

Рецидивуючий цистит у дітей: резерви профілактики

Т.О. Крючко, Н.В. Кузьменко, В.П. Харшман, Н.Г. Козьяр

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Проблема терапевтичного супроводу дітей з рецидивуючим циститом полягає у швидко прогресуючому зростанні антибіотикорезистентності основних уропатогенів, небажаних ефектах довготривалої антибіотикотерапії. Це спонукає до пошуку альтернативних та ефективних схем лікування і профілактики даної патології.

Мета дослідження: вивчення регіональних особливостей мікробного пейзажу сечі у дітей з циститом; дослідження ефективності 7-денного вживання препарату Фурамаг® у терапії циститу; оцінювання тривалості клініко-лабораторної ремісії у дітей з циститом.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження 65 дітей віком від 5 до 15 років. Пацієнти І групи (33 дитини) отримували Фурамаг® в основі антимікробної терапії, 32 дитини з групи порівняння приймали цефуроксиму аксетил. Тривалість терапії в обох групах становила 7 днів. Другим етапом дослідження було оцінювання ефективності протирецидивної схеми лікування циститу у дівчаток віком від 7 до 15 років: 1/3 терапевтичної дози уросептика Фурамаг® у комбінації з вакциною «Urivac» протягом 3 міс.

Результати. Фурамаг® продемонстрував достовірно вищу бактеріологічну ефективність порівняно з цефуроксимом аксетилом щодо ерадикації найбільш клінічно значущих збудників циститу, виявлених у Полтавському регіоні.

Результати спостережень у групі дітей, які отримали протирецидивне лікування профілактичною дозою уросептика Фурамаг® у комбінації з імуновакциною «Urivac», засвідчили високу ефективність щодо клініко-лабораторної ремісії та безпечність застосування обраної схеми.

Заключення. Ретельний аналіз виділених мікроорганізмів продемонстрував більш високу їхню чутливість до Фурамагу® порівняно з цефуроксимом з достовірно вищим рівнем ерадикації клінічно значущих збудників циститу. Результати високої бактеріологічної ефективності Фурамагу®, швидка ліквідація основних клінічних проявів захворювання, а також переконливі показники ефективності щодо клініко-лабораторної ремісії та безпечність застосування схеми Фурамаг® + «Urivac» свідчать про доцільність застосування даних препаратів у схемах терапії та профілактики загострень рецидивуючого циститу у дітей.

Ключові слова: рецидивуючий цистит, діти, антибіотикорезистентність, Фурамаг®, цефуроксиму аксетил, імуновакцина.

Незважаючи на достатньо швидкий регрес клінічних проявів інфекційно-запальних захворювань сечового тракту у відповідь на протокольне лікування, у дитячому віці досить часто спостерігається їхній рецидивуючий перебіг. Протягом року після перенесеної інфекції сечових шляхів (ІСШ) повторне інфікування виникає в 25% випадків. Вірогідність загострення у хворих з двома попередніми епізодами досягає 50%, у дітей з трьома попередніми епізодами ІСШ – 80% [1]. Найчастіше повторні епізоди інфекції виникають у перші 2–6 міс після перенесеного захворюван-

ня [2]. У дітей перших шести років життя ризик реінфекції є найбільш вірогідним і становить від 6% до 75%. Фактори рекурентності інфекцій сечового тракту у дитячому віці досконало вивчені. Наприклад, аномалії сечовивідних шляхів, а саме міхурово-сечовідний рефлюкс, розглядають в якості важливого чинника для ІСШ, що підвищує ризик інфікування до 37% [3, 4]. Хоча існує невеликий відсоток «здорових» дітей (до 10% за даними закордонних авторів), у яких хвороба має рецидивуючий перебіг за відсутності фонових патологій та провокуючих факторів [5].

Звичайно, рецидивуючі інфекції нижніх відділів сечового тракту (цистит) не супроводжуються такими загрозливими ускладненнями, як рубцювання ниркової кори з подальшим розвитком нефрогенної артеріальної гіпертензії, прогресуючою нирковою недостатністю, але вважаються провокуючим фактором висхідного зараження, чинять негативний вплив на якість життя пацієнтів та значно збільшують витрати на охорону здоров'я [6]. Існують певні труднощі у терапевтичному супроводі дітей з рецидивуючими формами ІСШ. Насамперед, це необхідність у довготривалих курсах антимікробної терапії (АМТ), терміни якої на сьогодні залишаються дискусійними [7]. З іншого боку, це може спровокувати порушення мікробного гомеостазу. За статистикою, діарея, пов'язана з антибіотиками, виникає у 2–25% людей, і цей показник прямо пропорційно залежить не тільки від обраного препарату, а й від термінів терапії [8].

