ZU_2013_pediatr_3.qxd 02.10.2013 11:37 Page 35

Антибактериальная терапия инфекции мочевой системы у детей: современные клинические рекомендации

По материалам XV Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Сидельниковские чтения)

Инфекции мочевой системы (ИМС) являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций, с которыми сталкиваются педиатры. ИМС развиваются у 1-5% детей, часто имеют бессимптомный характер и тенденцию к хроническому рецидивирующему течению. Это объясняется особенностями строения, кровообращения, иннервации мочевой системы и возрастной дисфункцией иммунной системы детей.

Современным рекомендациям и практическим аспектам лечения ИМС в детском возрасте был посвящен доклад **академика НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Виталия Григорьевича Майданника.**

– Ежегодно в мире возникают 150 млн случаев ИМС, при этом в 90% из них развивается цистит и инфекции нижних мочевых путей. Неосложненные ИМП чаще всего вызываются одним микроорганизмом из семейства Enterobacteriaceae. Основным возбудителем является E. coli (80-90%), гораздо реже инфекция обусловлена S. saprophyticus (3-5%), Klebsiella spp., P. mirabilis и др. К сожалению, далеко не все случаи ИМС успешно диагностируются, кроме того, не всегда правильно определяется топика поражения мочевых путей и осуществляется дифференциальная диагностика вариантов ИМС, что приводит к необоснованному отказу от назначения необходимого лечения или, напротив, – неоправданному применению некоторых препаратов. Между тем успешная диагностика ИМС во многом зависит от знания клинической симптоматики инфекций нижних и верхних мочевых путей и правильного использования терминологии. Терминология и классификация ИМС важны с практической точки зрения, учитывая, что инфекции верхних отделов мочевой системы требуют более серьезного лечения и более длительного дальнейшего наблюдения по сравнению с процессом, локализованным в нижних отделах.

В настоящее время ИМС подразделяют на неосложненные и осложненные, а по характеру течения – на бессимптомные и симптомные. Течение и исходы ИМС зависят от многих факторов, в первую очередь – от активности микроорганизмов и состояния иммунитета детского организма. Так, быстро протекающая бессимптомная бактериурия (наличие в моче большого количества патогенных бактерий при отсутствии каких-либо симптомов со стороны мочевой системы) развивается при недостаточной агрессивности возбудителей и высокой активности факторов защиты. Инфекция мочевых путей (чаще всего подразумевается инфекция нижних мочевых путей) возникает в условиях высокой активности инфекционных агентов на фоне достаточно адекватной иммунной защиты. Инфекция мочевых путей сегодня определяется как заболевание, при котором нет данных, свидетельствующих о поражении тубулоинтерстициальной ткани почек, но имеются признаки транзиторного воспаления нижних мочевых путей, определить топику которого в данный момент не представляется возможным в силу быстрого течения заболевания.

Наиболее неблагоприятный вариант ИМС – пиелонефрит, развитие которого свидетельствует об участии высоковирулентных микроорганизмов или наличии иммунодефицита у ребенка.

Пиелонефрит – общее заболевание организма с преимущественным очаговым инфекционно-воспалительным поражением канальцев, интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы почек, характеризующееся признаками инфекционного воспаления и нарушением функционального состояния почек по тубулярному типу. Роль E. coli в развитии пиелонефрита не так велика (примерно 50% в структуре всех возбудителей) по сравнению с инфекциями нижних мочевых путей. В то же время увеличивается удельный вес P. aeruginosa, Enterobacter spp., Proteus spp. и других возбудителей. Наиболее точно об этиологии пиелонефрита еще в 1913 г. написал профессор М.Н. Москалев, отметив, что данных, позволяющих говорить о наличии специфических возбудителей пиелонефрита, не существует: эти микроорганизмы относятся к обычным пиогенным агентам, которые могут быть ответственны за развитие воспалительного процесса в любых других органах. В настоящее время эти слова не нуждаются в дополнении.

