

*В.М. Мавродий, А.М. Любчак*

*МЦ «ИНТО-САНА», г. Одесса*

## ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ (лекция-отчет)

### Резюме

В статье представлены результаты личного опыта современного ведения больных с хроническими пиелонефритами (ХП). Акцентировано внимание на необходимости дифференциальной диагностики необструктивного и обструктивного ХП. Наибольшую диагностическую значимость имеют выделительная урография и КТ мочевыделительной системы. Определены основные направления терапии — антибиотики на этапе купирования активной фазы, затем поддерживающая терапия; патогенетическая терапия, коррекция образа жизни; устранение камнеобразования. Использование подобной тактики ведения ХП позволяет исключить случаи рецидива в ближайшие 2-3 месяца и повторных госпитализаций, раннего формирования ХБП вследствие ХП.

### Ключевые слова

Хронические пиелонефриты, диагностика, рациональная антибиотикотерапия, патогенетическое лечение.

Хронический пиелонефрит (ХП) — бактериально обусловленное поражение интерстициальной ткани почки, канальцев и чашечно-лоханочной системы с формированием рубцов и последующим поражением всех структур нефрона. Формирование интерстициального склероза приводит к сморщиванию клубочков. В классификации ВОЗ данное поражение почек определено как хронический инфекционный тубуло-интерстициальный нефрит. Основными факторами формирования ХП являются обязательное нарушение уродинамики и наличие инфекции. При этом установка катетеров мочевых путей, неудовлетворительное мочевыделение с формированием остаточной мочи, препятствия к пассажу мочи по верхним мочевым путям, аномалии развития почек и мочеточников, состояния после реконструктивных операций на мочевых путях, особенно кишечные пластики мочеточников и мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковые рефлюксы создают прецедент обструктивных и необструктивных рефлюкс-нефропатий, которые поддерживают хронический воспалительный процесс. На этом фоне снижение иммунного статуса (химио- и лучевая терапия) способствует большей колонизации мочевой инфекции.

Для клинической формы ХП характерны: мочевого синдром (щелочная реакция мочи, лейкоцитурия, эритроцитурия, умеренная протеинурия, цилиндрурия, наличие почечного эпителия, снижение относительной плотности мочи, бактериурия); повышение

лейкоцитурии в пробе по Нечипоренко; анемия. В активной фазе (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, СРБ, креатинина) гипертермия в виде субфебрилитета или отдельных подъемов температуры, познабливание без температуры; дизурия, поллакиурия.

Информативным инструментальным методом диагностики ХП является выделительная урография. На пиелограммах можно выявить раздвигание или сближение (при нефросклерозе) чашечек и сглаженность сосочков с уплощением чашечек, укорочение шеек чашечек (синдром Ходсона), деформации, зоны рубцов в паренхиме, несимметричный характер контура почек с нарушением ренокортикального индекса. Нередко отмечается атония лоханок с расширением и рентгенологическим «псоассимптомом». Альтернативой в диагностике является проведение спиральной КТ мочевыделительной системы. При этом использование рентгеноконтрастного средства показано только после определения в крови уровня креатинина. Рентгенологические методы обладают наибольшей диагностической значимостью, позволяют дифференцировать необструктивный и обструктивный ХП.

Не менее важным является скрининговое проведение УЗИ почек: возможно выявление деформации и расширения чашечно-лоханочной системы, аномалий развития, конкрементов, уменьшения размеров почки или толщины паренхимы, несимметричность процессов и др.

Инструментальные исследования должны быть направлены на исключение обструкции,

© В.М. Мавродий, А.М. Любчак

аномалии развития мочевыделительной системы или выявления рефлюкс-нефропатии, т.к. их устранение решающим образом влияет на течение ХП и его осложнения.

Если устранить эту патологию не представляется возможным или имеются осложнения (сахарный диабет, вторичный иммунодефицит, беременность), то исследования позволят определить настойчивость курса противорецидивной поддерживающей терапии.

