

И.Л. Чашкина, Л.К. Катосова, А.М. Федоров

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения цефтибутена при острых мочевых инфекциях у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (ИМП) В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ПРИВЕДЕНА ИНФОРМАЦИЯ О СТРУКТУРЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИМП И ЧАСТОТЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *E. COLI* (НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ) К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ. ПРЕДЛОЖЕНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, ДЕТИ, *E. COLI*, ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ, ЦЕФТИБУТЕН.

Контактная информация:

Чашкина Ирина Леонидовна,
аспирант отделения диагностики
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья
детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 02.06.2006 г.,
принята к печати 29.11.2006 г.

58

Инфекции мочевых путей (ИМП) относят к наиболее распространённым бактериальным инфекциям в амбулаторной педиатрической практике (наряду с инфекциями верхних дыхательных путей). Среди взрослого населения России распространённость ИМП составляет приблизительно 1000 случаев на 100 000 населения. В педиатрической практике частота ИМП составляет 18 случаев на 1000 детского населения [1]. ИМП страдают приблизительно 5% детей грудного возраста с лихорадкой и приблизительно 2% детей раннего возраста [2].

Топическая диагностика бактериального воспаления необходима для обоснования длительности антибактериальной терапии.

Несмотря на чёткие критерии постановки диагноза ИМП, рекомендации по проведению рутинных исследований (УЗИ, цистография, сцинтиграфия), выявление этой патологии у детей достаточно трудно [3]. ИМП может быть заподозрена, в том числе, и при лихорадке ниже 38°C при отсутствии видимого очага инфекции. В норме в разовой порции мочи количество лейкоцитов в поле зрения у мальчиков до 5–7, у девочек до 7–10 [4]. В проведённом нами исследовании (110 больных с ИМП) лейкоцитурию до 15 в поле зрения наблюдали в 35%, при этом в 53% случаев посев мочи был положительным, у 39% в качестве возбудителя была выявлена кишечная палочка. При клиническом исследовании крови количество лейкоцитов до 15 000/мкл, которое считают допустимым у детей до 4-х лет, наблюдали в 60% случаев. СОЭ была ниже 15 мм/ч у 46% больных [5]. Почти у половины больных (48%) концентрация С-реактивного белка (С-РБ) составляла менее 30 мг/л. Таким образом, самым значимым критерием в диагностике ИМП оказалось выявление бактериурии. Бессимптомную бактериурию обычно обнаруживают при диспансеризации или скрининговом исследовании для выяснения причины субфебрильной лихорадки, не сопровождающейся какими-либо жалобами и симптомами со стороны мочевого тракта. При массовом исследовании в 18% случаев обнаруживали ИМП, при этом в 96% случаев нитритный тест был отрицательным [6].

Зачастую антибактериальная терапия по поводу лихорадочного состояния начинается ещё до сбора анализов, а тем более посева мочи для идентификации возможного возбудителя. Даже при поступлении ребёнка в стационар, особенно в экстренном порядке, врачу приходится начинать терапию без микробиологических исследований, основываясь на предположении об очаге инфекции, принятых протоколах лечения, а также учитывая возможности аптеки лечебного учреждения.

I.L. Chashchina, L.K. Katosova, A.M. Fyodorov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Acute urinary infections among children and their antibacterial therapy

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE FINDINGS AS TO THE PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSTICS OF URINARY INFECTION IN CHILDHOOD. THE RESEARCHERS PROVIDE THE INFORMATION ON THE URINARY INFECTION AGENT STRUCTURE AND *E. COLI* RESISTANCE FREQUENCY (MOST WIDELY SPREAD AGENT) TOWARDS THE ANTIBACTERIAL MEDICATIONS. THEY HAVE ALSO OFFERED RECOMMENDATIONS FOR RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY.

KEY WORDS: URINARY INFECTION, CHILDREN, *E. COLI*, CEPHALOSPORIN OF III GENERATION, CEFTIBUTEN.

Антибактериальные препараты — основной компонент терапии ИМП. Они действуют в первую очередь на микроорганизм, их активность изменяется со временем.

Принятый в нашей стране «Протокол лечения пиелонефрита у детей» предусматривает непрерывное назначение антибактериального препарата в течение 4-х нед со сменной антибиотика каждые 7–10–14 дней [7]. Кроме того, что такая схема обладает крайне низкой комплаентностью, по данным многих зарубежных авторов она ещё и нерациональна, так как подавление возбудителя происходит в значительно более ранние сроки [2]. При этом разницы в длительности лихорадки, как клинического маркера воспаления при назначении пероральных и парентеральных форм антибиотиков, также не было выявлено [8–10]. Актуальность этого утверждения повышается в педиатрической практике, так как инъекции являются стрессом для ребёнка. Современные антибактериальные средства способны создавать минимальную терапевтическую концентрацию в тканях независимо от способа введения препарата (если возбудитель обладает доказанной чувствительностью к применяемому препарату).

