

Сравнение эффективности назначения антибиотиков внутрь и ступенчатой антибактериальной терапии в лечении острого пиелонефрита

Инфекции мочевыводящего тракта (ИМТ) часто наблюдаются в детском возрасте. Например, в США ежегодная заболеваемость ИМТ составляет 3,5%. Фебрильные ИМТ представляют собой тяжелые бактериальные инфекции вследствие риска развития такого осложнения, как рубцовые изменения почек. Не все фебрильные ИМТ являются острым пиелонефритом (ОПН); только у двух третей детей с ИМТ, сопровождающимися лихорадкой, отмечается острая паренхиматозная инфекция – острые очаги по данным скинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой, которые позволяют установить окончательный диагноз ОПН. Предиктором поражения почек является сывороточная концентрация прокальцитонина $>0,5$ нг/мл.

Стандартным стартовым лечением младенцев и детей младшего возраста с ОПН долгое время была внутривенная антибиотикотерапия. Тем не менее недавно проведенный Кокрановский обзор выявил отсутствие статистически значимых различий в отношении риска рубцевания почек между длительной внутривенной терапией (8-15 дней) и ступенчатой терапией, подразумевающей внутривенное введение антибиотика в течение 2-4 дней с последующей пероральной терапией. Кроме того, в проспективных исследованиях были получены указания на то, что дети с ОПН могут получать полностью пероральную антибиотикотерапию без повышенного риска рубцевания почек через 6-12 мес.

Целью настоящего исследования было проверить гипотезу о том, что пероральная антибиотикотерапия так же эффективна, как и ступенчатое лечение, относительно наличия почечных рубцов через 6-8 мес у детей в возрасте от 1 до 36 мес с ОПН и скинтиграфически верифицированными острыми очагами.

Методы

В проспективное многоцентровое исследование включались дети в возрасте от 1 до 36 мес с первым эпизодом ОПН, концентрацией прокальцитонина в сыворотке крови $\geq 0,5$ нг/мл, при отсутствии хронических заболеваний почек в анамнезе и без патологических изменений при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Участники исследования были рандомизированы на две группы: пациенты первой получали цефиксим внутрь в течение 10 дней, второй – цефтриаксон внутривенно в течение 4 дней с последующим приемом цефиксима внутрь на протяжении 6 дней. В случае выявления острых повреждений почек по результатам скинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой повторная контрольная скинтиграфия проводилась спустя 6-8 мес.

Результаты

В исследование включили 171 ребенка с первым эпизодом ОПН. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Детей рандомизировали в группу пероральной (цефиксим, $n=85$) или ступенчатой терапии ($n=86$). По клинико-демографическим характеристикам, в частности по концентрации кальцитонина в сыворотке, группы не различались. Перед рандомизацией всем пациентам было выполнено УЗИ; признаков обструктивной уropатии, гипоплазии или абсцесса почек ни в одном случае не отмечено.

Escherichia coli была изолирована у 100% детей. Только в 1 случае изолят *E. coli* был резистентным ко всем β -лактамам.

Из 171 участника исследования патологические изменения по результатам первичной скинтиграфии были выявлены у 119 детей; 96 – повторно прошли скинтиграфию с целью обнаружения рубцовых изменений почечной паренхимы через 6-8 мес. По данным РР-анализа (per protocol – дети, полностью завершившие протокол исследования), частота рубцовых изменений почечной паренхимы составила 30,8% в группе пациентов, получавших пероральную антибиотикотерапию, и 27,3% у детей, находившихся на режиме ступенчатой антибиотикотерапии. Кроме того, частота рубцовых изменений существенно не зависела от возраста (<1 года или 1-3 года) и пола (табл. 2). Среди 10 детей в возрасте до 3 мес в группе пероральной терапии ($n=4$) ни одного случая рубцовых изменений в почках не отмечено, в то

время как в группе ступенчатой терапии ($n=6$) эти изменения зафиксированы у 2 детей.