Крім того, повторні курси антибіотикотерапії сприяють селекції мультирезистентних мікроорганізмів. На сучасному етапі проблема резистентності до антибактеріальних препаратів (АБП) вважається глобальною загрозою людству [9]. Скрізь з'являються грамотрикативні та грампозитивні бактерії, стійкі до амокцициліну і кліндаміцину. Терапевтична ефективність цефалоспоринов 3-го покоління зменшується внаслідок високої швидкості продукції розширеного спектра бета-лактамази [10, 19]. Резистентність кишкової палички як основного уропатогена до препаратів першої лінії АМТ інфекцій сечового тракту продемонстровано у результатах багатьох мультицентрових досліджень, проведених вітчизняними науковцями-дослідниками та спеціалістами ближнього і дальнього зарубіжжя («МАРА-ФОН» у 2011–2012 рр., Росія; Пан'європейське дослідження збудників ІСШ «ARESC») [11–14].

Ураховуючи концепцію лікування гострих неускладнених циститів у жінок, сформовану сумісним керівництвом Північноамериканського товариства з інфекційних хвороб і Європейського товариства з клінічної мікробіології та антимікробної хіміотерапії (IDSA/ESCMID), використання АБП супроводжується клонуванням резистентних штамів уропатогенів. Прикладом цього ефекту є селекція ванкоміцинрезистентних ентерококів при лікуванні цефалоспорином, або метицилінрезистентних стафілококів та грамотрикативних мікроорганізмів, стійких до фторхінолонів при їхньому застосуванні. Проте дана тенденція не простежується у випадку тривалого використання в практиці препаратів нітрофуранового ряду. Нітрофуран не провокують

зростання стійкості *E. coli* до інших АМП [15] та мають достатньо низький показник резистентності уропатогенів, незважаючи на досить тривалий період використання (понад 60 років) [16, 17].

До представників цієї широкої групи в Україні належить оригінальна комбінована лікарська форма 5-нітрофурана фурагіна – Фурамаг® (виробник «Олайнфарм», Латвія). Магнію карбонат, що входить до складу препарату, попереджає перетворенню калієвої солі фурагіну на фурагін під дією кислого рН шлунка, збільшує всмоктування його у тонкому кишечнику, тим самим підвищує біодоступність ЛЗ у 2,5–3 рази, порівняно з фурагіном [18], зменшує кількість побічних ефектів. Для зручності використання у педіатричній практиці існує дві капсульні форми випуску Фурамагу®: у дозі 25 та 50 мг, з можливістю розрахунку терапевтичної та профілактичної дози у дітей з 1-го року життя (згідно з інструкцією з використання препарату).

Мета дослідження: вивчення регіональних особливостей мікробного пейзажу сечі у дітей з циститом; дослідження ефективності 7-денного вживання препарату Фурамаг® у терапії загострення рецидивуючого циститу у дітей та оцінювання тривалості клініко-лабораторної ремісії у дітей, які отримали протирецидивне лікування імуновакциною у комбінації з профілактичною дозою уросептика Фурамаг®.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження 65 дітей віком від 5 до 16 років з рецидивуючим циститом у період загострення, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у дитячій обласній клінічній лікарні м. Полтави та дитячій міській клінічній лікарні м. Кременчука. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Оптимізація діагностики, лікування та виявлення предикторів формування коморбідної патології у дітей із патологією шлунково-кишкового тракту та алергічними захворюваннями» 2011–2015 рр. (№ держреєстрації 0111.U005141).

Перша група пацієнтів (33 дитини) в якості етіотропної терапії отримувала Фурамаг® у дозі 5 мг/кг на добу у 2–3 прийоми. У групу порівняння увійшли пацієнти (32 дитини), що приймали цефуроксиму асетил у дозі 10 мг/кг на добу у 2 прийоми протягом 7 днів.

