

Место цефиксима в лечении инфекций мочевыделительной системы у детей

Инфекции мочевыделительной системы (ИМС) у детей занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний детского возраста и относятся к важнейшим медицинским проблемам. В детской популяции отмечается неуклонный рост частоты инфекционно-воспалительной патологии мочевой системы, а склонность к хроническому, рецидивирующему течению с формированием очагов нефросклероза и развитием хронической почечной недостаточности требует пристального внимания к данной проблеме.

Около 7–8% девочек и 2% мальчиков в течение первых 8 лет жизни переболели ИМС (Montini G. et al., 2011). Наиболее распространенными являются инфекционная патология нижних мочевых путей, цистит, а также острый и хронический пиелонефрит. В структуре заболеваний органов мочевой системы пиелонефрит прочно занимает первое место, составляя 47–68% всей нефрологической патологии. В Украине в крупном эпидемиологическом исследовании было показано, что при сплошном обследовании 2133 детей в возрасте от 1 года до 15 лет инфекция мочевых путей выявляется у 1%, асимптомная бактериурия — у 1,2%, а пиелонефрит — у 0,36% (Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В., 2002). Риск рецидива инфекций мочевой системы у детей составляет 12–30% спустя 6–12 мес после первого эпизода инфекции (Saadeh S.A. et al., 2011).

Среди факторов риска развития микробно-воспалительных заболеваний почек у детей обструкция мочевых путей занимает одно из ведущих мест. Нормальная уродинамика является одним из факторов, препятствующих распространению микроорганизмов и их адгезии на поверхности уроэпителия. Аномалии развития мочевой системы создают предпосылки для колонизации мочевой системы восходящим путем, а дисбактериозы и запоры — гематогенным путем. Дисфункции мочевого пузыря также способствуют повторным инфекциям. Наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса как в сочетании с инфекционным агентом, так и без него (например, внутритрубно) может приводить к развитию обструктивной нефропатии, появлению рубцов и очагов склероза почечной ткани.

Наиболее частыми проявлениями инфицирования мочевой системы у детей являются асимптомная бактериурия, инфекции мочевых путей и пиелонефрит.

Изучение инфекционно-воспалительной патологии органов мочевыделительной системы неразрывно связано с определением ее этиологии. На протяжении многих лет основным возбудителем пиелонефрита у детей является *Escherichia coli*, обладающая большим набором факторов вирулентности. Однако за последнее десятилетие регистрируют изменения структуры возбудителей инфекций мочевой системы у детей в связи с увеличением частоты инфицирования другими представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*), а также грамположительной кокковой флоры и аэробных грамотрицательных палочек. Поэтому исследование микробной флоры, вызывающей развитие инфекции мочевой системы, определение ее антибиотикорезистентности для целенаправленного назначения терапии и оценка качества жизни детей в процессе лечения являются актуальной проблемой.

Тем не менее в этиологии ИМС главенствующую роль принадлежит *E. coli* — 80–90% среди всех уропатогенов, грамположительные микроорганизмы составляют всего 5–7%. Однако в современном мире регистрируется рост резистентности *E. coli* и других возбудителей ИМС, в связи с чем в настоящее время появились новые подходы к оценке эффективности терапии. При этом важным условием успешного лечения заболеваний мочевыделительной системы у детей является своевременная и правильно подобранная антибактериальная терапия,

которая практически всегда начинается с эмпирического назначения антибактериальных препаратов.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2013) выбор между пероральным и парентеральным режимами терапии должен основываться на возрасте пациента, наличии уросепсиса, тяжести состояния ребенка (в том числе учитывается отказ от употребления жидкости, пищи и/или приема пероральных препаратов, наличие рвоты, диареи, тяжелых проявлений пиелонефрита, например в результате обструкции мочевых путей). У детей в возрасте до 2 мес преобладают общие симптомы, отмечается нарушение метаболизма, функционирования многих органов и систем. Эту когорту детей следует лечить в условиях стационара; им показана парентеральная антибиотикотерапия — комбинация ампициллина/аминогликозидов либо ампициллин/цефалоспорины III поколения. В ряде исследований при сравнении пероральных и парентеральных курсов антибиотикотерапии было показано, что применение цефалоспоринов III поколения (например, цефиксима или цефтибутена) эквивалентно обычной 2–4-дневной внутривенной терапии с последующим пероральным лечением. Аналогичные данные были получены для амоксициллина/клавуланата, однако назначение этих антибиотиков ассоциируется с нарастающей резистентностью к ним.

