

УДК 616.126-002-08

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.7 EDN: EECMYT

ЗНАЧЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА© Кулешов А.А.¹, Данилов А.И.¹, Стахнев Е.Ю.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева, Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9*Резюме*

Цель. Представить обобщенную информацию о потенциальной возможности применения фторхинолонов у пациентов с осложненным пиелонефритом.

Методика. На основании имеющихся данных, находящихся в свободном пользовании, обобщены и представлены актуальные аспекты современного значения фторхинолонов при выборе антимикробной терапии осложненного пиелонефрита.

Результаты. Инфекции мочевыводящей системы занимают лидирующее место среди нефрологической патологии и инфекционных заболеваний в целом. Осложненным считают пиелонефрит, возникающий на фоне уже существующей урологической патологии, а также при многих других соматических заболеваниях, таких как сахарный диабет или заболеваниях соединительной ткани. Основным принцип лечения осложнённого пиелонефрита заключается в устранении осложняющего фактора (коррекция гликемии, деривация мочи при уретерогидронефрозах, иммунокоррекция, удаление инородных тел и др.). Оптимальная антимикробная терапия зависит от тяжести заболевания, а также от уровня антибиотикорезистентности в регионе и специфических факторов пациента (аллергия).

Заключение. Эмпирическая терапия пациентов с осложненным пиелонефритом, как правило, включает фторхинолоны и цефалоспорины. Вместе с тем, ситуация осложняется постоянно возрастающей резистентностью микроорганизмов к противомикробным препаратам. Наиболее стремительно этот процесс затрагивает препараты группы фторхинолонов.

Ключевые слова: осложненный пиелонефрит, антимикробная терапия, фторхинолоны, антибиотикорезистентность

IMPORTANCE OF FLUOROQUINOLONES IN MODERN TREATMENT OF COMPLICATED PYELONEPHRITISKuleshov A.A.¹, Danilov A.I.¹, Stakhnev E.Yu.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Regional Clinical Hospital named after Professor S.I. Sergeev, 9, Krasnodarskaya St., 680009, Khabarovsk, Russia*Abstract*

Objective. To present generalized information on the potential use of fluoroquinolones in patients with complicated pyelonephritis.

Methods. Based on the available data in free use, the current aspects of the current importance of fluoroquinolones in choosing antimicrobial therapy for complicated pyelonephritis are summarized and presented.

Results. Urinary tract infections occupy a leading place among neurological pathology and infectious diseases in general. Pyelonephritis, which occurs against the background of an existing urological pathology, as well as many other somatic diseases such as diabetes mellitus or connective tissue diseases, is considered complicated. The basic principle of treatment of complicated pyelonephritis is to eliminate the complicating factor (correction of glycemia, urine derivation in ureterohydronephrosis, immunocorrection, removal of foreign bodies, etc.). Optimal antimicrobial therapy depends on the

severity of the disease, as well as on the level of antibiotic resistance in the region and the specific factors of the patient (allergy).

Conclusions. Empirical therapy for patients with complicated pyelonephritis usually includes fluoroquinolones and cephalosporins. However, the situation is complicated by the ever-increasing resistance of microorganisms to antimicrobial drugs. The most rapidly this process affects drugs of the fluoroquinolone group.

Keywords: complicated pyelonephritis, antimicrobial therapy, fluoroquinolones, antibiotic resistance

Введение

Согласно опубликованным данным, заболеваемость острым пиелонефритом составляет 15-39 пациентов на 10 тыс. человек. При этом, заболеваемость острым пиелонефритом выше у молодых женщин, чем у мужчин. Заболеваемость у мужчин старше 65 лет аналогична таковой у женщин старшего возраста. Женщины имеют до 10% риска повторного острого пиелонефрита в год после первого острого эпизода. Эквивалентный риск у мужчин составляет 6% [9, 12]. Следует отметить, что рост заболеваемости острым пиелонефритом обусловлен не только улучшением диагностики заболевания, но и изменением вирулентности микроорганизмов, что может приводить к бессимптомному течению заболевания, увеличению трудности ранней диагностики и, как результат, несвоевременному лечению и росту числа хронических прогрессирующих форм заболевания [5].

Традиционно, осложненным считают пиелонефрит, возникающий на фоне уже существующей урологической патологии, а также многих других системных заболеваний, таких как сахарный диабет или заболевания соединительной ткани [1, 6]. В качестве возбудителей осложненного пиелонефрита наиболее часто выступает *Escherichia coli* (*E. coli*) и другие представители порядка *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, стафилококки, а также ряд вирусов и грибов [7, 11].

Наиболее эффективным методом лечения пациентов с инфекциями мочевыводящей системы является назначение рациональной антимикробной терапии (АМТ). Эмпирическая терапия в данном случае обычно включает в себя препараты фторхинолонов или цефалоспоринов III поколения. Вместе с тем, проблема антибиотикорезистентности существенно ограничивает эффективность проводимой терапии, что диктует необходимость поиска новых схем АМТ [11, 18].

Цель исследования – представить обобщенную информацию о потенциальной возможности применения фторхинолонов у пациентов с осложненным пиелонефритом в условиях нарастания антибиотикорезистентности.

