

Фітотерапія як складова клінічного рішення при тактиці відтермінованого призначення антибактеріального лікування дітям із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

Т.В. Буднік

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Велика кількість пацієнтів із урологічною симптоматикою на амбулаторному прийомі лікаря-педіатра, дитячого нефролога сприяє гіпердіагностиці інфекції сечової системи (ІСС) у дітей. У той час як відсутність чіткого алгоритму стратифікації пацієнта щодо призначення антибактеріального препарату (АБП) призводить до зловживання ними та серйозних наслідків.

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування стандартизованого рослинного засобу Канефрон® Н у дітей із урологічною симптоматикою без ознак системної запальної реакції із можливістю відтермінованого призначення антибактеріальної терапії на амбулаторному етапі.

Матеріали та методи. До дослідження взято 50 дітей віком від 12 до 18 років із наявністю характерних урологічних симптомів без будь-яких ознак системного запалення організму (відсутність гіпертермії та/або лейкоцитозу). Дослідження проведено за інформованою згодою дітей і батьків відповідно до Гельсінської декларації прав людини. Верифікацію діагнозів проведено згідно з уніфікованим клінічним Протоколом МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. Відтермінована тактика призначення АБП заснована на положеннях національного британського керівництва NICE (2018) шляхом аналізу сечі із застосуванням дипстик-тесту.

Результати. У $97\% \pm 2,8$ (35/36) випадків підтверджено клініко-лабораторну ефективність рослинного засобу Канефрон® Н. На 7-у добу терапії 100% пацієнтів ($p < 0,05$) продемонстрували регрес дизурії, болювого синдрому та лейкоцитурії. Констатовано зменшення кількості пацієнтів із бактеріурією в 1,8 разу ($40\% \pm 20,77$ (14/36) vs $22\% \pm 30,99$ (8/36), $p < 0,05$). Потужна кристалолітична дія препарату відзначена у ранні терміни (рівень кристалурії до терапії та на 7-й день терапії виріс у 2,8 разу; $p < 0,05$), тим не менш, потребувала подовження застосування препарату Канефрон® Н під контролем показників транспорту солей та УЗД.

Імовірність у необхідності відтермінованого залучення до фітотерапії АБП була низькою та становила $OR=0,049 \pm 0,553$ [0,017; 0,146]; $p < 0,05$. Імовірність повторної ІСС у найближчі 3 міс після 7-денного курсу лікування препаратом Канефрон® Н була мінімальною й становила $OR=0,001 \pm 1,434$ при 95% ДІ [0,000; 0,014]; $p < 0,05$.

Заключення. Тактика відтермінованого призначення антибактеріальної терапії під прикриттям рослинного засобу Канефрон® Н була виправданою для дівчат віком 12–18 років за умови стратифікації пацієнта шляхом проведення дипстик-тесту ($88\% \pm 5,17$ (44/50) мали негативний результат нітрит-тесту). Подальша перспектива подібних досліджень у дітей є нагальною й обґрунтованою.

Ключові слова: урологічні симптоми, інфекція сечової системи, діти, фітотерапія, Канефрон® Н.

Phytotherapy is a component of the clinical decision in the tactics of delayed administration of antibacterial therapy to children with urological symptoms at the outpatient stage

T. V. Budnik

Prevalence of a patient with urologic symptoms at an outpatient doctor, pediatric nephrologist contributes to the hyperdiagnosis of urinary tract infection in children (UTI). At the same time, the lack of a clear patient stratification algorithm for the use of antibacterial drugs (ABD) leads to abuse and serious consequences.

The objective: study of the efficacy and safety of the use of standardized herbal medicine Canephron® N in children with urological symptoms without signs of systemic inflammatory reaction with the possibility of delayed administration of antibacterial therapy at the outpatient stage.

Materials and methods. The study included 50 children aged 12 to 18 years with characteristic urological symptoms without any signs of systemic inflammation (lack of hyperthermia and/or leukocytosis). The study was conducted with the informed consent of children and parents in accordance with the Declaration of Human Rights in Helsinki. Verification of diagnoses was performed according to the unified clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 dated November 3, 2008. The delayed tactics for the appointment of ABD are based on the provisions of the national British guidance NICE, 2018 by urine analysis using a dipstick test.

Results. In $97\% \pm 2,8$ (35/36) cases, the clinical and laboratory efficacy of the herbal remedy Canephron® N was confirmed. On the 7th day of therapy, 100% of patients ($p < 0,05$) showed a regression of dysuria, pain, and leukocyturia. The number of patients with bacteriuria was reduced by 1.8 times ($40\% \pm 20,77$ (14/36) vs $22\% \pm 30,99$ (8/36); $p < 0,05$). The powerful crystallolytic action of the drug was noted at an early date (the crystalluria level increased by 2.8 times at day 7 of therapy, $p < 0,05$), however, it required the prolongation of the use of the drug Canephron® N under the control of saline and ultrasound indicators.