Классификация пиелонефрита, утвержденная на XI съезде педиатров Украины (А.Ф. Возианов, В.Г. Майданник, И.В. Багдасарова, 2005), учитывает клиническую форму заболевания (обструктивный, необструктивный пиелонефрит), характер процесса (острый, хронический, волнообразное или латентное течение), его активность, стадию заболевания (инфильтративная или склеротическая) и состояние функции почек (без нарушения, с нарушением или с развитием хронической почечной недостаточности).

Следует обратить внимание на то, что последние клинические данные свидетельствуют о необходимости изменения понятия хронического пиелонефрита. Если ранее о хронической форме заболевания говорили при сохранении симптомов заболевания более 6 мес от его начала или при наличии в этот период не менее двух рецидивов, то сегодня чаще всего речь идет о волнообразном течении пиелонефрита. Установлено, что повторные атаки в 80% случаев обусловлены реинфекцией – появлением бактериурии (с теми же или другими бактериями) через 14 дней после успешной антибактериальной терапии пиелонефрита. Реинфекцию следует рассматривать как следствие реинвазии новыми бактериями, но не как результат недостаточной эффективности лечения заболевания. В отличие от реинфекции рецидив пиелонефрита (20% в структуре причин повторных атак) является следствием недостаточной эрадикации возбудителя и характеризуется появлением возвратной бактериурии с тем же микроорганизмом в пределах 7 дней после проведения антибактериальной терапии.

Острый пиелонефрит, как правило, сопровождается микроабсцедированием почек и наличием большого количества полиморфноядерных нейтрофилов в интерстиции и канальцах почек. Хронический процесс связан с появлением множественных соединительнотканных рубцов и участков сморщивания паренхимы почек. При проведении дифференциальной диагностики инфильтративной и склеротической стадий пиелонефрита прежде всего необходимо ориентироваться на данные пиелографического исследования и динамику изменений размеров почки (увеличение размеров в первом случае и уменьшение – во втором).

Важно понимать, что каждый эпизод ИМС напрямую сопряжен с высоким риском развития рубцово-склеротического процесса в паренхиме почек и возникновения в дальнейшем тяжелых осложнений. Время рубцевания паренхимы почек зависит от многих факторов, включая состояние иммунной защиты, степень вирулентности возбудителя и др. Особенно велик риск при отсутствии эффективной антибактериальной терапии в остром периоде и последующей профилактики. Рациональная антибактериальная терапия во многом определяет успех в достижении основных целей лечения ИМС – ликвидации или уменьшения выраженности воспалительного процесса в мочевых путях и почечной ткани.

Схему медикаментозного лечения ИМС следует выстраивать с учетом локализации, стадии и выраженности процесса, предполагаемой или установленной этиологии заболевания. Так, при бессимптомной бактериурии у детей без сопутствующей уропатии, дисфункции мочевого пузыря и пиелонефрита в анамнезе требуется только однократное назначение антибактериальных препаратов. При инфекции мочевых путей рекомендуется кратковременное (до 3-5 дней) их применение. Более длительная терапия с использованием комбинаций антибактериальных средств необходима при пиелонефрите. В современных международных рекомендациях, в частности в последнем руководстве Американской академии педиатрии (AAP, 2011) подчеркиваются принципиальные отличия ведения детей с пиелонефритом в зависимости от возраста (до 2 мес, от 2 мес до 2 лет и старше 2 лет). Согласно рекомендациям AAP 2011 г. новорожденным и младенцам до двухмесячного возраста с пиелонефритом показана парентеральная антибактериальная терапия, которую начинают с комбинации ампициллина и аминогликозидов или ампициллина с цефалоспоринами III поколения. У детей в возрасте от 2 до 6 мес при отсутствии осложняющих факторов (аномалии развития мочевых путей, нейрогенный мочевой пузырь и т.д.) пиелонефрит можно лечить с помощью пероральных цефалоспоринов III поколения или короткими курсами (2-4 дня) внутривенной терапии с последующим использованием пероральных препаратов. При подозрении на энтерококковую инфекцию в схему лечения обязательно следует включить амоксициллин или ампициллин. Общая продолжительность антибактериальной терапии у новорожденных и младенцев должна составлять 7-14 дней. Цефалоспорины III поколения остаются препаратами первой линии антибактериальной терапии пиелонефрита и у детей в возрасте до 2 лет. У детей старше 2 лет используется метод ступенчатой терапии. В остром периоде заболевания этот метод предполагает последовательное назначение «защищенных» пенициллинов, цефалоспоринов III поколения и, при необходимости, цефалоспоринов II поколения. При хроническом рецидивирующем течении пиелонефрита у детей данной возрастной категории препаратами первой линии терапии являются цефалоспорины III поколения с подключением уреидопенициллинов.