При асимптоматической бактериурии у детей без сопутствующей уропатии, дисфункции мочевого пузыря и пиелонефрита в анамнезе требуется однократное назначение антибактериальных препаратов. В случае инфекции мочевых путей рекомендована кратковременная (до 3–5 дней) антибактериальная терапия. Что касается пиелонефрита, то существуют некоторые особенности антибактериальной терапии при этой патологии в зависимости от возраста ребенка. Продолжительность антибактериальной терапии у новорожденных и младенцев первых 2 мес жизни должна составлять 7–14 дней. У детей в возрасте от 2 мес до 2 лет отмечается преобладание общих симптомов над локальными, возможно развитие бактериемии (в 10% случаев), часто выявляют аномалии развития органов мочевой системы. Таким пациентам рекомендованы цефалоспорины III поколения либо аминогликозиды.

Таким образом, наиболее приемлемыми пероральными антимикробными средствами для лечения ИМС считаются фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III поколения.

Однако с учетом нарастания резистентности микробной флоры к антибиотикам становится актуальным поиск эффективных антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром действия, минимальным количеством побочных эффектов и разрешенных к применению в педиатрической практике. Использование цефалоспоринов III поколения цефиксима в лечении пиелонефрита у детей повышает эффективность антибактериальной терапии по клинико-лабораторным признакам, а также по критериям доказательной медицины для оценки эффективности лечения: относительный риск, снижение относительного риска, снижение абсолютного риска. Применение в этиотропной терапии цефалоспорины III поколения цефиксима снижает риск неблагоприятных исходов у детей с пиелонефритом, что позволяет рекомендовать его назначение

как на амбулаторно-поликлиническом, так и на стационарном этапах лечения детей с указанной патологией.

Антимикробная активность β-лактамов в значительной мере ограничивается β-лактамазами, присутствующими в периплазматическом пространстве бактериальной клетки. В результате взаимодействия с этими ферментами снижается концентрация антибиотиков, их связывание с «мишенями» — пенициллинсвязывающими белками, а также нарушается основной механизм их бактерицидного действия — угнетение синтеза клеточной стенки бактерий. Цефиксим за счет оригинальной структуры проявляет более высокую активность, чем аминопенициллины и цефалоспорины предыдущих поколений, по отношению к некоторым грамотрицательным бактериям, продуцирующим β-лактамазы. Препарат является слабым индуктором хромосомных AmpC β-лактамаз *Enterobacter* spp. и других грамотрицательных микроорганизмов. Важно подчеркнуть, что цефиксим проявляет отчетливую активность в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*, продуцирующих плазмидные β-лактамазы широкого и даже расширенного спектра (ESBL). Последнее имеет принципиальное значение в силу целого ряда причин: данные β-лактамазы существенно снижают антимикробный потенциал как других энтеральных, так и парентеральных цефалоспоринов II–III поколения; продукция этих β-лактамаз наиболее характерна для штаммов кишечной палочки, клебсиеллы, протей — возбудителей инфекций мочевых путей; в последнее время опирается продукция некоторых типов ESBL и внебольничными штаммами *E. coli*.

