

УДК 616-053.2:611.62:616-08

М. В. Эрман, О. В. Козловская, Л. В. Кирюхина, Т. М. Ивашикина, А. А. Гаспарянц

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Инфекция мочевой системы является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста и занимает по частоте второе место после инфекции респираторной системы.

Получены достаточно убедительные данные об осложнениях инфекций мочевой системы у детей. Deshpande P. V. и Verrier Jones K. [1] отметили наличие рубцовых изменений в почках в 5–25 % случаев течения инфекции мочевых путей. Раннее начало антибактериальной терапии (на первой неделе дебюта заболевания) позволяет уменьшить микробное поражение интерстиция и предотвратить развитие нефросклероза. По данным Goldbraich N. и Barrat T. [2] наличие рубцов имело место у 21 % больных с рефлюкс-нефропатией, получавших нерегулярную антибактериальную терапию, и только у 1 % — при своевременной и адекватной терапии.

Спектр используемых антибактериальных препаратов у детей ограничен из-за невозможности применения фторхинолонов, развития резистентности к ко-тримоксозолу и ряду других препаратов [3–5]. В связи с этим существенная роль в терапии инфекции мочевой системы принадлежит полусинтетическим ингибиторзащищенным аминопенициллинам [6, 7]. В то же время установлено, что ингибитор β -лактамаз клавулоновая кислота, влияя на слизистую кишечника, может привести к развитию диарейного синдрома и стать причиной досрочного прекращения лечения [8]. Нежелательные явления в ряде наблюдений имели место более чем у 20 % пациентов [9, 10].

Как показывает ряд исследований, появление новой инновационной лекарственной формы амоксициллина/клавуланата для приема внутрь — диспергируемых таблеток Флемоклав Соллютаб® — позволило оптимизировать фармакокинетику активных компонентов препарата и, таким образом, улучшить его переносимость [11]. Флемоклав Соллютаб® содержит действующее вещество в микросферах, защищающих его от разрушающего действия жидкости и ферментов в желудке и двенадцатиперстной кишке. В тонком кишечнике под влиянием бикарбонатов оболочка микросферы разрушается, высвобождаются амоксилав и клавулоновая кислота, которые всасываются практически полностью, оказывая минимальное влияние на микрофлору кишечника и практически не вызывая побочных эффектов (диареи). Отмечен положительный эффект назначения Флемоклава Соллютаб® 15 беременным женщинам с пиелонефритом [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости Флемоклава Соллютаб® в терапии инфекции мочевой системы у детей.

Материалы и методы исследования. Проведено лечение 25 детей (девочек — 21, мальчиков — 4; соотношение девочек и мальчиков — 5,25:1) в нефрологическом отде-

© М. В. Эрман, О. В. Козловская, Л. В. Кирюхина и др., 2009

лении детской городской больницы № 2 св. Марии Магдалины, Санкт-Петербург (клиническая база кафедры педиатрии Медицинского факультета СПбГУ). Возраст детей варьировал от 4 месяцев до 12 лет, причем 8 детей были в возрасте до 1 года; средний возраст — $6,85 \pm 2,23$ года.

В работе использовалось разделение инфекции мочевой системы на неосложненную инфекцию мочевой системы (анатомически и функционально нормальный мочевой тракт) и осложненную инфекцию мочевой системы (анатомически и функционально измененный мочевой тракт — везикоренальный рефлюкс; пороки развития; хронический цистит и др.) [13]. Верификация диагнозов осуществлена в соответствии со стандартом диагностики [7]: неосложненная инфекция мочевой системы — 4; осложненная инфекция — 21 (пиелонефрит: острое течение — 4, хроническое течение — 5; пузырно-мочеточниковый рефлюкс — 5; аномалии развития почек — 4; хронический гранулярный цистит — 3).

Отбор детей в группу наблюдения осуществлялся методом случайной выборки. Критерии назначения Флемоклава Соллютаб®: верифицированная инфекция мочевой системы с клиническими и лабораторными показателями активности; отсутствие назначения полусинтетических защищенных пенициллинов в течение последнего года. Дозировка Флемоклава Соллютаб® по амоксициллину: для детей в возрасте до 12 лет суточная доза составляла 20–30 мг на 1 кг массы тела; для детей старше 12 лет (с массой тела более 40 кг) препарат назначался по 1 таблетке 500 мг 3 раза в сутки. Четырём пациентам Флемоклав Соллютаб® назначен вторым курсом после препаратов цефалоспоринового ряда вследствие неэффективности последних. Длительность лечения — 7 дней. Другие антибактериальные препараты, уросептики не назначались.