The likelihood of delayed involvement in ABD phytotherapy was low and was $OR=0,049 \pm 0,553$ [0,017; 0,146]; $p < 0,05$. The likelihood of recurrent UTI in the next 3 months after the 7-day course with Canephron® N was minimal and was $OR=0,001 \pm 1,434$ at 95% CI [0,000; 0,014]; $p < 0,05$.

Conclusions. The delayed tactics of ABD under the guise of the herbal remedy Canephron® N was justified for girls aged 12–18 years with the stratification of the patient by dipstick test ($88\% \pm 5,17$ (44/50) showed negative nitrite test). The further prospect of such research in children is urgent and valid.

Key words: urological symptoms, urinary tract infection, children, phytotherapy, Canephron® N.

Фитотерапия как составляющая клинического решения при тактике отложенного назначения антибактериального лечения детям с урологической симптоматикой на амбулаторном этапе

Т.В. Будник

Большое количество пациентов с урологической симптоматикой на амбулаторном приеме врача-педиатра, детского нефролога способствует гипердиагностике инфекции мочевой системы (ИМС) у детей. В то время как отсутствие четкого алгоритма стратификации пациента при назначении антибактериального препарата (АБП) приводит к их злоупотреблению и серьезным последствиям.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения стандартизированного растительного средства Канефрон® Н у детей с урологической симптоматикой без признаков системной воспалительной реакции с возможностью отсроченного назначения антибактериальной терапии на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. В исследование взято 50 детей в возрасте от 12 до 18 лет с наличием характерных урологических симптомов без каких-либо признаков системного воспаления организма (отсутствие гипертермии и/или лейкоцитоза). Исследование проведено с информированным согласием детей и родителей в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека. Верификация диагнозов проведена согласно унифицированному клиническому протоколу МЗ Украины № 627 от 3.11.2008 г. Отсроченная тактика назначения АБП основана на положениях национального британского руководства NICE (2018) с применением дипстик-теста для анализа мочи.

Результаты. В 97% ± 2,8 (35/36) случаев подтверждено клинико-лабораторную эффективность растительного средства Канефрон® Н. На 7-е сутки терапии 100% пациентов ($p < 0,05$) показали регресс дизурии, болевого синдрома и лейкоцитурии. Констатировано сокращение количества пациентов с бактериурией в 1,8 раза ($40\% \pm 20,77$ (14/36) vs $22\% \pm 30,99$ (8/36); $p < 0,05$). Кристаллолитическое действие препарата отмечено в ранние сроки (уровень кристаллурии до терапии и на 7-й день терапии вырос в 2,8 раза; $p < 0,05$), тем не менее, пациенты нуждались в дальнейшем применении препарата Канефрон® Н под контролем показателей транспорта солей и УЗИ.

Вероятность в необходимости отсроченного привлечения к фитотерапии АБП была низкой и составляла $OR = 0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$. Вероятность повторной ИМС в ближайшие 3 мес после 7-дневного курса лечения препаратом Канефрон® Н была минимальной и составляла $OR = 0,001 \pm 1,434$ при 95% ДИ [0,000; 0,014]; $p < 0,05$.

Заключение. Тактика отложенного назначения антибактериальной терапии под прикрытием растительного средства Канефрон® Н была оправданной для девушек 12–18 лет при условии стратификации пациента путем проведения дипстик-теста ($88\% \pm 5,17$ (44/50) показала отрицательный нитрит-тест). Дальнейшая перспектива подобных исследований у детей является насущной и обоснованной.

Ключевые слова: урологические симптомы, инфекция мочевой системы, дети, фитотерапия, Канефрон® Н.

Проблема дитини із урологічною симптоматикою на прийомі лікаря-педіатра і нефролога є актуальним питанням через низку аспектів. З одного боку, є чітке розуміння важливості ранньої діагностики та правильного вибору тактики лікування мікробно-запальних станів урологічного тракту у дитини задля профілактики можливих ускладнень та хронізації захворювання у майбутньому (артеріальна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність та ін.) [1]. Другим боком «медалі» є гіпердіагностика інфекції сечової системи (ІСС) на амбулаторному етапі із зловживанням антибактеріальною терапією й відповідними наслідками, а саме: ускладнення від застосування непотрібних антибіотиків, діагностична помилка у трактовці стану дитини, формування хронічного захворювання на все життя, економічні та соціальні збитки [2].