Проблема антибиотикорезистентности

В течение последних десятилетий АМТ инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антимикробным препаратам. Постоянный рост резистентности к антимикробным препаратам отмечен среди возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. Возникновение резистентности и распространение ее среди микроорганизмов является естественным процессом, возникшим в ответ на широкое использование антимикробных препаратов в клинической практике, однако имеет большое социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности [2].

Значение проблемы антибиотикорезистентности подтверждается многими исследованиями. Согласно данным, опубликованным в 2014 г., при сохраняющихся темпах роста антибиотикорезистентности суммарные потери общемирового валового внутреннего продукта к 2050 г. составят более 100 триллионов долларов, а количество случаев преждевременной смерти в два раза превысит численность населения России [2].

Появилось понятие так называемых «проблемных» микроорганизмов, среди которых достаточно часто, особенно в условиях стационара, где широко применяются антимикробные препараты и дезинфектанты, встречаются штаммы, резистентные к тем или иным (ко всем известным) антимикробным препаратам. К таким микроорганизмам относятся *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, ряд штаммов бактерий порядка *Enterobacterales* [2].

Свой вклад в усугубление проблемы, к сожалению, вносят и врачи. Недостаточная осведомленность клиницистов относительно правил рациональной АМТ, а иногда и неспособность устоять перед настойчивыми просьбами пациентов в ряде случаев приводят к неоправданному назначению антимикробных препаратов [3, 4]. Несмотря на значительный прогресс в медицине, интенсивность разработки новых антимикробных препаратов за последние десятилетия значительно снизилась. Американское общество по борьбе с инфекционными болезнями в 2004 г. сообщило, что за период 1998-2002 гг. количество одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) новых антибиотиков уменьшилось на 56% по сравнению с периодом 1983-1987 гг. [2].

Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, а также ухудшают прогноз для пациентов.

Значение фторхинолонов в рамках назначения антимикробной терапии осложненного пиелонефрита

Лечение осложненных инфекций мочевыводящих путей имеет ряд существенных особенностей. При осложненных инфекциях мочевыводящих путей в этиологической структуре помимо *E. coli* возрастает роль других представителей порядка *Enterobacterales*, чаще выделяются полирезистентные штаммы, отмечается неэффективность начальной терапии, выше склонность к рецидивированию и риску развития тяжелых осложнений (уросепсис) [3, 4].

Фторхинолоны длительное время используются в качестве препаратов выбора для лечения инфекций мочевыводящих путей. Высокая биодоступность и сравнительно большой период полувыведения, способность создавать высокие концентрации в моче и тканях урогенитального тракта, а также высокая клиническая эффективность обусловили их широкое применение при эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей. В итоге, частое и иногда не совсем оправданное использование фторхинолонов отразилось на картине антибиотикорезистентности к ним во многих странах мира. В частности, уровень резистентности уропатогенной *E. coli* к ципрофлоксацину в Германии за 11 лет увеличился более чем в три раза, составив в 2005 г. 15,1%. *In vitro* чувствительность *E. coli*, выделенной от пациентов с внебольничными ИМП в США в 2009-2011 гг, составила для ципрофлоксацина и левофлоксацина – 67,6% и 67,9% соответственно [8, 13].

Стоит отметить наличие публикаций сравнительного анализа эффективности левофлоксацина и дорипенема при пиелонефрите, в которых было показано, что даже при 13% уровне резистентности к фторхинолонам, левофлоксацин был более эффективен, чем дорипенем, к которому не определялось резистентных штаммов [14].

Сохранение клинической и антимикробной активности фторхинолонов в случаях инфекции, вызванной *in vitro* устойчивым штаммом, может быть объяснено тем, что концентрации этих препаратов в моче и ткани почек в десятки и сотни раз превышают концентрации в сыворотке крови, тогда как критерии интерпретации чувствительности к ним разрабатываются на основании сывороточных концентраций [15, 16].

Одной из причин, определяющих низкую эффективность АМТ инфекций мочевыводящих путей, является высокая частота формирования микробных биопленок на тканевом детрите, слущенных клетках уроэпителия и инородных телах. Учитывая данное обстоятельство, основными принципами терапии осложненных инфекций мочевыводящей системы является не только назначение антимикробных препаратов, но и устранение причины развития настоящего эпизода инфекции мочевыводящей системы (удаление камня, дренажей, катетеров и других инфицированных инородных тел, восстановление нормальной уродинамики) [17].

Заключение

Несмотря на относительно хорошую изученность этиологической структуры возбудителей, а также факторов, способствующих развитию инфекций мочевыводящей системы, вопросы лечения этой группы заболеваний до сих пор остаются актуальными.

В настоящее время, несмотря на разработанные клинические рекомендации, проблема выбора терапии инфекций мочевыводящих путей особенно актуальна в контексте растущей антибиотикорезистентности. Наиболее остро вопрос стоит среди пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей, подвергающихся многократным курсам, зачастую

нерациональной АМТ, повторным госпитализациям в стационар и инвазивным урологическим вмешательствам, что в итоге способствует селекции резистентных штаммов

ВОЗ отнесла поиск возможностей и путей предотвращения роста устойчивостью к антимикробным препаратам к числу глобальных проблем и считает его национальным приоритетом. На сегодняшний день, принят Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам, важнейшей задачей которого является мониторинг антибиотикочувствительности микроорганизмов – возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и кишечных инфекций.