В фазе обострения клинические проявления характерны для ХП, могут напоминать острый пиелонефрит (ОП), но имеют меньшую степень выраженности. Так, при ХП может быть высокая гипертермия, но это не лихорадка, характерная для ОП. Чаще наблюдают субфебрилитет, познабливание без повышения температуры, ночной озноб. Демонстративная клиническая картина наблюдается редко, чаще ХП протекает латентно. Важной отличительной особенностью от ОП является отсутствие синдрома интоксикации, острых осложнений (олигурия, сепсис, плеврит и др.). В большинстве случаев дифференцировать ХП и ОП можно клинически.

До начала антибиотикотерапии необходимо провести забор мочи для бактериологического исследования, идентификации потенциального возбудителя. Значимым уровнем является бактериурия  $10^4$  КОЕ/мл и более; а у беременных, если выделена *E. coli*  $10^2$  КОЕ/мл и более (ЕАУ, 2013). Нередко для дифференциальной диагностики ХП и инфекции нижних мочевых путей требуется проведение исследования секрета предстательной железы или эякулята с их микробиологическими анализами. У женщин необходим вагинальный мазок и его микробиологический анализ.

В последнее время кроме бактериальной флоры учитывают возможное инициаторное или сопутствующее значение вирусов в этиологии ХП. В связи с этим по показаниям полезно проведение вирусологических исследований на антитела к вирусам гепатитов В и С (анти-НВсг, анти-НСV сум.), герпеса 1 и 2, цитомегаловирусам (ЦМВ), Эпштейна-Барр класса IgM и G. Аналогичная тактика в отношении внутриклеточных патогенов.

Биохимические показатели функционального состояния печени (уровни АЛТ, АСТ) и почек (уровень креатинина), коагулограммы (ПТИ, АЧТВ) могут иметь патологические отклонения в случае выраженной активации воспалительного процесса.

Из числа сопутствующих заболеваний следует помнить о сахарном диабете, который способствует формированию и поддержанию ХП. В среднем ХП диагностируют у 30% больных диабетом, что в 8 раз чаще, чем в общей популяции. Это объясняют глюкозурией, наличием диабетической нефропатии, вторичным иммунодефицитом.

При латентном течении ХП, как правило, выявляют только мочевого синдром. Возможно «беспричинное» повышение температуры в виде периодического субфебрилитета или отдельных температурных «свечек», познабливание, никтурия, т.е. в основном признаки субклинического течения. Фаза ремиссии отличается отсутствием каких-либо и клинических проявлений, и мочевого синдрома, которые иллюстрируют латентное течение.

При оформлении диагноза указывают стадию хронической болезни почек (ХБП 1-5 ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин, уровень альбуминурии А 1-3), вариант ХП (необструктивный, обструктивный), фазу течения (активное течение, латентное течение, ремиссия), осложнения (артериальная гипертензия, анемия, нефросклероз, пионефроз).

Отличительные особенности современного ведения ХП касаются:

- учета дозы, кратности, пути введения и длительности курса лечения при антибактериальной терапии;
- тактики ведения: сначала купирование обострения или мочевого синдрома при латентном течении (1-й этап), затем поддерживающая терапия (2-й этап);
- обязательного назначения патогенетической терапии и коррекции образа жизни;
- понимания стратегического влияния на исход: устранения обструкции мочевыделительной системы, сокращения длительности обострения, уменьшения частоты рецидивов.

Первым шагом в терапии ХП является микробиологический анализ мочи с подбором продуктивного антибиотика. Принципами рациональной антибиотикотерапии являются: идентификация возбудителя, удобство, время приема и путь введения антибиотика, тропность к органу, исключение приема более 2 препаратов одновременно, сроки приема и возможность замены, контроль за эффективностью лечения, стоимость препарата.

