

# Антибактериальная терапия инфекционных заболеваний мочевыделительной системы в педиатрической практике

**Согласно руководству Европейской ассоциации урологов (EAU 2012/2013) распространенность инфекции мочевыделительной системы (ИМС) в детском возрасте незначительно уступает таковой инфекций верхних дыхательных путей и кишечника. Так, риск ИМС в первую декаду жизни составляет 1% у мальчиков и 3% у девочек. Считается, что в школьном возрасте у 5% девочек и у 0,5% мальчиков за время учебы возникает минимум один эпизод ИМС.**

В Украине распространенность ИМС согласно результатам эпидемиологических исследований составляет 19,1 случая на 1 тыс. детского населения, а по данным медицинской статистики — 29,5 случая. ИМС выявляют у 77-89% детей, госпитализированных в нефрологические стационары. Частота развития ИМС зависит от возраста и пола. В периоде новорожденности и в первые 3 мес жизни ИМС более характерна для мальчиков, в последующем указанное заболевание чаще возникает у девочек. До 6-летнего возраста ИМС развивается у 7% девочек и 2% мальчиков (Борисова Т.П., Багдасарова И.В., 2007). Наиболее распространенными нозологиями у детей являются инфекции нижних мочевых путей (ИНМП), в т.ч. цистит, а также острый и хронический пиелонефрит. В структуре заболеваний органов мочевыделительной системы пиелонефрит прочно занимает первое место, составляя 47-68% всей нефрологической патологии. По данным, полученным при сплошном обследовании 2133 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, ИНМП выявлена у 1% пациентов, бессимптомная бактериурия — у 1,2%, а пиелонефрит — у 0,36% детей (Майданник В.Г., 2009).

ИМС принято подразделять на пиелонефриты и инфекции мочевыводящих путей (уретрит, цистит, уретрит). Существуют различные виды классификации ИМС в зависимости от патогенетических механизмов, локализации процесса и других факторов. За рубежом чаще всего используют следующую классификацию ИМС (EAU 2012/2013): по уровню поражения — верхние (пиелонефрит) и нижние (цистит); по эпизодичности — впервые возникшие и рецидивирующие (персистирующие, неизлечимые, реинфекция); по тяжести — простые и тяжелые (с гипертермией); по наличию симптомов — бессимптомные, симптомные; по наличию осложнений — осложненные, без осложнений.

Клинические проявления ИМС зависят от типа уропатогенов, их вирулентности и резистентности к антимикробным агентам, а также от общего состояния организма. Патогенез не всегда достаточно ясен, многообразие специфических факторов, в том числе особенности взаимодействия между организмом пациента и внедрившимися микроорганизмами, определяют прогрессирование заболевания. На сегодня большое значение в возникновении инфекционного процесса и его распространении из мочевого пузыря в почку отводится пузырно-мочеточниковому рефлюксу. У детей на первый план выходит первичный или врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который обусловлен нарушением антирефлюксного механизма вследствие аномального развития пузырно-мочеточникового соустья.

Диагностические уровни бактериурии для ИМС, по данным разных источников, составляют  $\geq 1-5 \times 10^4$  КУО/мл и для тяжелых инфекций — более  $10^5$  КУО/мл уропатогенов. Бессимптомная бактериурия у детей диагностируется при наличии более  $\geq 10^5$  КУО/мл мочи. При этом среди всех этиологических возбудителей основным (до 90% случаев) является кишечная палочка.

В настоящее время лечение ИМС базируется на своевременной диагностике заболевания и адекватной антибиотикотерапии.

Согласно современным рекомендациям по лечению инфекционной патологии в основе выбора антибактериального препарата должен лежать принцип рациональной антибиотикотерапии, в соответствии с которым перед ее проведением возбудитель должен быть идентифицирован, кроме того, необходимо определить профиль его чувствительности.

В руководстве по ведению детей с инфекциями мочевых путей (ИМП) Американской академии педиатрии была предложена следующая рекомендация относительно выбора антибактериального препарата: как пероральный, так и парентеральный прием антибиотиков одинаково эффективен, а выбор антимикробного средства должен основываться на данных о местной чувствительности к антибактериальным препаратам (если возможно) и чувствительности изолированного уропатогена (уровень доказательств А).

