



Современные принципы эмпирической антибиотикотерапии острых инфекций верхних мочевых путей в урологическом стационаре

Д.м.н., проф. А.З. ВИНАРОВ, д.м.н. К.Л. ЛОКШИН

Урология

В терапии острых инфекций верхних мочевых путей ключевую роль играет рациональная антибиотикотерапия. Для выбора оптимального антибиотика при остром пиелонефрите и/или уросепсисе необходимо знать основные характеристики уропатогенов и принципы формирования резистентной флоры, в особенности в условиях урологического стационара. Уникальным препаратом как с точки зрения высокой эффективности по отношению к Enterobacteriaceae (включая продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра), так и снижения риска развития резистентности к карбапенам с антисинегнойной активностью является эртапенем (Инванз).

Острый пиелонефрит, или так называемая острая инфекция верхних мочевых путей, – это серьезное инфекционно-воспалительное заболевание. Как известно, при данном состоянии высока вероятность развития тяжелого сепсиса, летальность при котором достигает 30–50%. Ключевыми составляющими успешного лечения больных острым пиелонефритом, по нашему мнению, являются:

- своевременная и точная постановка диагноза, определение тяжести процесса;
- раннее выявление и, по возможности, устранение факторов, осложняющих течение инфекционно-воспалительного

процесса в почке и/или снижающих эффективность антибиотикотерапии;

- собственно рациональная антибиотикотерапия.

В этой статье мы не будем подробно останавливаться на современных подходах к диагностике пиелонефрита. Отметим лишь, что помимо оценки клинических проявлений заболевания, которые общеизвестны, обязательными диагностическими тестами являются общий анализ крови и мочи, посев мочи и ультразвуковое исследование почек. Роль бактериологического исследования (посева) мочи при остром пиелонефрите трудно переоценить, поскольку этот метод

позволяет не только подтвердить наличие мочевой инфекции, но и своевременно скорректировать антибиотикотерапию в случае, если эмпирически назначенный препарат оказался неэффективным. В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов посев мочи также необходимо повторять у всех больных на 5–10-е сутки терапии пиелонефрита. При подозрении на сепсис показаны также исследование уровня прокальцитонина в сыворотке крови и посев крови.

Нельзя не упомянуть, что в 2010 г. Международным консультативным советом по урологическим заболеваниям (ISUD) была пред-



ставлена новая классификация инфекций мочевых путей (ИМП), позволяющая в значительной степени индивидуализировать диагноз. Эта классификация была впервые опубликована в монографии Urogenital infections в 2010 г. [1], а затем – в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2011 г. [2], которые находятся в открытом доступе на сайте www.uroweb.org. Особое внимание в данной классификации уделяется индивидуальной оценке имеющихся у больного факторов риска, которые для удобства подразделены на несколько групп и указываются в диагнозе определенной буквой в соответствии со следующими критериями:

- О – факторов риска нет;
- R – есть факторы риска рецидивирования, но без риска тяжелого исхода;
- E – экстрагенитальные факторы риска с вероятным тяжелым исходом (например, сахарный диабет или иммуносупрессивное состояние);
- N – нефропатические факторы риска с вероятным тяжелым исходом (например, абсцесс почки или почечная недостаточность);
- U – корригируемые/изменяемые урологические факторы риска с вероятным тяжелым исходом (например, наличие конкрементов или обструкции мочевых путей);
- C – катетер-ассоциированные, или некорригируемые, урологические факторы риска (например, при наличии стентов или дренажей в мочевых путях).

Очевидно, что коррекция/осложняющих факторов играет первостепенную роль в успешном лечении пациентов с инфекциями мочевых путей. Так, при нарушенном оттоке мочи у больного с пиелонефритом обязательным является срочное дренирование верхних мочевых путей, при формировании абсцесса – его дренирование пункционным или открытым способом, при декомпенсированном сахарном диабете – нормализация уровня глюкозы крови и т.д. Подчеркнем, что без подобного «купирования»

осложняющих факторов значительно снижается вероятность выздоровления/выживания пациента, а также повышается риск неполной эрадикации возбудителя, что, в свою очередь, ведет к рецидивированию инфекционного процесса и появлению резистентных штаммов.

Собственно рациональная антибиотикотерапия представляется нам комплексным понятием. Оптимальное лечение антибиотиками, в отличие от лечения препаратами большинства других групп, должно не только обеспечивать выздоровление/выживание пациента, но и как минимум не повышать вероятности возникновения и распространения резистентных микроорганизмов. Следовательно, для выбора оптимального антимикробного препарата при остром пиелонефрите и/или уросепсисе необходимо знать основные характеристики уропатогенов и принципы формирования резистентной флоры, в особенности в условиях урологического стационара.