Наступним етапом даного дослідження було оцінювання тривалості клініко-лабораторної ремісії у дітей з рецидивуючим циститом (3 і більше задокументованих епізодів на рік). У групу спостереження увійшли 17 дівчаток віком від 7 до 15 років, які з 8-го дня терапії загострення циститу протягом 3 міс отримували курс протирецидивного лікування за схемою: одноразова доза препарату Фурамаг® на ніч (1/3 від терапевтичної) у комбінації з імуновакциною «Ugivas» (1 капсула 250 мг щоденно протягом 10 днів з 20-денною перервою).

Оцінювання ефективності обраної схеми проводили на 3, 6 та 12-у місяці після лікування. Враховували наявність епізодів загострення циститу у дітей (клінічних проявів) та показники сечового синдрому (лейкоцитурія поза загостреннями). Бактеріологічну ефективність протирецидивної терапії оцінювали за відсутністю діагностично-значущого рівня бактеріурії ($\geq 10 \cdot 5$ КУО/мл).

Хворі були зібрані за основними демографічними, статевими і анамнестичними параметрами, що могло б вплинути на результати дослідження. У дослідження не включали дітей до 5 років, пацієнтів з першим епізодом циститу, інфекціями верхніх сечовивідних шляхів. Обстеження хворих дітей та всі лікувальні заходи здійснювалися за згодою самих пацієнтів та їхніх батьків.

У пацієнтів проводили збір анамнезу, загальноклінічні дослідження (розгорнутий загальний аналіз крові і сечі), біохімічний аналіз крові (з визначенням рівня креатиніну, сечовини, залишкового азоту, загального білка, білірубину і його фракцій), а також уролейкограму, дослідження сечі за А.З. Нечипоренком та пробу С.С. Зимницького, визначення рівня добової протеїнурії. Усім пацієнтам до включення у дослідження проведено аналіз сечі на стерильність з метою верифікації збудника та антибіотикограму. Клінічну значущість виділених мікроорганізмів з сечі оцінювали якісно і кількісно. Під час дослідження середньої порції сечі клінічно значущими вважали виділення мікроорганізмів у кількості $\geq 10^{3-4}$ КУО/мл і вище. Загальноклінічні, інструментальні, клініко-лабораторні та біохімічні дослідження у хворих проводили загальноприйнятими методами.

Параметри оцінювання результатів лікування:

- клінічна ефективність у ранні терміни (3-й день лікування) та на 7-у добу після закінчення терапії;
- бактеріологічна ефективність на 7-у добу лікування;
- чутливість виділених збудників інфекції до досліджуваних антимікробних засобів.

Суб'єктивна оцінка вираженості клінічних симптомів (різі при сечовипусканні, дискомфорт і біль внизу живота, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, імперативні позиви на сечовипускання) проводилася згідно з опитувальником і оцінювалася в балах:

- 0 – відсутність симптому,
- 1 – незначний прояв,
- 2 – помірного ступеня інтенсивності,
- 3 – виражений.

Частота сечовипускань вночі: 0 – відсутність симптому, 1 – 1 раз, 2 – 2 рази і 3 – 3 рази і більше. Мінімально-максимальна кількість балів за шкалою симптомів становила від 0 до 15 балів.

Об'єктивна оцінка клінічної ефективності терапії включала:

- одужання (зникнення клінічних та лабораторних симптомів інфекції сечовивідних шляхів, відсутність потреби в додатковій антибактеріальній терапії),
- відсутність ефекту (відсутність позитивної клінічної динаміки, необхідність у призначенні додаткових АБП).

Оцінювання бактеріологічної ефективності терапії проводили за наступними критеріями:

- Ерадикація – виділений до лікування збудник не виділяється під час подальших досліджень;
- Персистування – виділений до лікування збудник визначається при подальших дослідженнях у клінічно значимому титрі;
- Суперінфекція – зникнення первинного збудника під час лікування і поява нового клінічно значущого мікроорганізму після закінчення лікування за наявності клінічних ознак інфекції;
- Неможливо оцінити – відсутність росту флори.

Математичне оброблення отриманих даних проводили з використанням програми «STATISTICA for Windows 7.0» (StatSoft Inc) і електронних таблиць MS Excel. Розраховували значення середніх величин і стандартного відхилення ($M \pm \sigma$) для параметричних величин і частоту ознаки для непараметричних величин. Порівняння величин проводили за допомогою критеріїв χ^2 і Стьюдента. Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$, при $p \leq 0,1$ відзначали тенденцію до відмінності. Відмінності у клінічній і бактеріологічній ефективності оцінювали методом Вільсона з розрахунком 95% довірчих інтервалів (ДІ).