Все больные подверглись тщательному клиническому и лабораторному обследованию перед началом и после окончания курса лечения. Оценивались: клиническая симптоматика, клинический анализ мочи в динамике (до назначения, на 4-й, 8-й и 15-й день после назначения); посев мочи в динамике (до назначения, 8-й день после назначения); клинический анализ крови. Выявление и оценка возможных нежелательных лекарственных реакций проведена по историям болезни и опросу матерей.

Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium III-600 с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0.) в соответствии с общепринятыми стандартами математической обработки. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена, сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, — с помощью t -критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Различия в показателях и исходах считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Отчетливое клиническое улучшение течения мочевой инфекции в ходе терапии Флемоклавом Соллютаб® отмечено у всех пациентов. К третьему дню нормализовалась температура у всех 8 пациентов, которые имели гипертермию выше $37,8^\circ\text{C}$ до начала терапии. После завершения терапии (8-й день) ни у одного больного не было жалоб, экстрауренальных симптомов (таблица).

Характеристика мочевого синдрома исследуемой группы

Признак	До лечения	После лечения		
		4-й день	8-й день	15-й день
Лейкоцитурия — всего	25	18**	8***	2***
Все поля зрения (> 100)	10	0	0	0
100–20 в п/зрения	10	5	0	0
20–10 в п/зрения	5	5	3	0
До 10 в п/зрения	0	8	5	2
Нормальное количество лейкоцитов (< 7)	0	7	17	23
Бактериурия (> 106)	13		0***	—
Протеинурия — всего	22	15*	10**	4
Протеинурия следовая	10	5	9	3
Протеинурия > 0,033 г/л	12	10	1**	1**

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Мочевой синдром до лечения был представлен лейкоцитурией различной степени у всех пациентов; диагностически значимой бактериурией — у 52 % (близкие цифры выявления бактериурии при мочевой инфекции приводят и другие источники [14, 15]); протеинурией (от следовой до 0,57 г/л) — у 48 % больных.

Через 3 дня у 7 из 25 пациентов анализы мочи нормализовались ($p < 0,01$). У 10 больных, имевших высокую степень лейкоцитурии (лейкоциты покрывали все поля зрения), степень лейкоцитурии значимо уменьшилась — стал возможен подсчет форменных элементов в поле зрения ($p < 0,001$). На 8-й день после завершения терапии анализ мочи нормализовался у 17 больных (68 %), у 3 человек количество лейкоцитов в поле зрения не превышало 20, а у 5 — 10 ($p < 0,001$).

После завершения терапии не только эффект лечения сохранялся, но имело место дальнейшее стихание воспалительных изменений. Так, через неделю после отмены Флемоклава Соллютаб® нормальный анализ мочи имели уже 23 пациента (92 %), а у 2 детей отмечена только микролейкоцитурия — 7–10 лейкоцитов в поле зрения ($p < 0,0001$).

52 % пациентов до начала терапии имели диагностически значимую бактериурию (10^6 в 1 мл), что соответствует результатам других исследований [16]. Этиологические факторы: *E. coli* — 84,7 %; энтерококк — 15,3 %. Данные последних лет подтверждают доминирование *E. coli* в этиологии инфекций мочевой системы пациентов в Санкт-Петербурге и регионах России [14, 17, 18]. Все контрольные посевы мочи после завершения лечения Флемоклавом Соллютаб® у 13 пациентов, имевших бактериурию до назначения препарата, оказались стерильными ($p < 0,001$).

При исследовании мочи перед началом терапии протеинурию различной степени имели 22 ребенка из 25: следовую — 10 и различной степени — 12 ($0,112 \pm 0,044$ г/л). Через 4 дня протеинурия определялась у 15 детей: следовая — у 5 и различной степени — у 10 ($0,049 \pm 0,021$ г/л), а 40 % порций мочи были свободны от белка ($p < 0,05$). По завершении терапии протеинурия отмечалась у 10 детей: следовая — у 9 и у 1 пациента — 0,066 г/л ($p < 0,001$). Через неделю после завершения терапии Флемоклавом Соллютаб® протеинурия была только у 4 детей: следовая у 3 и у 1 ребенка — 0,066 г/л ($p < 0,001$). Принципиально важно, что из 10 пациентов, имевших протеинурию более 0,033 г/л, она осталась только

у одного ($p < 0,01$). Протеинурия при неосложненной инфекции может иметь экстраренальный характер, а при осложненной инфекции обусловлена тубулярными нарушениями. При дальнейшем прогрессировании заболевания протеинурию связывают с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза [19, 20]. В нашем наблюдении протеинурия имела экстраренальный и тубулярный характер.