Однако в условиях клинической практики своевременное получение данных о спектре чувствительности микроорганизма не всегда представляется возможным. Тем не менее проблему антибиотикорезистентности нельзя не учитывать. В связи с ростом устойчивости основных уропатогенов ко многим антимикробным препаратам, недостаточной эффективностью «ультракоротких» режимов антибактериальной терапии (большая склонность к рецидивам) вопрос о выборе антибиотика в условиях эмпирического лечения ИМС является очень актуальным.

По данным J. McLoughlin (2003), изучавшего этиологический спектр ИНМП у детей, преобладающими возбудителями являются *E. coli* (89% случаев), *K. pneumoniae* (3,7%), *Enterococcus spp.* (3,7%), *Proteus spp.* (1,2%), *Enterobacter* (1,2%).

В Украине основным возбудителем ИМС у детей также является *E. coli*, удельный вес которой в структуре всех причинно-значимых микроорганизмов при этом заболевании составляет 80-90%. С учетом чувствительности кишечной палочки к противомикробным препаратам наиболее приемлемыми пероральными антибактериальными средствами для назначения в педиатрической практике считаются амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины II-III поколения (Волосовец А.П., Кривоустов С.П., 2007). Однако в Украине у всех категорий пациентов с амбулаторными ИМС отмечается высокая резистентность *E. coli* к аминопеницилинам и антифолиевым препаратам — сульфаниламидам, триметоприму/сульфаметоксазолу (Майданник В.Г., 2013).

На основании доказательных данных большого количества исследований в руководстве EAU (2012/2013) лечение цефалоспорином III поколения (цефиксим, цефтибутен) рассматривается как эквивалентное стандартной 2-4-дневной внутривенной терапии с переходом на пероральный прием. Аналогичные данные представлены и в отношении лечения амоксициллином/клавуланатом, однако терапия этим препаратом ассоциируется с растущей резистентностью.

В исследовании Prajs et al. (2003) определялась резистентность бактерий, выделенных из мочи детей с ИМС (n=166), к пероральным антибиотикам. Было установлено, что наибольшая резистентность —

70% — наблюдается к ампициллину, в то время как к цефалексину — 37%, ко-тримоксазолу — 31%, амоксициллину/клавуланату — 24%, нитрофурантоину — 8%. Наименьшая резистентность отмечена к цефуроксиму и наликсидиновой кислоте — 5%.

При исследовании резистентности *E. coli* к парентеральным антибиотикам (Коровина Н.А. и соавт., 2002) наибольшая устойчивость выявлена к ампициллину — 51,5%, при этом резистентность к гентамицину составила 9,7%, к нетилмицину — 5,4%. Наименьшая устойчивость отмечалась к цефуроксиму — 3,9% и цефиксиму — 0,9%.

На сегодня в Украине накоплен большой опыт применения цефалоспоринов III поколения цефиксима в лечении ИМС у детей.

Цефиксим характеризуется широким спектром бактерицидного действия против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая некоторые анаэробы. При контрольной точке для определения чувствительности к цефиксиму  $\leq 1$  мг/л (по критериям NCCLS) средневзвешенное значение минимальных подавляющих концентраций (МПК<sub>90</sub>) в отношении высокочувствительных к антибиотику патогенов находится в диапазоне 0,03-0,94 мг/л (максимальная концентрация препарата в крови превышает 3 мг/л) (Волосовец А.П., Кривоустов С.П., 2007).

Цефиксим является слабым индуктором хромосомных AmpC  $\beta$ -лактамаз *Enterobacter spp.* и других грамотрицательных микроорганизмов. Важно подчеркнуть, что препарат проявляет отчетливую активность в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*, продуцирующих плазмидные  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (ESBL). Последнее имеет принципиальное значение в силу целого ряда причин: эти  $\beta$ -лактамазы значительно снижают антимикробный потенциал как других энтеральных, так и парентеральных цефалоспоринов II-III поколения; продукция этих  $\beta$ -лактамаз наиболее характерна для штаммов кишечной палочки, клебсиеллы, протей — возбудителей ИМС; в настоящее время описывается продукция некоторых типов ESBL и внебольничными штаммами *E. coli* (Волосовец А.П., Кривоустов С.П., 2007).