Клінічна і бактеріологічна ефективність лікування дітей з рецидивуючим циститом, %

Результат лікування	I група, n=33	II група, n=32	Δ% (95% ДІ)
Клінічна ефективність після закінчення терапії (на 7-й день лікування)			
Одужання	32 (97)	29 (90,6)	8,1 (від 11,1 до 27,3)
Відсутність ефекту	1 (3)	3 (9,4)	
Бактеріологічна ефективність після закінчення терапії на 7 день			
Ерадикація	31 (93,8)	22 (63,8)	27,1 (від 4,1 до 40,2)*
Персистування	1 (3,1)	7 (21,9)	
Суперінфекція	0	2 (6,2)	
Неможливо оцінити	1 (3)	1(3,1)	

Примітка: * – p<0,01.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика пацієнтів

У дослідженні взяли участь 65 пацієнтів з рецидивуючим циститом у період загострення. Середній вік рандомізованих хворих у I та II групах становив 6 та 7,7 року відповідно, відмінності між групами не достовірні. Дівчатка переважали над хлопчиками у відсотковому складі в обох групах (I група – 90,9%, II група – 93,8% відповідно). Більшість пацієнтів обох груп мали супутню патологію, без істотних відхилень між групами. Найчастіше виявляли функціональні захворювання гастроудоденальної зони і жовчного міхура (72,7% у хворих I та 75% у хворих II групи). До моменту включення у дослідження 24,2% і 21,9% пацієнтів I та II груп відповідно отримали попередні курси антибіотикотерапії, що може бути розцінено як фактор ризику антибіотикорезистентності збудників.

Дослідження регіональних особливостей мікробного пейзажу сечі та чутливості до антимікробних препаратів у дітей з циститом.

Результати бактеріологічного дослідження продемонстрували превалювання грамнегативної умовно-патогенної флори у всіх обстежених дітей. Зокрема, у структурі виділених збудників переважали E. coli (61,9%), що співпадає з літературними даними та пояснюється переважанням висхідного шляху інфікування [20–22]. Дані підтверджуються також частим зв'язком патології досліджуваних хворих з функціональними захворювання гастроудоденальної зони. Друге та третє місце посіли Enterococcus spp. (19%) та Enterobacter spp. (14,3%), серед інших грамнегативних збудників виявляли Klebsiella spp. (7,9%), Staph.epidermidis (3,2%) та P.g. Mirabilis (3,2%). Мікробні асоціації реєстрували у 6,3% випадків, причому вони були представлені асоціацією із синьогнійною паличкою або коками. В 1,3% випадків бактеріальна флора не визначалась. Вірогідно причиною одержаних негативних результатів бакпосіву сечі стали збудники, які не можливо верифікувати даною методикою. Слід зазначити, що клебсієла достовірно переважала у I групі, а ентерококи та ентеробактерії практично з однаковою значущою частотою виявлялися в обох групах, з незначним превалюванням ідентифікації у II групі.

Аналіз чутливості виявлених збудників до антимікробних препаратів виявив високі показники стійкості E. coli до ампіциліну, амоксицилін/клавунату та гентаміцину (у 97,4% випадків), у 50% вона була резистентна до цефотаксиму, цефуроксиму та цефтріаксону, у 7,7% відзначалась стійкість до азітроміцину.

Водночас резистентність E. coli до Фурамагу® не перевищувала 5%. Виявлено високий відсоток резистентності Enterococcus spp. (100%) та Enterobacter spp. (96,7%) до цефуроксиму, цефотаксиму та цефтріаксону, у понад 30% випадків

обидві культури були стійкі до гентаміцину, що підтверджує літературні дані щодо значного підвищення частки резистентних культур уропатогенів не тільки до амінопеніцилінів, аміноглікозидів, але й до цефалоспоринів II та III покоління [23–25].

