефротоксичности [24]. Разумеется, это сопровождается риском ухудшения почечной функции, однако при стартовом назначении не нагрузочной, а сниженной дозы эффект развивается настолько медленно, что иногда и потребность в нем пропадает.

ПИЕЛОНЕФРИТ НА ФОНЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Такое сочетание в реальной клинической практике встречается крайне редко. Сколько-нибудь значительных сложностей с точки зрения выбора лекарственного препарата для эмпирической терапии данная ситуация не обуславливает, так как макролиды, тетрациклины, нитроимидазолы и другие проблемные в условиях почечной недостаточности АБП не являются средствами выбора для лечения пиелонефрита.

ПИЕЛОНЕФРИТ НА ФОНЕ АЛЛЕРГИИ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ

Выбор антиграмотрицательных препаратов достаточно широк, так что проблем с заменой обычно не возникает. Легче всего заменить фторхинолоны. По клинической и микробиологической эффективности в настоящее время они соизмеримы с неантисинегнойными цефалоспоридами III поколения (подчеркиваем: речь идет только о грамотрицальном компоненте спектра этих препаратов).

При аллергии на β -лактамы препараты 1-го ряда – фторхинолоны. В резерве остаются аминогликозиды и фосфомицин-натрий. Фосфомицин-триметамол (Монурал) для лечения пиелонефрита непригоден, так как не достигает терапевтических концентраций в почечной ткани [24].

При аллергии на β -лактамы и необходимости подавлять грамположительную флору альтернативой амоксицилину/клавуланату должны быть парентеральные формы макролидов. Более реалистичный, хотя и не равноценный вариант – фторхинолон.

Аллергия на аминогликозиды встречается крайне редко, а альтернатив амикацину достаточно (см. раздел по ХПН).

ПИЕЛОНЕФРИТ БЕРЕМЕННЫХ

Пиелонефрит беременных имеет 2 особенности: он практически всегда вторичный и протекает ярко, несмотря на физиологический иммунодефицит, сопровождающий беременность. Увеличивающаяся матка, оттесняя и сдавливая мочеточники, может вызвать клинически значимые нарушения уродинамики. При этом вполне закономерна активизация ранее никак себя не проявлявшей инфекции мочевых путей.

В большинстве случаев пиелонефрит беременных легко отвечает на медикаментозную терапию, но при условии скорейшего дренирования пораженной почки любым доступным методом.

В данной клинической ситуации наибольшие затруднения вызывает не предполагаемая резистентность возбудителя (негоспитальная грамотрицательная палочка), а риск неблагоприятного влияния на плод значительной части ЛС.

Согласно современным представлениям, абсолютного безопасных в отношении плода АБП не существует. Однако цефалоспорины III поколения и ингибиторозащищенные аминопенициллины, несмотря на то, что проходят через плаценту, не оказывают отрицательного влияния на плод [25].

Учитывая спектр действия указанных антимикробных средств, следует предпочесть неантисинегнойные цефалоспорины III поколения, как пероральные, так и парентеральные. По сравнению с аминопенициллинами они более безопасны в отношении дисбактериозов.

При невозможности назначить β -лактамы альтернативой им выступает фосфомицин-натрий. По край-

ней мере он не запрещен, начиная со II триместра беременности [25].

ПИЕЛОНЕФРИТ ТРАНСПЛАНТАТА

Острый пиелонефрит трансплантата – явление достаточно редкое, не более 5% от числа пересадок почки [26]. Пиелонефрит трансплантата всегда вторичен по отношению к урологическим осложнениям трансплантации почки – стриктуре мочеточника трансплантата или пузырно-мочеточникового соустья, некрозу мочеточника и т.д.

Учитывая иммуносупрессивную терапию, а также то, что пересаженная почка денервирована, клинические симптомы пиелонефрита трансплантата в большинстве случаев смазаны. Есть и один специфический аспект. Дело в том, что сходным образом проявляется острый криз отторжения – одно из наиболее частых и опасных осложнений трансплантации почки. При кризе отторжения пациенты также предъявляют жалобы на слабость, ноющие боли в проекции трансплантата, лихорадку. При обследовании в обоих случаях наблюдаются рост уровня креатинина и снижение СКФ; при ультразвуковом сканировании выявляется отек паренхимы трансплантата. Как уже отмечалось, в большинстве случаев пиелонефрит сопровождается нарушением пассажа мочи, однако всевозможные варианты нарушения уродинамики вовсе не исключают возможность криза отторжения.