Більшість лікарів загальної ланки, на жаль, такі урологічні симптоми, як дизурія, чи то лейкоцитурія, або бактеріурія, насамперед сприймають як прояв ІСС й відповідно призначають антибактеріальний засіб, навіть якщо у пацієнта відсутня лихоманка або інші прояви системно-запальної реакції організму [3]. Можливо, тому існують сьогодні такі статистичні дані, що кожна 3-я дитина вже після першої ІСС має її повторний епізод протягом найближчого року життя [4].

Ще донедавна вважали, що профілактичні курси антибіотиків можуть запобігати рецидивній ІСС. Але окрім побоювань щодо резистентності мікроорганізмів, побічних ефектів від лікування, на сьогодні вже доведена відсутність довгострокової користі такої тактики [5, 6]. Крім того, завжди є ризик у дитини із урологічною симптоматикою під час першого звернення за маскою ІСС не розгледіти нейрогенний сечовий міхур, вроджені вади розвитку сечостатевої системи та цілої низки інших станів [7, 8]. Отже, альтернативні методи лікування ІСС, як і більш оптимальні алгоритми діагностики захворювань урологічної сфери у дітей, є нагальними й знаходяться в стадії активного вивчення [8, 9].

Лікарські рослини широко використовуються під час лікування інфекційних захворювань, і до сьогодні багато хто з авторів довели їхню цінність за допомогою наукових методологій [10]. Хоча механізми, що лежать в основі фармакологічної дії більшості рослинних лікарських засобів, не зовсім зрозумілі, успіх фітотерапії у лікуванні інфекційних захворю-

вань свідчить, що багато рослин сприятливо впливають при різних бактеріальних, грибкових, вірусних або паразитарних інфекціях [11, 12].

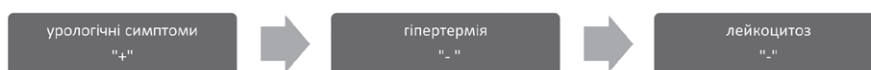
Проблемою емпіричної фітотерапії є труднощі у точному дозуванні вмісту біологічно активних речовин у складі препарату. Завдяки різноманіттю сортів і підвидів у дикій природі, лікарські рослини відрізняються значним біохімічним поліморфізмом, що ускладнює створення рослинних препаратів з постійним і достатнім вмістом ключових біологічно активних речовин, які визначають лікарську цінність рослин. Сучасні методології виділення, очищення і визначення характеристик активних сполук рослин дуже вплинули на розвиток досліджень *in vitro* та *in vivo*, причому цей крок мав вирішальне значення для подальшого застосування у клінічних випробуваннях.

Основними обмеженнями у зціленні за допомогою рослинної медицини ще не так давно були відсутність стандартизації та відтворюваності продуктів рослинного походження [13].

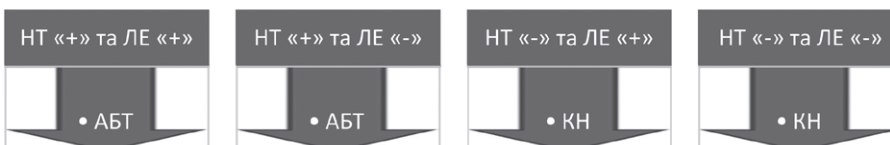
Розвиток технологій вирощування рослинної культури, отримання фіксованого активного фармакологічного інгредієнта та жорсткість контролю якості дозволили передовим виробництвам вивести на ринок фітопрепаратів ефективні і безпечні засоби, стандартизовані за вмістом ключових біологічно активних речовин незалежно від партії і року врожаю. Прикладом такого лікарського засобу є Канефрон® Н – комбінований рослинний засіб німецької компанії Bionogica SE, призначений для лікування та профілактики цілої низки нефроурологічних станів [14]. Майже 80-річний досвід клінічного застосування даного препарату в різних країнах світу, а також безперервне науково-практичне вивчення фармакологічних властивостей засобу підтвердили потужність його терапевтичної активності [15]. На сьогодні препарат виявив полікомпонентність дії у формі наступних ефектів: протизапальний, спазмолітичний, антисептичний, діуретичний, антиадгезивний та нефропротекторний [16].