Слід зауважити, що Фурамаг® продемонстрував істотно більш високу активність (95%) проти E.coli та (100%) проти Enterococcus spp., Enterobacter spp. та Klebsiella spp. порівнянні з цефуроксिमом аксетилом, до якого ці мікроорганізми природно неактивні. Klebsiella spp. у майже половини хворих (44,3%) також була резистентна до цефотаксиму, цефуроксиму та цефтріаксону. У 2 дітей, що отримували цефуроксиму аксетил, визначались зміни збудника після лікування, причому в однієї дитини при повторному бактеріологічному дослідженні виявляли мікст-інфекцію.

Клінічна і бактеріологічна ефективність

На тлі лікування більшість пацієнтів обох груп продемонстрували швидку регресію суб'єктивних клінічних проявів. У результаті проведеного статистичного аналізу було виявлено, що у дітей обох груп швидкість ліквідації проявів дизурії спостерігалась у середньому на 3-ю добу та не мала достовірної різниці (96,9% та 93,8% відповідно). Значні відмінності виявлені під час аналізу сечового синдрому – нормалізація показників сечі у 90,9% пацієнтів I та лише у 78,1% дітей II групи.

У I групі тільки в 1 (3,0%) пацієнта зареєстрована відсутність клінічної та бактеріологічної ефективності терапії за рахунок стійкості E. coli до Фурамагу® на відміну від дітей II групи, де цей відсоток був у три рази вищий (9,4%), а у 6,2% відзначалась зміна виділеного до лікування збудника на 7 день антимікробної терапії (таблиця).

Аналіз результатів бактеріальної ефективності продемонстрував значну різницю між групами спостереження. Антимікробна терапія Фурамагом® приводила до достовірно більш вираженої ерадикації збудників захворювання порівняно з такою у групі з цефуроксिमом аксетилом (93,8% і 63,8% відповідно; p<0,01). Слід зауважити, що у II групі у 7 разів частіше спостерігалось персистування мікроорганізмів на відміну від групи дітей, що отримували Фурамаг®.

Оцінювання ефективності протирецидивної терапії

Протягом перших 3 міс спостереження у групі дітей (n=17), які отримали протирецидивне лікування профілактичною дозою уросептика Фурамаг® у комбінації з імуновакциною «Urivac», загострень рецидивуючого циститу виявлено не було. Крім того, при контрольному лабораторному та бактеріологічному обстеженні пацієнтів у даному терміні, запальних змін сечі і бактеріурії також виявлено не було.

При подальшому спостереженні протягом 6 міс детальне обстеження даної групи пацієнтів продемонструвало високий показник протирецидивної ефективності обраної схеми терапії, який становив 88,2% (15 обстежених дітей). Оціню-

вання сечового синдрому через 6 міс після лікування виявило зміни у формі лейкоцитурії поза загостреннями лише у 5,88% випадків (однієї дитини). Загалом, безрецидивний перебіг захворювання до закінчення терміну дослідження (12 міс) спостерігали у 14 (82,3%) пацієнтів. Слід зазначити, що у пацієнтів з рецидивом циститу фіксували значно менш виражені клінічні прояви захворювання і більш швидку регресію симптомів порівняно з попередніми епізодами.

Під час оцінювання бактеріологічної ефективності обраної нами протирецидивної схеми на 6-у та 12-у місяцях рівень бактеріурії $\geq 10 \cdot 5$ КУО/мл виявляли у 2 (11,8%) та 3 (17,6%) дітей відповідно.

Отримані результати свідчать про високий клініко-лабораторний ефект обраної схеми (уросептик + імуновакцина). З одного боку, антибактеріальна дія уросептика Фурамаг® дозволила досягти стійкого довготривалого ефекту санації сечі з відсутністю у пацієнтів небажаної дії АБП (зниження чутливості уропатогенів, дизбіотичні розлади шлунково-кишкового тракту). З іншого, – імунопрофілактика, яка дозволила підвищити резистентність до бактеріальних агентів.

Механізм дії імуновакцини «Urivac» полягає у:

- стимуляції захисної активності макрофагів;
- збільшенні кількості популяції Т-лімфоцитів (CD4);
- підвищенні концентрації секреторного IgA на поверхні слизових оболонок сечовивідних шляхів;
- стимуляції утворення захисних адгезивних молекул (згідно з інструкцією до використання).

