



# ТЕРАПИЯ

## THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

### В НОМЕРЕ:

#### НЕФРОЛОГИЯ

«ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК НЕПРОСТ, УЧИТЫВАЯ ЧАСТУЮ КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ И ВТОРИЧНОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ ЭТОГО ОРГАНА. ДАННЫЙ НОМЕР ЖУРНАЛА «ТЕРАПИЯ» ФОРМИРОВАЛСЯ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫСИТЬ ПРОФЕССИОНАЛИЗМ ВРАЧЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК».

**О.Н. СИГИТОВА,**  
д.м.н., профессор,  
профессор кафедры поликлинической терапии  
и общей врачебной практики  
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
главный нефролог Минздрава Республики Татарстан

### MAIN ISSUE:

#### NEPHROLOGY

«DIAGNOSTIC SEARCH IN CASE OF KIDNEY DISEASES IS NOT EASY, TAKING INTO ACCOUNT THE FREQUENT COMORBIDITY IN PATIENTS AND SECONDARY DAMAGE OF THE ORGAN. CURRENT ISSUE OF THERAPY JOURNAL WAS FORMED WITH THE AIM OF IMPROVING THE PROFESSIONALISM OF DOCTORS IN DIAGNOSIS AND CHOICE OF THERAPY FOR KIDNEY DISEASES».

**SIGITOVA O.N.,**  
MD, professor,  
professor of the Department of polyclinic therapy  
and general medical practice  
of Kazan state Medical University of the Ministry  
of Healthcare of Russia,  
chief nephrologist of the Ministry of Healthcare  
of the Republic of Tatarstan

©Е.М. Шилов, О.Н. Сигитова, 2023

# ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

**Е.М. ШИЛОВ<sup>1</sup>, О.Н. СИГИТОВА<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Аннотация.** Хроническая болезнь почек (ХБП) часто прогрессирует до терминальной стадии с полной потери функции этих органов, когда требуется диализ или трансплантация почки. При этом смертность больных ХБП, в первую очередь от сердечно-сосудистых причин, быстро увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и увеличения экскреции белка (альбумина) с мочой. Прогрессирование заболевания может быть замедлено применением комплекса мер ренопротективной терапии, включающих изменение образа жизни, диету, применение особых классов лекарственных препаратов. В лекции представлен процесс принятия врачебных решений в лечении ХБП с акцентом на аспектах, имеющих отношение к врачам первичного звена здравоохранения.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, диагностика, методы нефро-кардиопротекции, ведение на амбулаторном этапе.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Е.М. Шилов, О.Н. Сигитова. Хроническая болезнь почек в практике врачей первичного звена.

Терапия. 2023; 9(3): 106–112.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.106–112>

## CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PRIMARY CARE PRACTICE

**SHILOV E.M.<sup>1</sup>, SIGITOVA O.N.<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)<sup>2</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Chronic kidney disease (CKD) often progresses to the end stage with complete loss of kidneys function, requiring dialysis or renal transplantation. At the same time, the mortality of CKD patients rapidly increases, primarily from cardiovascular causes, as the glomerular filtration rate decreases and protein (albumin) excretion in the urine gets more intensive. The progression of the disease can be slowed down by the use of a set of renoprotective therapy measures, including lifestyle changes, diet, and special drug classes use. Lecture presents the process of making medical decisions concerning CKD treatment with an emphasis at them aspects relevant to primary care physicians.

**Key words:** chronic kidney disease, diagnosis, methods of nephrocardioprotection, outpatient management.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Shilov E.M., Sigitova O.N. Chronic kidney disease in primary care practice. Therapy. 2023; 9(3): 106–112.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.106–112>

## ВВЕДЕНИЕ

Концепция «хронической болезни почек» (ХБП), аналогичная ИБС, ХСН, ХОБЛ, окончательно оформилась в 2002 г., в первую очередь, для эпидемиологических целей скрининга, стратификации прогноза, выявления факторов риска, а также введения единой терминологии, критериев исхода заболевания, что позволило проводить сопоставимые клинические исследования, разрабатывать международные и национальные клинические рекомендации для отдельных, различающихся по тяжести и прогнозу групп больных с патологией почек. ХБП является распространенным заболеванием (10–15% населения Земли). Причин ХБП много, однако сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) являются основными у двух третей популяции больных ХБП.

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушение структуры и/или функции почек, которое сохраняется более 3 мес. Для постановки диагноза (скрининга) ХБП требуется учитывать два параметра: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и экскрецию альбумина с мочой. Функция почек оценивается через СКФ, которая рассчитывается с использованием креатинина сыворотки крови по формуле, разработанной Сотрудничеством по эпидемиологии хронической болезни почек (СКД-ЕПИ). Вторым необходимым параметром для полной диагностики и стратификации ХБП служит экскреция альбумина с мочой. С этой целью альбумин и креатинин определяют в утренней порции мочи и представляют в виде соотношения АСР («альбумин-креатининовое соотношение»). Сбор суточной мочи при этом не требуется. Важно, что

АСР может быть патологическим и указывать на диагноз ХБП даже при совершенно нормальной СКФ. Таким образом, врачам первичного звена крайне важно регулярно определять АСР и расчетную СКФ у больных главных групп риска (пациентов с диабетом, АГ, ожирением, атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью, лица пожилого возраста), чтобы как можно ранее выявить случаи ХБП и назначить ренопротективную терапию [1, 2].

Предложенная KDIGO классификация стратифицирует больных с диагностированной ХБП по причине заболевания (гломерулярные иммуновоспалительные, сосудисто-метаболические, тубулоинтерстициальные), по 6 категориям СКФ и 3 категориям альбуминурии (рис. 1). Для прогноза решающим фактором является уровень альбуминурии. Так, пациенты с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без патологической экскреции альбумина имеют нормальный риск смертности, в то время как у больных с той же СКФ, но альбуминурией ≥3 мг/г он повышен более чем в 300 раз. Если СКФ падает ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то риск смертности возрастает экспоненциально [2, 3].

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ВРАЧАМИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА И НАПРАВЛЕНИЕ ПОД НАБЛЮДЕНИЕ НЕФРОЛОГОМ

Руководящими принципами KDIGO 2012 г. для врачей первичного звена, которые наблюдают пациентов ХБП, не требующих лечения диализом, определены критерии направления к нефрологу:

- 1) снижение СКФ до ≤60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- 2) при ≤60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, если сопутствующая альбуминурия ≥ стадии А2;

Рис. 1. Классификация хронической болезни почек (цветовая кодировка риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистой смерти) [1]

ХБП классифицируется в зависимости от причины, СКФ и стадии альбуминурии				Стадии альбуминурии: описание и диапазон (мг/г)		
				A1	A2	A3
				Нормальная/слегка повышенная	Умеренно повышенная	Сильно повышенная
				<30	30–300	>300
СКФ: категория, описание и диапазон (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	G1	Нормальная или высокая	≥90			
	G2	Легкое снижение	60–89			
	G3a	Легкое/умеренное снижение	45–59			
	G3b	Умеренное/тяжелое снижение	30–44			
	G4	Тяжелое снижение	15–29			
	G5	Почечная недостаточность	<15			

**Примечание:** зеленый цвет – низкий риск, желтый – умеренно повышенный риск, красный цвет – сильно повышенный риск прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистой смерти.  
ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

3) присутствует неврологическая гематурия;  
4) рефрактерная АГ;  
5) быстро прогрессирующая ХБП. При этом быстрое прогрессирование заболевания определяется как снижение СКФ  $\geq 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ежегодно [1, 2, 4].

Различные аспекты ведения пациентов с ХБП обобщены на *рисунке 2*.

Все больные с ХБП в случае необъяснимого ухудшения функции почек должны обследоваться для выявления его обратимых причин: помимо компенсации гиповолемии и исключения пострениального компонента, важно вовремя начать специфическое лечение основной болезни (например, иммуносупрессию при аутоиммунном заболевании почек).

Предотвращение прогрессирования заболевания имеет важное значение для общего прогноза больных ХБП. С этой целью применяются медикаментозные и немедикаментозные методы. Именно в лекарственных подходах к терапии ХБП в последние годы наблюдаются важные новации [5].

#### **Ингибирование прогрессирования заболевания ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II**

Ингибиторы АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) являются антигипертензивными препаратами выбора для больных ХБП и рекомендуются в текущем руководстве KDIGO для всех пациентов с систолическим артериальным давлением (САД)  $>120$  мм рт.ст. на стадиях ХБП G1–G4 и A2–A3, с сахарным диабетом или без него. Независимо от снижения артериального давления (АД) ингибиторы АПФ/БРА проявляют при ХБП нефропротекторный эффект в виде снижения протеинурии. Однако комбинация этих классов лекарственных средств для снижения протеинурии не рекомендуется из-за повышенного риска осложнений [6, 7].

#### **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

В дополнение к установленной ранее терапии ингибиторами АПФ или БРА недавнее одобрение для лечения ХБП ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) представляет собой новую веху ренопротекции. Обширные клинические исследования показывают, что этот класс препаратов значительно снижает смертность от всех причин и риск прогрессирования ХБП у пациентов с СД и без диабета в различных клинических условиях. При ХБП у больных диабетом появляются дополнительные варианты, основанные на данных о замедлении прогрессирования ХБП агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) и нестероидными антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР).

#### **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа**

В руководстве KDIGO по лечению СД 2 при ХБП 2020 г. применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) рекомендуется в качестве терапии первой линии в дополнение к модификации образа жизни и метформину. Руководство рекомендует начать терапию иНГЛТ2, если СКФ  $>30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и прекратить их прием по достижении стадии диализа [8–11].

#### **Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1**

Если терапия диабета первой линии не позволяет достичь индивидуализированных рекомендуемых значений гемоглобина A1c (HbA1c) от 6,5 до 8,0%, руководство рекомендует добавить к терапии аго-

Рис. 2. Принципы лечения хронической болезни почек

Устранение обратимых причин снижения СКФ	Торможение прогрессирования	Лечение осложнений	Профилактика нефротоксичности	Подготовка к заместительной почечной терапии
Преренальная: коррекция гиповолемии Интраренальная: лечение основной болезни почек Постренальная: восстановление пассажа мочи	Ингибитор АПФ/БРА иНГЛТ-2 Для СД 2: арГПП-1, финеренон Контроль АД Прекращение курения	Гиперволемия Гиперкалиемия Артериальная гипертензия Метаболический ацидоз ХБП-МКН Почечная анемия Дислипидопротеинемия	Избегать приема нефротоксичных препаратов Коррекция дозы препаратов, выводимых почками Осторожность в использовании рентгеноконтрастных препаратов	Подготовка к трансплантации Выбор метода диализа Создание диализного доступа

**Комментарий:** СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ХБП-МКН – минерально-костные нарушения при хронической болезни почек.

нисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) длительного действия. Препараты этой группы, помимо снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировали способность подавлять прогрессирование ХБП, способствуя уменьшению альбуминурии и снижению СКФ [11, 12].