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування стандартизованого рослинного засобу Канефрон® Н у дітей із урологічною симптоматикою без ознак системного запалення на амбулаторному етапі із можливістю відтерміно-

I етап. Оцінка стану пацієнта на 1-у добу за результатами анамнезу та фізичного огляду



II етап. Вибір терапевтичної тактики за результатами дипстик-тесту у 1-у добу



Мінімальний діагностичний комплекс для всіх категорій пацієнтів:

- аналіз сечі та крові клінічні, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ

За необхідності

- консультація суміжних спеціалістів

III етап. Оцінка стану на 3-ю добу

За необхідності

- призначення АБТ

Мінімальний діагностичний комплекс:

- аналіз сечі клінічний (контроль), аналіз крові клінічний, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ, транспорт солей (за необхідністю)

IV етап. Оцінка стану на 7-у добу

Мінімальний діагностичний комплекс:

- аналіз сечі та крові клінічні, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ (контроль), транспорт солей (за необхідністю)

За необхідності

- інші рекомендації

V та VI етапи

Оцінка стану на 30 добу (скарги, наявність клініко - лабораторних ознак захворювання)

- рекомендації за необхідністю

Оцінка стану на 90 добу (скарги, наявність клініко - лабораторних ознак захворювання)

- рекомендації за необхідністю

Мал. 1. Алгоритм спостереження за дитиною із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

Примітки: НТ – нітритний тест, ЛЕ – лейкоцитарна естераза, АБТ – антибактеріальна терапія, КН – Канефрон® Н, СМ – сечовий міхур.

ваного призначення антибактеріальної терапії (АБТ) у разі клінічної необхідності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне проспективне дослідження проводили протягом 2019 р. серед амбулаторних пацієнтів на консультативному прийомі лікаря-нефролога. У дослідженні взяли участь 50 дітей віком від 12 до 18 років із наявністю характерних урологічних симптомів, виявлених вперше чи повторно, але без будь яких ознак системного запалення організму (відсутність гіпертермії та/ або лейкоцитозу).

Дослідження проведено за інформованою згодою дітей і батьків відповідно до Гельсінської декларації прав людини. Верифікація діагнозів та лікування пацієнтів відбувались згідно з уніфікованим клінічним Протоколом МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Відтермінована тактика призначення антибактеріальної терапії зазначеному контингенту хворих була заснована на положеннях національного британського керівництва NICE, 2018 [17].

Етапи спостереження за пацієнтами наведені на мал. 1.

Дипстик-тест проводили шляхом використання тест-смужок Uriscan U 25, Nephro 6 N100 корейського виробника із представленим набором досліджуваних параметрів: кров, білок, нітрити, глюкоза, рН, лейкоцити. Для скринінгового виключення мікробно-запального процесу достатньо визначити наявність нітритів та лейкоцитів у сечі [17].

При бактеріурії нітрити відновлюються в нітрити у результаті життєдіяльності таких грамнегативних мікроорганізмів, як *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella* і, ймовірно, ентерококів, стафілококів і *Pseudomonas*. Для діагностики бактеріурії досліджується середня порція сечі, зібрана після туалету зовнішніх статевих органів у стерильний посуд, в який занурюють тест-смужку.

Тест специфічний для нітритів – продуктів життєдіяльності бактерій. За наявності 1,0 мг нітритів в 1 л сечі проявляється слабо-рожеве забарвлення тест-зони, яке відповідає 1×10^5 бактерій в 1 мл сечі. Тест оцінювали протягом перших 60 с після контакту діагностичної зони із сечею.

Визначення лейкоцитів у сечі тест-смужкою засновано на ферментативній реакції, що каталізується лейкоцитарною естеразою й створює забарвлення світло-фіолетового кольору. Метод специфічний тільки для нейтрофільних гранулоцитів – виявляє в сечі продукти їхньої розпаду, що містять естерази. Чутливість методу становить 10 нейтрофільних гранулоцитів в 1 мкл нецентрифугованої сечі. Тест оцінювали через 120 с.

Чутливість нітритного тесту становить 69% при високій прогностичній цінності позитивного результату – 90% і високій специфічності – 95%. Тест на визначення лейкоцитарної естерази має діагностичну чутливість 73% з високою прогностичною цінністю позитивного результату – 92% і діагностичною специфічністю – 94% [17].

Пацієнтам із позитивним нітрит-тестом та позитивним результатом обох тестів було призначено АБТ з першого дня лікування. Усім іншим пацієнтам з 1-го дня спостереження було призначено фітопрепарат у монотерапії або у комбінації зі спазмолітиком (Ріабал). Курс терапії було передбачено на 7 днів за умови контролю стану пацієнта, подальшого діагностичного обстеження (див. мал. 1) та призначення АБТ за клінічної необхідності на 3-ю добу спостереження. У якості фітопрепара-

ту був обраний рослинний засіб Канефрон® Н через свій склад – містить висушені компоненти, стандартизовані за вмістом ключових біологічно активних речовин у формі порошку трави золототисячника (*Herba Centaurii*), кореня лобистка (*Radix Levistici*), листя розмарину (*Folia Rosmarini*), – та напрацьовану доказовість ефективності та безпеки. Препарат призначали у таблетках у дозі по 2 таблетки на вживання тричі на день, запиваючи достатньою кількістю води, курс – 7 днів.

