

# Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей у детей

Э.К. Петросян, В.А. Гаврилова, А.Ю. Резников

## Treatment and prophylaxis of recurrent urinary tract infection in children

E.K. Petrosyan, V.A. Gavrilova, A.Yu. Reznikov

Российский государственный медицинский университет; Российская детская клиническая больница, Москва

Инфекция мочевой системы является одной из актуальных проблем в современной педиатрической нефрологии. В последнее время широко обсуждается вопрос о целесообразности проведения антимикробной профилактики у детей с инфекцией мочевых путей. Несмотря на большое количество исследований по эффективности антимикробной профилактики у детей с рецидивирующей инфекцией мочевой системы, однозначного ответа на данную проблему нет. Предлагается индивидуальное решение этого вопроса. В качестве препарата первой линии рекомендуется фурамаг как лекарственное средство, к которому сохраняется высокая чувствительность уропатогенов, и характеризующееся хорошей переносимостью.

*Ключевые слова:* дети, инфекция мочевой системы, лечение и профилактика, нитрофурантоин, фурамаг.

Urinary system infection is one of the topical problems in modern pediatric nephrology. Whether it is expedient to perform antimicrobial prevention in children with urinary tract infection has been recently under wide speculation. Despite a large number of studies of the efficiency of antimicrobial prevention in children with recurrent urinary system infection, there is no unambiguous answer to this problem. The latter is proposed to solve on an individual basis. Furamag as an agent that maintains a high sensitivity uropathogenes and shows a good tolerability is recommended as a first-line drug.

*Key words:* children, urinary system infection, treatment and prevention, nitrofurantoin, furamag.

Мочевыделительная система является самым частым источником инфекции у детей. Риск развития инфекции мочевыделительной системы в течение первых 10 лет жизни возникает у 1% мальчиков и 3% девочек [1]. В школьном возрасте предположительно 5% девочек и до 0,5% мальчиков переносят как минимум 1 эпизод инфекции мочевой системы. Более того, у 13,5% (преимущественно у девочек) отмечаются рецидивы заболевания. Причинами развития инфекции, как правило, являются нарушения пассажа мочи, вызванные как тяжелыми аномалиями развития мочевой системы, так и транзиторными расстройствами, обусловленными возрастным становлением функции мочевыводящей системы.

Наиболее частыми возбудителями инфекции мочевых путей являются грамотрицательные бактерии, главным образом кишечной группы. Из них *E.coli* от-

ветственна за развитие от 80 до 90% всех случаев [2]. Грамположительные микроорганизмы (в частности энтерококки и стафилококки) выделяются в 5–7% случаев. Нозокомиальные инфекции характеризуются широким спектром агрессивных возбудителей, таких как *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas*, которые часто являются этиологическим фактором рецидивирующей инфекции [3].

По характеру течения выделяют острую и рецидивирующую инфекцию мочевой системы у детей. По степени тяжести — фебрильную и афебрильную.

К факторам рецидивирования в детском возрасте можно отнести:

- анатомо-физиологические особенности строения мочевой системы у девочек;
- адгезивную способность микроорганизма к уроэпителию;
- несоблюдение режима лечения, резистентность возбудителей;
- формирование очага инфекции, в частности вульвовагинит, — у девочек, колонизацию кишечной микрофлорой препуциального мешка — у мальчиков;
- функциональные нарушения мочеиспускания, сопровождающиеся редким опорожнением мочевого пузыря, которому способствует сидение со скрещенными ногами и на корточках [4];
- нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря;

© Коллектив авторов, 2010

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:84–88*

Адрес для корреспонденции: Петросян Эдита Константиновна — проф. каф. детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета

Гаврилова Валерия Аркадьевна — д.м.н., врач отделения нефрологии

Российской детской клинической больницы

Резников Алексей Юрьевич — врач отделения нефрологии Российской детской клинической больницы

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

e-mail: Ed3565@yandex.ru

— микробиологические пленки (мочевой катетер, камни мочевых путей).

По отношению к микробному спектру для рецидива характерно обнаружение ранее выявленной бактерии, персистенция которой может быть обусловлена несоблюдением режима лечения и подбора антибактериальной терапии, а также новое инфицирование представителями микрофлоры периуретрального пространства, промежности и прямой кишки.