Підтвердженням цьому є результати закордонних та вітчизняних клінічних досліджень, які продемонстрували ефективність імунопрофілактики ІСС у дорослих при застосуванні комбінованої оральної вакцини, що містить лізати основних уропатогенів [27], і проявили більш стійкий ефект у разі призначення 6-валентної вакцини порівняно з моновакциною у дітей з рецидивуючою ІСШ [28]. У даному випадку, очевидно, краща ефективність вакцини «Urivac» обумовлена широким спектром етіологічних уропатогенів і законом посилення відповіді при збільшенні суми подразнень [29].

Важливим є факт, що побічної дії при використанні обох препаратів у дітей не реєструвалось, а при суб'єктивній оцінці 2/3 хворих відзначили поліпшення стану здоров'я та якості життя. На наш погляд, у випадку використання Фурамаг®, відмінна його переносимість насамперед пов'язана з магнієм карбонатом, що входить до складу препарату. Вища біодоступність препарату до-

зволяє отримати терапевтичний ефект у менших дозах та зменшити кількість побічних ефектів [26].

ВИСНОВКИ

Отже, ретельний аналіз чутливості виявлених найбільш клінічно значущих збудників циститу (*E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.* та *Klebsiella spp.*), виявлених у Полтавському регіоні, продемонстрував високі відсотки резистентності до ампіциліну, амоксицилін/клавунату, гентаміцину, що робить недоцільним використання даних препаратів для емпіричної терапії циститу у дітей. У той самий час, зростаюча стійкість зазначених культур до цефотаксиму, цефуроскиму та цефтріаксону, на нашу думку, потребує підвищеної уваги під час вибору даних препаратів з метою стартової терапії загострень рецидивуючого циститу у дітей нашого регіону.

Ретельний аналіз усіх виділених мікроорганізмів демонструє достовірно більш високу їхню чутливість до Фурамаг® порівняно з цефуроскимом, що супроводжувалося достовірно вищим рівнем ерадикації клінічно значущих збудників циститу, виявлених у дослідженні. Отримано результати високої бактеріологічної ефективності Фурамаг® (93,9%) у лікуванні загострень рецидивуючого циститу у дітей, причому ліквідація основних клінічних проявів захворювання констатували вже на 3-ю добу терапії. Виявлено практично у 2 рази вищу частоту чутливих штамів *E. coli* до Фурамаг® порівняно з цефуроскимом аксетилом. Ерадикація *Enterococcus spp.* та *Enterobacter spp.* на тлі терапії препаратом Фурамаг® виявилася достовірно вищою, ніж при терапії цефуроскимом аксетилом, де ці збудники у 100% випадків до нього були стійкі. Отримані нами результати підтверджують літературні данні щодо високої ефективності Фурамаг® у терапії циститу у дітей, практичною відсутністю резистентності збудників основного захворювання та відмінну переносимість препарату.

Результати спостережень у групі дітей, які отримали протирецидивне лікування профілактичною дозою уросептика Фурамаг® у комбінації з імуновакциною «Urivac», продемонстрували високі показники ефективності щодо клініко-лабораторної ремісії та безпечність застосування обраної схеми. На підставі отриманих даних можна рекомендувати зазначену вище комбінацію препаратів для профілактики загострення рецидивуючого циститу у дітей в сучасних умовах зростаючої антибіотикорезистентності.

Рецидивуючий цистит у дітей: резерви профілактики

Т.А. Крючко, Н.В. Кузьменко, В.П. Харшман, Н.Г. Козяра

Проблема терапевтичного супроводження дітей з рецидивуючим циститом заключається в швидко прогресуючому росте антибіотикорезистентності основних уропатогенів, нежелательних ефектах довгочасної антибіотикотерапії. Это побуждает к поиску альтернативных и эффективных схем лечения и профилактики данной патологии.

Цель исследования: изучение региональных особенностей микробного пейзажа мочи у детей с циститом; исследование эффективности 7-дневного приема препарата Фурамаг® в терапии цистита; оценка продолжительности клинико-лабораторной ремиссии у детей с циститом.

Материалы и методы. Проведено клініко-лабораторне обстеження 65 дітей в візмі від 5 до 15 літ. Пацієнти І групи (33 ребенка) отримували Фурамаг® в основі антимикробної терапії, 32 ребенка із групи порівняння отримували цефуроскіма аксетіл. Длительність терапії в обох групах складала 7 днів. Вторым етапом исследования была оценка эффективности противорецидивной схемы лечения цистита у девочек в возрасте от 7 до 15 лет: 1/3 терапевтической дозы уросептика Фурамаг® в комбинации с вакциной «Urivac» на протяжении 3 мес.

