



ОПТИМИЗАЦИЯ ЭМПИРИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Гуламов М.Х.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ *Резюме*

Осложнённая инфекция верхних мочевых путей считается, если у пациента имеются внутренние факторы, затрудняющие излечение, в сравнении с обычными неосложнёнными формами. Пилонефрит - это неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек, при котором в процесс вовлекаются почечная лоханка, чашечки и паренхима почки с поражением в первую очередь соединительной ткани. Инфекция верхних мочевых путей встречается реже, чем инфекция мочевого пузыря.

Ключевые слова. Пилонефрит, антимикробная терапия, цефалоспорин.

OPTIMIZATION OF EMPIRICAL TREATMENT OF A COMPLICATED BY PYELONEPHRITIS

Gulamov M.Kh.

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan

✓ *Resume*

Complicated upper urinary tract infection is considered if the patient has internal factors that make it difficult to cure, compared to the usual uncomplicated forms. Pyelonephritis is a nonspecific infectious and inflammatory kidney disease, in which the renal pelvis, calyx and renal parenchyma are involved in the process with damage primarily to the connective tissue. Upper urinary tract infections are less common than bladder infections.

Key words. Pyelonephritis, antimicrobial therapy, cephalosporin.

ASORATLANGAN PYELONEFRITNI EMPIRIK DAVOLASHNI OPTIMALLASHTIRISH

G'ulomov M.X.

Buxoro davlat tibbiyot institute

✓ *Rezyume*

Yuqori siydik yo'llarining murakkab infeksiyasi, agar bemorda odatdagi asoratlanmagan shakllarga qaraganda, davolanishni qiyinlashtiradigan ichki omillar mavjud bo'lsa, hisoblanadi. Pielonefrit - bu buyraklarning o'ziga xos bo'lmagan yuqumli va yallig'lanish kasalligi bo'lib, bu jarayonda buyrak tos bo'shlig'i, buyrak kolitlari va parenximasi, birinchi navbatda, biriktiruvchi to'qimalarning shikastlanishi bilan ishtirok etadi. Yuqori siydik yo'llarining infeksiyasi siydik pufagi infeksiyasiga qaraganda kamroq uchraydi.

Kalit so'zlar. Piyelonefrit, mikroblarga qarshi terapiya, sefalosporin.

Актуальность

При этом она является более сложной проблемой для пациента и врача из-за её изменчивых проявлений и клинического течения, а также трудностей в установлении микробиологического и патологического диагноза. Хотя классические симптомы острого начала, такие как лихорадка, озноб и боли в боку, обычно указывают на почечную инфекцию, у некоторых пациентов с этими симптомами воспаление верхних мочевых путей отсутствует. И наоборот, выраженное воспаление может как проявляться неспецифическими местными или системными симптомами, так и быть совершенно бессимптомным. Поэтому для верного установления диагноза необходима высокая клиническая настороженность и соответствующие рентгенологические и лабораторные исследования. Осложнённой инфекцией верхних мочевых путей считается, если у пациента имеются внутренние факторы, затрудняющие излечение. К данным факторам относятся: обструкция на любом участке мочевыводящих путей; инфекция мочевых путей у мужчин; наличие любого инородного тела в мочевых путях; беременность; хроническая задержка мочи; сахарный диабет; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; иммунодепрессия; урологические вмешательства в анамнезе; госпитальная инфекция [2, 3, 4, 5].

Клиническая картина осложнённой инфекции верхних мочевых путей может варьировать от тяжёлого обструктивного острого пиелонефрита с неизбежны уросепсисом до катетер-ассоциированной инфекции, которая может разрешиться самопроизвольно сразу после удаления катетера. Необходимо учитывать, что симптомы, особенно нижних мочевых путей, вызваны не только инфекцией, но и другими урологическими расстройствами (например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и нейрогенные расстройства мочеиспускания у пациентов с поражениями позвоночника). Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, иммунодефицит, мочекаменная болезнь и почечная недостаточность, которые могут быть связаны с урологическими нарушениями, также часто относят к осложняющим лечение факторам. Отдельное внимание традиционно уделяется гестационным пиелонефритам, также относимым к изначально осложнённой инфекции мочевых путей.

Основные диагностические приёмы при любой форме инфекции верхних мочевых путей однотипны. Они включают общеклинический анализ крови и мочи, культуральное исследование мочи, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную (МРТ) или рентгенологическую (МСКТ) компьютерную томографию (противопоказана при беременности) мочевых путей [3, 4].