Немаловажное значение в персистенции инфекции имеет использование уретральных катетеров. Частота возникновения бактериурии после цистоскопии составляет от 2 до 21,2%. Возбудителями, как правило, являются грамотрицательные микроорганизмы, в большинстве случаев — *E.coli*. Особую опасность представляет применяемая часто без достаточных показаний катетеризация мочевого пузыря [5]. Следует отметить, что до сих пор во многих детских клиниках России используется инстилляция мочевого пузыря как единственный метод лечения инфекции нижних мочевых путей, без сопровождения антибактериальной или уросептической терапии, что увеличивает риск сохранения бактериурии. По данным R. Garribaldi и соавт. и J. Krieger и соавт. [6, 7], приблизительно у 30% больных с бактериурией возникают симптомы инфекции мочевых путей, а у 3% развивается вторичная бактериемия. У пациентов с постоянными катетерами частота бессимптомной бактериурии приближается к 100%.

H. Turan и соавт. [8] провели проспективное клиническое исследование с целью установления частоты развития бактериурии, бактериемии и пиурии у пациентов, которые до цистоскопии не получали противомикробные препараты. Оказалось, что у 8% больных после выполнения этой процедуры наблюдалась бактериурия, а у 16% — пиурия. Полученные данные позволили авторам сделать выводы, что цистоскопия должна проводиться после курса антимикробной терапии и с обязательным контрольным исследованием мочи.

В последнее время широко обсуждается вопрос о целесообразности антимикробной профилактики у детей с инфекцией мочевых путей. Данные рандомизированных исследований демонстрируют противоположные результаты. В исследовании R. Mogi и соавт. (2009), проведенном у 677 детей с инфекцией мочевой системы с помощью метаанализа, продемонстрирована неэффективность профилактической антимикробной терапии [9]. Напротив, J. Staig и соавт. (2009) показали состоятельность профилактической антимикробной терапии. В исследовании принимали участие 576 детей с инфекцией мочевой системы, у 1/3 из которых регистрировался пузырно-мочеточниковый рефлюкс разной степени. Антимикробная профилактическая терапия проводилась препаратом триметоприм-сульфаметоксазол в дозе 2 мг на 1 кг массы тела по триметоприму или 10 мг/кг по сульфаметоксазолу в течение 1 года. В результате исследования выявлено, что рецидив ин-

фекции мочевых путей у детей, получавших профилактическое антимикробное лечение, наблюдался только у 13% больных, в то время как в группе плацебо — у 19%. Было доказано (log-rank test), что профилактическая терапия снижает риск рецидивирования инфекции мочевой системы у детей [10]. T. Mattoo (2009), проведя анализ всех публикаций по данному вопросу, пришел к выводу, что вопрос об антимикробной профилактической терапии должен решаться индивидуально [11].

Антимикробная профилактика делится на первичную и вторичную.

Первичная антимикробная профилактика инфекции мочевой системы проводится для предотвращения продвижения инфекции из источника вне мочевых путей (инструмент, катетер, периуретральная флора).

Вторичная антимикробная профилактика направлена на снижение риска инфицирования в пределах мочевых путей в случае наличия биологических пленок, при нарушении пассажа мочи (нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, врожденные аномалии почек), при иммунодефицитных состояниях (первичные иммунодефициты, влияние иммуносупрессивной терапии, посттрансплантационная почка).

Профилактика восходящей инфекции мочевой системы заключается в проведении своевременной этиотропной противовоспалительной терапии очагов хронической инфекции мочевых путей. Поскольку обычным возбудителем инфекции служит нормальная микрофлора пациента, колонизирующая периуретральную область (*E.coli*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*) [12], то в качестве препаратов выбора для проведения профилактики в настоящее время используются либо триметоприм-сульфаметоксазол либо нитрофураны. По рекомендации Европейской ассоциации урологов по антимикробной профилактике рецидивирующих инфекций мочевой системы (UTIAP-III), используются следующие дозы препаратов: нитрофурантоин и нитрофурантоин макрокристаллический — 1–2 мг/кг, триметоприм-сульфаметоксазол — 2 мг/кг (по триметоприму). Во многих странах мира в последние годы отмечается тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к котримоксазолу [13, 14]. По данным UTIAP-III (2006), резистентность к котримоксазолу и нитрофурантоину наблюдается в 19,6 и 4,3% случаев соответственно. Таким образом, препаратом первой линии для профилактики инфекции мочевых путей служит нитрофурантоин.