Важнейший принцип рационального выбора антибактериального препарата при лечении ИМП — оценка резистентности возбудителей в регионе. До недавнего времени данные по антибиотикорезистентности в России отсутствовали. Использование зарубежных данных не актуально из-за большой вариабельности в уровнях резистентности. Такое исследование было проведено в 8 регионах в 2001 г. (АРМИД-1) [11].

За период 2002–2006 гг. были обработаны сведения, полученные от 1309 лихорадящих больных, госпитализированных в терапевтические отделения клиники. На основании изменений в анализах мочи и/или бактериурии 158 (12%) больным был выставлен диагноз острой ИМП. Из них в исследование были включены дети до 5 лет (110 больных). Всем больным при поступлении проводили следующие лабораторные и инструментальные исследования.

- ♦ Клинический анализ крови и мочи.
- ♦ Пробу Аддиса–Каковского (для контролирующих мочевой пузырь детей).
- ♦ Посев мочи.
- ♦ Исследование биохимических и иммунологических [С-РБ, прокальцитонин (ПКТ)] показателей крови.
- ♦ УЗИ почек и мочевого пузыря до и после микции.
- ♦ Микционная цистография (после санации мочи).
- ♦ Статическая нефросцинтиграфия с DMSA в острый период и через 6 мес.
- ♦ Экскреторная урография (по показаниям).

Посев мочи осуществляли количественным методом, этиологически значимым признавал возбудитель, выявляемый в количестве 100 000 КОЕ/мл или выше. Идентификацию микроорганизма проводили с помощью классических методов бактериологической диагностики и на баканализаторе Vitek (Франция). Определение чувствительности возбудителей ИМП осуществляли методом дисков на среде Мюллера–Хинтона (применяли критерии NCCLS) и на баканализаторе Vitek.

Общепризнанными критериями выбора антибактериального препарата в педиатрической практике при острых ИМП являются [7, 11]:

- активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов;
- фармакокинетика препарата, позволяющая обеспечить высокие концентрации в моче и почечной паренхиме при минимальной кратности приёма;
- высокий профиль безопасности.

По результатам исследования пациентам в качестве терапии назначался антибактериальный препарат. Больные были разделены на две группы: получающие защищенный аминопенициллин (41 ребёнок) и цефалоспорины III поколения (36 детей). Распределение по группам осуществлялось в зависимости от буквы алфавита, на которую начиналась фамилия больного.

Уникальными фармакокинетическими характеристиками обладает пролонгированный пероральный антибиотик III поколения цефтибутен (Цедекс, Шеринг-Плау Централ Ист АГ). Его биодоступность составляет 90%, период полувыведения 0,5–2,5 ч, процент выведения с мочой в неизменном виде 60–90%, время достижения пиковой концентрации в плазме и тканях-мишенях — 2–3 ч. Кроме того, у этого препарата отсутствуют кумуляционный эффект, на фармакокинетику не влияет приём пищи, он устойчив к действию беталактамаз. По сравнению с амоксициллином/клавуланатом цефтибутен в 4 раза активнее, при его приёме более чем в 10 раз реже отмечается диарея [12–13].

В проведённом нами исследовании лейкоцитурцию до 15 в поле зрения наблюдали у 38 (35%) больных, из них у 53% была выявлена бактериурия. При клиническом исследовании крови количество лейкоцитов до 15 000/мкл (допустимый уровень для детей до 4-х лет [3]) было выявлено у 65 (60%) детей. СОЭ была ниже 15 мм/ч у 51 (46%) больного. У большинства пациентов, у которых исследовали концентрацию С-РБ (n = 66), она была менее 30 мг/л (53 больных, 80%). В 14 случаях было проведено исследование на ПКТ: у 5 (35%) больных оно было положительным (ПКТ ≥ 2 нг/мл), что свидетельствовало о наличии локализованной бактериальной инфекции; у 3 (21%) пациентов концентрация ПКТ была высокой (≥ 10 нг/мл), что трактовалось как септическое состояние.

Из табл. 1 видно, что наиболее достоверным критерием в диагностике острых ИМП у детей младшего возраста оказалась бактериурия.