### **Финеренон**

Финеренон – перспективный препарат для лечения пациентов с ХБП и СД 2, недавно одобренный в Европейском союзе (ЕС). Он относится к антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМР), но в отличие от спиронолактона или эплеренона является нестероидным веществом, и, по-видимому, его прием сопряжен с более низким риском гиперкалиемии [13]. Одобрение этого лекарственного средства ЕС было основано на данных исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. В первом 5734 пациента с ХБП и СД 2 были рандомизированы на группы, получавшие финеренон или плацебо. Пациенты, принявшие участие в этом исследовании, имели СКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и uACR >30 мг/г и ≤5000 мг/г. Важно отметить, что все участники получали стандартную терапию для снижения уровня глюкозы в крови и максимально переносимые дозы ингибиторов АПФ/БРА. Риск сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХБП был достоверно снижен через 2,6 года в группе финеренона.

В исследовании FIGARO-DKD, опубликованном в 2021 г., оценивалась комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка в дополнение к FIDELIO-DKD. Это исследование также включало пациентов с более низкими стадиями ХБП (до G1), но тяжелой альбуминурией. У участников, применявших финеренон, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистой смертности.

Текущие руководящие принципы KDIGO еще не содержат рекомендаций по добавлению к лечению СД при ХБП препарата финеренон. Во время набора в исследование FIGARO-DKD рекомендации по терапии СД 2 уже изменились, пополнившись такими группами лекарственных средств, как иНГЛТ2 и арГПП-1. Анализ подгрупп показали, что финеренон также снижает сердечно-сосудистую смертность у этих пациентов, поэтому комбинированная терапия, включающая финеренон, иНГЛТ2 и, возможно, арГПП-1 может быть полезной, но это необходимо будет уточнить в дальнейших исследованиях [10].

### **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для лечения ХБП**

Дапаглифлозин стал первым иНГЛТ2, одобренным в августе 2021 г. для лечения пациентов с ХБП независимо от наличия СД 2. Такое решение было основано на результатах исследования DAPA-СКД

с участием 4304 пациентов с СД или без него, имевших СКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, uACR от 200 до 5000 мг/г и рандомизированных для получения дапаглифлозина (10 мг/сут) или плацебо. Терапию дапаглифлозином проводили на фоне максимально переносимых доз ингибиторов АПФ или БРА. Дапаглифлозин снижал риск возникновения комбинированной конечной точки почечной смертности, прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности или снижения СКФ (на >50%) на 2% за 4,44 года. Таким образом иНГЛТ2 дапаглифлозин теперь доступен в качестве одобренной и эффективной терапии для подавления прогрессирования ХБП [10].

## **ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В случае ухудшения функции почек при ХБП могут возникать специфические осложнения, последовательное лечение которых прогностически актуально. К таким осложнениям относятся:

- гиперволемиа;
- гиперкалиемия;
- метаболический ацидоз;
- минерально-костные нарушения (СКД-МВД);
- гипертония;
- почечная анемия;
- дислипотеинемия.

### **Гиперволемиа**

Гиперволемиа связана с повышенным риском смертности и прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с ХБП. Руководство KDIGO рекомендует при ХБП ограничение потребления натрия до <2 г/сут. В случае диуретической терапии под сомнение ставится оправданность приема петлевых, тиазидных диуретиков и АМР, но ни KDIGO, ни другие руководства четких рекомендаций в этом отношении не дают. Традиционно петлевые диуретики часто использовались при продвинутой ХБП с объемной перегрузкой; тиазидные диуретики применялись реже, поскольку считались менее эффективными при более низкой СКФ. Однако недавно опубликованное исследование SLICK показало, что тиазидный диуретик хлорталидон у пациентов с ХБП со средней СКФ 23 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> обладает высокой эффективностью в снижении АД. На практике рекомендуется индивидуализированная моно- или комбинированная терапия указанными классами мочегонных препаратов, при выборе которых помимо клинической оценки объемного статуса должны учитываться целевое АД, электролиты сыворотки и кислотно-щелочной баланс [1, 2].

### **Артериальная гипертензия**

В руководстве KDIGO 2012 г. по контролю АД при ХБП рекомендуется его снижение

до <130/80 мм рт.ст. В 2021 г. руководство было пересмотрено и теперь содержит указания на более низкое целевое САД – менее 120 мм рт.ст. Правда, это не относится к пациентам, готовящимся к трансплантации почки, находящимся на диализе, а также к пациентам с диабетом, для которых применяется более высокий уровень целевого АД. Основой для этого целевого значения является исследование SPRINT, в котором сравнивались систолическое АД на уровне <120 мм рт.ст. против <140 мм рт.ст. Сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин были значительно снижены в группе с более низким целевым показателем САД (<120 мм рт.ст.). Отклоняясь от этой рекомендации, американские и европейские руководства по лечению гипертензии рекомендуют САД <130 мм рт.ст. в качестве целевого значения для пациентов с диабетом [14, 15].

Отметим, что **целевые** значения АД для пациентов с диабетической и недиабетической ХБП в настоящее время различны.

Если из упоминавшегося исследования SPRINT пациенты с СД были исключены, то в исследовании ACCORD оценивалось достижение целевых показателей АД именно у больных с диабетом. ACCORD не выявил преимуществ более строгой корректировки систолического АД до <120 мм рт.ст. в отношении сердечно-сосудистых событий при СД. Вопрос о том, кроются ли причины таких результатов в дизайне этого исследования, остается открытым. Поэтому целевые значения АД для пациентов с диабетической и недиабетической ХБП различаются в актуальных рекомендациях [12, 15, 16].

#### **Метаболический ацидоз**

Руководство KDIGO рекомендует больным ХБП с концентрацией бикарбоната в сыворотке крови <22 ммоль/л принимать бикарбонат перорально до достижения его нормальных концентраций в сыворотке крови. Данные недавно проведенного метаанализа свидетельствуют, что коррекция метаболического ацидоза у больных ХБП пероральным бикарбонатом связана с более низким риском прогрессирования заболевания. Однако общие доказательства этого еще достаточно слабы [17].

#### **Гиперкалиемия**

Гиперкалиемия – распространенная проблема у пациентов с ХБП. Она связана с уменьшением почечной экскреции калия, потенцируется богатой калием диетой или индуцируется одновременным приемом препаратов с калийсберегающим эффектом (ингибиторы АПФ/БРА/АМР). Согласно KDIGO, пациенты с ХБП должны получать рекомендации по питанию с учетом содержания продуктах калия. Однако это руководство не содержит рекомендаций по лекарственным средствам для

лечения хронической гиперкалиемии у пациентов с ХБП. В то же время Британское руководство уже рекомендует использование пероральных калий-связывающих препаратов у пациентов со стадией ХБП от 3b до 5 (не требующей диализа) и стойкой гиперкалиемией (>6 ммоль/л) на терапии ингибиторами АПФ/БРА. В дополнение к калий-связывающим препаратам – полистиролсульфонату кальция и полистиролсульфонату натрия, которые применяются уже в течение длительного времени, недавно были одобрены для применения паতিромер и циклосиликат циркония натрия. Метаанализ исследований четырех калий-связывающих препаратов предоставил слабые доказательства их пользы при лечении гиперкалиемии у пациентов с ХБП. Эти препараты могут снижать уровень калия при ХБП, но их благотворного влияния на смертность или прогрессирование этого заболевания показано не было [6].

#### **Минерально-костные нарушения при ХБП (СКД-MBD)**

KDIGO 2012 г. рекомендует определение кальция, фосфата, интактного паратиреоидного гормона (iPTH) и щелочной фосфатазы при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, поскольку с этой стадии ХБП следует ожидать возникновения вторичного гиперпаратиреоза, который характеризуется сложным взаимодействием дефицита витамина D, повышенного фактора роста фибробластов 23 (FGF23), гипокальциемии и гиперфосфатемии. Отдельное руководство по СКД-MBD было выпущено в рамках KDIGO в 2017 г. В соответствии с ним крови в качестве первой терапевтической меры рекомендуется нормализация уровня фосфатов в сыворотке. В настоящее время нет доказательств пользы профилактической фосфат-снижающей терапии у пациентов с ХБП G3b–G4 стадий и все еще нормальными уровнями фосфатов крови. В случае стойкого повышения iPTH следует в первую очередь скорректировать гиперфосфатемию, гипокальциемию и дефицит витамина D [18, 19].

#### **Почечная анемия**

Дефицит железа и эритропоэтина (ЭПО) со снижением продукции ретикулоцитов служит основной причиной анемии у пациентов с ХБП. В терапии этого осложнения заболевания применяется принцип «железо перед ЭПО». Например, KDIGO рекомендует предпочтительно внутривенное замещение железа при ХБП с симптоматической анемией и насыщением трансферрином <30% и уровнями ферритина <500 мкг/л. ЭПО следует использовать у пациентов с ХБП и гемоглобином (Hb) <10 г/дл после оценки динамики его уровня и реакции на компенсацию дефицита железа. Для целевого показателя Hb в рамках ЭПО фраза «чем выше, тем лучше» не применяется. Напротив,

во многих исследованиях целевого Hb при замещении ЭПО значения Hb >11 г/дл были связаны с повышенной частотой сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований, а также с увеличением уровня смертности. Поэтому в руководстве KDIGO по почечной анемии рекомендуется, чтобы при терапии ЭПО значение Hb не поддерживалось длительно выше 11,5 г/дл [20].

Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (гипоксией индуцируемый фактор HIF), такие как дапродустат, вададодустат и роксадустат, являются новыми лекарственными веществами, которые действуют путем повышения эндогенных уровней ЭПО. В качестве перорально доступных терапевтических средств они представляют собой альтернативу производным ЭПО, вводимым подкожно или внутривенно, и поэтому, по-видимому, особенно подходят для лечения анемии у пациентов, не нуждающихся в диализе [21].

### Дислипотеинемия

Нарушения липидного обмена широко распространены при ХБП и выступают определяющим фактором высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с этим заболеванием. KDIGO опубликовала собственное руководство по нарушениям липидного обмена при ХБП и, за исключением пациентов на диализе, рекомендует прием статинов для всех пациентов с ХБП в возрасте >50 лет. У пациентов <50 лет терапию статинами следует назначать при наличии дополнительного сердечно-сосудистого фактора риска, такого как СД [22].

## КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ МЕДИКАМЕНТОВ

KDIGO рекомендует тщательно рассматривать показания к назначению нефротоксичных препаратов и корректировать их дозировку в соответствии с функцией почек. У пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и острым ухудшением функции почек руководство рекомендует отменять потенциально нефротоксичные препараты, такие как ингибиторы АПФ, БРА, спиронолактон, литий или дигоксин. Такая «пауза больничного дня» также рекомендуется для иНГЛТ2 [1, 2].

## ПОДГОТОВКА К ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Практическое руководство KDIGO по гемодиализу 2015 г. рекомендует, чтобы пациенты с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были проинформированы о возможных методах заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки от живого или трупного донора), чтобы иметь возможность своевременно провести необходимые подготовительные процедуры (сосудистый доступ к диализу, уточнение возможности трансплантации) [1, 2].

## ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКИ

- Диагноз ХБП может быть поставлен, когда есть структурное повреждение почек или СКФ снижается в течение ≥3 мес.
- ХБП классифицируется на стадии G1–G5 на основе СКФ и на стадии A1–A3 на основе соотношения альбумин-креатинин в моче (uACR). Классификация определяет почечный и сердечно-сосудистый прогноз пациентов с ХБП.
- Большинство больных ХБП с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдаются не нефрологами, а терапевтами и врачами общей практики.
- Антигипертензивными препаратами выбора при ХБП служат ингибиторы АПФ или БРА. Целевое САД при этом составляет <120 мм рт.ст.
- Дапаглифлозин является одобренным и эффективным терапевтическим средством для подавления прогрессирования ХБП.
- Для пациентов с СД 2 и ХБП в качестве еще одного терапевтического средства, оказывающего благотворное влияние на прогрессирование ХБП, одобрен финеренон.
- Гиперволемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, АГ, нарушения минерально-костного обмена, почечная анемия и дислипотеинемия являются важными сопутствующими осложнениями ХБП, требующими постоянного тщательного контроля и лечения.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kidney Diseases Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3(1): 1–150.
2. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 713. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/713\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/713_1) [дата обращения – 01.04.2023]. [Clinical guidelines. Chronic kidney disease. Union of Pediatricians of Russia, Creative Association of Pediatric Nephrologists, Russian Transplant Society. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 713. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/713\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/713_1) (date of access – 01.04.2023) [In Russ.]].
3. Levey A.S., Becker C., Inker L.A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. *JAMA.* 2015; 313(8): 837–46. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.0602>.
4. Glasscock R.J., Warnock D.J., Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: Estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(2): 104–11. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>.

5. Levey A.S., Eckardt K.U., Dorman N.M. et al. Nomenclature for kidney function and disease-executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur Heart J.* 2020; 41(48): 4592–98. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa650>.
6. Shlipak M.G., Tummalaipalli S.L., Boulware L.E. et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2021; 99(1): 34–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021; 99(3S): S1–S87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.
8. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA Cardiology.* 2021; 6(2): 148–58. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>.
9. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295–306. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
10. Heerspink H.J.L., Stefansson B.Y., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–46. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
11. Kristensen S.L., Roth R., Jhund P.S. et al. Cardiovascular, mortality and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10): 776–85. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9).
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021; 24(S1): 1–148. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2021; 24(S1): 1–148 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM12802>. EDN: ISOZCM.
13. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S. et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2219–29. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
15. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization. 2021. ISBN: 978-92-4-003398-6 [electronic version], 978-92-4-003397-9 [print version].
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; 45(Suppl 1): S175–S184. <https://dx.doi.org/10.2337/dc22-S011>.
17. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Tonelli M.; Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration. A decade after the KDOQI CKD guidelines: A perspective from Canada. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5): 723–24. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.026>.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Inter Suppl.* (2011). 2017; 7(1): 1–59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
19. Zoccali C., Ruggenti P., Pernaet A. et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (10): 1923–30. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011020175>.
20. Kidney Diseases Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2(4): 279–335.
21. Wang B., Yin Q., Han Y.C., et al. Effect of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors on anemia in patients with CKD: A meta-analysis of randomized controlled trials including 2804 patients. *Ren Fail.* 2020; 42 (1): 912–25. <https://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2020.1811121>.
22. Kidney Diseases Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline on lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl.* 2013; 3(3): 259–305.

Поступила/Received: 17.11.2022

Принята в печать/Accepted: 17.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Евгений Михайлович Шилов**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. E-mail: emshilov@gmail.com

**Ольга Николаевна Сигитова**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Evgeny M. Shilov**, MD, professor, professor of the Department of internal, occupational diseases and rheumatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/5 Rossolimo Str. E-mail: emshilov@gmail.com

**Olga N. Sigitova**, MD, professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of urology of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

©М.М. Батюшин, Д.И. Закусиллов, О.Н. Сигитова, 2023

## ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРИТЫ

**М.М. БАТЮШИН<sup>1</sup>, Д.И. ЗАКУСИЛОВ<sup>1</sup>, О.Н. СИГИТОВА<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Аннотация.** Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) – хроническое заболевание почек, развивающееся в ответ на длительное воздействие экзо- и/или эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с формированием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической болезни почек. В клинической практике ТИН встречается часто в качестве приобретенных форм, преимущественно по причине лекарственного воздействия или инфекционного воспаления ткани почки (пиелонефрит). В статье представлены вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, клиники и диагностики ХТИН. Приведены подходы к лечению больных с ХТИН с учетом индивидуальных этиопатогенетических особенностей. Статья представляет собой краткий конспект по проблеме ХТИН в помощь врачу-терапевту первичного звена.

**Ключевые слова:** тубулоинтерстициальные болезни почек, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** М.М. Батюшин, Д.И. Закусиллов, О.Н. Сигитова. Тубулоинтерстициальные нефриты.

Терапия. 2023; 9(3): 114–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.114-120>

114

## TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS

**BATYUSHIN M.M.<sup>1</sup>, ZAKUSILOV D.I.<sup>1</sup>, SIGITOVA O.N.<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don<sup>2</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Chronic tubulointerstitial nephritis (CTIN) is a chronic kidney disease that develops in response to long-term exposure to exogenous and /or endogenous factors and is manifested by inflammatory changes in tubulointerstitial tissue with the formation of interstitial fibrosis and tubular atrophy accompanied by frequent development of chronic kidney disease. In clinical practice, TIN often occurs as an acquired form, mainly due to medicamentous exposure or infectious inflammation of renal tissue (pyelonephritis). The article contains issues related to the etiology, pathogenesis, clinic and diagnosis of CTIN. Approaches to the treatment of CTIN patients are given, taking into account their individual etiopathogenetic characteristics. The article has a form of a brief abstract on STIN problem for primary care physician help.

**Key words:** tubulointerstitial kidney disease, chronic tubulointerstitial nephritis, chronic kidney disease.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Batyushin M.M., Zakusilov D.I., Sigitova O.N. Tubulointerstitial nephritis.

Therapy. 2023; 9(3): 114–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.114-120>

## ВВЕДЕНИЕ

Тубулоинтерстициальные нефриты (ТИН) входят в группу тубулоинтерстициальных болезней почек (ТИБ), которая представляет собой врожденные или приобретенные болезни почек, проявляющиеся поражением тубулоинтерстиция и характеризующиеся острым или хроническим течением.

Выделяют острую и хроническую формы ТИН – ОТИН и ХТИН.

ХТИН – хроническое заболевание почек, которое развивается в ответ на длительное воздействие экзогенных и/или эндогенных факторов и проявляется воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с формированием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической болезни почек (ХБП) [1].

В клинической практике ТИН встречаются часто в качестве приобретенных форм, преимущественно по причине лекарственного воздействия или инфекционного воспаления ткани почки (пиелонефрит). При выполнении пункционной нефробиопсии ХТИН выявляется в 1,8–2,5% случаев. Однако, по данным клинических исследований, удельный вес ХТИН несколько выше и составляет от 4 до 12%, а в случае необъяснимых заболеваний почек его частота достигает 27% [2].

## ЭТИОЛОГИЯ

Выделяют наследственные формы ТИБ (например, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек), которые регистрируются крайне редко, и приобретенные формы.

Причины развития ОТИН и ХТИН схожи, и нередко хронические формы представляют собой трансформацию рецидивирующих острых форм. ХТИН развиваются в ответ на воздействие лекарств, солей тяжелых металлов и ряда других химических веществ, радиации, а также при опухолях крови и внутренних органов, нарушениях обмена веществ (подагра, сахарный диабет, гиперурикемия и т.д.), наследственных (болезнь Фабри и др.) и инфекционных болезнях (бактериальных, вирусных, грибковых) [3, 4].

К причинам развития приобретенных форм ТИН относятся:

- лекарства;
- инфекции (бактерии, грибы, вирусы, паразиты);
- аутоиммунные болезни (саркоидоз, IgG4-ассоциированные болезни, синдром Шегрена, синдром тубулоинтерстициального нефрита-увеита, системная красная волчанка, системные васкулиты, болезнь Крона, артропатии, в том числе ревматоидный артрит и подагра);

- метаболические нарушения (острая и хроническая уратная нефропатия, оксалатная нефропатия, болезни накопления, нефрокальциноз);

- системные заболевания (холестериновая атероэмболия, парапротеинемии, лимфопролиферативные заболевания, тромботические микроангиопатии, комплементопатии);

- опухолевые заболевания (злокачественные, реже доброкачественные опухоли);

- поствакцинальные реакции;

- посттрансплантационные реакции;

- другие факторы (заболевания печени, хронический панкреатит, гемолитические анемии, заболевания, проявляющиеся миоглобинурией, следствием приема некоторых биологически активных добавок, в частности аристаролохияевая нефропатия).

Перечень препаратов, в отношении которых описаны нефротоксические эффекты, представлен в *таблице 1* [1].

## ПАТОГЕНЕЗ

К факторам, способствующим развитию поражения почек при воздействии причинного агента, относятся пожилой возраст, наличие лекарственной аллергии, гиповолемия и др. (*табл. 2*) [5].

Разнообразие причин ХТИН формирует широту патогенетических механизмов повреждения почек. Выделяют как прямое тубулотоксическое действие повреждающего агента (аминогликозидов, токсинов, инфекций), так и опосредованное, реализующееся через иммунные или иные механизмы (при системной красной волчанке, паранеопластическом синдроме, болезни Фабри, приеме анальгетиков и др.) или путем воздействия цитокинов, обладающих провоспалительными, профибротическими, цитотоксическими эффектами (при гиперурикемии, применении некоторых лекарств) [6].

В патогенезе ХТИН выделяют несколько этапов: интратенальная вазоконстрикция; блокада микроциркуляции за счет отека интерстициальной ткани и/или развития тромботической микроангиопатии (ТМА); прямая тубулотоксичность с некрозом и атрофией канальцевого аппарата; воспаление интерстициальной ткани, в том числе за счет реакций гиперчувствительности замедленного типа и др.