Результаты. Фурамаг® продемонстрировал достоверно более высокую бактериологическую эффективность в сравнении с цефуроскимом аксетилом по эрадикации наиболее клинически значимых возбудителей цистита, выявленных в Полтавском регионе. Результаты наблюдений в группе детей, получивших противорецидивное лечение профилактической дозой уросептика Фурамаг® в сочетании с иммуновакциной «Urivac», показали высокую эффективность по клинико-лабораторной ремиссии и безопасность применения выбранной схемы.

Заключение. Тщательный анализ всех выделенных микроорганизмов продемонстрировал более высокую их чувствительность к Фурамаг® по сравнению с цефуроскимом с достоверно более высоким уровнем эрадикации клинически значимых возбудителей цистита, выявленных в исследовании. Результаты высокой бактериологической эффективности Фурамаг®, быстрая ликвидация основных клинических проявлений заболевания, а также убедительные показатели эффективности клинико-лабораторной ремиссии и безопасности применения схемы Фурамаг® + «Urivac» говорят о целесообразности применения данных препаратов в схемах терапии и профилактики обострений рецидивирующего цистита у детей.

Ключевые слова: рецидивующий цистит, дети, антибиотикорезистентность, Фурамаг®, цефуроскіма аксетіл, імуновакцина.

Recurrent cystitis in children: preventiv interventions

T.O. Kryuchko, N.V. Kuzmenko, V.P. Harshman, N.G. Kozar

The rapidly progressive growth of antibiotic resistance of the main uropathogens, and the side effects of long courses of antibiotic therapy are one of the main problems in the treatment of children with recurrent cystitis. This encourages the search for alternative and effective treatment and prevention regimens for this pathology.

The objective: the study of the regional characteristics of the microbial landscape of urine in children with cystitis; a study of the effectiveness of 7 days of taking the medicine Furamag® in the treatment of cystitis; assessment of the duration of clinical and laboratory remission in children with cystitis.

Materials and methods. The clinical and laboratory examination of 65 children aged 5 to 15 years was conducted. Patients of group I (33 children) received Furamag® as the basis of antimicrobial therapy, 32 children from the comparison group took cefuroxime axetil. The duration of therapy in both groups was 7 days. The second stage of the study was to evaluate the effectiveness of anti-relapsing treatment of cystitis in girls aged 7 to 15 years: 1/3 of

the therapeutic dose of Furamag® in combination with the vaccine Urivac for 3 months.

Results. Furamag® demonstrated significantly higher bacteriological effectiveness in comparison with cefuroxime axetil for eradication of the most clinically significant causative agents of cystitis detected in the Poltava region. The results of observations in a group of children who received anti-relapse treatment with a prophylactic dose of Furamag® in combination with the immunization vaccine Urivac showed high efficacy in clinical and laboratory remission and the safety of using the chosen regimen.

Conclusion. Analysis of all isolated microorganisms demonstrated a significantly higher sensitivity to Furamag® compared with cefuroxime axetil, which was accompanied by a significantly higher eradication rate of the clinically significant cystitis pathogens identified in the study. The results of the high bacteriological effectiveness of Furamag®, the rapid elimination of the main clinical manifestations of the disease, as well as high efficacy in clinical and laboratory remission and the safety of using the Furamag® + Urivac regimen indicate the feasibility of using drugs in the treatment and prevention schemes for relapsing cystitis exacerbations in children

Key words: recurrent cystitis, children, antibiotic resistance, Furamag®, cefuroxime axetil, immunovaccine.

Сведения об авторах

Крючко Татьяна Александровна – ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23. E-mail: drkryuchko@gmail.com

Кузьменко Наталия Валентиновна – ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (095) 719 45 75. E-mail: nakuzpo@gmail.com

Харшман Вера Петровна – ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23

Козяр Нина Григорьевна – КП «Полтавская областная детская клиническая больница Полтавского областного совета», 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 34