Таблица 1. Частота изменений лабораторных показателей при бактериурии

Лабораторные показатели	Количество больных, абс. (%)	Количество больных с бактериурией, абс. (%)
Лейкоцитурия ≤ 15 в поле зрения	38 (35)	20 (53)
Содержание лейкоцитов в крови ≤ 15 000/мкл	65 (60)	37 (60)
СОЭ ≤ 15 мм/ч	51 (46)	19 (37)
С-РБ ≤ 30 мг/л, n = 66	53 (80)	23 (43)
ПКТ ≥ 2 нг/мл, n = 14	8 (57)	4 (50)

Из 110 первичных посевов мочи, проведённых в нашем стационаре, в 38 случаях моча была стерильна на фоне уже начатой амбулаторно антибактериальной терапии. Из 72 больных с бактериурией *E. coli* была выявлена у 51 (71%) ребёнка. На втором месте по частоте обнаружения была клебсиелла — 7 (10%) больных, на третьем месте — протей и энтеробактер (по 4; 5%). Данные по другим возбудителям ИМП приведены в табл. 2.

Преобладание кишечной палочки в микробном спектре объясняется контингентом больных ИМП, среди которых в нашем исследовании были пациенты с острой формой заболевания. Учитывая высокую распространённость в качестве возбудителя острых ИМП кишечной палочки, в данной статье

Таблица 2. Структура возбудителей ИМП

Возбудитель	Абс. (%)
<i>Escherichia coli</i>	51 (71)
<i>Klebsiella spp</i>	7 (10)
<i>Enterococcus spp</i>	3 (4)
<i>Proteus spp</i>	4 (5)
<i>Enterobacter</i>	4 (5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3)
<i>Staphylococcus</i>	1 (2)

представлены данные по антибактериальной резистентности этого возбудителя. При определении резистентности *E. coli* были проанализированы штаммы, выделенные у всех амбулаторных больных, которым выполняли посев мочи в лаборатории микробиологии Научного центра здоровья детей РАМН.

Как видно из табл. 3, резистентность всех штаммов *E. coli*, выделенных от амбулаторных больных, составляет 51% к ампициллину (амоксациллину); 27% — к ко-тримаксозолу, 15% — к гентамицину. К защищенным аминопенициллинам и цефалоспорином III поколения резистентность у кишечной палочки низкая — 5%, низкая и к цефалоспорином III поколения — 4–6%.

В ходе нашего исследования при приеме Цедекса ни у одного больного не было зафиксировано проявлений диспепсии (даже при длительности применения 21 день). У 1% отмечались умеренные проявления аллергической сыпи, которые купировались при назначении антигистаминных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопаткин Н.А. и соавт. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 4. — С. 30–34.
2. Hoberman A. et al. Treatment of urinary tract infections // J. The Pediatr. Infect. Disease — 1999. — V. 18. — P. 1020–1022.
3. Цыгин А.Н. и соавт. Инфекция мочевыводящих путей // Педиатрическая фармакология. — 2006 — Т. 3, № 3 — 39 с.
4. Эрман М.В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. — СПб., 1997.
5. Клиническое значение анализов крови. Пособие для врачей. — М., 1999.
6. Brian S.A. et al. UTI in Children // American Family Physician — 2005. — V. 72. — 2484 p.
7. Коровина Н.А. и соавт. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. — М., 2000.

Таблица 3. Частота резистентности штаммов *E. coli* к антибиотикам

Антибиотик	Резистентность, % (n)
Ампициллин, Амоксициллин	51 (126)
Амоксициллин + Сульбактам	5 (131)
Цефтриаксон	4 (123)
Цефотаксим	6 (53)
Ко-тримаксозол	27 (131)
Цефоперазон + Сульбактам	0 (45)
Имипенем	0 (47)
Гентамицин	15 (138)

Примечание:
n — количество исследованных штаммов.

В качестве раннего признака эффективности применения антибиотика мы использовали сроки снижения температуры: нормализация её или падение до субфебрильных цифр в течение первых 48 ч отмечалась у всех наших пациентов. Санация мочи в среднем наступала через 36 ч, независимо от стартового способа введения антибиотика. Таким образом, учитывая, что ведущим уропатогеном при острых инфекциях мочевых путей у детей является *E.coli* и в результате микробиологического мониторинга подтверждена высокая чувствительность этого возбудителя к цефалоспорином III поколения, в качестве препарата выбора, наряду с защищенными аминопенициллинами, можно рекомендовать цефтибутен (Цедекс), который предпочтителен в случаях указания в анамнезе на аллергическую реакцию на пенициллины или наличие кишечного синдрома.

8. Keren N. et al. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for UTI in children // Pediatrics — 2002. — V. 109. — 70 p.
9. Michael M. et al. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute UTI in children // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — V. 4. — CD003966.
10. Tran D. et al. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower UTI in children: a meta-analysis of 1279 patients // J. Pediatr. — 2001. — V. 139. — P. 93–99.
11. Коровина Н.А., Стачунский Л.С. и соавт. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей. — 2002.
12. Wise R. et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1991. — V. 14. — P. 45–52.
13. McLinn S.E. et al. // J. The Pediatr. Infect. Disease — 1993. — № 12.