В рекомендациях AAP указывается на то, что как пероральный, так и парентеральный прием антибактериальных препаратов одинаково эффективны в лечении пиелонефрита у детей, а выбор антимикробного средства следует осуществлять с учетом данных о местной чувствительности к антибиотикам (если это возможно) и чувствительности изолированного уропатогена.

Вопрос о местной резистентности микроорганизмов к антибактериальным агентам является крайне важным, учитывая, что эффективная эрадикация возбудителей ИМС на первых же этапах лечения способствует снижению риска рецидивов, перехода процесса в хроническую форму и рубцевания паренхимы. Таким образом, антибактериальный препарат, назначаемый для лечения детей с ИМС, должен не только обладать широким спектром антимикробного действия, включающим наиболее вероятных возбудителей инфекций нижних и верхних мочевых путей, но и характеризоваться низкой вероятностью наличия к нему резистентности микроорганизмов.

Продолжение на стр. 36.

ZU_2013_pediatr_3.qxd 02.10.2013 11:37 Page 36

Антибактериальная терапия инфекции мочевой системы у детей: современные клинические рекомендации

Продолжение. Начало на стр. 35.

К сожалению, в Украине в настоящее время проведение исследований, направленных на определение местной резистентности уропатогенов к антибактериальным средствам, остается большой проблемой. Однако, как показывают исследования, проводимые в странах Европы и в России, за последнее десятилетие у пациентов с ИМС повысилась устойчивость уропатогенов к ампициллину и амоксициллину, тримоксазолу и нитроксолину. Между тем остается низкой резистентность возбудителей ИМС к цефалоспоринам III поколения и налидиксовой кислоте. Таким образом, цефалоспорины III поколения, обладающие широким спектром антимикробного действия, хорошо исследованные в педиатрической практике и безопасные в применении, не случайно включены в современные международные рекомендации по лечению ИМС у детей в качестве антибактериальных средств первого выбора.

Большое внимание сегодня привлекает препарат цефиксим (Цефикс), который уже используется в Украине. Результаты применения этого препарата в лечении детей с ИМС свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве случаев, как при эмпирическом назначении, так и при наличии данных об уропатогене, врач может рассчитывать на эффективную эрадикацию возбудителя и устранение симптомов заболевания на первых же этапах лечения.

Это подтвердили и данные исследования, проведенного на клинической базе кафедры педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. В исследование были включены 54 ребенка в возрасте 3-15 лет с различными клиническими вариантами течения ИМС.

В этом исследовании больным пиелонефритом в первые 3-4 дня пребывания в стационаре назначали парентерально препараты из группы цефалоспоринов III поколения с последующим переходом на пероральный прием цефиксима (Цефикс) на протяжении 7-10 дней. У больных ИМС использовали только пероральную терапию препаратом Цефикс в течение 3-5 дней. Детям в возрасте до 12 лет Цефикс назначали в виде суспензии из расчета 8 мг/кг/сут, пациентам старше этого возраста – в виде капсул по 400 мг/сут. Общая продолжительность лечения в этой группе составила 10-14 дней.