В лечении ХП применяют антибиотики различных групп. При высокой активности фазы обострения: гипертермия, лейкоцитоз более  $12 \times 10^9$ /л, СОЭ более 30 мм/ч, лейкоциты в средней порции мочи покрывают все поле зрения, показана парентеральная антибиотикотерапия, хотя бы один из препаратов или все вводят внутривенно, затем внутрь.

В неосложненных случаях лечение пациента можно организовать амбулаторно. Если необходим внутривенный путь введения антибиотиков — в отделении урологии или терапии. В случаях тяжелых осложняющих факторов — в отделении АИТ, например при иммунодефиците, угрозе системного воспалительного ответа.

Эмпирическая начальная антибиотикотерапия ХП в фазе активного воспаления с длительной

гіпертермією може починатися з використанням фторхинолона III покоління і карбапенема. Наприклад, внутрішньо левофлоксацин (Флоксиум) 500 мг 1-2 рази в сутки плюс меропенем (Мепенам) 1 г 3 рази в сутки.

Возможні і інші парентеральні стартові комбінації бактеріцидних антибіотиків з антисинегноюю і антианаэробною активністю, наприклад:

- фторхинолон II, III або IV покоління (ципрофлоксацин; левофлоксацин (Флоксиум); моксифлоксацин) плюс аміноглікозид III покоління (амікацин (Аміцил) 15 мг/кг в/в крапельно в 1-2 приєми) до 7-10 днів; фторхинолон — це препарат вибору для комбінацій; при хорошому відгуку можна перейти на пероральний прийом фторхинолона через 72 години;
- або цефалоспори́н III або IV покоління (цефтазидим (Цефтум) 1-2 г в/в 3 рази в сутки; цефоперазон (Гепацеф) 2-4 г в/в 2-3 рази в сутки; цефоперазон/сульбактам (Гепацеф Комбі) 2-4 г 2 рази в сутки; або цефепім (Квадроцеф) 1-2 г в/в 2 рази в сутки) плюс аміноглікозид III покоління (амікацин (Аміцил)) 10 днів; при хорошому відгуку можна перейти на пероральний прийом цефалоспори́на через 72 години;
- в резерві, після визначення чутливості: захищені від бета-лактамаз амінопеніциліни — ампіцилін/сульбактам (Ампісульбін) в/в 1,5-3 г 3 рази в сутки, амоксицилін/клавуланат (Амоксил-К) в/в 1,2 г 3 рази в сутки; пиперацилін/тазобактам в/в 2,25-4,5 г 3 рази в сутки і макроліди III покоління (азитроміцин (Азімед) по 500 мг/сут 3 дні); метронідазол або орнідазол (Орнізол) в/в 500 мг 2 рази в сутки, потім всередину; комбінація карбапенема і аміноглікозиду.
- при імунодефіциті, цукровому діабеті додатково призначають флуконазол парентерально, ітраконазол всередину.

З початку застосування антибіотиків потрібно пам'ятати про ризик дисбактеріозу кишечника, псевдомембранозного коліту, тому одночасно слід призначити стійкий до антибіотиків пробіотик, наприклад лактобактерин. В комбінації з пребіотиком, який стимулює ріст нормальної флори, — сироп лактулози.

Головна задача — максимально ефективно і швидко купувати загострення, т.к. від цього залежить обсяг подальшого фіброзу інтерстиція, швидкість розвитку хронічної хвороби нирок (ХБП). При латентному перебігу ХП достатньо використовувати внутрішній прийом антибіотиків, а за показаннями — внутрішньовенне введення (внутрим'язне не практикують). Лікування організують в амбулаторних умовах. Госпіталізація показана в разі необхідності проведення спеціальних інструментальних і лабораторних досліджень.

Во всі стартові комбінації, особливо при загостренні ХП, рекомендують включити фторхинолон II або III покоління (ципрофлоксацин або левофлоксацин (Флоксиум)) як препарат вибору. Курс лікування ХП антибіотиками може продовжуватися до 6 тижнів.