Новый нитрофурановый препарат — фурамаг представляет лекарственную форму фуразидина калиевой соли и карбоната магния основного. Благодаря двухкомпонентному составу фурамага не происходит превращения хорошо растворимой калиевой соли фуразидина в плохо растворимое соединение (фуразидин), что обеспечивает более полное всасывание препарата в тонкой кишке. Биодоступность фурамага в 2,5–3 раза

выше, чем биодоступность фурагина, что позволяет получить терапевтический эффект на меньших дозах и снизить количество побочных эффектов. В результате исследования сравнительной фармакокинетики было показано, что концентрация фуразидина в моче после приема фурамага в 5–6 раз выше, чем в случае применения фурагина в той же дозе.

В клинике нефрологии Российской детской клинической больницы с июня по август 2009 г. проводилось лечение и профилактика 20 детям (2 мальчика, 18 девочек) с рецидивирующим циститом, из них у 4 детей рецидивирующий цистит сочетался с пиелонефритом. У всех больных отмечалась афебрильная инфекция мочевой системы. В качестве противомикробного препарата использовался фурамаг. Возраст детей был от 1,5 до 17 лет и в среднем составил  $10,3 \pm 3,6$  года.

Клиническое обследование включало физикаль-

ный осмотр больного, сбор анамнеза заболевания, осмотр гинеколога (у девочек), консультацию уролога. Лабораторный комплекс состоял из клинического анализа крови, общего анализа мочи, бактериологического исследования мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Инструментальный комплекс включал ультразвуковое исследование органов мочевой системы с определением остаточной мочи после акта мочеиспускания, микционную цистографию, урофлуометрию. Инструментальные обследования проводились на 12–16-й день от начала лечения (при отсутствии лейкоцитурии). Общая характеристика больных с указанием причин развития рецидивирующей инфекции мочевой системы представлена в табл. 1, 2.

Всем детям назначался фурамаг в дозе 3–5 мг на 1 кг массы тела длительностью 14 дней. Мониторинг общего

Таблица 1. Характеристика обследуемых больных

Клинико-лабораторная характеристика больных	Число ( $n=20$ )
Число рецидивов в течение года:	
не более 3 раз	8
более 3 раз	10
персистирующее течение	2
Клинические симптомы:	
дизурия	4
позывы к мочеиспусканию	6
учащенное мочеиспускание	12
боли и рези при мочеиспускании	5
бессимптомное течение	7
Лабораторные данные:	
лейкоцитурия до 100 в поле зрения	11
лейкоцитурия выше 100 в поле зрения	9
микрогематурия	3
Бактериурия	19
В том числе:	
<i>E.coli</i>	15 (75%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	2 (10%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (10%)

Таблица 2. Причины развития рецидивирующей инфекции мочевой системы в исследуемой группе

Причина	Число больных ( $n=20$ )
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу:	
без пузырно-мочеточникового рефлюкса	6
с наличием пузырно-мочеточникового рефлюкса	2
с миелодисплазией позвоночника в области $L_v-S_1$	2
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу	5
Рецидивирующий вульвовагинит	3
Несоблюдение режима лечения	2

анализа мочи проводился на 4, 7, 10 и 14-й дни лечения. Бактериологическое исследование мочи на фоне терапии фурамагом осуществлялось на 10-й день лечения. В результате лечения положительный эффект был достигнут у всех детей. При оценке эффективной дозы фурамага было выявлено, что у всех детей с лейкоцитурией до 100 в поле зрения на 4-й день лечения наблюдался клинический эффект (исчезли клинические симптомы заболевания, нормализовалась лейкоцитурия) независимо от дозы фурамага. В группе детей, у которых лейкоцитурия превышала 100 в поле зрения, положительный клинический эффект при приеме фурамага в дозе 5 мг на 1 кг массы тела у 3 детей отмечался на 4-й день, у 2 пациентов — на 7-й день. У детей этой группы, получавших фурамаг в дозе 3 мг на 1 кг, санация наблюдалась на 10—14-й день лечения. Эрадикация возбудителя отмечалась у всех больных на 10-й день лечения.