Как показали клинические результаты терапии, в группе больных ИМС к пятому дню лечения Цефиксом клиническая эффективность препарата составила 100%. В группе детей с пиелонефритом к 12-14-му дню от начала терапии эффективность Цефикса составила 92,8% при остром течении заболевания и 86,4% – при хроническом необструктивном пиелонефрите, в патогенезе которого значимая роль принадлежит неинфекционным механизмам, что осложняет лечение. Данные повторного бактериологического исследования свидетельствовали об эффективной эрадикации возбудителей на фоне проведенной терапии.

На основании результатов исследования были сделаны следующие выводы:

– Цефикс является эффективным и безопасным препаратом в лечении детей с различными клиническими вариантами течения ИМС;

– Цефикс, обладающий хорошей клинической эффективностью и высокой антибактериальной активностью, является достойной альтернативой парентеральному использованию антибактериальных препаратов;

– наличие различных лекарственных форм Цефикса обусловливает удобство его применения и высокий комплайенс при использовании у детей разных возрастных категорий.

О нововведениях в диагностике и лечении инфекций мочевых путей у детей рассказал **заведующий кафедрой нефрологии и почечнозаместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Дмитриевич Иванов.**

– В рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2011 г. (EAU, 2011) было предложено в виде алгоритма проводить оценку инфекций мочевой системы. И следуя ему, можно проследить, как от степени тяжести и поставленного диагноза меняется диагностическая и терапевтическая тактика. В зависимости от локализации процесса все инфекции мочевой системы условно разделяют на две группы: инфекции нижних и верхних мочевых путей. При инфекциях нижних мочевых путей в воспалительный процесс вовлекаются уретра и мочевой пузырь (уретрит, уретральный синдром, цистит). Микробное поражение верхних мочевых путей приводит к развитию пиелонефрита и осумкованных процессов – например, карбункула либо абсцесса почки. Мочеточники, как связующее звено между почками и мочевым пузырем, в воспалительный процесс практически не вовлекаются. Начиная с 2012 г. обязательными условиями при обследовании всех детей с инфекциями мочевой системы являются ультразвуковая диагностика и микционная цистография после первого фебрильного эпизода. При микционной цистографии рентгеноконтрастное вещество проникает в мочеиспускательный канал, что позволяет судить о состоянии мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и дает ценную информацию о наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. В 2013 г. были внесены изменения во врачебную тактику: обследования рекомендуются у девочек со второго эпизода, а у мальчиков – с первого.

Противомикробные средства – антибиотики и уросептики (производные нитрофурана, хинолоны, триметоприм и др.) – являются основными препаратами в лечении инфекций мочевыводящих путей. В отличие от инфекционной патологии другой локализации, среди причин инфекций мочевой системы на первом месте стоит E. coli (90% случаев), и только в 5-7% случаев возбудителями являются грамположительные микроорганизмы. Выбор антибактериального препарата зависит от локализации процесса, степени тяжести и анамнеза заболевания (количества предшествующих эпизодов болезни).

В 2013 г. инфекции мочевых путей были разделены на простые и тяжелые (EAU, 2013).

К простым относят цистит и поражение нижних мочевыводящих путей продолжительностью не более 5-7 дней при условии отсутствия температурной реакции. В этом случае рекомендуется пероральный прием лекарственных средств, в первую очередь антимикробных (цефолоспорины III поколения). При инфекционном процессе длительностью от 10 до 14 суток при наличии температурной реакции и отсутствии эффективности лечения проводится парентеральная (внутривенная) терапия до достижения нормотермии с использованием антимикробных средств (цефалоспоринов III поколения или только при наличии грамположительной патогенной микробной флоры – амоксициллина с клавуланатом), активной гидратации.

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2013 г. при лечении неосложненной инфекции нижних мочевых путей и цистите рекомендуется применять цефалоспорины III поколения на протяжении трех дней или уросептики.