Спектр патогенов при осложнённой инфекции намного больше, чем при её неосложнённых формах, а бактерии с большей вероятностью будут устойчивыми (особенно при госпитальной инфекции). *Escherichia coli*, семейства *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* и *Enterococcus* являются наиболее часто выявляемыми патогенами [3, 4]. Преобладают энтеробактерии (60-75 %), а наиболее распространённым патогеном при первичной инфекции является кишечная палочка. Тем не менее, спектр бактерий у конкретного пациента может изменяться с течением времени, в том числе и при смене лечебного учреждения [6].

Основной принцип лечения осложнённых пиелонефритов заключается в устранении осложняющего фактора. Коррекция гликемии, деривация мочи при уретерогидронефрозах, иммунокоррекция, удаление инородных тел и т. п. Оптимальная антимикробная терапия зависит от тяжести заболевания, а также от антибиотикорезистентности в регионе и специфических факторов пациента (например, аллергия). Кроме того, после получения результата культурального исследования мочи следует провести коррекцию лечения.

Пациенты, у которых выявляются симптомы системного заболевания, обычно госпитализируются в стационар, и изначально антибактериальные препараты (аминогликозиды, амоксициллин, или цефалоспорин второго или третьего поколения) им вводят парентерально. Реже применяются карбопенемы, цефалоспорины четвёртого поколения, фторхинолоны или комбинации препаратов разных групп [2]. Режим применения должен быть адаптирован на основе усреднённой резистентности в регионе, а также особенностей параметров пациента (выраженность воспаления, оценка почечной функции и т. п.) [7]. Применение монотерапии фторхинолонами в России у урологических пациентов с осложнённой инфекцией ограничено высоким уровнем резистентности (более 10 %) [8, 9]. Общая продолжительность антимикробной терапии должна быть не менее 7-14 дней [10].

Цель исследования: Анализ эффективности эмпирической терапии у пациентов с установленной осложнённой инфекцией верхних мочевых путей (осложнёнными пиелонефритами) для построения прогностической модели успешности лечения в зависимости от осложняющего фактора.

Материал и методы

Ретроспективное одно центровое исследование выполнено в отделении урологии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра. Среди прошедших лечение с инфекцией верхних мочевых путей в 2021 г. был отобран 51 пациент с установленным диагнозом осложнённого пиелонефрита. Обязательными методами комплексного обследования для установки верного диагноза считали: общеклинические анализы крови и мочи; культуральное исследование мочи и ультразвуковое исследование мочевыделительной системы. Применяли дополнительные методы диагностики: обзорная и экскреторная урография, МСКТ или МРТ (в случае беременности), урография. В группу отбора вошли пациенты, которые выполнили рекомендованный объём обследования, а диагноз осложнённого пиелонефрита у них не вызывал сомнения.

Критериями исключения были: неполный объём обследования; сомнительные диагностические результаты. Пациентки с гестационным пиелонефритом были исключены из выборки. Эмпирическая терапия считалась успешной при нормализации контрольных клинических анализов крови и мочи, полном купировании симптомов заболевания.

Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 16,9$ года. Гармоническое среднее продолжительности заболевания составило 3,7, а медиана - 7 (3; 244) дней. Половое распределение было неравномерным: 16 (31 %) мужчин и 35 (69 %) женщин ($p = 0,028$). Первичная инфекция в течение полугода выявлена у 45 (88,2 %), а повторная – у 6 (11,7 %) пациентов ($p < 0,0001$).

По данным результатов исследований определяли степень выраженности и локализацию воспалительного очага, а также осложняющие факторы. Односторонний осложнённый пиелонефрит был установлен у 37 (72,5 %), двухсторонний - у 14 (27,5 %) пациентов ($p = 0,007$). Изменение цвета мочи отмечено у 9 (17,6 %), прозрачности - у 34 (66,6 %) пациентов. Смещение pH мочи в щелочную форму выявлено у 3 (5,8 %) пациентов. Минимальная протеинурия (от 300 мг до 1 г) выявлена у 6 (11,7 %) пациентов. Значимая лейкоцитурия (более 10 лейкоцитов в поле зрения) выявлена у 30 (58,8 %) пациентов.

Культуральное исследование мочи, полученной в первые 24 часа от начала лечения, оказалось положительным у 18 (35,2 %) пациентов.

На основании ультразвукового исследования выявлены следующие осложняющие факторы. Уретерогидронефроз вследствие различных причин выявлен у 19 (37,2 %) пациентов, мочекаменная болезнь – у 16 (31,3 %), врождённые аномалии развития почек – у 5 (9,8 %)

пациентов. Всем пациентам с нарушениями уродинамики выполнена деривация мочи одним из методов: катетеризация мочевого пузыря, стентирование или стомирование почки.