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Sadeghi Bojd S, Soleimani G, Teimouri A, Afkian N. Urinary Infection Recurrence and Its Related Factors in Urinary Tract Infection, *Int J Infect*. 2018 ; 5(2):e64903. doi: 10.5812/iji.64903.
- Nickavar A, Sotoudeh K. Treatment and prophylaxis in pediatric urinary tract infection. *Int J Prev Med*. 2011 Jan-Mar;2(1):4-9. PubMed PMID: 21448397; PubMed Central PMCID: PMC3063462.
- Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring Ron Keren, Nader Shaikh, Hans Pohl, Lisa Gravens-Mueller, Anastasia Ivanova, Lisa Zaoutis, Melissa Patel, Rachel deBerardinis, Allison Parker, Sonika Bhatnagar, Mary Ann Haralam, Marcia Pope, Diana Kearney, Bruce Sprague, Raquel Barrera, Bernarda Viteri, Martina Egigueron, Neha Shah, Alejandro Hoberman *Pediatrics* Jul 2015, 136 (1) e13-e21; DOI: 10.1542/peds.2015-0409
- Brian Becknell, Megan Schober, Lindsey Korbel & John David Spencer (2015) The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 13:1, 81-90, DOI: 10.1586/14787210.2015.986097
- Vachvanichsanong P, Dissanee-wate P, McNeil E. Childhood recurrent urinary tract infection in southern Thailand. *Ren Fail*. 2013;35(1):66-71. doi: 10.3109/0886022X.2012.741647.
- Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, et al. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study [published online ahead of print, 2014 Dec 18]. *Infect Dis Ther*. 2014;4(1):125–135. doi:10.1007/s40121-014-0054-6
- Brandström P, Hansson S. Long-term low-dose prophylaxis for young children. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 425-432
- NICE. Guidelines: Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing; National Institute for Health and Care Excellence:34
- Pouladfar G, Basiratnia M, Anvarinejad M, et al. The antibiotic susceptibility patterns among the population with urinary tract infection in Shiraz. *Medicine Baltimore*. 2017; 96: e7834
- Valerie P. O'Brien, Thomas J. Hannan, Hailyn V. Nielsen, et al. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016.
- Schito G.C., Naber K.G., Botto H., et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407-13.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 254–265.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual report of European Anti-microbial resistance surveillance network (EARS-net), 2011. Stockholm: ECDC; 2012. 79 p.
- European Centre for Disease prevention and Control/European Medicines Agencies (ECDC/EMA) ECDC/EMA Joint Technical report. Stockholm: ECDC/EMA; 2009. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents.
- Komesu Y.M., Richter H.E., Carper B. et al. *Int Urogynecol J* (2018) 29: 1785. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3683-6>
- Буднік Т.В. Антибіотикорезистентність в контексті інфекції мочевиводящих путей // Семейная медицина. – 2015. – № 4 (60). – С. 78–85.
- Бондар М.В., Пилипенко М.М., Свінтуковський М.Ю. та ін. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання // Журнал «Медицина неотложных состояний». – 2016. – № 3 (74).
- Эрман М.В. Инфекция мочевой системы у детей. Терапия и резистентность // Материалы IV Юбилейной международной конференции АО Olainfarm. – 2012. – С. 28–34.
- Mike Tyers & Gerard D. Wright. 2019. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nature Reviews Microbiology*. 17, 141–155
- Иванов Д.Д., Кушніренко С.В. Лечение цистита с позиций доказательной медицины // Украинский терапевтический журнал. – 2009. – № 1. – С. 30–32.
- Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. *Escherichia coli: an old friend with new tidings*. *FEMS Microbiol Rev*, 2016 Jul 1, 40(4): 437-463.
- Буднік Т.В. Питання раціонального використання антибіотиків в лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю // Семейная медицина. – 2019. – № 1 (81). – С. 1–5.
- Miroslav Hanuš, Michaela Matoušková, Vlasta Králová et al. (2015). Immunostimulation with polybacterial lysate (urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections. *Ces Urol*. 19(1): 33–43.
- Иванов Д.Д., Иванова Т.П., Федоренко О.Г. та ін. Можливості сучасної протирецидивної терапії інфекцій сечових шляхів у дітей: дослідження CRUTIL / Д.Д. Иванов, Т.П. Иванова, О.Г. Федорченко, С.В. Кушніренко, М.Д. Иванова // Почка. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 48–52.
- Castro M., Lythe G., Molina-Paris C., Ribero R.M. Mathematics in modern immunology // *Interface Focus*. 2016. – Vol. 6, Issue 2. – <https://doi.org/10.1098/rsfs.2015.0093>

Статья поступила в редакцию 23.04.2019