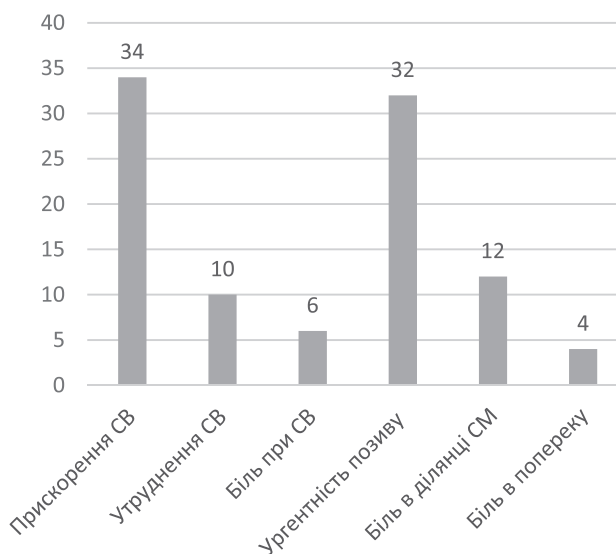
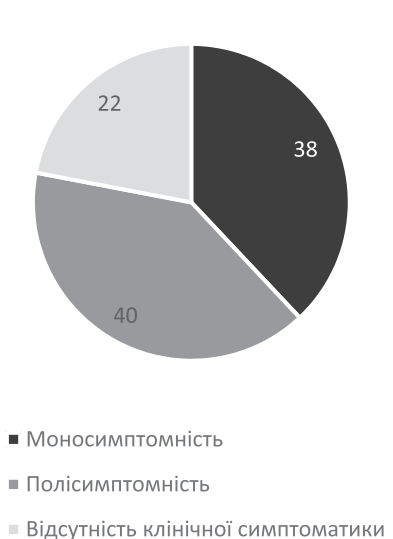
За дизайном дослідження контроль стану пацієнта відбувався в 1, 3, 7-у добу спостереження, а також на 30-у та 90-у добу від старту терапії.

Задля визначення характеру розподілення досліджуваних показників та перевірки нульової гіпотези Н користувалися тестом Пірсона χ^2 із поправкою за критерієм Йетса. Параметри вивчали у вигляді пропорцій із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) їхнього розподілу. Розрахунок абсолютних та відносних частот ймовірності виробляли методом відношення шансів (OR) із зазначенням стандартної похибки та 95% ДІ. При цьому, якщо $OR > 1$, то фактор має прямий зв'язок з імовірністю події; при $OR < 1$ – фактор має зворотний зв'язок із імовірністю події, при $OR = 1$ – фактор не має впливу на імовірність події. Під час тестування статистичних гіпотез порогове значення для показника значущості встановлено на рівні $\leq 0,05$ [18].

Математичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою наступного програмного забезпечення: продукти Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

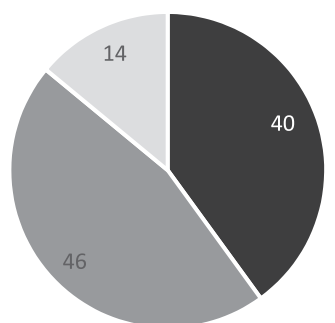
Серед контингенту обстежуваних дівчат було 98% (49/50), хлопців – 2% (1/50). Усі пацієнти мали нормальну температуру тіла, у $22\% \pm 26,36$ (11/50) хворих була відсутня клінічна симптоматика (лише лабораторні зміни), $38\% \pm 17,88$ (19/50) хворих мали лише один клінічний прояв, у $40\% \pm 17,15$ (20/50) – діагностований полісимптомний стан (мал. 2).



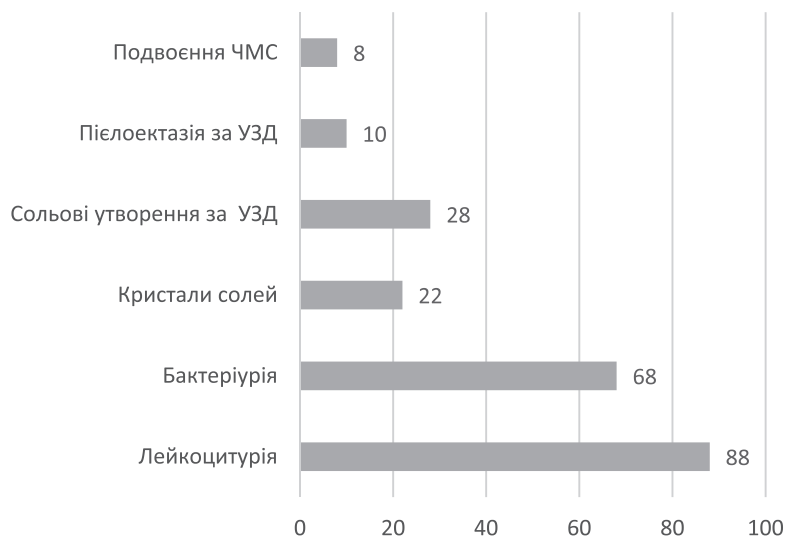
Мал. 2. Клінічна характеристика контингенту обстежуваних
Примітки: СВ – сечовипускання, СМ – сечовий міхур.