В группу детей, которым фурамаг назначался с целью профилактики рецидива инфекции мочевой системы ( $n=12$ ), входили 10 больных, у которых причиной рецидивирующего течения являлась нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу (см. табл. 2), и 2 детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу с наличием остаточной мочи после микции более 10 мл. Фурамаг назначался из расчета 2 мг на 1 кг массы тела. Двум детям с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипорефлекторному типу на фоне миелодисплазии позвоночника доза фурамага была увеличена до 3 мг/кг. Этим детям также был назначен необходимый комплекс физиотерапевтического лечения, направленный на основное заболевание. Срок

наблюдения составил от 4 до 6 мес. Из 12 пациентов рецидив заболевания спустя 3 и 4 мес наблюдался у 2 детей: у 1 ребенка с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипорефлекторному типу на фоне миелодисплазии позвоночника и у 1 ребенка с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипорефлекторному типу с наличием пузырно-мочеточникового рефлюкса 2—3-й степени соответственно. У остальных пациентов рецидивов не было.

Таким образом, фурамаг является эффективным средством для лечения и профилактики рецидива инфекции мочевой системы у детей [13, 14].

### Заключение

Препарат фурамаг в дозе 3—5 мг на 1 кг массы тела показал себя как высокоэффективное (100%) средство при лечении афебрильной инфекции мочевой системы, у большинства пациентов симптомы заболевания исчезли к 4—7-му дню лечения. Препарат характеризуется хорошей переносимостью. Эрадикация возбудителей инфекции мочевой системы на фоне применения фурамага была достигнута во всех случаях. Как показали наши наблюдения, клиническая и бактериологическая эффективность фурамага различается в зависимости от дозы препарата и степени лейкоцитурии. Наиболее частые возбудители внебольничных инфекций мочевых путей (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*) продемонстрировали чувствительность к этому препарату. При приеме фурамага в качестве средства профилактики инфекции мочевой системы эффективность отмечалась в подавляющем большинстве случаев.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Foxman B. Epidemiology urinary infections: incidens, morbidity, and economic costs // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. A. P. S5—S13.
2. Shapiro E.D. Infection of the urinary tract // Urol. Clin. North. Am. 2004. Vol. 31. P. 481—490.
3. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infection in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System // Pediatrics. 1999. Vol. 103. P. e39.
4. Wan J., Kaplinsky R., Greenfield S. Toilet habits of children evaluated for urinary tract infection // J. Urol. 1995. Vol. 154. P. 797—799.
5. Мажбуц А.М. Акушерско-гинекологическая урология с атласом. Ленинград, 1936. С. 231—236.
6. Garibaldi R.A., Mooney B.R., Epstein B.J., Britt M.R. An evaluation of daily bacteriologic monitoring to identify preventable episodes of catheter-associated urinary tract infection // Infection control. 1982. Vol. 3. P. 466—470.
7. Krieger J.N., Kaiser D.L., Wenzel R.P. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients // J. Infect. Dis. 1983. Vol. 148. P. 57—62.
8. Turan H., Balci U., Sebnem Erding F. et al. Bacteriuria, pyuria and bacteremia frequency following outpatient cystoscopy // Int. J. Urol. 2006. Vol. 13. P. 25—28.
9. Mori R., Fitzgerald A., Williams C. et al. Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection: a systematic review // Acta Paediat. 2009. Vol. 98. P. 1781—1786.
10. Craig J.C., Simpson J.M., Williams G.J. et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 1748—1759.
11. Mattoo T.K. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? // Curr. Opin. Pediat. 2009. Vol. 21. P. 203—206.
12. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECO-SENS Project // J Antimicrob. Chemother. 2003. Vol. 51. P. 69—76.
13. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornberry C. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. P. 2540—2545.
14. Падейская Е.Н. Хинолоны в педиатрической практике и при беременности. Обоснованность их применения // Инфекция и антимикробная терапия. 2004. № 1. С. 24—31.
15. Багдасарова И.В., Сулова Г.Д., Рыков А.А., Назаренко В.А. Применение препарата фурамаг в комплексном лечении пиелонефрита у детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. 2003. № 2. С. 56—58.
16. Сняжкова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: проблемы и пути решения // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2007. № 2. С. 1—4.

Поступила 10.12.09