По времени до нормализации температуры тела группы терапии не различались, в среднем этот показатель составил 24 ч. На 4-й день лихорадка наблюдалась только у 2 пациентов. У одного ребенка анализ мочи выявил наличие штамма *E. coli*, резистентного к β -лактамам, и ему был назначен другой антибиотик. У второго ребенка имел место гастроэнтерит, и он получал цефтриаксон дольше, чем это было предусмотрено протоколом исследования. Другого лечения дети не получали. Частота госпитализаций была одинаковой в обеих группах.

Два ребенка не переносили цефиксим вследствие рвоты; этих пациентов перевели на парентеральную терапию. Один ребенок с явными признаками сепсиса вместо перорального цефиксима получал цефтриаксон внутривенно.

У одного ребенка группы пероральной терапии развился рецидивный ОПН через 3 дня после завершения лечения. Концентрация прокальцитонина у этого больного составила 7 нг/мл, температура тела нормализовалась через 24 ч от начала пероральной терапии. Штамм *E. coli* по данным анализа мочи не был резистентным к цефиксиму.

Средняя сывороточная концентрация прокальцитонина у детей с рубцовыми изменениями почек была

выше ($n=28$; медиана 3,2 нг/мл), чем у пациентов без таких изменений ($n=66$; медиана 1,7 нг/мл) ($p=0,002$).

Обсуждение

В проведенном многоцентровом рандомизированном исследовании сравнили 10-дневный курс пероральной терапии цефиксимом со ступенчатой терапией (цефтриаксон внутривенно 4 дня, затем цефиксим перорально 6 дней) у детей в возрасте 1-36 мес с первым эпизодом ОПН, ассоциированным с повреждением почек по данным скинтиграфии. Контрольное обследование, проведенное через 6-8 мес после завершения лечения, не выявило значимых различий между группами по частоте развития рубцовых изменений почек.

На сегодня отсутствует антибиотикотерапия, способная со 100% эффективностью предотвращать рубцевание почечной ткани после пиелонефрита. Частота рубцовых изменений в настоящем исследовании сопоставима с соответствующим показателем в других работах, который составлял от 15 до 20% (A. Hoberman et al., 1999; F. Bouissou et al., 2008) и от 45 до 60% (G. Montini et al., 2007; T.J. Neuhaus et al., 2008; S. Bressan et al., 2009).

Поскольку высокая сывороточная концентрация прокальцитонина достоверно коррелирует с острыми дефектами почечной ткани, выявляемыми с помощью скинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой, мы использовали этот маркер для идентификации детей с высоким риском поражения почек. Учитывая, что одним из критериев включения в исследование был уровень прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл, 85,4% наших пациентов имели позитивные острофазные скинтиграфии. В трех предыдущих исследованиях (A. Hoberman et al., 1999; G. Montini et al., 2007; T.J. Neuhaus et al., 2008) поражение почек по данным скинтиграфии отмечалось у 61,1; 60,5 и 63,3% детей соответственно.

Все патогены, изолированные в данном исследовании, представляли собой *E. coli*, которая часто выступает главным (но не [u] единственным) возбудителем ИМП. В исследование включали детей только с ИМТ, вызванными грамотрицательными микроорганизмами (т. е. исключалась энтерококковая инфекция), не получавших антибиотики в предшествующие 5 дней и не имеющих урологических мальформаций (т. е. с минимальным риском инфекции *Pseudomonas aeruginosa*). Поэтому неудивительно, что только один штамм *E. coli* из 161 оказался резистентным к β -лактамам. Таким образом, в условиях низкой резистентности *E. coli* к цефалоспорином III поколения антимикробная терапия цефиксимом является безопасным выбором.