При рецидиве необходима смена препарата, уросептика на антибиотик или наоборот. Цефиксим рекомендован при рецидивах инфекции. На украинском фармацевтическом рынке цефиксим представлен компанией «Мегаком» под названием Цефикс. Препарат активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в частности E. coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, N. gonorrhoeae. Он может использоваться в качестве монотерапии, а также при проведении ступенчатого лечения. Препарат быстро всасывается в пищеварительном тракте, и уже через 4 ч в сыворотке крови достигается его максимальная концентрация. Примерно 50% цефиксима выводится с мочой в неизмененном виде, что делает его незаменимым в лечении инфекций мочевой системы. На украинском фармацевтическом рынке Цефикс представлен в двух лекарственных формах: капсулы и порошок для приготовления суспензии для перорального приема. Детям от 6 мес до 12 лет Цефикс назначается в дозе 8 мг/кг/сут в 1-2 приема, у детей старше 12 лет и взрослых – по 400 мг один раз в сутки.

Длительность курса при рецидивах инфекции необходимо увеличить в среднем на два дня. При рецидивирующем течении цистита обязательно должны проводиться консультации уролога и гинеколога, микционная цистография для установления нарушений уродинамики и выявления внутриклеточных возбудителей (уреаплазм, микоплазм, хламидий и трихомонад) путем определения уровня специфических IgG, чтобы исключить осложненный характер инфекции нижних мочевых путей.

Антибактериальная профилактика применяется только у девочек при наличии предрасполагающих факторов (вульвовагинит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дизурические явления) при частых рецидивах (три эпизода в год или два эпизода на протяжении полугода). Стандартом при этом является прием уросептиков в 1/3-1/4 суточной дозы на ночь в течение 3 мес. В настоящее время согласно рекомендациям Европейского общества урологов допускается использование пероральных цефалоспоринов для профилактики (в дозе в три раза меньше суточной).

При тяжелых инфекциях (например, пиелонефрите) необходима антимикробная (ступенчатая), дезинтоксикационная и противовоспалительная терапия. На сегодняшний день в лечении пиелонефрита у детей для парентерального введения предлагается использовать три ведущие группы антибиотиков: цефалоспорины (предпочтительнее III поколения), защищенные аминопенициллины и аминогликозиды (при преобладании грамположительной флоры). Из цефалоспоринов II поколения рекомендуется только цефуроксим в пероральной либо парентеральной форме. Парентеральные цефалоспорины III поколения обычно применяют в течение первых трех дней, а затем пациент переводится на пероральную терапию. Рекомендуемым в этом случае препаратом является цефиксим. Таким образом, обычный десятидневный курс лечения – это цефалоспорин парентерально в течение трех дней, а затем цефиксим перорально в течение семи дней. В условиях стационара антибиотики назначают по принципу ступенчатой терапии. Подобная стратегия предполагает внутривенное введение цефалоспоринов III поколения с последующим переходом на пероральный прием антимикробных препаратов того же поколения. Препаратами выбора при пиелонефрите являются цефалоспорины III поколения, в частности препарат Цефикс.

Эквивалентной заменой ступенчатого парентерального лечения может быть пероральный прием цефалоспоринов III поколения (Fitzgerald A. et al., 2012).

При амбулаторной терапии пиелонефрита используется пероральный способ введения лекарств. Лечение включает дезинтоксикацию (3-7 дней), применение противовоспалительных средств. Цефалоспорины (Цефикс) принимаются перорально в течение 10 дней.

Профилактическая терапия пиелонефрита показана при наличии более двух рецидивов в течение года, при осложненном течении либо наличии факторов риска. В этих случаях проводится низкодозовое профилактическое лечение уросептиками в течение 3-12 мес.

Таким образом, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов цефалоспорины III поколения рекомендованы при терапии инфекций мочевой системы всех локализаций. У детей при простых инфекциях показано применение современного уросептика (курсом 5 дней) или Цефикса (курсом 3 сут). При лечении тяжелых инфекций верхних мочевыводящих путей необходимо использовать дезинтоксикационную терапию, а также применять антибиотики по схеме: цефалоспорин III поколения парентерально с последующим переходом на Цефикс (курсом 10 дней). В качестве профилактики повторных эпизодов инфекций мочевых путей показано длительное применение фитопрепарата либо уросептика.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***