Биодоступность цефиксима составляет около 50% независимо от приема пищи, причем при одновременном приеме с пищей всасывание препарата несколько ускоряется. Максимальная концентрация в крови составляет 3,6 мг/л и достигается через 3–4 ч, часть препарата (65%) связывается с белками плазмы. Цефиксим хорошо проникает в различные органы и ткани и, к примеру, его концентрация в моче не уступает плазменной. Примерно половина введенной дозы препарата в неизменном виде выводится с мочой в течение суток. Цефиксим выделяется с мочой в концентрациях, превышающих МПК90 для значимых уропатогенов, что обеспечивает стабильность эрадикационного действия. Заметим, что для постоянного и сопоставимого с цефиксимом эффекта цефуроксим следует применять по 500 мг дважды в сутки, что более затратно. Период полувыведения при нормальной функции почек составляет 3–4 ч и увеличивается в зависимости от степени нарушения функции почек до 6–7 ч (при клиренсе креатинина 20–40 мл/мин) и до 11–12 ч (при клиренсе креатинина 5–10 мл/мин).

Безопасность и эффективность цефиксима при ИМС были изучены в ряде отечественных и зарубежных исследований. Анализ исследований, охвативших 2812 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, показал, что препарат не только имеет высокий клинический и бактериологический рейтинг, но и предупреждает рецидивы пиелонефрита (Bloomfield P., Hodson E., Craig J., 2005). При тяжелых процессах цефиксим можно включать в схемы ступенчатой терапии после 3–4-дневного внутривенного введения других антибиотиков. Эффективность цефиксима при пиелонефритах у детей составляет не менее 92% и не отличается от таковой при использовании более дорогостоящих цефалоспоринов

(Gok F., Duzova A., Baskin E. et al., 2001). Надежность эрадикационного эффекта цефиксима продемонстрирована и у взрослых больных с ИМС (Goldstein F.W., 2000).

На высокую эффективность Цефикса (цефиксима) в лечении ИМС указывает исследование С.В. Кушниренко, Д.Д. Иванова (2007), в котором приняли участие 60 детей: 20 пациентов с острым необструктивным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек, 20 — с хроническим необструктивным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек и 20 — с хроническим циститом в стадии обострения. Клинико-лабораторная эффективность применения Цефикса была оценена как высокая у 95% детей с острым пиелонефритом и у 90% пациентов с хроническим циститом и пиелонефритом, у остальных детей эффективность лечения соответствовала критериям удовлетворительных результатов. При этом авторы отмечают, что представители грамотрицательной флоры проявили высокую чувствительность *in vitro* к Цефиксу: *E. coli* — 100%, *Enterobacter* spp. — 98%, *K. pneumoniae* — 93%. При этом 84% штаммов *P. mirabilis*, 85% *S. aureus* и 84% *P. aeruginosa* также были чувствительны к цефиксиму.

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±1,1 года). В исследовании было показано, что на фоне лечения цефиксимом 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.

В.Г. Майданник и соавт. также изучали эффективность цефиксима при инфекциях мочевых путей. В группе пациентов с инфекциями нижних мочевых путей к 5-му дню приема Цефикса клиническая эффективность терапии достигла 100%. Эффективность препарата при остром пиелонефрите составила 92,8%. Что касается хронического необструктивного пиелонефрита, то общее количество больных, у которых Цефикс был эффективен, — 86,4%.

Помимо клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, на современном этапе широко используется оценка качества жизни пациентов в различные периоды заболевания, поскольку традиционные критерии эффективности лечебных мероприятий, отражающих изменения биологических функций, не дают полного представления о жизненном благополучии больного, его физическом, психическом и социальном состоянии. Исследование качества жизни больного ребенка является надежным и чувствительным индикатором оценки результатов терапии. При сравнительной оценке качества жизни детей с хроническим пиелонефритом на фоне терапии цефалоспорины было показано достоверное повышение уровня физического и эмоционального функционирования, а также статистически значимое снижение выраженности симптомов и их влияния на самочувствие и функционирование детей (Михеева Н.М., 2011).

Таким образом, в этиологии инфекций мочевых путей у детей ведущую роль играет *E. coli*. Учитывая ее высокую чувствительность к цефалоспорином, применение в этиотропной терапии цефалоспорины III поколения цефиксима снижает риск неблагоприятных исходов у детей с пиелонефритом, что позволяет рекомендовать его назначение как на амбулаторно-поликлиническом, так и на стационарном этапах лечения детей с указанной патологией.

Подготовил Владимир Савченко