Результати дипстик-тесту у пацієнтів із урологічною симптоматикою

Дипстик-тест	п/ абс. число	% ± 95% ДІ
Позитивний нітрит-тест	6/50	12±37,91
Позитивний тест на лейкоцитарну естеразу	38/50	76±7,87
Позитивні обидва тести	3/50	6±55,41
Негативні обидва тести	6/50	12±37,91



- Один лабораторний симптом
- Комбінація симптомів
- Нормальний аналіз сечі



Мал. 3. Лабораторно-інструментальна характеристика контингенту обстежуваних

Примітки: ЧМС – чашково-мискова система, УЗД – ультразвукове дослідження.

Як видно з мал. 2, провідним клінічним синдромом була дизурія – у $76\% \pm 7,87$ (38/50) випадків, на другому місці – $22\% \pm 26,36$ (11/50) – больовий синдром. У пацієнтів зі скаргами на розлад сечовипускання частіше було реєстровано його прискорення (полакіурія) – $34\% \pm 19,51$ (17/50) та ургентність – $32\% \pm 20,41$ (16/50).

Скринінг на ІСС за допомогою тест-смужки для сечі, або щуп (в англійській літературі), – це основний діагностичний інструмент, який використовується для визначення патологічних змін у сечі пацієнта під час аналізу свіжого зразка сечі в амбулаторних умовах.

Розподіл пацієнтів за результатами визначення нітритного тесту та тесту на лейкоцитарну естеразу наведено у табл. 1.

Отже, серед пацієнтів дослідження у $12\% \pm 37,91$ (6/50) виявили позитивний нітритний тест, із яких половина (3/50) продемонстрували позитивний результат за обома тестами й потребували АБТ вже на цьому етапі захворювання. Інша численна когорта пацієнтів – $88\% \pm 5,17$ (44/50) – на I етапі (1-а доба спостереження) не мали показань до АБТ, а потребували дообстеження за наведеним алгоритмом (див. мал. 1) та фітотерапії Канефроном Н у монотерапії або в комбінації із селективним спазмолітиком за наявності дизурії. Причому кількість пацієнтів із позитивним тестом на лейкоцитарну естеразу становила $76\% \pm 7,87\%$ (38/50), кількість пацієнтів із негативним результатом на нітритах та лейкоцитах – $12\% \pm 37,9$ (16/50).

Наступним етапом стало лабораторне обстеження пацієнтів із дослідженням клінічного аналізу крові та сечі. У нашій роботі всі пацієнти підтвердили відсутність лейкоцитозу та інших ознак гуморальної активності крові.

Результати лабораторного аналізу показників сечі наведено на мал. 3.

Як видно з мал. 3, у більшості пацієнтів була присутня лейкоцитурія – $88\% \pm 5,17$ (44/50), бактеріурію виявлено у $68\% \pm 9,6\%$ (34/50) хворих, кристалурію – у кожного п'ятого – $22\% \pm 26,36$ (11/50). Пацієнтів із нормальним аналізом сечі було $14\% \pm 34,7$ (7/50), із показником УЗД без відхилень – $54\% \pm 12,92$ (27/50).

Отже, на 3-ю добу спостереження усі пацієнти мали клінічний діагноз за нозологією – їхній розподіл представлений у табл. 2.

За даними табл. 2 видно, що переважна більшість пацієнтів із представленою клініко-лабораторною симптоматикою мали нейрогенний розлад сечового міхура – $30\% \pm 21,39$ (15/50), на другому місці за частотою був гострий цистит – $24\% \pm 24,91$ (12/50), частка дизметаболічної нефропатії становила $20\% \pm 28$ (10/50). Переважна більшість пацієнтів мали коморбідні стани з боку сечовидільної системи – $74\% \pm 8,3$ (37/50), серед яких превалювали кристалурії – $22\% \pm 26,36$ (11/50). Серед пацієнтів рекурентний перебіг ІСС мали $32\% \pm 20,41$ (16/50).