Предполагаются следующие механизмы развития ТИН в ответ на лекарственное воздействие [7]:

- компонент лекарственного средства (гаптен) связывается с базальной мембраной канальцев, и они вместе иницируют иммунный ответ;

- антиген лекарственного происхождения (часто продукт конъюгации лекарственного средства или его метаболит, связанный с белком хозяина), находящийся в кровотоке, будучи структурно подобен компоненту базальной мембраны канальцев (молекулярный имитатор), запускает иммунный

Таблица 1. Лекарства, способные вызывать тубулоинтерстициальные нефриты

Класс лекарств	Примеры
Антибактериальные и противогрибковые препараты	Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин, амикацин), пенициллины (амоксциллин, ампициллин, азтреонам, бензилпенициллин, карбенициллин, клоксациллин, дискоксациллин, метициллин, оксациллин, пиперациллин/тазобактам), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин), цефалоспорины (цефаклор, цефазолин, цефоперазон, цефотаксим, цефотетан, цефокситин, цефтриаксон, цефалексин, цефуросим, цефрадин), макролиды (азтрионам, эритромицин, кларитромицин, телитромицин), тетрациклины (доксциклин, тетрациклин, миноциклин), рифампицин, имипенем, гликопротеиды (ванкомицин, полимиксин В), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), линезолид, триметоприм + сульфаметоксазол, нитрофурантоин, гризеофульвин
Противовирусные препараты	Ацикловир, интерферон, индинавир, атазанавир, абакавир
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики	Практически все представители НПВП, многие анальгетики, в том числе фенацетин, метамизол натрия
5-аминосалицилаты	Балсалазид, месалазин, олсалазин, сульфасалазин
Диуретики	Фуросемид, торасемид, тиазидные диуретики, индапамид, амилорид, триамтерен, метолазон, буметанид
Химиопрепараты	Селективные ингибиторы иммунного ответа (атезолизумаб, ипилимумаб, пембролизумаб, ниволюмаб, бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (цедираиб, сорафениб, сунитиниб), вемурафениб, адриамицин, антиметаболиты (азатиоприн, гемцитабин, пеметрексед), другие средства (бортезомиб, карбоплатин, леналидомид)
Антисекреторные препараты	Ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол), H2-гистаминоблокаторы (ранитидин, циметидин, фамотидин)
Антигипертензивные препараты	Амлодипин, каптоприл, лизиноприл, дилтиазем, лозартан, кандесартан
Антиконвульсанты, снотворные средства	Диазепам, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота
Другие группы лекарственных средств	Аллопуринол, аторвастатин, клофибрат, контрасты для ангиографии, препараты на основе поливильлиперолидона, ингибиторы кальцинеина (циклоспорин А), силденафил

Таблица 2. Потенциальные факторы риска острого тубулоинтерстициального нефрита/острого повреждения почек

Модифицируемые	Немодифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>Истощение внутрисосудистого объема.</li> <li>Сопутствующее острое заболевание: острое повреждение почек, системная инфекция/воспаление, гипотония, иммуносупрессивное состояние, высокая активность/тяжесть заболевания, электролитные и кислотно-щелочные нарушения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пожилый возраст.</li> <li>Женский пол.</li> <li>Раса.</li> <li>Аллергическая реакция на лекарства.</li> <li>Измененная фармакогенетика (транспортёры лекарств в почках, полиморфизм генов фермента цитохрома P450).</li> <li>Ранее существовавшие системные сопутствующие заболевания: хроническая болезнь почек, нефротический синдром, прогрессирующий цирроз печени, механическая желтуха, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (включая сердечную недостаточность), сахарный диабет, ожирение, иммуносупрессивное состояние</li> </ul>

ответ, который нацелен на мембрану (эндогенный антиген);

- антиген лекарственного происхождения, попавший в интерстициальное пространство, вызывает иммунный ответ *in situ*, опосредованный Т-клетками или медикаментозными антителами;

- полученный из лекарственного средства циркулирующий иммунный комплекс антиген + антитело попадает в ловушку в интерстиции, где вызывает воспалительную реакцию.

Однако, несмотря на очевидную связь развития ХТИН с рядом факторов, далеко не всегда их повреждающее действие детально исследовано.

## КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

В клинической практике проявления ХТИН могут иметь как яркую клиническую манифестацию с симптомами, не имеющими отношения к повреждению почек (лихорадка, интоксикация, сыпь, артралгии), так и исключительно проявления, обусловленные поражением почек.

Проявления мочевого синдрома наблюдаются чаще всего в виде персистирующей эритроцитурии, протеинурии донефротического уровня, реже — абактериальной или бактериальной (при пиелонефрите) лейкоцитурии. Артериальная

гипертензия (АГ) является частым спутником ХТИН и требует обязательной верификации и лечения. Следует заметить, что синдром АГ не имеет каких-либо диагностически значимых отличий от такового при гипертонической болезни. У больных с ХТИН, как правило, не происходит изменения объема суточного диуреза, в ряде случаев может наблюдаться полиурия, реже — олигурия (например, в период обострения при уратной нефропатии, пиелонефрите и др.). Отмечается постепенное угасание почечной функции, которое выражается в постепенном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Важный аспект диагностики ХТИН — наличие в большинстве случаев этиологического фактора в дебюте и в процессе развития заболевания. Учет этого фактора может помочь не только в верификации ХТИН, но и при прогнозировании течения заболевания. В качестве примера приведем критерии диагностики ХТИН, ассоциированного с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (табл. 3) [4, 6, 7]. При этом учитывается продолжительность терапии этими лекарственными средствами и рассчитывается примерная суммарная доза принятого препарата за весь период его использования.

Таблица 3. Критерии диагностики НПВП/анальгетик-ассоциированного хронического тубулоинтерстициального нефрита

Основные критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение НПВП (неселективных или селективных), в том числе фенацетин- или метамизолсодержащих анальгетиков на протяжении 12 мес и более в установленной суммарной дозе*;</li> <li>• наличие стойкого мочевого синдрома длительностью более 3 мес в виде эритроцитурии или альбуминурии или протеинурии (не более 3,5 г/сут) или <math>\beta_2</math>-микроглобулинурии или абактериальной лейкоцитурии, резистентной к антибактериальной терапии</li> </ul>
Дополнительные критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на протяжении 3 мес и более;</li> <li>• артериальная гипертензия;</li> <li>• гипоиозостенурия;</li> <li>• признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита по данным нефробиопсии;</li> <li>• кальцинаты в мозговом слое и почечных сосочках</li> </ul>

**Примечание:** \* — суммарная доза для метамизола обычно составляет не менее 500 г, для фенацетина — не менее 300 г, для диклофенака — не менее 150 г.

При подозрении на аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек (АДТБП) и при проведении дифференциальной диагностики с другими формами ТИБ, в частности с ХТИН, следует использовать нижеприведенные диагностические критерии АДТБП, предложенные в рамках консенсуса KDIGO [8].

А. Критерии предположительного диагноза АДТБП:

- семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий клиническим характеристикам (\*прогрессирующее снижение функции почек, мало выраженные изменения мочевого осадка, отсутствие или слабо выраженная альбуминурия/протеинурия, отсутствие тяжелой АГ на начальных стадиях, отсутствие назначения лекарств, потенциально способных вызвать тубулоинтерстициальный нефрит, нормальные или уменьшенные размеры почек при ультразвуковом исследовании, ночная полиурия или энурез у детей вследствие снижения концентрационной способности почек);
- при отсутствии положительного семейного анамнеза ХБП, удовлетворяющего клиническим характеристикам, наличие определенных признаков при гистологическом исследовании биоптата почки (\*\*интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, утолщение или ламелляция базальных мембран канальцев, возможная дилатация канальцев — микроцисты, отрицательный результат иммунофлюоресценции на предмет исследования отложений комплемента или иммуноглобулинов) или внепочечных проявлений, согласующихся с мутациями HNF1B, или анамнеза ранней гиперурикемии и/или подагры.

В. Критерии установленного диагноза АДТБП:

- семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования ХБП, удовлетворяющий ранее перечисленным клиническим характеристикам (\*) и гистологическим признакам (\*\*) по крайней мере у одного больного члена семьи (примечание: невозможно поставить окончательный диагноз только с помощью биопсии почки)

или

- выявление мутации в одном из четырех генов у больного или по крайней мере одного члена семьи.

Генетическое исследование не может использоваться широко ввиду его высокой стоимости и отсутствия соответствующих возможностей у большинства молекулярно-генетических лабораторий, однако существуют определенные показания для такого исследования, когда его выполнение является желательным:

- взрослые больные с ХБП с подозрением на АДТБП, которые желают подтвердить диагноз;
- члены семьи больного с АДТБП с нормальной функцией почек, желающие стать донорами почки;
- здоровые лица, которых интересует уточнение наличия генетической мутации;
- взрослые, заинтересованные в проведении предимплантационной генетической диагностики, чтобы избежать наследования их ребенком мутантного аллеля;

- дети с подозрением на мутацию REN гена.

Учитывая клинические проявления ХТИН, лабораторная диагностика включает оценку уровня креатинина с расчетом СКФ, мочевины и мочевой кислоты в крови, общего анализа мочи, мочевосадка (анализ мочи по Нечипоренко) [9]. На поздних стадиях ХТИН (ХБП 3А–5 стадий) необходим контроль параметров костно-минерального обмена (уровней кальция и фосфата крови, паратгормона и 1,25(ОН)холекальциферола), эритропоза и обмена железа (гемоглобин крови, ферритин, трансферрин). Посев мочи на стерильность и чувствительность флоры к антибиотикам выполняется в случае предположения инфекционного (бактериального) генеза ТИН. При подозрении на вирусный генез ХТИН рекомендуются исследования по верификации вируса и иммунного ответа на него с помощью полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. При подозрении на гиперурикемический (уратный) ТИН следует проводить оценку суточной экскреции мочевой кислоты с целью выявления гиперурикозурии для диагностики патогенетической формы нарушения пуринового обмена.

Таким образом, к наиболее частым проявлениям ХТИН относятся:

- мочевой синдром (эритроцитурия, протеинурия, лейкоцитурия, урикозурия, другие формы салурии);
- синдром АГ;
- синдром гипергидратации (гиперволемия, отеки, олигоанурия, положительный водный баланс);
- симптомокомплекс почечной дисфункции (острое повреждение почек в период обострения, ХБП);
- симптомы полиурии, никтурии.

Из методов инструментальной диагностики рекомендуется всем пациентам выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого пузыря, предстательной железы (лицам мужского пола) с целью исключения других причин патологии мочевосадка и почечной дисфункции (в частности, острого простатита, мочекаменной болезни, поликистозной болезни и т.д.). УЗИ также призвано исключить гнойные формы пиелонефрита (карбункул, абсцесс почки, апостематозный нефрит, паранефрит), которые требуют экстренного урологического лечения. Также возможно проведение дополнительных визуализирующих исследований (спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии).

К функциональной нефробиопсии прибегают только в сложных диагностических ситуациях, например при возникновении трудностей дифференциальной диагностики ХТИН с гломерулонефритом, неясности генеза ХТИН, быстрых темпах прогрессирования почечной дисфункции, а также при

развитии ТИН в рамках аутоиммунной патологии. При этом не рекомендуется выполнять функциональную нефробиопсию с гистологическим исследованием биоптата в качестве основного метода диагностики ХТИН.

## ЛЕЧЕНИЕ

Важная задача лечения больных с ХТИН – ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора, если это представляется возможным, а также замедление прогрессирования ХБП.

При ХТИН лекарственного генеза рекомендуется по возможности отмена приема препарата, вызвавшего поражение почек. При гиперурикемическом (уратном) ХТИН, в том числе в рамках подагры, показано длительное применение урикозостатиков (аллопуринол, фебуксостат), замедляющих прогрессирование ХБП [10].

Рекомендуется назначение патогенетической терапии, направленной на прекращение или ослабление воздействия эндогенных факторов, с учетом известной этиологии, например использование глюкокортикоидов и цитостатиков в комплексном лечении больных с системными васкулитами и системной красной волчанкой.

Нормотензивным пациентам с ХТИН показано применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II в субтерапевтических дозировках с целью ренопротекции, преимущественно в случаях протеинурии, а также в качестве первого класса антигипертензивной терапии при наличии АГ [11].

Рекомендуется применение блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозина) при ХТИН, а при наличии сахарного диабета и других представителей этого класса лекарств (эмпаглифлозина, канаглифлозина и др.) [12, 13].

Рекомендуется осуществлять коррекцию модифицируемых факторов риска прогрессирования ХБП при ХТИН (АГ, ожирения, гипергликемии, анемии, дислипидемии, гиперфосфатемии, гиперурикемии и др.) [14].