Выводы

Полученные результаты позволяют рекомендовать полностью пероральную терапию цефиксимом для лечения первичных эпизодов ОПН, вызванных грамотрицательными бактериями, у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, не имеющих урологических мальформаций и клинических гемодинамических нарушений. Это лечение может использоваться у детей с сывороточной концентрацией прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, которые имеют высокий риск поражения почек по данным острофазовой скинтиграфии, а также у детей с более низкими концентрациями прокальцитонина, несмотря на низкий риск острого поражения почек. Пероральная терапия облегчает амбулаторное ведение детей младшего возраста с ОПН благодаря снижению затрат, повышению комфорта лечения и исключению экспозиции нозомальных патогенов.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Bocquet N., Sergent Alaoui A., Jais J.P. et al. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2012 Feb; 129(2): e269-75.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики 171 ребенка с ОПН

	Пероральная терапия (n=85)	Ступенчатая терапия (n=86)
Девочки/мальчики, n (%)	51/34 (60%)	61/25 (71%)
Возраст (месяцы), среднее значение $\pm$ SD (диапазон)	8,9 $\pm$ 6,0 (1,3-34,7)	10,6 $\pm$ 7,6 (1,3-34,4)
Дети в возрасте 1-3 мес, n	10	11
Температура тела при поступлении ($^{\circ}$ C) $\pm$ SD	39,3 $\pm$ 0,6 (38,5-41,5)	39,3 $\pm$ 0,6 (38,5-41,1)
Время до нормализации температуры тела (ч), медиана (квартили)	24 (12-42)	24 (12-36)
Прокальцитонин (нг/мл), медиана (квартили), n=162	2,1 (1,2-7) n=81	1,8 (1-4,6) n=81
Бактериальные патогены в моче (%), n=161	<i>E. coli</i> (100%) n=80	<i>E. coli</i> (100%) n=81
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, n=152	18 (23,4%) n=77	22 (29,3%) n=75

Таблица 2. Частота развития рубцовых изменений в почках в зависимости от пола, возраста и пузырно-мочеточникового рефлюкса

	Подгруппа	Пероральная терапия (n=52)	Ступенчатая терапия (n=44)	В целом (n=96)
Возраст	<12 мес	12/37 (32,4%)	10/30 (33,3%)	22/67 (32,8%)
	≥ 12 мес	4/15 (26,7%)	2/14 (14,3%)	6/29 (20,7%)
Пол	Девочки	12/35 (34,3%)	7/30 (23,3%)	17/63 (27,0%)
	Мальчики	4/17 (23,5%)	5/14 (35,7%)	11/33 (33,3%)
Результаты скинтиграфии	Нормальные	14/40 (35,0%)	8/33 (24,2%)	22/73 (30,1%)
	Рефлюкс	2/11 (18,2%)	4/11 (36,4%)	6/22 (27,3%)

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свиницкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма: капсули та порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамі антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D08. Показання: інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострий та хронічний бронхіт; гостра пневмонія; запалення середнього вуха; фарингіти, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи; гострі кишкові інфекції (суспензія). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів, порфірія, дитячий вік до 6 місяців (суспензія) або до 12 років (капсули). Спосіб застосування та дози: Цефікс застосовують перорально під час прийому їжі. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг рекомендована добова доза призначається з розрахунку 8 мг/кг маси тіла одноразово або по 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Курс лікування – від 5-10 (при неускладнених інфекціях) до 10-14 днів. Добова доза для дорослих і дітей з масою тіла понад 50 кг або старше 12 років становить 400 мг (1 капсула) 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Побічні реакції: побічні ефекти, спричинені Цефіксом, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомлюваність, слабкість; еозінофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбоемболія, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз; слизи кишечника, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, іктеричність шкіри; у поодиноких випадках – стоматит, глосит; транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубину, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер; підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок; висипання, свербіж, кропив'янка, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка; підвищене потовиділення, макулопапульозні та везикулобульозні висипання, грибовий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз; вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення); підвищення азоту в сечовині крові та креатиніну; більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітрофериціанідом. Прийом цефіксиму може призводити до хибнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб.

Р.п.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.