При загостренні ХП контроль аналізу сечі проводять кожні 5-7 днів. Бактеріологічне дослідження сечі організують через 7-10 днів після нормалізації клініко-лабораторних показників. При виявленні збудителя в сечі лікування антибіотиками продовжують до його ерадикації. Якщо збудитель відсутній, бактеріологічне дослідження сечі проводять через 1 місяць з метою контролю збереження досягнутого результату. Слід пам'ятати, що більшість чоловіків з фебрильною інфекцією, рецидивами ХП мають супутній простатит, а жінки — цистит. Тому при необхідності, звертають увагу на корекцію супутньої урологічної патології.

Якщо раніше була виявлена коінфекція вірусами герпеса, цитомегаловіруса, Епштейна-Барр, терапію доповнюють валацикловіром (Вальтравір) по 500-1000 мг 2 рази в сутки в перебіг 10 днів. Контрольне вірусологічне дослідження проводять через 1-1,5 місяця після закінчення лікування. Встановлюють динаміку вмісту антитіл до вірусів класу IgM.

Для постійної антибіотикопрофілактики рецидивів гострої інфекції у жінок рекомендують (EAU, 2013): ТМП/СМК 240 мг/сут або 3 рази в тиждень, нітрофурантоїн 50 мг/сут, цефаклор 250 мг/сут, цефалексин 125 мг/сут, норфлоксацин 200 мг/сут, ципрофлоксацин 125 мг/сут, фосфоміцин (Урофосцин) 3 г 1 раз в 10 днів. Для посткоітальної антибіотикопрофілактики: ТМП/СМК 240-480 мг, нітрофурантоїн 50-100 мг, цефалексин 250 мг, норфлоксацин 300 мг, ципрофлоксацин 125 мг, офлоксацин 100 мг.

Ведення пацієнтів ХП проводять на фоні дієти № 7. Особливості харчування стосуються випадків, пов'язаних з порушенням обміну пуринов, кальція, фосфатів або ксантинов і супроводжуються кристаллуриєю (у нас прийнято називати «солевою діатезом»): оксалатної, уратної, фосфатної, карбонатної або змішаної. На солевій діатезі слід звернути увагу, т.к. сучасна кристаллурія (в обиході «пісок») завтра може трансформуватися в мочекаменну хворобу. Відомо, що довготривалий існуючий камінь є причиною, що підтримує хронічне запалення.

При оксалатурії рекомендують виключити їстівні продукти, що містять щавелеву кислоту: щавель, шпинат, петрушку, салат, помідори, редис, свеклу, смородину, інжир, какао, шоколад.

При фосфатурії показано виключення молочних продуктів, фруктових і овочевих соків; обмеження овочів і картоплі.

При уратурии необходимо исключить прием печени, почек; ограничить продукты, содержащие пурины: мясо, птицу, рыбу; поваренную соль; мясо 2 раза в неделю; рекомендуют физиологическую норму белков — 1 г/кг массы тела; молочно-фруктово-овощную диету. Дополнительно назначают аллопуринол от 100 до 300 мг утром 1 раз в сутки под контролем уровня мочевой кислоты в крови.

При имеющемся сопутствующем нефролитиазе из кальцийсодержащих и мочекислых камней применяют цитратные смеси — смесь лимонной кислоты 1197 мг, тринатрия цитрата 835 мг и калия гидрокарбоната 967 мг по 2-6 таб./сут в 3 приема. При уратных камнях контроль среднего значения рН мочи — 6,2-6,8 ед., при уратно-оксалатных рН — 6,8-7,4 ед. Во всех случаях солевого диатеза контролируют водный режим до 2 л/сут, своевременность мочеиспускания и возможное камнеобразование.

Под комплексным подходом в лечении ХП понимают дополнительное к антибиотикам применение патогенетических средств, улучшающих реологию крови, обменные процессы, иммуномодуляторы, минеральные воды, фитотерапию, физиотерапию, внутривенное ультрафиолетовое или лазерное облучение крови (УФОК, ВЛОК), санаторное лечение и др. (по показаниям).