В рамках терапии ХТИН возможно использование препаратов типа пентоксифиллина, сулодексида, обладающих ренопротективными свойствами, однако следует помнить о слабой доказательной базе эффективности этих лекарственных средств.

Рекомендуется проводить антибактериальную терапию при ХТИН инфекционного генеза (пиелонефрит) в период обострения в соответствии с действующими рекомендациями по лечению инфекций мочевых путей [15]. В ходе эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита назначают, как правило, фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.) и цефалоспо-

рины (цефотаксим, цефподоксим, цифтибутен, цефтриаксон и др.). Другие препараты, такие как нитрофурантоин, пероральный фосфомицин и пивмециллин, применяют реже, поскольку они не достигают адекватной концентрации в почечной ткани и используются при инфекциях нижних мочевых путей, в частности циститах. В случае гиперчувствительности к фторхинолону или резистентности к нему возможны другие варианты терапии, которые при известной этиологии включают триметоприм + сульфаметоксазол или пероральный бета-лактамыный антибиотик, если известно, что уропатоген к нему чувствителен. В качестве второго выбора возможно применение аминогликозидов (гентамицина, амикацина, но следует помнить об их потенциальной нефротоксичности), цефепима и ряда других препаратов.

Обычно курс терапии ХТИН занимает от 7 до 14 дней, но продолжительность антибактериальной терапии тесно связана с лечением основной патологии, коморбидности и осложнений.

Нередко рекомендуется применение спазмолитиков вроде дротаверина, папаверина и др. с целью снятия спазмов мочевыводящих путей, на уровне которых могут формироваться зоны затрудненной уродинамики вследствие воспалительного отека. В качестве дезинтоксикационной терапии возможна пероральная регидратация и применение кристаллоидных растворов (физиологического раствора хлорида натрия, раствора декстрозы, глюкозы и др.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая встречаемость ХТИН в практике врача-терапевта диктует потребность в эффективной и быстрой диагностике этого заболевания и необходимость подбора правильного комплексного лечения. Представленные материалы могут послужить в качестве алгоритмов действий при обнаружении данной патологии врачами первичного звена.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Проект клинических рекомендаций. Ассоциация нефрологов. Доступ: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/tubulointerstitial.pdf> (дата обращения – 01.04.2023). [Tubulointerstitial kidney diseases. Draft clinical recommendations. Association of Nephrologists. URL: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/tubulointerstitial.pdf> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].
2. Baker R.J., Pusey C.D. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(1): 8–11. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg464>.
3. Nakaosa N., Tsuboi N., Okabayashi Y. et al. Tubulointerstitial nephritis: a biopsy case series of 139 Japanese patients. *Clin Exp Nephrol*. 2022; 26(5): 435–44. <https://dx.doi.org/10.1007/s10157-021-02178-6>.
4. Fernandez Juarez G.M., Villacorta Perez J., Caravaca Fontan F. et al. New challenges in tubulointerstitial nephritis induced by drugs. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019; 39(4): 339–42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.003>.
5. Kan W.C., Chen Y.C., Wu V.C., Shiao C.C. Vancomycin-associated acute kidney injury: A narrative review from pathophysiology to clinical application. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(4): 2052. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms23042052>.
6. Bhandari J., Thada P.K., Arif H. Tubulointerstitial nephritis. 2022 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32491469.
7. Eddy A.A. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(4): 547–54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00467-019-04207-9>.
8. Eckardt K.U., Alper S.L., Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015; 88(4): 676–83. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.28>.
9. Cavanaugh C., Perazella M.A. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(2): 258–72. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.012>.
10. Ramos G.K., Goldfarb D.S. Update on uric acid and the kidney. *Curr Rheumatol Rep*. 2022; 24(5): 132–38. <https://dx.doi.org/10.1007/s11926-022-01069-3>.
11. Drawz P.E., Beddhu S., Bignall O.N.R. 2nd et al. KDOQI US commentary on the 2021 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2022; 79(3): 311–27. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.013>.
12. Wheeler D.C., Stefansson B.V., Batiushin M. et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(10): 1700–11. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>.
13. Palmer B.F., Clegg D.J. Kidney-protective effects of SGLT2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023; 18(2): 279–89. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.09380822>.
14. 11kizler T.A., Cuppari L. The 2020 Updated KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2021; 50(4–5): 667–71. <https://dx.doi.org/10.1159/000513698>.
15. Клинические рекомендации. Хронический пиелонефрит у взрослых. Российское общество урологов. 2016. Доступ: [https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2016\\_\\_\\_\\_-Rekom.-Ross.obshhestva-urologov\\_KHronicheskii%CC%86-pielonefrit-u-vzroslykh.pdf](https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2016____-Rekom.-Ross.obshhestva-urologov_KHronicheskii%CC%86-pielonefrit-u-vzroslykh.pdf) (дата обращения – 01.04.2023). [Clinical guidelines. Chronic pyelonephritis in adults. Russian Society of Urologists. 2016. URL: [https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2016\\_\\_\\_\\_-Rekom.-Ross.obshhestva-urologov\\_KHronicheskii%CC%86-pielonefrit-u-vzroslykh.pdf](https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2016____-Rekom.-Ross.obshhestva-urologov_KHronicheskii%CC%86-pielonefrit-u-vzroslykh.pdf) (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].

Поступила/Received: 07.12.2022  
Принята в печать/Accepted: 07.04.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Михаил Михайлович Батюшин**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>

**Дмитрий Игоревич Закусилев**, ассистент кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>

**Ольга Николаевна Сигитова**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Mikhail M. Batyushin**, MD, professor, professor of the Department of internal medicine No. 2, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Address: 344000, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>

**Dmitry I. Zakusilov**, assistant at the Department of medical rehabilitation, sports medicine, physical education with a course of medical and social expertise, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Address: 344000, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>

**Olga N. Sigitova**, MD, professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of urology of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

©О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, М.И. Хасанова, Т.Ю. Ким, М.М. Батюшин, 2023

# ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

**О.Н. СИГИТОВА<sup>1,3</sup>, А.Р. БОГДАНОВА<sup>2</sup>, М.И. ХАСАНОВА<sup>2,3</sup>, Т.Ю. КИМ<sup>1</sup>, М.М. БАТЮШИН<sup>4</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Стратегия и тактика антимикробной терапии инфекций мочевых путей (ИМП) в последнее десятилетие претерпели существенные изменения, обусловленные глобальным нарастанием резистентности возбудителей инфекций к антибиотикам. В последнее десятилетие изменились взгляды на многие, казалось бы, непоколебимые истины в этой области. В настоящее время признается, что моча не стерильна, а содержит множество микробов, составляющих микробиом, при этом бессимптомная бактериурия (ББУ) не считается заболеванием и не подлежит терапии в большинстве случаев. Изменилась стратегия терапии ИМП: если при острых формах этой инфекции (цистите, пиелонефрите) целью является клиническое и микробиологическое выздоровление, то при рецидивирующих и хронических ИМП терапия направлена на снижение частоты рецидивов и удлинение межрецидивного периода, причем допускается достижение клинического выздоровления без микробиологического, т.е. с сохранением ББУ. Основную роль в решении этих задач играет рациональный выбор эмпирической антимикробной терапии. Кроме того, изменилась стратегия профилактики и лечения непрерывно-рецидивирующих ИМП: применявшиеся ранее длительные курсы терапии субтерапевтическими дозами антимикробных препаратов в настоящее время не рекомендуются из-за высокого риска формирования резистентной микрофлоры.

**Ключевые слова:** инфекции мочевых путей, цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, антимикробная терапия.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, М.И. Хасанова, Т.Ю. Ким, М.М. Батюшин. Инфекции мочевых путей в практике терапевта. Терапия. 2023; 9(3): 52–60.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.52-60>

## URINARY TRACT INFECTIONS IN THERAPIST'S PRACTICE

**SIGITOVA O.N.<sup>1,3</sup>, BOGDANOVA A.R.<sup>2</sup>, KHASANOVA M.I.<sup>2,3</sup>, KIM T.YU.<sup>1</sup>, BATYUSHIN M.M.<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia<sup>4</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don

**Abstract.** Strategy and tactics of antimicrobial therapy for urinary tract infections (UTIs) have undergone significant changes in the last 10 years due to the global increase of infectious agents' resistance to antibiotics. In the last decade, opinions on many seemingly unshakable truths in this area have changed. Now it is accepted that urine is not sterile, but contains many microbes that make up the microbiome, while asymptomatic bacteriuria (ASB) is not considered to be a disease and in most cases is not treated. The UTI therapy strategy has changed: if in acute forms of this infection (cystitis, pyelonephritis) the aim is clinical and microbiological recovery, then in recurrent and chronic

UTIs, therapy is aimed at reducing the frequency of relapses and lengthening the interrecurrent period, and it is allowed to achieve clinical recovery without microbiological, i.e. with the preservation of ASB. Rational choice of empiric antimicrobial therapy plays the main role in solving these problems. In addition, the strategy for the prevention and treatment of continuously recurrent UTIs has changed: previously used long-term courses of therapy with subtherapeutic doses of antimicrobials are currently not recommended due to the high risk of resistant microflora formation.

**Key words:** urinary tract infections, cystitis, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, antimicrobial therapy.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Khasanova M.I., Kim T.Yu., Batyushin M.M. Urinary tract infections in therapist's practice.

Therapy. 2023; 9(3): 52–60.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.3.52-60>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Симптомные инфекции мочевых путей (пиелонефрит, цистит) становятся частыми причинами обращения к врачу-терапевту, тогда как бессимптомная бактериурия (ББУ) обычно выявляется либо случайно, либо при скрининге у отдельных групп пациентов с высоким риском развития симптомной инфекции. Результаты эпидемиологических исследований микробного спектра и чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) возбудителей ИМП свидетельствуют о глобальном нарастании резистентности к этой группе лекарственных средств [1–4]. Это явилось основанием для переосмысления стратегии и тактики эмпирической терапии ИМП: пересмотра препаратов первого и альтернативного выбора, отказа от длительного лечения рецидивирующих ИМП субтерапевтическими (половинными) дозами АМП, отказа от фторхинолонов при лечении неосложненных цистита и ББУ [2, 5–7]. Результаты эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют также о низком риске развития симптомных ИМП у большинства пациентов с ББУ, следствием чего стало ограничение применения антибиотиков при ББУ [8, 9].

При лечении острых ИМП допускается клиническое выздоровление без микробиологического, т.е. с сохранением ББУ; в связи с этим необходим окончательный отказ от понятия «латентное воспаление». Снижению нарастания резистентности способствует рациональный эмпирический выбор АМП, исходя из его чувствительности, резистентности, экологической безопасности. Такие изменения стратегии и тактики лечения ИМП отражены одобренных Минздравом России клинических рекомендациях (КР) Общества урологов «Цистит» (2021) и «Пиелонефрит» (2019), а также в одобренных Российским национальным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) методических рекомендациях для терапевтов «Инфекции мочевых путей» (2022) [7, 10].