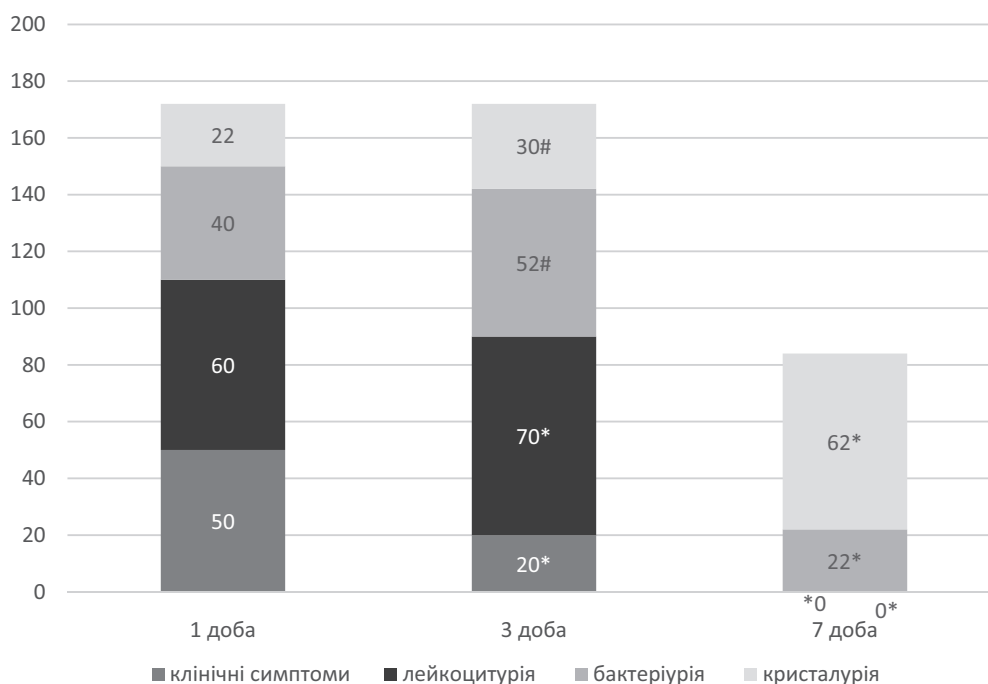
Отже, більша частина пацієнтів – 88% (44/50) – з 1-го дня спостереження отримувала у комплексі терапії не АБП, а рослинний засіб Канефрон® Н. Серед них $18\% \pm 31,7$ (8/44) пацієнтів у найближчі два дні за динамікою перебігу захворювання було прийнято рішення призначити АБТ. Інша когорта пацієнтів, яка становила 72% (36/50) від загальної вибірки, продовжувала курс терапії фітопрепаратом.

Клініко-лабораторні дані динамічного спостереження за ефективністю лікування цих пацієнтів протягом 7 днів наведено на мал. 4, 5.

Як продемонстровано на мал. 4, вже на 3-ю добу терапії 30% пацієнтів позбавились клінічної симптоматики, у 18% пацієнтів зникла лейкоцитурія ($p < 0,05$). На 7-ю добу тера-

Розподіл хворих із урологічною симптоматикою за нозологією

Нозологія	п/абс. число	% ± 95% ДІ
Основний діагноз		
Гострий цистит	12/50	24 ± 24,91
Інфекція сечової системи	6/50	12 ± 37,91
Хронічний цистит, загострення	7/50	14 ± 34,7
Дизметаболічна нефропатія	10/50	20 ± 28
Нейрогенний сечовий міхур	15/50	30 ± 21,39
Супутній діагноз		
Подвоєння мискової системи нирки	4/50	8 ± 47,48
Нейрогенний сечовий міхур	3/50	6 ± 55,41
Пієлоектазія одностороння	5/50	10 ± 42
Везикоуретральний рефлюкс	1/50	2 ± 98
Дизметаболічна нефропатія	4/50	8 ± 32,08
Енурез	2/50	4 ± 47,48
Кристалурія	11/50	22 ± 26,36
Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії	5/50	10 ± 42
Хронічний гломерулонефрит у стадії ремісії	5/50	10 ± 42
Рекурентна інфекція сечової системи у анамнезі	16/50	32 ± 20,41
Без коморбідних станів	13/50	26 ± 23,62



Мал. 4. Динаміка клініко-лабораторних параметрів у дітей із урологічною симптоматикою протягом 7 днів терапії Канефроном Н

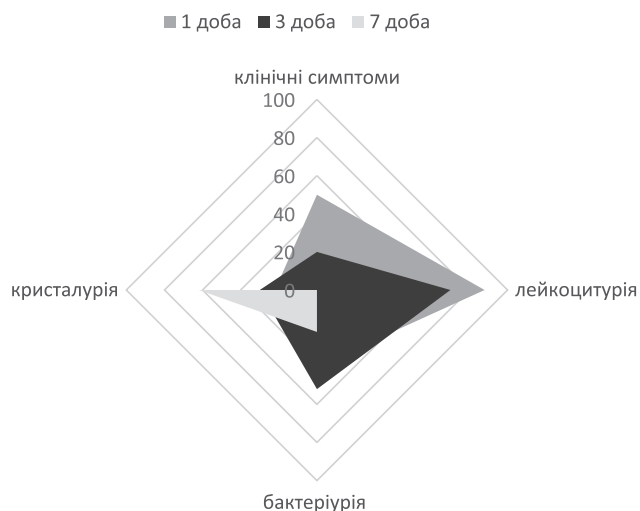
Примітки: p – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Йетса порівняно з 1-ю добою спостереження, * – $p < 0,05$, # – $p > 0,05$.