Реологические показатели микроциркуляции в клубочках и интерстиции улучшают применение антиагрегантов, например дипиридамола внутрь 200 мг/сут; клопидогреля 75 мг 1 раз в сутки; пентоксифиллина внутривенно 200 мг/сут или внутрь 400 мг/сут до 4 недель.

С целью нефропротекции, улучшения микроциркуляции в клубочках, торможения склеротических процессов, уменьшения протеинурии назначают ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАТ II, лосартан, вальсартан, кандесартан, Касарк 8-32 мг/сут).

Тканевый метаболизм корректируют антиоксиданты типа производных альфа-липоевой/тиоктовой кислоты внутривенно или внутрь 600 мг/сут; тиотриазолин парентерально 100 мг/сут или внутрь 100 мг 3 раза в сутки до 8 недель.

Иммуномодуляторы типа рибонуклеиновой кислоты (Нуклеинат) назначают по 250 мг 4 раза в сутки в течение 10-14 дней. Стимулятор альфа-, бета-, гамма-интерферонов и иммуномодулятор тилорон применяют по 125 мг, 1 таблетка через день, 9-15 таблеток на курс. Это направление связано с тем, что антибиотики оказывают иммуносупрессивный эффект, снижают иммунореактивность и тормозят гуморальный ответ. Поэтому иммуномодуляторы назначают одновременно с антибиотиками, а не после.

Применение модуляторов клеточного иммунитета (типа тималин) целесообразно после исследования иммунограммы. Назначают внутримышечно по 10 мг/1 мл ежедневно в течение

10 дней. Препараты эхинацеи пурпурной применяют в качестве иммуномодулятора растительного происхождения. Например, экстракт эхинацеи по 1 таб. 2 раза в сутки 20 дней.

В практике клиники «INTO-SANA» с целью иммуномодуляции используют внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) по 1 сеансу через день, 7-10 на курс лечения.

Назначение минеральных вод при ХП показано всегда, если нет обструктивной патологии мочевыделительной системы и ограничений по объему принимаемой жидкости. Выбор типа минеральной воды с минерализацией более 2 г/л зависит от реакции мочи. Так, при кислой реакции показаны щелочные гидрокарбонатные воды типа «Поляна Квасова» по 200 мл за 1 ч до еды 3 раза в день, курс — 4 недели. В случаях щелочной реакции мочи — кислые хлоридные воды типа «Куяльник», «Миргородская» в том же режиме.

Если общая минерализация воды менее 2 г/л, то ее ионный состав значения не имеет — можно любые воды по вкусу. Всем пациентам полезны разнообразные отвары из фруктов, можно без сахара (компот, узвар); арбуз, черешня.

В плане санаторно-курортного лечения рекомендуют ту здравницу, в которой тип лечебной минеральной воды способствует обратной коррекции рН мочи, т.к. определенная бактериальная флора соответствует кислой или щелочной реакции мочи. Если позволяет состояние органов пищеварения, можно рекомендовать минеральные воды курортов «Трускавец», «Сходница».

Фитотерапия уже не одно столетие традиционна при инфекциях почек. Она не показана в случаях гипероксалатурии, дисплазии почек, при наличии проблем акта мочеиспускания или препятствий для нормальной уродинамики в мочевыделительной системе. Если показана, то ее проводят курсами по 2-3 недели, например при организации поддерживающей противорецидивной терапии между недельными приемами антибиотика.

Назначают различные фитосборы — рекомендованных составов не один десяток. Обычно в один сбор включают не более 3 трав, можно и 1 компонент. Наиболее известные представители: плоды шиповника, можжевельника, клюква, клубника/земляника; трава хвоща полевого, спорыша; лист березы, толокнянки, брусники, земляники, эхинацеи; шишки хмеля; корень солодки, девясила, лепестки розы и др. Возможно применение таблетированных препаратов, например типа фитолит по 1-2 др. за 30 мин до еды 3 раза в сутки.