Среднетяжёлая гипергликемия (8,3-11 ммоль/л) выявлена у 6 (11,7 %), а тяжёлая - у 2 (3,9 %) пациентов. Уремия выявлена у 13 (25,4 %), гипербилирубинемия – у 1 (1,9 %), а гипеурикемия - у 15 (29,4 %) пациентов. Эмпирическую терапию проводили по стандартной схеме. Цефалоспорины 3-го поколения были назначены в качестве монотерапии 42 (82,3 %) пациентам. Монотерапия карбопенемами проводилась у 4 (7,8 %), фторхинолонами - у 2 (3,9 %) пациентов. Комбинация цефалоспоринов 3-го поколения и аминогликозидов в качестве стартовой терапии избрана у 3 (5,8 %) пациентов.

Результат и обсуждения

Успешной эмпирической терапией считалась при отсутствии коррекции схемы лечения и нормализации клинических анализов крови и мочи. Из включённых в исследование пациентов успешной эмпирической терапией оказалась у 24 (47 %) пациентов, потребовала коррекции - у 27 (52,9 %) пациентов.

Предикторы безуспешности эмпирической терапии Predictors of empirical therapy failure

Таблица 1

Признак	X ²	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,19	0,007 (-0,02-0,04)	0,664	-	-
Мужской пол	0,44	0,444 (-0,87-1,7)	0,510	-	-
Давность заболевания	0,33	-0,0003 (-0,001-0,0009)	0,565	-	-
Рецидивная инфекция	0,14	-0,336 (-2,068-1,395)	0,703	-	-
Двухсторонний процесс	0,27	-0,379 (-1,805-1,046)	0,602	-	-
Микрогематурия	3,55	1,203 (-0,077-2,485)	0,066	1,016 (-0,3-2,3)	0,133
Пиурия	1,18	-0,693 (-1,958-0,572)	0,283	-	-
Конкременты почек	0,35	-0,405 (-1,752-0,941)	0,555	-	-
Уретерогидронефроз	0,03	-0,113 (-1,347-1,120)	0,857	-	-
Аномалии развития МВС	0,14	-0,336 (-2,068-1,395)	0,703	-	-
Гипергликемия	0,94	0,148 (-0,181-0,477)	0,379	-	-
Уремия	3,15	1,272 (-0,208-2,754)	0,092	1,048 (-0,48- 2,58)	0,181
Операции по поводу МКБ	1,56	0,916 (-0,537-2,369)	0,217	-	-
Дренирование МВС	1,57	0,788 (-0,459-2,036)	0,215	-	-

Цефалоспорины в качестве монотерапии оказались неэффективны у 24 (57,1 %) пациентов, карбопенемы - у 1 (25 %), фторхинолоны - у всех (100 %). Наилучший результат получен при

применении аминогликозидов в качестве комбинированной терапии с цефалоспоридами - 100 % (n = 3) успешности.

Неудовлетворительные результаты продемонстрировали все случаи применения групп препаратов, кроме комбинации цефалоспоринов третьего поколения с аминогликозидами. Размер выборки и представления в ней монотерапии карбопенемами и фторхинолонами не позволил построить достоверную прогностическую модель, поэтому выполнен анализ безуспешности эмпирической терапии цефалоспоридами 3-го поколения.

Для определения предикторов безуспешности эмпирической терапии цефалоспоридами проведён однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Отбор предикторных переменных осуществляли по исходным параметрам. Сведения о предикторных факторах безуспешности монотерапии карбопенемами (однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ) представлены в таблице 1. Учитывая размер выборки и представление факторов, выполнен статистический учет при значимости $p < 0,1$ для однофакторного анализа и $p < 0,2$ - для многофакторного анализа. При проведении простого (однофакторного) логистического регрессионного анализа среди 42 пациентов, получавших монотерапию цефалоспоридами 3-го поколения, некоторые показатели приобрели особую значимость в прогнозе неэффективности эмпирической терапии. Это потребовало выполнения коррекции лечения. Таковыми показателями оказались: микрогематурия (ОШ = 1,203; 95% ДИ -0,077-2,485; $p = 0,066$) и уремия (ОШ = 1,272; 95% ДИ -0,208-2,754; $p = 0,092$).

Полученные результаты были использованы для построения модели прогноза в многофакторном регрессионном анализе (выбор из предикторных факторов с уровнем значимости $p < 0,1$). Значимым предиктором безуспешной эмпирической терапии цефалоспоридами 3-го поколения также стали микрогематурия (ОШ = 1,016; 95% ДИ -0,3-2,3; $p = 0,133$) и уремия (ОШ = 1,048; 95% ДИ -0,48-2,58; $p = 0,181$). Отношение шансов менее единицы указывает на протективный эффект, а более единицы на провоцирующий эффект выявленных предикторных переменных. На основании данного отношения высчитана степень влияния предиктора. Таким образом, выявление микрогематурии и уремии в клинических анализах в момент госпитализации в стационар увеличивает вероятность неэффективности эмпирической монотерапии цефалоспоридами 3-го поколения на 20 % и 27 % соответственно.