У госпитализированных больных возбудители ИМП можно условно разделить на 2 большие группы: негоспитальные (амбулаторные) микроорганизмы и госпитальные. Как известно, характеристики этих возбудителей имеют существенные отличия. Знание особенностей современных амбулаторных возбудителей ИМП особенно важно для врача урологического стационара, поскольку вызванные ими инфекции тяжелого и осложненного течения в подавляющем большинстве требуют обязательной госпитализации и стационарного, а порой и хирургического лечения. В отношении амбулаторных возбудителей ИМП московского региона, к сожалению, в настоящее время имеются единичные современные исследования.

Наиболее интересным и показательным представляется исследование В.В. Рафальского и соавт., проведенное в 2005 г. в Москве, которое показало, что основным возбудителем амбулаторных инфекций по-прежнему остается *E. coli* (72,5% случаев) [3]. При этом *E. coli* являлась возбудителем неослож-

ненных инфекций у 80,9% больных, а при наличии осложняющих факторов (мочекаменная болезнь, сахарный диабет) *E. coli* идентифицирована только у 53% пациентов. При осложненных инфекциях статистически значимо чаще выявлялись *P. aeruginosa* (4,5% против 0%) и *E. faecalis* (9,1% против 4,2%).

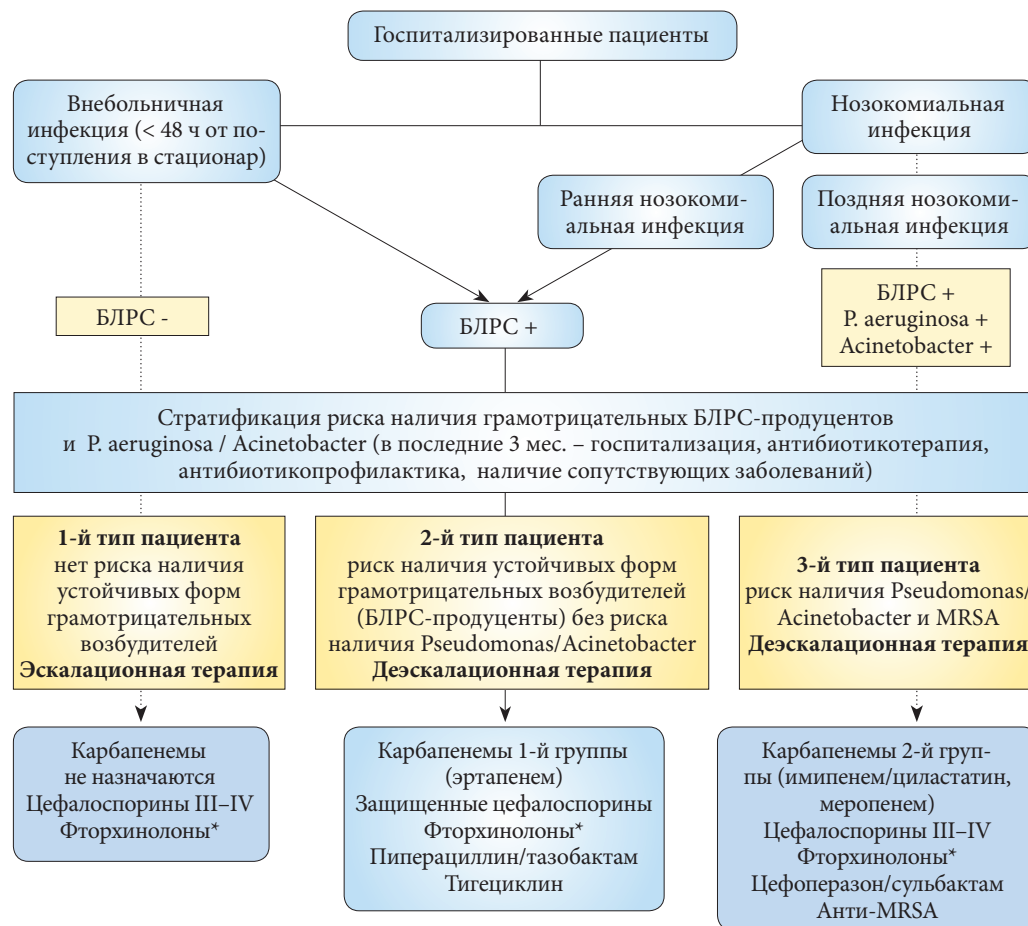
Неосложненные инфекции нижних и верхних мочевых путей, вызванные *E. coli*, характеризовались низкой резистентностью к фторхинолонам (6,3%), цефотаксиму (0%) и амоксициллину/клавуланату (6,3%). Немаловажно, что в ранее проведенных исследованиях (УТИАР 1 и УТИАР 2) устойчивость *E. coli* к фторхинолонам и ингибитор-защищенному амоксициллину не превышала 3%. У *E. coli*, вызвавшей ИМП с сопутствующими осложняющими факторами, устойчивостью к антибактериальным препаратам была существенно выше и составила 16,3% у ципро-/норфлоксацина, 2,3% у цефотаксима и 14% у амоксициллина/клавуланата.