В клинической практике очень важно разграничение активной (симптомной) и неактивной (бессимптомной) ИМП, так как от этого зависит, назначать ли пациенту АМП или нет. Наличие бактерий в моче не является показателем симптомной ИМП. К симптомной ИМП относятся эпизод острой инфекции, рецидив и новая реинфекция (*de novo*). Острая ИМП (острый цистит или пиелонефрит) диагностируется в том случае, если она появилась впервые, рецидив – при ее возникновении в течение 3 мес после выздоровления от первого эпизода (обычно она вызвана тем же штаммом уропатогенов), реинфекция (*de novo*) – при возникновении спустя 3 мес после предыдущего эпизода (обычно вызвана новым штаммом возбудителя). К бессимптомной ИМП относят ББУ даже в сочетании с лейкоцитурией; в большинстве случаев она не подлежит антимикробной терапии [7–9].

В связи с вышесказанным необходимо использовать в клинической практике классификацию ИМП, рекомендуемую ассоциациями терапевтов и врачей общей практики стран Европы и Америки, в соответствии с которыми «хронический пиелонефрит» не существует (как и «хроническая пневмония»), поскольку симптомная ИМП потенциально излечима в 99% случаев. Поэтому рекомендуется всегда считать каждый эпизод симптомной ИМП острым и ставить целью терапии достижение выздоровления – клинического и микробиологического (с эрадикацией возбудителя). У пожилых пациентов, лиц с нарушением иммунитета или урологическими заболеваниями с нарушением уродинамики допустимо достижение клинического выздоровления без микробиологического (с сохранением ББУ). Поскольку ББУ не подлежит АМП в большинстве случаев, не следует использовать термин «латентное воспаление» при наличии бактерий в моче, даже в сочетании с лейкоцитурией, так как ББУ в подавляющем большинстве случаев не несет риска симптомной ИМП [7–9].

## ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Основным возбудителем симптомных ИМП и ББУ выступает кишечная группа грамотрицательных бактерий. В структуре возбудителей преобладает кишечная палочка (до 70–80%), реже встречаются клебсиелла, протей, синегнойная палочка, энтерококк и другие микробы, которые проникают в мочевые пути восходящим путем через уретру. Возможен и гематогенный путь проникновения микробов: в таком случае возбудителями ИМП чаще являются золотистый стафилококк или кандиды [2, 7, 11, 12].

ИМП во все возрастные периоды жизни болеют в основном женщины, что связано с анатомическими особенностями уретры и ее близостью к анальному отверстию. Поэтому нередко в литературе ИМП упоминаются в связке с полом: «диагностика ИМП у женщин», «лечение ББУ у женщин», «исследования резистентности уропатогенов у женщин» и т.д. В пожилом возрасте распространенность ИМП среди мужчин возрастает из-за доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Заболеваемость пиелонефритом взрослого населения в России достигает 18% в год, циститом – 25–35%. Частота ББУ достигает 10% у женщин и составляет лишь 0,5% у мужчин; при наличии мочевого катетера и у проживающих в домах престарелых она может возрастать до 60–90% [2, 7–9].

В патогенезе ИМП свою роль играют либо органические нарушения уродинамики (при мочекаменной болезни, аномалиях развития, аденоме предстательной железы), либо дисфункция мочевых путей, либо нарушения иммунитета (при иммуносупрессивной терапии, иммунодефицитных состояниях, сахарном диабете) и снижение уровня гормонов в период менопаузы. В последние годы в патогенезе ИМП большое значение придается нарушениям микробиома мочевых путей [13–15].

## КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Поскольку ИМП – синдром, данный термин может быть использован на этапе диагностики. После обследования он должен быть заменен на нозологический диагноз. При первом эпизоде ИМП ставится диагноз острого цистита или острого пиелонефрита. В случае повторной ИМП речь идет о рецидиве заболевания, если оно развилось в течение 3 мес после первого эпизода, или об остром пиелонефрите, если симптомная ИМП развилась позже 3 мес после первого эпизода. Рецидивирующий пиелонефрит со временем завершается формированием тубулоинтерстициального фиброза, и в таком случае вне рецидива ставится клинический диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН).

Правомочность хронического цистита подтверждается урологами, и одним из его критериев выступает утолщение стенки мочевого пузыря. Указание локализации пиелонефрита (правой или левой) обосновано при развитии осложнений (абсцесса, карбункула и др.); в таком случае пациент подлежит ведению и лечению (возможно, хирургическому) урологами. В то же время неосложненный пиелонефрит входит в компетенцию терапевта: он всегда двухсторонний, и поэтому указание стороны поражения в этом случае не требуется. Урологи рекомендуют выделять «первичный» и «вторичный» пиелонефрит (соответственно при отсутствии или наличии нарушений уродинамики или урологических заболеваний), но эти заболевания или нарушения уродинамики и так должны быть отражены в диагнозе [7, 10, 16, 17].

Классификация ИМП по разным критериям отражена в *таблице*.

Примеры диагноза:

1. Острый внебольничный неосложненный пиелонефрит.
2. Острый нозокомиальный пиелонефрит, осложненный абсцессом нижнего полюса левой почки.

Таблица. Классификация инфекций мочеполовых путей (ИМП)

Критерий	Формы
Локализация	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИМП верхних мочевых путей (пиелонефрит).</li> <li>• ИМП нижних мочевых путей (цистит) и мужских половых органов (уретрит, эпидидимит, орхит, простатит)</li> </ul>
Место и сроки возникновения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внебольничные ИМП – развившиеся в амбулаторных условиях или спустя 48 ч после выписки из стационара, либо в течение 48 ч после поступления в стационар.</li> <li>• Нозокомиальные (внутрибольничные) ИМП – развившиеся спустя 48 ч после поступления в стационар или в течение 48 ч после выписки из стационара</li> </ul>
Течение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острые ИМП (первый эпизод, новая инфекция).</li> <li>• Рецидивирующие, хронические ИМП (обострение или ремиссия).</li> <li>• Бессимптомная бактериурия</li> </ul>
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осложненные ИМП (абсцесс, карбункул, паранефрит, сепсис, шок, острое поражение почек).</li> <li>• Неосложненные ИМП</li> </ul>

3. Обострение хронического цистита.
4. Хронический тубулоинтерстициальный (постинфекционный) нефрит.

## КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И ОБСЛЕДОВАНИЕ

**Критерии диагноза острого неосложненного цистита:** типичная клиника в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией (отсутствие не принимается во внимание) или положительным нитритным или эстеразным тестом. **Критерии диагноза рецидива цистита** те же, при условии исключения альтернативных заболеваний.

**Обследование при неосложненном цистите:** общий анализ крови и мочи (ОАК и ОАМ), бактериоскопия осадка мочи или нитритный тест на бактериурию. **Бактериологическое исследование мочи проводится только по показаниям:** неясный диагноз, подозрение на резистентную флору, рецидивирующая инфекция или осложнение, предшествующие эпизоды острого цистита с инфицированием не *E. coli*, беременность. При сборе мочи для бакпосева необходимо исключить возможность ложноположительного результата из-за влагалищного загрязнения.

**При осложненном цистите обследование** дополняется ультразвуковым исследованием (УЗИ) мочевого пузыря и консультацией специалистов по показаниям.

**Критерии диагностики неосложненного пиелонефрита:** «золотым стандартом» будет типичная клиника заболевания в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией (отсутствие не принимается во внимание) или положительным нитритным или эстеразным тестом, ОАК в пределах нормы и УЗИ почек с характерными изменениями, исключая альтернативные заболевания. **Обследование:** ОАК, ОАМ (включает бактериоскопию осадка мочи или один из тестов на бактериурию и лейкоцитурию), УЗИ почек, определение креатинина сыворотки крови. Если диагноз не вызывает сомнения, у пациента ранее были эпизоды ИМП и нет симптомов альтернативных заболеваний и отягощающих факторов, бакпосев мочи можно не проводить, поскольку частота обнаружения бактерий в моче низкая (50–90%), и диагноз ставится независимо от результатов бакпосева мочи.

**Диагностические критерии при осложненном или рецидивирующем пиелонефрите:** клиника тяжелого пиелонефрита, высокая лихорадка в сочетании с пиурией и бактериурией (учитывается только положительный результат) и/или положительным нитритным или эстеразным тестом, наличием изменений в ОАК (лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, высокая скорость оседания эритроцитов). **Обследование** включает определение креатинина крови, УЗИ почек (для выявле-

ния обструкции мочевых путей и/или очаговой неоднородности паренхимы и/или увеличения размеров почки), бакпосев мочи, оценку глюкозы плазмы крови, тест на беременность, гинекологический осмотр в зеркалах, тесты для выявления инфекций, передающихся половым путем, ВИЧ и гепатитов, консультации специалистов. При подозрении на развитие осложнений, требующих урологического вмешательства, рецидиве инфекции и отсутствии ответа на АМТ, кроме УЗИ мочевого пузыря, проводят по показаниям УЗИ органов малого таза, цистоскопию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), урофлоуметрию и при подозрении на сепсис бактериологическое исследование крови.

**Критерием ББУ** служит обнаружение при бакпосеве мочи одного и того же штамма бактерий в отсутствие клинических проявлений ИМП и изменений со стороны мочевых путей: у женщин в титре  $\geq 10^5$  КОЕ/мл не менее чем в двух образцах средней порции мочи, взятых с промежутком более 24 ч; у мужчин – при однократном выделении бактериального штамма  $\geq 10^3$  КОЕ/мл, а также при однократном выделении бактериального штамма  $\geq 10^2$  в моче, взятой при катетеризации мочевого пузыря. ББУ выявляется либо случайно, либо при целенаправленном обследовании, например у беременных или при предстоящем оперативном вмешательстве на мочевых путях с нарушением целостности слизистой оболочки. При невозможности микробиологического исследования мочи для выявления ББУ допустимо обнаружение бактерий при бактериоскопии мочи.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

**Жалобы при ИМП** зависят от инфицированного органа, но при этом можно выделить общие симптомы: слабость, боль в пораженном органе, дизурию (учащенное и болезненное мочеиспускание). Для пиелонефрита характерна триада симптомов: боль в пояснице или подреберье (без иррадиации), лихорадка (от субфебрильной до фебрильной) или познабливание, дизурия. При цистите отмечаются учащенное болезненное мочеиспускание, позывы к мочеиспусканию (тенезмы), боль в надлобковой области, помутнение мочи, лихорадка, слабость; температура тела чаще нормальная. При ББУ жалоб нет.

**Анамнез:** при обследовании пациента важно знать, новая ли это ИМП или рецидив. Если ИМП возникла впервые, то микробиологическое исследование мочи не проводится. При рецидиве, напротив, этот метод показан для идентификации возбудителя и подбора целенаправленной антимикробной терапии. При наличии в анамнезе урологических заболеваний, аномалий развития, камней, катете-

ризации, обструкции или рефлюксов потребуются инструментальные исследования. Уточняются наличие беременности (с целью подбора препаратов, не имеющих тератогенного эффекта), особые состояния (пожилой возраст, сахарный диабет, иммуносупрессия), недавний прием антибиотиков, предшествующие уропатогены.

**Данные физикального обследования:** при пиелонефрите температура тела фебрильная или субфебрильная, выявляются напряжение и болезненность при пальпации в костoverтебральном углу [углах] в проекции почек или в подреберьях, положительный симптом Пастернацкого. К симптомам утяжеления процесса и развития осложнений относят нарастание лихорадки, профузный пот, головную боль, анорексию, тошноту, рвоту. При цистите температура тела обычно нормальная. Пальпация в надлобковой области может быть болезненна. При ББУ физикальные симптомы отсутствуют.