Полученные в исследовании результаты позволяют сделать несколько значимых выводов.

Во-первых, ни одна из схем эмпирической монотерапии не соответствует критериям высокой эффективности. Наихудший результат получен при использовании цефалоспоринов третьего поколения.

Во-вторых, множество различных факторов (возраст, пол, антропометрические характеристики, давность заболевания, большой спектр сопутствующих состояний, перенесённые ранее операции и др.) не оказали значимого влияния на негативный прогноз эффективности лечения при назначении монотерапии цефалоспоридами третьего поколения. Единственными достоверными негативными прогностическими факторами стали нарушение почечной функции и микрогематурия, вероятно, вследствие имеющегося хронического поражения почек. Это вполне логично, так как факт наличия почечной недостаточности оказывает существенное влияние на достижение необходимой концентрации антимикробного агента в плазме крови, удлиняя период полувыведения. Следствием этого является также и удлинение периода накопления препарата для достижения киллинговой концентрации в почечной паренхиме и чашечно-лоханочной системе. В-третьих, наибольшую эффективность продемонстрировало применение комбинированных схем антимикробной терапии. Это требует более детального последующего изучения в связи с малым представлением в статистической выборке.

Выводы

В начале исследования была поставлена цель оценить эффективность эмпирической терапии при осложнённом пиелонефрите. Ни один из стартовых препаратов при монотерапии (цефалоспорины третьего поколения, карбопенемы, фторхинолоны) в группе исследования не показал высокой эффективности. Целесообразно воздержаться от применения монотерапии фторхинолонами и цефалоспоридами третьего поколения до получения более широкой и достоверной информации об устойчивости уропатогенов в популяции жителей региона. Пациенты с нарушением почечной функции требуют особенно пристального внимания клинициста при выборе схемы эмпирической терапии осложнённого пиелонефрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство. /Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
2. Geerlings S.E., van den Broek P.J., van Haarst E.P., Vleming L.J., van Haaren K.M.A., Janknegt R., et al. Optimisation of the antibiotic policy in the Netherlands. X. The SWAB guideline for antimicrobial treatment of complicated urinary tract infections. //Ned Tijdschr Geneeskd. 2006; 150(43): 2370-2376.
3. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D., Colgan R., Geerlings S.E., Rice J.C., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 //International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(5): 625-663. doi: 10.1086/650482
4. Peterson J., Kaul S., Khashab M., Fisher A., Kahn J.B. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. *Clin Ther*. 2007; 29(10): 2215-2221. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.10.008
5. Sahu M.K., Siddharth B., Choudhury A., Vishnubhatla S., Singh S.P., Menon R., et al. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume Cardiac Surgical Intensive Care Unit. *Ann Card Anaesth*. 2016; 19(2): 281-287. doi: 10.4103/0971-9784.179625
6. Bader meningismim M.S., Hawboldt J., Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. //Postgrad Med. 2010; 122(6): 7-15. doi: 10.3810/pgm.2010.11.2217
7. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): e103-120. doi: 10.1093/cid/ciq257
8. Gupta K. Addressing antibiotic resistance. //Am J Med. 2002; 113(1, Suppl 1): 29-34. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01057-4
9. Wagenlehner F., Tandogdu Z., Bartoletti R., Cai T., Cek M., Kulchavenya E., et al. The global prevalence of infections in urology study: A long-term, worldwide surveillance study on urological infections. //Pathogens. 2016; 5(1): 10. doi: 10.3390/pathogens5010010
10. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T., Davis R.J., Stamm W.E. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. //Clin Infect Dis. 1992; 15(Suppl 1): S216-227. doi: 10.1093/clind/15.supplement_1.s216
11. Arashova G.A., Gulamov M.Kh. Morphological and Functional Aspects of the Lymphatic System and its Current Problems | e-ISSN: 2792-4025 | <http://openaccessjournals.eu> | Volume: 1 Issue: 5
12. Азимов С.И., Гуламов М.Х., Каримов Б.С. Комплексное патогенетическое лечение больных с сахарным диабетом, осложненным эректильной дисфункцией // Вестник науки и образования, 2020. No 23-2 (101).
13. Азимов С.И., Гуламов М.Х., Каримов Б.С. Роль универсального урологического вопросника в мониторинге урологической патологии у больных туберкулезом // Вестник науки и образования, 2020. No 23-2 (101).

Поступила 09.06.2022