Значительно снизившаяся активность фторхинолонов в отношении ведущих возбудителей осложненных инфекций мочевыводящих путей за последние 10 лет заставляет задуматься о целесообразности использования этого класса антибиотиков в качестве препаратов первой линии для лечения инфекций данной локализации. Сложившаяся ситуация имеет большое социальноэкономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой терапии клиницисты вынуждены использовать альтернативные антимикробные препараты, которые часто характеризуются более высокой стоимостью, а в ряде случаев и худшим профилем безопасности

Учитывая вышеописанные факты, чрезвычайно актуально проведение научных и общественных мероприятий, направленных на обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антимикробных препаратов при лечении инфекций различной локализации.

Литература (references)

1. Аллахвердиева С.А., Хузиханов Ф.В., Алиев Р.М. Факторы риска развития пиелонерита и их профилактика // Успехи современного естествознания. – 2014. – №6. – С. 11-13. [Allahverdieva S.A., Khuzikhanov F.V., Aliyev R.M. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. Successes of modern natural science. – 2014. – N6. – P. 11-13. (in Russian)]
2. Голубовская О.А. Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №1(12). – С. 6-11. [Golubovskaya O.A. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. Clinical infectology and parasitology. – 2015. – N1(12). – P. 6-11. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т.26, №5. – С. 6-19. [Danilov A.I., Zharkova L.P. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V.26, N5. – P. 6-19. (in Russian)]
4. Кудмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №9-1. – С. 54-59. [Kudmagambetov I.R., Sarsenbayeva S.S., Ramazanova Sh.Kh., Yessimova N.K. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2015. – N9-1. – P. 54-59. (in Russian)]
5. Кулешов А.А., Данилов А.И. Клинический случай выделения полирезистентного штамма *Roaultella terrigena* у пациента урологического профиля // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т.23, №2. – С. 194-197. [Kuleshov A.A., Danilov A.I., Stakhnev E.Yu. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2024. – V.23, N2. – P. 194-197. (in Russian)]
6. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Осложненные внебольничные инфекции мочевых путей у взрослых пациентов в России // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2014. – Т.16, №1. – С. 39-55. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dehnich A.V. i dr. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya. Clinical microbiology and antimicrobial therapy. – 2014. – V.16, N1. – P. 39-55. (in Russian)]
7. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. – 2016. – №1. – С. 70-74. [Plekhanov A.N., Dambaev A.B. MenActa biomedica scientificaedzher zdravoohraneniya. Acta biomedica scientifica. – 2016. – N1. – P. 70-74. (in Russian)]
8. Bouchillon S.K., Badal R.E., Hoban D.J., Hawser S.P. Antimicrobial susceptibility of inpatient urinary tract isolates of Gram-negative bacilli in the United States: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009-2011 // Clinical Therapeutics. – 2013. – V.35(6). – P. 872-877.

9. Czaja C.A., Scholes D., Hooton T.M. et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – N45. – P. 273-280.
10. Geerlings S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. Review // *Microbiology Spectrum*. – 2016. – V.4, N5. – P. 27-40.
11. Gomila A., Carratalà J., Eliakim-Raz N., Shaw E. Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients: a retrospective multicenter cohort study // *Infection and Drug Resistance*. – 2018. – V.11. – P. 2571-2581.
12. Kim B, Myung R, Kim J et al. Descriptive Epidemiology of Acute Pyelonephritis in Korea, 2010-2014: Population-based Study // *Journal of Korean Medical Science*. – 2018. – N33(49). – e310.
13. Miller L.G., Mehrotra R., Tang A.W. Does in vitro fluoroquinolone resistance predict clinical failure in urinary tract infections? // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2007. – V.29(5). – P. 605-607.
14. Naber K.G., Llorens L., Kaniga K., Kotey P. et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – V.53(9). – P. 3782-3792.
15. Shepherd A.K., Paul S. Pottinger PS. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance // *Medical Clinics of North America*. – 2013. – V.97. – P. 737-757.
16. Shi H., Kang C.I., Cho S.Y., Huh K., Chung D.R., Peck K.R. et al. Follow-up blood cultures add little value in the management of bacteremic urinary tract infections // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – V.38(4). – P. 695-702.
17. Shortridge D., Duncan L.R., Pfaller M.A., Flamm R.K. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against Gram-negative isolates collected from paediatric patients in the USA and Europe between 2012 and 2016 as part of a global surveillance programme // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2019. – V.53(5). – P. 637-643.
18. Wagenlehner F.M., Niemetz A.H., Weidner W., Naber K.G. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005 // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2008. – V.31(Suppl 1). – P. 37-43.

Информация об авторах

Кулешов Алексей Андреевич – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.kuleshov@mail.ru

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Стахнев Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-уролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева». E-mail: stachrol@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.02.2025

Принята к печати 20.03.2025