В настоящее время актуальность приобрела проблема распространения внебольничных штаммов *E. coli* (типа СТХ-М), продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [4]. Важно осознавать, что обычные схемы лечения неосложненных ИМП оказываются неэффективными в случае, если возбудителем инфекции является БЛРС-продуцирующий микроорганизм, что существенно повышает риски тяжелого и/или осложненного течения заболевания и госпитализации. Так, по данным С. Qi и соавт., с 2003 по 2008 г. в Чикаго отмечено увеличение доли БЛРС-продуцирующей *E. coli* у амбулаторных урологических пациентов с 0,21% до 2,99%, то есть более чем на порядок [5]. В то же время данные опубликованного в 2007 г. метаанализа свидетельствуют о том, что относительный риск смертности у больных с бактериемией, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами *Enterobacteriaceae* (по отношению к бактериемии не-БЛРС-продуцентами), составляет 1,85, то есть, другими словами, от бактериемии, вызванной БЛРС-



продуцирующим возбудителем, умирают почти в 2 раза чаще [6]. Ряд работ позволил установить факторы риска инфицирования БЛРС-продуцирующими Enterobacteriaceae. Так, D.L. Paterson и соавт. обнаружили корреляцию с предыдущим введением оксимино-бета-лактам-содержащих антибиотиков (цефуроксима, цефотаксима, цефтриаксона, цефтазидима, азтреонама), связанным с бактериемией БЛРС-продуцентами [7]. По данным J. Rodríguez-Vaño и соавт. [8], вероятность инфицирования БЛРС-продуцентами выше у больных, ранее находившихся в лечебных учреждениях, подвергавшихся катетеризации, принимавших фторхинолоны или бета-лактамы антибиотиков, а также у пациентов с сахарным диабетом, терминальными или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Другое исследование J. Rodríguez-Vaño и соавт. [9] в то же время показало, что у пациентов с БЛРС-продуцирующими возбудителями ИМП, получавших эмпирическую терапию карбапенемами, смертность была ниже, чем среди пациентов, исходно принимавших цефалоспорины и фторхинолоны. Особенности современных госпитальных возбудителей инфекций мочевых путей, и в частности острого пиелонефрита, представляют особый интерес, поскольку эти уропатогены способны вызывать наиболее тяжелые и трудноизлечимые формы болезни. По данным клиники урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за 2010 г., ведущими возбудителями госпитальных инфекций мочевых путей являются Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella spp. и др.) – 44%, Enterococcus – 27,2% и неферментирующие грамотрицательные бактерии (P. aeruginosa, Acinetobacter spp.) – 13,6%. Госпитальные уропатогены в настоящее время характеризуются:

- высокой распространенностью P. aeruginosa (до 10%);
- устойчивостью P. aeruginosa к фторхинолонам (по нашим данным, около 70%);



* При наличии чувствительности.

Рис. 1. Выбор эмпирической терапии ИМП с учетом стратификации рисков

- ростом устойчивости P. aeruginosa к карбапенемам (по нашим данным, до 40%);
- наличием Enterobacteriaceae с БЛРС-продуцентами (до 50%), соответственно, устойчивыми ко всем цефалоспорином;
- устойчивостью Enterobacteriaceae к фторхинолонам (более 50%);
- устойчивостью БЛРС-продуцентов Enterobacteriaceae к фторхинолонам (около 90%).

Теперь, когда нам стал известен ряд закономерностей формирования неблагоприятного профиля возбудителей мочевых инфекций в стационаре, следует признать, что представленные характеристики госпитальных уропатогенов свидетельствуют о нерациональном использовании антибактериальных препаратов ранее. Рассмотрим, каковы же эти закономерности и пу-

ти коррекции неоптимальной эпидемиологической ситуации с уропатогенами в стационаре.

Исследования E. Lautenbach и соавт. (2001) [10] и M.F. Lin и соавт. (2003) [11] выявили прямую зависимость между частотой использования цефалоспоринов III поколения и распространением в урологическом стационаре Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella spp.), продуцирующих БЛРС и устойчивых ко всем цефалоспорином и к некоторым другим классам антибиотиков, например, к фторхинолонам. Работы J.E. Patterson и соавт. (2000) [12] и С.А. Lesch и соавт. (2001) [13] также убедительно доказали, что снижением частоты выделения БЛРС-продуцентов в стационаре способствует ограничение использования цефалоспоринов III поколения для эмпири-



ческой терапии. В то же время в исследовании M.F. DiNubile и соавт. (2005) [14] было показано, что использование эртапенема, в отличие от цефалоспоринов III поколения, не сопровождается селекцией БЛРС-продуцирующих Enterobacteriaceae.