Таким образом, в ходе данного исследования подтверждена высокая клиническая эффективность Флемоклава Соллютаб® в лечении инфекции мочевой системы у детей.

При оценке нежелательных реакций установлено следующее:

- отсутствовали аллергические реакции (сыпь, зуд);
- отсутствовали боли в животе;
- отсутствовали запоры.

Учащение и изменение характера стула отмечено у двух пациентов (8 %), что значительно реже, чем при использовании других защищенных аминопенициллинов [8, 9]. После завершения лечения Флемоклавом Соллютаб® для коррекции нарушений стула был назначен пятидневный курс пробиотика *аципола*, содержащего кислотолюбивые бактерии (*Lactobacillus acidophilus*) и полисахарид кефирного грибка (*Kefir grains*). Это позволило к шестому дню полностью нормализовать стул.

В заключение можно сделать следующие выводы. Установлена высокая эффективность Флемоклава Соллютаб® при лечении инфекции мочевой системы при низкой частоте нежелательных реакций. Учитывая результаты данного и предыдущих исследований, можно рекомендовать включение Флемоклава Соллютаб® в «Формуляр антибактериальных препаратов для лечения осложненной и неосложненной инфекции мочевой системы у детей» как препарат выбора.

Литература

1. Deshpande P. V., Verrier Jones K. An audit of RCP guidelines on DMSA scanning after urinary tract infection // Arch. Dis. Child. 2001. Vol. 84. P. 324–327.
2. Goldraich N., Barrat T. Vesicoureteral reflux and renal scarring // Ped. Nephrology. Second ed. / Ed. by M. Holliday. Baltimore, 1987. P. 647–668.
3. Колбин А. С., Шабалов Н. П., Карпов О. И. Эффективность и безопасность использования фторхинолонов в педиатрии // Педиатрия. 2005. № 5. С. 70–74.
4. Эрман М. В. Инфекция мочевой системы у детей. Гранулярный цистит у детей: Лечение пиелонефрита у детей: Руководство для врачей. СПб., 2006. 73 с.
5. Страчунский Л. С., Шевелев А. Н. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у детей // Детский доктор. 2001. № 8. С. 12–13.
6. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Мумладзе Э. Б. и др. Современные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей // Cons. Med. 2004. Т. 6. № 1.
7. Эрман М. В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах: Справочное руководство. СПб., 1997. 399 с.
8. Карпов О. И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавулоната // Фарматека. 2005. № 12. С. 30–35.
9. Карпов О. И., Зайцев А. А. Антибактериальная терапия острого синусита // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002. № 4. С. 57–62.
10. White A. R., Kaye C., Poupard J. e. a. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent // J. Antimicrob. Chemother. 2004. Vol. 53. Suppl. 1. P. 3–20.
11. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J. S. C. e. a. Bioequivalence study of novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet // Int. J. Clin. Pharm. Ther. 2001. Vol. 39. N 2. P. 75–82.

12. *Сохин С. А., Статинова Е. А.* Применение препарата «Флемоклав соллютаб» в лечении пиелонефрита // Укр. терапевтич. журн. 2007. № 2. С. 69–72.
13. *Лопаткин Н. А., Деревянко И. И.* Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей: Принципы антибактериальной терапии // Рус. мед. журн. 1997. Т. 24. С. 1579–1589.
14. *Лукьянов А. В.* Инфекции мочевой системы у детей (этиология, механизмы развития, диспансеризация): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2005. 45 с.
15. *Коровина Н. А., Захарова И. Н., Страчунский Л. С. и др.* Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей: Пособие для врачей. М., 2004. 21 с.
16. *Захарова И. Н.* Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии // Нефрология и диализ. 2001. Т. 5. № 1.
17. *Папаян А. В., Эрман М. В., Аничкова И. В. и др.* Инфекция органов мочевой системы у детей (этиопатогенез, диагностика и лечение): Пособие для врачей и студентов старших курсов. СПб., 2001. 56 с.
18. *Цыгин А. Н., Комарова О. В., Сергеева Т. В. и др.* Инфекция мочевыводящих путей // Клинические рекомендации: Педиатрия / Под ред. А. А. Баранова. М., 2005. С. 81–96.
19. *Аничкова И. В.* Особенности течения пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии в детском возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 18 с.
20. *Кирюхина Л. В.* Особенности клиники и диагностики маленькой почки у детей: Автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб., 1999. 20 с.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.