## ОБСЛЕДОВАНИЕ ПО ПОКАЗАНИЯМ

**1. Бактериологическое исследование мочи** показано в следующих случаях: а) в отсутствие улучшения в клинической картине и изменений в моче через 5–7 дней от начала лечения симптомной ИМП; б) при рецидиве ИМП; в) при осложненной ИМП; г) пиелонефрите у госпитализированных пациентов; д) при ББУ или симптомных ИМП у беременных; е) если диагноз неясен, либо есть вероятность присутствия необычного или резистентного микроорганизма, либо пациент был недавно инфицирован не *E. coli* или получал АМТ. Нужно иметь в виду, что уропатоген высевается не всегда, т.е. возможен ложноотрицательный результат. При симптомной ИМП диагностически значимой является любая концентрация грамтрицательных возбудителей.

**2. Биохимический анализ крови** осуществляется при рецидивирующем и/или осложненном течении пиелонефрита, нозокомиальной ИМП и обструкции мочевых путей, у пациентов в стационаре. Он включает следующие показатели: мочевины и креатинина сыворотки крови, у больных сахарным диабетом или при подозрении на него — глюкозу сыворотки крови, при отсутствии лихорадки и лейкоцитоза — С-реактивный белок.

**3. Бактериологическое исследование крови** проводится при лихорадке с лейкопенией, отдаленных очагах инфекции, иммунодефицитных состояниях; у 1/3 пациентов этот метод при сочетании с бакпосевом мочи увеличивает идентификацию возбудителя до 97,6%.

**4. Тесты для исключения инфекций, передаваемых половым путем** показаны при развитии инфекции после незащищенного полового контакта.

**5. Тест на беременность** проводится при подозрении на нее.

**6. УЗИ мочевого пузыря или малого таза** выполняются при рецидивирующем цистите, отсутствии ответа на антимикробную терапию, подозрении на нарушения уродинамики, урологические заболевания.

**7. Радиоизотопная реносцинтиграфия** применяется для выявления функциональных и структурных изменений в почках при рецидивирующем пиелонефрите.

**8. Обзорная и экскреторная урография (ЭУ), КТ, МРТ** проводятся, если данные УЗИ и радиоизотопной ренографии оказались неинформативными. ЭУ у небеременных используется вне обострения пиелонефрита, при обострении — только по жизненным показаниям. ЭУ противопоказана при остром повреждении почек и ХБП 4–5 стадии. МРТ назначается при подозрении на осложнения, требующие урологического вмешательства. При беременности предпочтительны УЗИ и МРТ. **Мультиспиральная КТ** показана при сохранении лихорадки более 72 ч от начала терапии, для исключения камней, структурных изменений, абсцессов почки или паранефрального пространства.

**9. Цистоскопию** выполняют для уточнения причины обструкции.

**10. Консультации специалистов:** около 3–6% больных с рецидивами нуждаются в консультации уролога (при обструкции мочевых путей, гнойных осложнениях, мочекаменной болезни, заболеваниях мужских половых органов, подозрении на новообразование). Консультация гинеколога рекомендована для исключения абдоминального или пельвикального процесса, невролога — для исключения нейрогенной дисфункции мочевых путей и мочевого пузыря, дерматовенеролога — при подозрении на инфекции, передающиеся половым путем, инфекциониста — при подозрении на другие инфекции.

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Лечение симптомных ИМП всегда начинают с эмпирической терапии, при эффективности такой терапии продолжают ее до выздоровления (даже выявленная устойчивость уропатогена к антимикробному препарату *in vitro* не требует смены антибиотика, если терапия эффективна). При неосложненной ИМП антимикробная терапия назначается сразу после установления диагноза, без ожидания результатов бакпосева мочи; при осложненной — только после устранения обструкции мочевых путей (из-за опасности бактериотоксического шока при попадании токсинов в кровь).

Выбор антибиотика определяется, исходя из вероятного уропатогена и его чувствительности и резистентности к АМП по данным эпидемиологических исследований в данном регионе, а также с учетом ряда факторов, которые могут повли-

ять на выбор антибактериального лекарственного средства: беременности и кормления грудью; приема других препаратов (на предмет лекарственной совместимости); аллергологического анамнеза; предшествующего лечения антибиотиками (при рецидиве ИМП не рекомендуется назначать тот же препарат); недавнего путешествия (вероятность заражения резистентным микроорганизмом); контакта с инфицированным человеком, принимающим антибиотики (возможность заражения резистентным микроорганизмом); наличия у женщин в прошлом ББУ.

**Лечение острого цистита** проводится эмпирическим препаратом в течение 3–5 дней и увеличивается до 7 дней при рецидиве, возрасте старше 65 лет, цистите у мужчин, беременности, сахарном диабете, использовании спермицидов и диафрагм. Показаны обильное питье (более 1,5–2,0 л/сут), диета с исключением острой пищи и крепких бульонов, алкоголя, отказ от половых контактов.

К препаратам первой линии для лечения острого цистита относятся фуразидин (фурамаг) по 0,05–0,1 г 3 раза/сут либо нитрофурантоин (фурадонин) по 0,1 г 3–4 раза/сут либо фосфомицин 3 г однократно [18, 19]. При непереносимости препаратов первой линии в качестве АМП второй линии (альтернативных) назначаются цефалоспорины III поколения: цефтибутен 400 мг 1 раз/сут или цефиксим 400 мг 1 раз/сут [20]. Фторхинолоны в соответствии с КР Российского общества урологов (2021) исключены не только из основных, но и альтернативных препаратов из-за высокого уровня резистентности микроорганизмов, повышенного риска *Clostridium difficile*-ассоциированного колита, а также из-за большого числа серьезных побочных эффектов [2, 5–7, 18, 21]. При неосложненном цистите не рекомендуется назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола из-за высокого уровня резистентных к ним уропатогенов [2, 22].

**При рецидиве цистита** продолжительность лечения увеличивают до 7 дней. Начинают с эмпирической терапии препаратами, не применявшимися при первом эпизоде цистита: до начала терапии необходимо отправить мочу на бакпосев для целенаправленного выбора следующего АМП в случае неэффективности терапии. При этом могут назначаться любые антимикробные препараты с учетом общих противопоказаний. Пациентам с рецидивирующим циститом рекомендуется назначение фосфомицина в дозе 3 г 1 раз через 10 дней, на протяжении 3 мес [18], пациенткам с посткоитальным циститом – фуразидина калиевой соли с карбонатом магния 50–100 мг на ночь [23, 24, 26].

**Лечение внебольничного неосложненного пиелонефрита** выполняют в амбулаторных условиях АМП для приема внутрь. Начинают с эмпирической терапии длительностью 10–14 дней. Смена анти-

биотика в процессе лечения при его эффективности не требуется. К препараты первой линии в данном случае относятся фторхинолоны: ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сут, левофлоксацин 500 мг 1 раз/сут, офлоксацин 200 мг 2 раза/сут. Альтернативными препаратами являются цефтибутен или цефиксим по 400 мг 1 раз/сут, амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг 3 раза/сут [2, 16, 18, 24, 25].

**Лечение осложненного или нозокомиального пиелонефрита** осуществляется в стационаре. Терапия ступенчатая: в течение 3–5 дней антибиотик вводят парентерально, при стабилизации состояния переходят на пероральный прием. При эмпирическом выборе препарата следует по возможности предположить возбудителя с учетом наличия очагов инфекции или недавнего проведения инвазивных процедур, например катетеризации. Препаратами первого ряда при осложненном или нозокомиальном пиелонефрите служат *фторхинолоны* внутрь или внутривенно: ципрофлоксацин по 0,1–0,2 г 2 раза/сут, офлоксацин по 0,2 г 2 раза/сут, пefлоксацин по 0,4 г 2 раза/сут, норфлоксацин (внутри) по 0,4 г 2 раза/сут, левофлоксацин по 0,5 г 1 раз/сут. При противопоказаниях к ФХ назначаются *альтернативные препараты*: защищенные β-лактамы антибиотики внутривенно – ампициллин + сульбактам по 1,0 г 2 раза/сут, амоксициллин + клавулановая кислота по 1,2–2,4 г 3–4 раза/сут, тикарциллин + клавулановая кислота по 3,1 г каждые 4–8 ч, пиперациллин + тазобактам 2–2,25–4,5 г в 3–4 введения, цефоперазон + сульбактам по 1,0–2,0 г 2 раза/сут; цефалоспорины III–IV поколения парентерально – цефотаксим или цефтриаксон или цефепим или цефпиром по 1,0 г 2 раза/сут; аминогликозиды парентерально – гентамицин или тобрамицин по 2–3 мг/кг/сут (160–240 мг/сут) в режиме 1–2 инъекции в сутки в течение 7–10 дней и др.

Возможна также *комбинированная антимикробная терапия*: цефоперазон + сульбактам внутривенно 2–4 г/сут в два введения до 8 г/сут цефалоспорины/аминопеницилины + фторхинолоны, гентамицин + ампициллин, гентамицин + цефалоспорины [2, 10].

Контроль эффективности терапии осуществляет через 3 дня: при неэффективности лечения либо увеличивают дозу АМП, либо меняют препарат, либо назначают второй антибиотик. После получения результатов бактериологического исследования мочи при необходимости (в отсутствие эффекта от эмпирической терапии) переходят на целенаправленную терапию. Общая длительность терапии составляет не менее 14 дней [2, 16, 25].

**Лечение ББУ:** поскольку это состояние не считается заболеванием, скрининг и антимикробная терапия по результатам бакпосева проводятся только у пациентов с высоким риском развития симптомных ИМП и осложнений. К группам

пациентов с показаниями к скринингу относятся: 1) беременные во II триместре (лечение в течение 4–7 дней, при рецидиве – более длительно); 2) пациенты перед проведением инвазивной урологической или гинекологической операции либо процедуры с нарушением целостности слизистой оболочки (однократный прием антибиотика в день манипуляции или еще в течение 48 ч после нее); 3) пациенты после удаления мочевого катетера с сохранением ББУ более 48 ч [8, 9].

Повышению эффективности антимикробной терапии при рецидивирующих ИМП могут способствовать назначение эстрогенов в постменопаузе; иммунотерапия лизатом бактерий *E. coli* (препарат Уро-ваксом, содержащий лиофилизат 18 штаммов кишечной палочки) по 1 капсуле 1 раз/сут курсом от 10 дней до 3 мес; применения фитопрепарата, содержащего золототысячник, корень любистока, листья розмарина обыкновенного, в дозе по 2 таблетки (или по 50 капель) 3 раза/сут в течение 3 мес [21, 27–29].

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

При ведении беременных пациентов исключаются лучевые (рентгенорадиологические) методы диагностики, которые проводят только по жизненным показаниям. Лечение *симптомных ИМП* осуществляется эмпирически подобранными АМП, но перед ее началом проводят бакпосев мочи для коррекции терапии в случае ее неэффективности. Эмпирический выбор препарата основывается на его безопасности в соответствии с критериями FDA. При отсутствии осложнений и/или угрозы прерывания беременности и возможности тщательного наблюдения за беременной лечение внебольничной ИМП может выполняться в амбулаторных условиях антибактериальными средствами для приема внутрь. При невозможности получать препараты внутрь (тошнота, рвота) необходима госпитализация пациентки в стационар. Продолжительность лечения такая же, как у небеременных [29].