В настоящее время карбапенемы обладают почти 100% эффективностью в отношении БЛРС-продуцентов [15], что уже сейчас привело к широкому применению в стационарах различных препаратов этой группы у больных острым пиелонефритом. Однако нельзя не упомянуть и о другой негативной тенденции, отмеченной у современных госпитальных возбудителей ИМП, а именно о существенном росте распространенности в стационарах (по нашим данным, до 40%) *P. aeruginosa* с устойчивостью к ранее активным по отношению к ней карбапенемам (имипенему, меропенему и дорипенему). В. Сао и соавт. (2004) определили, что одним из факторов риска селекции полирезистентной *P. aeruginosa* является широкое применение фторхинолонов [16]. Аналогично, в двухлетнем контролируемом исследовании пациентов ($n = 2613$), поступавших в 3-е отделение реанимации и интенсивной терапии Парижского госпиталя, E. Paramythiotou и соавт. установили, что множественная лекарственная устойчивость *P. aeruginosa* связана с чрезмерным использованием антибиотиков с антисинегнойной активностью, в частности ципрофлоксацина, имипенема, меропенема и др. Авторы сделали вывод, что в случаях необходимого лечения антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных бактерий, должны использоваться препараты с ограниченной антисинегнойной активностью, так как это уменьшает вероятность появления *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью [17]. К сходному заключению пришли E. Goldstein и соавт. (2011), доказавшие в ходе своего 8-летнего исследования, что уменьшение использования фторхинолонов и замена антисинегнойных карбапене-

мов (имипенем, меропенем) на не обладающий антисинегнойной активностью эртапенем приводит к снижению частоты выделения полирезистентной *P. aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к имипенему [18]. D.A. Goff и J.E. Mangino в ходе своих исследований также убедительно продемонстрировали отсутствие роста резистентности *P. aeruginosa* к имипенему на фоне рутинного использования в стационаре эртапенема на протяжении 5 лет [19].

Принимая во внимание результаты приведенных исследований, можно без преувеличения сказать, что эртапенем (Инванз) является уникальным препаратом как с точки зрения высокой эффективности по отношению к Enterobacteriaceae (включая БЛРС-продуцентов!), так и по способности «сберегать» антисинегнойную активность карбапенемов резерва (имипенема, дорипенема и меропенема). Таким образом, при выборе эмпирической антибиотикотерапии больным с ИМП в стационаре чрезвычайно важно оценить, во-первых, риск наличия БЛРС-продуцентов, а во-вторых – вероятность инфицирования *P. aeruginosa*. Исходя из этого, при выборе антибиотика при ИМП целесообразно руководствоваться следующими принципами.

1. При отсутствии факторов риска (нет предыдущих контактов с лечебными учреждениями, антибиотикотерапия ранее не проводилась, молодой возраст, нет серьезных сопутствующих заболеваний) препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются цефалоспорины III поколения, фторхинолоны и комбинация цефалоспоринов II поколения с аминогликозидом.

2. При наличии у больного факторов риска БЛРС-продуцентов, таких как контакты с лечебными учреждениями (уход на дому, недавняя госпитализация без проведения инвазивных процедур), недавно проводившаяся антибиотикотерапия (в особенности фторхинолонами или цефалоспорина-

ми), пожилой возраст или значимые сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет) препаратом выбора является карбапенем без антисинегнойной активности – эртапенем (Инванз).

3. При наличии у больного факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., в частности при длительной госпитализации или инвазивных урологических процедурах, операциях в анамнезе, отсутствии эффекта от антибиотикотерапии, тяжелом состоянии пациента, наличия дренажей или катетеров, операции и/или пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, препаратами выбора для эмпирической терапии являются карбапенемы 2-й группы – имипенем/циластатин (Тиенам) или меропенем (Меронем). Подробный алгоритм подбора эмпирической антибиотикотерапии у больных, госпитализированных по поводу острой инфекции верхних мочевых путей, представлен на рисунке 1.

Заключение

Во всем мире, включая Россию, отмечается рост резистентности возбудителей ИМП за счет:

- Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС (включая внебольничные инфекции);
- Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa* с резистентностью ко фторхинолонам;
- *P. aeruginosa*, устойчивой к карбапенемам.

Представленные данные указывают на связь неадекватной антибиотикотерапии инфекций с увеличением смертности из-за роста резистентности. Понимание этих закономерностей должно определять выбор препарата для эмпирической терапии ИМП с учетом известных факторов риска резистентности микроорганизмов. Такой подход позволяет не только эффективно лечить больных острым пиелонефритом и/или уросепсисом, но и предотвращать рост резистентности возбудителей ИМП. 🌐