Физиотерапия заключается в раннем, с первых дней, назначении электрического поля УВЧ или электромагнитных волн дециметрового диапазона в нетепловых дозах на область проекции почек, экспозиция — 15 мин ежедневно, 8-10 процедур на курс. После достижения клинко-лаборатор-

ной ремиссии ХП или частичной во всех случаях контролируют выполнение программы поддерживающего антибактериального лечения в течение 6 и более месяцев.

При этом в течение 5-7 дней каждого месяца назначают прием одного из антибиотиков или уросептиков внутрь. Основное правило их применения касается учета антибактериального анамнеза — препараты одной группы применяют с интервалом в 3 месяца.

Отличительной чертой поддерживающей терапии является использование уросептиков (УС), которые обычно не сочетают одновременно с антибиотиками. Из числа уросептиков чаще всего применяют производные нитрофурана (например, фуразидин (Фурагин) по 100 мг 2-3 раза в сутки), пипемидиновую кислоту по 400 мг 2 раза в сутки, нитроксолин по 100 мг 4 раза в сутки; триметоприм/сульфаметоксазол по 960 мг 2 раза в сутки.

Например, после непрерывного лечения фазы обострения ХП в течение 4-8 недель формируют прерывистую схему следующим образом: 1 неделя АБ или УС — 3 недели фитотерапия — 1 неделя АБ или УС — 3 недели фитотерапия и т.д., до 8-10 месяцев, не менее 6 месяцев должна продолжаться такая своеобразная «карусель». И так до достижения результата — клинико-лабораторной ремиссии. Затем организуют диспансерное наблюдение, планируют и проводят осмотры 1 раз в 6 месяцев.

Если достигнуть ремиссии не удается, при переходе заболевания в латентное течение пациента следует направить в профильное урологи-

ческое отделение, где ему непременно помогут разобраться с причиной и ответить на вопросы: почему не удается достигнуть ремиссии и что для этого следует сделать?

При обструктивной форме ХП или протекающего на фоне беременности, которая обуславливает не только гормональную атонию, но и механическую обструкцию, необходима пролонгированная противорецидивная терапия с практически постоянным приемом медикаментов и/или фитотерапией. Нередко в таких случаях спасительным является стентовое дренирование почек, позволяющее улучшить уродинамику и предотвратить прогрессирование инфекционного процесса.

Таким образом, возможные неблагоприятные исходы и риск преждевременного формирования ХБП определяют рациональность комплексного ведения ХП во всех случаях (антибиотики, патогенетическая терапия, коррекция сопутствующей патологии и образа жизни, поддерживающее лечение, устранение камнеобразования). Считаем, что главным результатом подобной стратегии и тактики за период наблюдения (2010-2015 гг., всего больных ХП — 318) является отсутствие случаев рецидива в ближайшие 2-3 месяца и повторных госпитализаций, раннего формирования ХБП вследствие ХП. На этом основании представленные материалы свидетельствуют в пользу комплексного ведения ХП.

*Список использованной литературы – в редакции*

*Надійшла до редакції 04.08.2015*

#### MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS (lecture-report) V. Mavrodiy, A. Lyubchak

##### Summary

The article presents the results of the personal experience of modern management of patients with chronic pyelonephritis (CP). It stressed the need of differential diagnosis of obstructive and nonobstructive CP. The greatest diagnostic value are excretory urography and CT scan of the urinary system. The basic directions of treatment - antibiotics in the active phase, supportive therapy, pathogenetic therapy, correction of lifestyle; removal of stone formation. Using similar tactics eliminates cases of recurrence in the next 2-3 months, and readmissions.

**Keywords:** chronic pyelonephritis, diagnosis, rational antibiotic therapy, pathogenetic treatment.