Скрининг на ББУ проводят во II триместре беременности, он включает ОАМ с бактериоскопией и бакпосев мочи. Лечение назначается по результатам бакпосева препаратами, разрешенными к применению. При *терапии ББУ и цистита* препаратами первого выбора служат фосфомицина триметамол (монурал) 3 г однократно, нитрофурантоин по 50–100 мг 2–3 раза/сут в течение 3–5 дней. Альтернативными препаратами являются цефтибутен или цефиксим по 400 мг 1 раз/сут, амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг 3 раза/сут в продолжение 5–7 дней [29].

При *неосложненном пиелонефрите* к препаратам первой линии относятся цефиксим или цефтибутен по 400 мг 1 раз/сут в течение 10–14 дней; амоксициллин/клавулановая кислота по 500 мг/125 мг 3 раза/сут; длительность терапии составляет 7 дней [18–20]. При *осложненном пиелонефрите* начинают с эмпирической парентеральной терапии с переходом при необходимости на целенаправленную терапию после получения результата бакпосева. В зависимости от тяжести состояния, предполагаемого возбудителя возможен выбор сразу в пользу альтернативных препаратов. *Препаратами первой линии* служат цефотаксим или цефтриаксон по 1 г 1–2 раза/сут внутривенно или внутримышечно, амоксициллин/клавулановая кислота по 875 мг/125 мг 2 раза/сут; длительность терапии – не менее 14 дней. *Альтернативными препаратами* являются азтреонам по 1 г 1 раз/сут внутривенно, цефоперазон/сульбактам 2–4 г внутривенно 3 раза/сут, гентамицин (по жизненным показаниям) внутривенно или внутримышечно по 3–5 мг/кг 1 раз/сут (не более 7 дней) в сочетании с цефалоспоридами III поколения или защищенными аминопенициллинами [30].

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПОЖИЛЫХ

Повышение частоты ИМП у пожилых людей обусловлено нарушениями иммунитета, сопутствующими заболеваниями, прежде всего сахарным диабетом, аденомой предстательной железы, мочекаменной болезнью, а также недостаточным соблюдением гигиены. Клиническая картина пиелонефрита в этой возрастной группе может быть типичной или стертой, характерно рецидивирующее течение заболевания. При обследовании и лечении пожилых пациентов необходимо учитывать коморбидные заболевания, получаемую терапию и функцию почек. Продолжительность лечения должна быть минимальной с целью снижения риска побочных эффектов. Допустимо достижение клинического излечения без микробиологического [31].

### КРИТЕРИИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

При активной ИМП или ее рецидиве (пиелонефрите, цистите) критерием излечения считается клиническое выздоровление с эрадикацией возбудителя или без эрадикации (у пожилых, у лиц с урологической патологией или иммунодефицитом). При рецидивирующем цистите или пиелонефрите целью терапии является удлинение межрецидивного периода, при ББУ в группах пациентов с высоким риском симптомной ИМП – эрадикация возбудителя, предупреждение симптомной ИМП [2, 7, 11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уже с 2012 г. призывает к использованию антибиотиков только в тех случаях, когда это действитель-

но необходимо. Рациональное применение АМП имеет важное значение для улучшения исходов ИМП и здоровья населения в целом, что требует изменений сложившихся стереотипов лечения и соблюдения клинических рекомендаций.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сент. 2017 г. № 2045-р. Доступ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>. [Strategy to Prevent the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation until 2030 The Government of the Russian Federation of September 25, 2017, № 2045-p. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].
2. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В. С соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 134–46. [Palagin I.S., Suhorukova M.V., Dehnic A.V. et al. Antibiotic resistance of non-hospital urinary tract infections pathogens in Russia: results of DARMIS-2018 multicenter study. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2): 134–46 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.134-146>. EDN: VDYQTB.
3. Рязанцев В.Е., Власов В.В., Румянцев Ф.В., Киушкин В.О. Динамика антибиотикорезистентности у больных урологического профиля. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(3): 8–13. [Ryazantsev V.E., Vlasov V.V., Rummyantsev F.V., Kiushkin V.O. Dynamics of antibiotic resistance in urological patients. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2020; 16(3): 8–13 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-3-8-13>. EDN: CHDPSF.
4. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO. 2015. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (date of access – 01.04.2023).
5. Bonkat G., Wagenlehner F. In the line of fire: Should urologists stop prescribing fluoroquinolones as default? Eur Urol. 2019; 75(2): 205–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.057>.
6. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. EMA/668915/2018. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf) (date of access – 01.04.2023).
7. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. с соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Издательский дом «Уромедиа». 2020. [Pererpanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A. et al. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genitals. Federal clinical guidelines. Moscow: Uromedia Publishing. 2020 (In Russ.)].
8. Волгина Г.В., Фролова Н.Ф. Бессимптомная бактериурия у беременных: эволюция общепринятых взглядов. Терапия. 2020; 6(1): 104–111. [Volgina G.V., Frolova N.F. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: evolution of generally accepted views. Terapiya = Therapy. 2020; 6(1): 104–111 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.104-111>. EDN: NLMHPL.
9. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019; 68(10): e83–e110. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1121>.
10. Острый пиелонефрит. Клинические рекомендации 2019. Российское общество урологов. Доступ: <https://bsmp-kursk.ru/assets/files/local-protocols/Urology/kr-ostryj-pielonefrit.pdf> [дата обращения – 01.04.2023]. [Acute pyelonephritis. Clinical guidelines 2019. Russian Society of Urologists. URL: <https://bsmp-kursk.ru/assets/files/local-protocols/Urology/kr-ostryj-pielonefrit.pdf> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].
11. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. Вестник урологии. 2018; 6(2): 30–37. [Rafalskiy V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated nosocomial urinary tract infections in the Russian Federation. Vestnik urologii = Herald Urology. 2018; 6(2): 30–37 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>. EDN: XSQNH.
12. European Association of Urology. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. et al. EAU Guidelines urological infections. Update 2019. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf> (date of access – 01.04.2023).
13. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary tract infection: Pathogenesis and outlook. Trends Mol Med. 2016; 22(11): 946–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
14. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015; 13(5): 269–84. <https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
15. Vervoort J., Xavier B.B., Stewardson A. et al. Metagenomic analysis of the impact of nitrofurantoin treatment on the human faecal microbiota. J Antimicrob Chemother. 2015; 70(7): 1989–92. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv062>.
16. Демидко Ю.Л. Изменения в федеральных клинических рекомендациях-2020. Урология сегодня. 2020; (4). Доступ: <https://ru.calameo.com/read/00452073637004b2b55b3> [дата обращения – 01.04.2023]. [Demidko Yu.L. Changes in federal clinical guidelines 2020. Urologiya segodnya = Urology Today. 2020; (4). URL: <https://ru.calameo.com/read/00452073637004b2b55b3> (date of access – 01.04.2023) (In Russ.)].
17. Сигитова О.Н., Ким Т.Ю., Хасанова М.И. Инфекции нижних мочевых путей (цистит, бактериурия) в амбулаторной практике: изменение стратегии и тактики эмпирической антимикробной терапии (новые клинические рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2022; 15(4): 94–101. [Sigitova O.N., Kim T.Yu., Hasanova M.I. Lower urinary tract infections (cystitis, bacteriuria) in outpatient practice: changes in strategy and tactics of empirical antimicrobial therapy (new clinical guidelines). Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15(4): 94–101 (In Russ.)]. [https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(4\).94-101](https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(4).94-101). EDN: TVXCTU.
18. European Association of Urology. Bonkat G., Bartoletti R.R., Bruyere F. et al. EAU guidelines on urological infections of European Association of Urology 2019. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections> (date of access – 01.04.2023).
19. Cai T., Tamanini I., Tascini C. et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: A systematic review and meta-analysis. J Urol. 2020; 203(3): 570–78. <https://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000620>.

20. Галкин В., Довгань Е.В., Козлов С.Н., Рафальский В.В. Цефиксим в сравнении с ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите: клинико-экономическое исследование. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14(1): 59–66. [Galkin V., Dovgan E.V., Kozlov S.N., Rafalskiy V.V. Cefixime vs ciprofloxacin for acute uncomplicated cystitis: Clinico-economic study. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2012; 14(1): 59–66 (In Russ.). EDN: ORGWHX.
21. Kranz J., Schmidt S., Lebert C. et al. Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients: Update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline. Urologe A. 2017; 56(6): 746–58. <https://dx.doi.org/10.1007/s00120-017-0389-1>.
22. Ny S., Edquist P., Dumpis U. et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. J Glob Antimicrob Resist. 2019; 17: 25–34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>.
23. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. 2007; (20): 20–29. [Perepanova T.S., Khazan P.L. The use of nitrofurans in urinary tract infections. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2007; (20): 20–29 (In Russ.). EDN: XSIEIP.
24. Porreca A., D'Agostino D., Romagnoli D. et al. The clinical efficacy of nitrofurantoin for treating uncomplicated urinary tract infection in adults: A systematic review of randomized control trials. Urol Int. 2021; 105(7): 531–40. <https://dx.doi.org/10.1159/000512582>.
25. Tandan M., Cormican M., Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Antimicrob Agents. 2018; 52(5): 529–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.014>.
26. Huttner A., Kowalczyk A., Turjeman A. et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319(17): 1781–89. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.3627>.
27. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: Review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. Res Rep Urol. 2013; 5: 39–46. <https://dx.doi.org/10.2147/RRU.S39288>.
28. Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Urol. 2013; 190(6): 1981–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.142>.
29. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol Clin North Am. 2015; 42(4): 547–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>.
30. Durkin M.J., Keller M., Butler A.M. et al. An assessment of inappropriate antibiotic use and guideline adherence for uncomplicated urinary tract infections. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(9): ofy198. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy198>.
31. Rowe T.A., Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. Aging health. 2013; 9(5): 10.2217/ahe.13.38. <https://dx.doi.org/10.2217/ahe.13.38>.

Поступила/Received: 05.12.2022

Принята в печать/Accepted: 05.04.2023

60



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ольга Николаевна Сигитова**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

**Алина Расыховна Богданова**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18. E-mail: \_alinochka@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

**Миляуша Ильясовна Хасанова**, к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. E-mail: milyash@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9164-0614>

**Таисия Юрьевна Ким**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: tais\_ariana@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-2972>

**Михаил Михайлович Батюшин**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga N. Sigitova**, MD, professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of urology of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: osigit@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>

**Alina R. Bogdanova**, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of internal medicine, Kazan (Volga Region) Federal University. Address: 420008, Kazan, 18 Kremlyovskaya Str. E-mail: \_alinochka@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-464X>

**Milyausha I. Khasanova**, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of urology and nephrology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 36 Butlerova Str. E-mail: milyash@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9164-0614>

**Taisiya Yu. Kim**, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of polyclinic therapy and general medical practice, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str. E-mail: tais\_ariana@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2370-2972>

**Mikhail M. Batyushin**, MD, professor of the Department of internal medicine No. 2, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344000, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky pereulok Str. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-7050>