Для проведения адекватной терапии необходима четкая дифференциальная диагностика пиелонефрита с кризом отторжения, так как подходы к лечению диаметрально противоположны. При развитии острого пиелонефрита трансплантата дозу иммуносупрессантов или не изменяют (если она изначально невысокая), или снижают. Лечение острого криза отторжения предусматривает существенное усиление иммуносупрессии, иногда – до максимально возможного. Тогда появляются показания к назначению не только антибактериальных, но и противовирусных средств в режиме противомикробной профилактики. В частности, использование наиболее эффективных антикризовых препаратов – моноклональных антител к CD3⁺-лимфоцитам человека (по сути, к зрелым лимфоцитам) – сопровождается столь высоким риском жизнеугрожающих инфекционно-воспалительных осложнений, что обязательно должно сопровождаться введением антибиотиков и ганцикловира, высокоактивного в отношении вируса герпеса человека 5-го типа (цитомегаловирус).

Пиелонефрит трансплантата чаще грамотрицательный. Источник инфицирования – мочевой пузырь. Ведущее положение среди возбудителей занимают *E. coli*, выявляемая у 50% пациентов, а также *K. pneumoniae* [27, 28].

Грамположительные кокки также сравнительно часто являются причиной пиелонефрита трансплантата.

По оценке клиники трансплантологии МОНИКИ, частота грамположительного пиелонефрита трансплантата приближается к 40,0%. Из грамположительных возбудителей преимущественно выделялись разные штаммы *Enterococcus* spp. [29].

При условии адекватного дренирования трансплантата терапия проводится по стандартным принципам с учетом выраженности дисфункции трансплантата, т.е. пациента лечат как при пиелонефрите на фоне почечной недостаточности. Препараты 1-го ряда — цефтриаксон, фторхинолоны; в принципе можно начать и с цефоперазона. Препараты 2-го ряда — антисинегнойные β-лактамы. При полирезистентной грамположительной инфекции применяют ванкомицин, а лучше — менее токсичный и более эффективный линезолид. При необходимости дозы корригируются по обычным таблицам пересчета, ориентированным на ХПН.

Проводимая иммуносупрессивная терапия обуславливает ряд ограничений, которые необходимо учитывать. В современных условиях большая часть реципиентов почечных трансплантатов в качестве базового иммуносупрессанта получают циклоспорин или такролимус, которые имеют узкий терапевтический интервал и метаболизируются в печени системой цитохрома P450. В данной ситуации целесообразно по возможности воздерживаться от назначения антимикробных средств, являющихся ингибиторами цитохрома P450 — макролидов и азолов, или пересчитывать дозу ингибиторов кальцинейрина.

В заключение отметим, что никакой иммунодефицит сам по себе не является показанием к стартовому назначению препаратов резерва. Выбор препарата определяет возбудитель, а он при иммунодефиците будет или обычным (характерным) или атипичным (нехарактерным), но крайне маловероятно, чтобы он оказался с самого начала полирезистентным (госпитальным).

Скорее всего, причиной неудачи стартовой терапии окажется «дикий» (уличный, негоспитальный) штамм, но абсолютно нехарактерный, неожиданный в конкретной ситуации, например *B. fragilis*. Кстати, в случае реализации этого риска стартовое назначение меропенема или ванкомицина или даже их комбинации также окажется неэффективным.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1021 с. [Urologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. N.A. Lopatkina / M.: GEOTAR-Media, 2009; 1021 s. (in Russ.)].
2. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева / М.: Литтерра, 2003; 1002 с. [Ratsional'naya antimikrobnaya farmakoterapiya. Pod red. V.P. Yakovleva, S.V. Yakovleva / M.: Litterra, 2003; 1002 s. (in Russ.)].

3. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Под ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова / М.: Литтерра, 2006; 895 с. [Ratsional'naya farmakoterapiya v nefrologii. Pod red. N.A. Mukhina, L.V. Kozlovskoi, E.M. Shilova / M.: Litterra, 2006; 895 s. (in Russ.)].

4. Kim G., Gerich J., Salsali A. Empagliflozin increases genital infections but not urinary tract infections in pooled data from four pivotal phase III trials // *Diabetes*. – 2013; 62 (Suppl. 1): LB21.

5. Хайкина Е.В., Решедько Г.К., Морозов М.В. Инфекции мочевых путей на фоне сахарного диабета // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* – 2008; 3 (10): 235–45 [Haikina E.V., Reshedko G.K., Morozov M.V. Urinary Tract Infections in Diabetic Patients // *Klin. mikrobiol. i antimikrob. khimioter.* – 2008; 3 (10): 235–45 (in Russ.)].

6. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Исрафилов М.Н. и др. Лечение и метапрофилактика уратного и смешанного уролитиаза // *Урология*. – 2012; 3: 7–10 [Avdoshin V.P., Andryukhin M.I., Israfilov M.N. et al. Treatment and metaphylaxis of urate and mixed urolithiasis // *Urologiya*. – 2012; 3: 7–10 (in Russ.)].

7. Локшин К.Л., Винаров А.З., Морозова Е.А. и др. Современные тенденции изменения устойчивости нозокомиальных инфекций в клинике урологии Первого МГМУ им. Сеченова. Мат-лы XII съезда Российского общества урологов / М., 2012; с.143 [Lokshin K.L., Vinarov A.Z., Morozova E.A. et al. Sovremennyye tendentsii izmeneniya ustoichivosti nozokomial'nykh infektsii v klinike urologii Pervogo MGIMU im. Sechenova. Mat-ly XII s'ezda Rossiiskogo obshchestva urologov / M., 2012; s.143 (in Russ.)].

8. Дутов В.В. Современные аспекты диагностики и лечения мочекаменной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста // *PMЖ*. – 2014; 29: 44–8 [Dutov V.V. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya mochekamennoi bolezni u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta // *RMZh*. – 2014; 29: 44–8 (in Russ.)].

9. Hamasuna R., Takahashi S., Nagae H. et al. Obstructive pyelonephritis as a result of urolithiasis in Japan: Diagnosis, treatment and prognosis // *Int. J. Urol.* – 2014; 16: 12–5.

10. Набока Ю.Л., Волкова Н.И., Гудима И.А. и др. Микробный спектр мочи при декомпенсированном сахарном диабете 2 типа. Мат-лы XII съезда Российского общества урологов. М., 2012; с. 146–7 [Naboka Yu.L., Volkova N.I., Gudima I.A. i dr. Mikrobnyi spektr mochi pri dekompensirovannom sakharnom diabete 2 tipa. Mat-ly XII s'ezda Rossiiskogo obshchestva urologov. M., 2012; s. 146–7 (in Russ.)].

11. Коган М.И., Пасечник Д.Г., Набока Ю.Л. и др. Могут ли неклостридиально-анаэробные бактерии вызвать острый пиелонефрит? (экспериментальное исследование) // *Урология*. – 2012; 2: 8–13 [Kogan M.I., Pasechnik D.G., Naboka Yu.L. et al. Non-clostridial anaerobic bacteria can cause acute pyelonephritis (an experimental trial) // *Urologiya*. – 2012; 2: 8–13 (in Russ.)].

12. Максимов В.А., Яровой С.К., Странадко М.В. и др. Особенности оказания урологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам // *Врач*. – 2011; 14: 68–71 [Maksimov V., Yarovoy S., Stranadko M. et al. Urologic care for hiv-infected patients // *Vrach*. – 2011; 14: 68–71 (in Russ.)].

13. Яровой С.К. Заболевания органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции – новая проблема современной урологии // *Исследования и практика в медицине*. – 2015; 2 (4): 115–22 [Yarovoy S.K. Diseases of the genitourinary system in hiv infection—a new problem of modern urology // *Research'n Practical Medicine Journal*. – 2015; 2 (4): 115–22 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-115-122>.

14. Гоженко А.И., Насибуллин Б.А., Горобец О.П. и др. Структурные и функциональные изменения почек у больных СПИДом // *Нефрология*. – 2010; 14 (4): 31–5 [Gozhenko A.I., Nasibullin B.A., Gorobets O.P. et al. Structural and functional changes kidney at patients with AIDS // *Nephrology (Saint-Petersburg)*. – 2010; 14 (4): 31–5 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-4-31-35>.

15. Kra O., Aba Y., Yao K. et al. Clinical, biological, therapeutic and evolving profile of patients with HIV infection hospitalized at Infectious and tropical diseases unit in Abidjan (Ivory Coast) // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* – 2013; 106: 37–42. DOI: 10.1007/s13149-012-0246-9.

16. Heyns C., Fisher M. The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome // *BJU Int.* – 2005; 95 (5): 709–16.

17. Minta D., Dembele M., Diarra A. et al. Association of urinary tract infections and HIV infection in an internal medicine ward of Hospital of Point G-Bamako-Mali // *Mali Med.* – 2007; 22 (2): 23–7.

18. Schonwald S., Begovac J., Skerk V. Urinary tract infections in HIV disease // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 1999; 11: 309–11.