Эффективность цефиксима в клинической практике была также подтверждена в ряде работ как педиатров, так и нефрологов.

Г.А. Леженко и соавт. изучили эффективность применения препарата Цефикс (цефиксим) в качестве монотерапии острого цистита, острого и хронического пиелонефрита у детей школьного возраста (средний возраст  $10,2 \pm 1,1$  года). В исследовании было показано, что на фоне лечения цефиксимум у всех пациентов с циститом и острым пиелонефритом и у 95,0% больных с хроническим пиелонефритом отмечалась положительная динамика. При этом у 91% пациентов с острым циститом, 89,3% больных с острым пиелонефритом и у 80,0% детей с хроническим пиелонефритом эффективность терапии оценивалась как высокая, что сопровождалось быстрой регрессией интоксикационного синдрома и нормализацией лабораторных показателей. Уже на вторые-третьи сутки от начала лечения температура тела снизилась до нормальной, исчезли боли в пояснице, улучшился аппетит, постепенно исчезли дизурические явления. Положительная динамика клинических симптомов наряду с нормализацией лабораторных

показателей на фоне проводимой терапии свидетельствовали об уменьшении воспалительного процесса в мочевыводящей системе: на 4-5-й день наблюдалось снижение лейкоцитурии с полной ликвидацией на 7-8-й день при остром и на 9-10-й день — при хроническом пиелонефрите; на 10-й день лечения нормализовались показатели общего анализа крови. Пролонгация антибактериальной терапии до 14 дней у детей с удовлетворительной динамикой лечения способствовала полной нормализации клинической картины и лабораторных показателей.

В другом исследовании была изучена клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима у детей в возрасте от 3 до 15 лет с различными клиническими вариантами течения ИМС (Майданник В.Г., 2013). В исследование включали больных, страдающих ИМП, у которых отсутствовали данные о поражении тубулоинтерстициальной ткани почек, но имелись признаки транзиторного воспаления нижних мочевых путей, определить точку которого в момент обследования не представлялось возможным, а также пациентов с острым и хроническим необструктивным пиелонефритом. В соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии детям, страдающим пиелонефритом, в первые 3-4 дня пребывания в стационаре назначали парентерально антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон и др.) или аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин, амикацин) с последующим переходом на пероральный прием цефиксима на протяжении 7-10 дней. У больных с ИНМП проводили только пероральную терапию, назначая Цефикс курсом 3-5 дней. Дети в возрасте до 12 лет получали указанный препарат в виде суспензии из расчета 8 мг/кг/сут, а пациенты старшего возраста — в виде капсул по 400 мг 1 раз в сутки. Цефиксим принимали внутрь 1 раз в сутки, что обеспечивало высокий комплаенс. Суммарная продолжительность лечения больных в этой группе составила 10-14 дней. В группе пациентов с ИНМП к 5-му дню приема Цефикса клиническая эффективность терапии достигла 100%. Эффективность Цефикса при остром пиелонефрите составила 92,8%. Что касается хронического необструктивного пиелонефрита, то общее количество больных, у которых препарат был эффективен, — 86,4%. Эффект отсутствовал у 2 пациентов в группе хронического необструктивного пиелонефрита, получавших Цефикс, и у одного больного наблюдалось ухудшение, связанное с наличием в моче *Pseudomonas aeruginosa*. У этих пациентов не был получен эффект через 72 ч после назначения Цефикса, в связи с чем потребовалась замена антибиотика и, как следствие, больные были исключены из исследования.

Таким образом, с учетом того, что среди этиологических факторов ИМС преобладают штаммы *E. coli*, чувствительные к антибиотикам цефалоспоринового ряда III поколения, а эффективность пероральной антибиотикотерапии эквивалентна таковой парентеральной, цефиксим может быть препаратом выбора для лечения детей с инфекционными заболеваниями мочевыделительной системы. В настоящее время в Украине цефиксим представлен препаратом Цефикс компании «Мегаком». Его эффективность и безопасность при использовании у детей подтверждена в целом ряде клинических исследований.

Подготовил Владимир Савченко