19. Fabian J., Naicker S., Venter W. et al. Urinary screening abnormalities in antiretroviral-naive HIV-infected outpatients and implications for management—a single-center study in South Africa // *Ethn. Dis.* – 2009; 19 (1 Suppl. 1): S1-80-5.
20. Vignesh R., Shankar E., Murugavel K. et al. Urinary infections due to multi-drug-resistant *Escherichia coli* among persons with HIV disease at a tertiary AIDS care centre in South India // *Nephron. Clin. Pract.* – 2008; 110 (1): 55–7.
21. Zinn H., Haller J. Renal manifestations of AIDS in children // *Pediatr. Radiol.* – 1999; 29: 558–61.
22. Яровой С.К., Карева Е.Н., Странадко М.В. и др. Неспецифические воспалительные заболевания органов мочеполовой системы у ВИЧ-инфицированных больных // *Врач.* – 2013; 6: 19–23 [Yarovoy S., Kareva E., Stranadko M. et al. Nonspecific urogenital inflammatory diseases in hiv-infected patients // *Vrach.* – 2013; 6: 19–23 (in Russ.)].
23. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова / Смоленск: МАКМАКС, 2007; 464 с. [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Pod red. L.S. Strachunskogo, Yu.B. Belousova, S.N. Kozlova / Smolensk: MAKMAKS, 2007; 464 s. (in Russ.)].
24. Шашкова Г.В., Перепанова Т.С., Бешлиев Д.А. Лекарственные средства, применяемые в урологии / М.: РЦ «ФАРМЕДИНФО», 2002; 246 с. [Shashkova G.V., Perepanova T.S., Beshliev D.A. Lekarstvennye sredstva, primenyaemye v urologii / M.: RTs «FARMEDINFO», 2002; 246 s. (in Russ.)].
25. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова / Смоленск: МАКМАКС, 2007; 464 с. [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Pod red. L.S. Strachunskogo, Yu.B. Belousova, S.N. Kozlova / Smolensk: MAKMAKS, 2007; 464 s. (in Russ.)].
26. Трушкин Р.Н., Лубенников А.Е., Макуров А.И. Бактериальные инфекции мочевыводящих путей у больных после трансплантации почки. // *Эксперим. и клин. урол.* – 2014; 4: 80–4 [Trushkin R.N., Lubennikov A.E., Makurov A.I. Single Bacterial urinary tract infections in patients after kidney transplantation // *Eksperim. i klin. urol.* – 2014; 4: 80–4 (in Russ.)].
27. Ak O., Yildirim M., Kucuk H. et al. Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents // *Transplant. Proc.* – 2013; 45 (3): 944–8.
28. Silva C., Afonso N., Macário F. et al. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients // *Transplant. Proc.* – 2013; 45 (3): 1092–5.
29. Будникова Н.Е. Трансплантация почки и бактериальные инфекции: профилактика, диагностика, комплексная терапия и организация лечебного процесса. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004; с. 132–150 [Budnikova N.E. Transplantatsiya pochki i bakterial'nye infektsii: profilaktika, diagnostika, kompleksnaya terapiya i organizatsiya lechebnogo protsessa. Diss. ... kand. med. nauk. M., 2004; s. 132–150 (in Russ.)].

IMPACT OF CONCOMITANT DISEASES ON THE CHOICE OF ANTIBIOTIC THERAPY FOR PYELONEPHRITIS

S. Yarovoy^{1,2}, MD; N. Guseva²; R. Royuk³, Candidate of Medical Sciences

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

²D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

³N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow

The paper considers the main impacts of concomitant diseases on the choice of drug therapy for pyelonephritis. Diabetes mellitus, drug addiction, and HIV infection are associated with an increased likelihood of the presence of gram-positive pathogens that are uncharacteristic of non-specific infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system, as a result of which the drugs of choice should be highly active against not only gram-negative, but also gram-positive microorganisms.

Kidney and liver failure and concomitant drug allergy limit the choice of drug therapy, without affecting the distribution of pathogens. In immunodeficiencies, including iatrogenic ones, the main requirement for the empirical therapy of pyelonephritis is the widest possible spectrum of activity. Along with the features of the clinical course, significant safety limitations of the prescribed drugs are characteristic for pregnant women with pyelonephritis

Key words: nephrology; atypical forms of pyelonephritis; diabetes mellitus; immunodeficiency states; antibiotic therapy.

For citation: Yarovoy S., Guseva N., Royuk R. Impact of concomitant diseases on the choice of antibiotic therapy for pyelonephritis // *Vrach.* – 2019; 30 (8): 17–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-04>