пії у 100% пацієнтів були відсутні клінічні прояви захворювання та лейкоцитурія ($p < 0,001$). Кількість пацієнтів із бактеріурією зменшилась майже вдвічі – з 40% до 22%, натомість збільшилась кількість пацієнтів із кристалурією майже у 3 рази (з 22% до 62%; $p < 0,001$) порівняно з 1-м днем спостереження.

Графічне зображення на мал. 5 відтворює загальну уяву клініко-лабораторного стану пацієнта на трьох етапах спостереження:

1-а доба, 3-а та 7-а й чітко демонструє відновлення самопочуття пацієнта із урологічною симптоматикою вже на 7-у добу терапії Канефроном Н.

Катамнез спостереження становив 90 днів для 100% пацієнтів. Він дозволив визначити, що протягом найближчих 3 місяців лише в одній дитині з групи пацієнтів, що отримали у якості базової терапії Канефрон® Н, було відтворення урологічної симптоматики у формі ІСС, що становило $2,8\% \pm 31,7$ (1/36).



Мал. 5. Динаміка площини клініко-лабораторних проявів захворювання протягом курсу терапії препаратом Канефрон® Н

Оцінка імовірності розвитку ІСС у найближчі 3 міс після застосованого режиму терапії за методом відношення шансів становила $OR=0,001 \pm 1,434$ при 95% ДІ [0,000; 0,014], $p < 0,05$. Імовірність необхідності заміни фітотерапії на користь АБП становила $OR=0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$.

Отримані результати відповідають сучасним уявленням стосовно того, що на амбулаторному прийомі існує висока ймовірність гіпердіагностики ІСС та невірної вибраної терапевтичної тактики у формі необґрунтованого призначення АБТ дитині із урологічною симптоматикою [2, 5].

У нашому дослідженні кожна друга дитина мала причину урологічного розладу неінфекційного походження, а саме: неїrogenний сечовий міхур – у $30\% \pm 21,39$ (15/50) та дизметаболічну нефропатію – у $20\% \pm 28$ (10/50) пацієнтів. Серед дітей із проявами неускладненої ІСС $44\% \pm 22,57$ (11/25) пацієнтів було виключено залученням до терапії препарату рослинного походження Канефрон® Н. Тобто із загальної кількості дітей із урологічною симптоматикою, що були без ознак системного запалення у нашому дослідженні, 72% отримували фітотерапію без використання АБП і продемонстрували клініко-лабораторне одужання вже наприкінці 1-го тижня терапії.

Слід зазначити, що серед пацієнтів спостереження $74\% \pm 8,3$ (37/50) мали коморбідні стани з боку органів сечової системи, серед яких у тому числі і серйозні хронічні захворювання, а саме:

- хронічний пієлонефрит та хронічний гломерулонефрит у стадії ремісії,
- вади розвитку (пієлоектазія, подвоєння ЧМС),
- везикоуретральний рефлюкс,
- енурез,
- рекурентна ІСС.

Серед пацієнтів, що отримували фітотерапію і продемонстрували позитивний результат, кількість пацієнтів із коморбідними станами становила $64\% \pm 12,45$ (23/36).

Комбінація препарату Канефрон® Н та селективного спазмолітика виявила досить потужну дію, оскільки вже на 3-ю добу лікування кількість пацієнтів зі спастичними, больовими та дизуричними проявами скоротилась вдвічі, а на 7-у добу 100% пацієнтів не висловлювали скарг подібного характеру.

Поширеним лабораторним синдромом у наших пацієнтів була лейкоцитурія – $88\% \pm 5,17$ (44/50), яка у $68\% \pm 9,6$ (34/50) випадків мала бактеріальне підтвердження. Та незважаючи на це вже на 3-ю добу терапії Канефроном Н кількість

пацієнтів із лейкоцитурією зменшилась до 70%, а на 7-у добу всі 100% пацієнтів продемонстрували аналіз сечі без підвищеного вмісту лейкоцитів.

Цікавим фактом виявилась елімінація мікробних збудників на тлі фітотерапії. Так, рівень бактеріурії до початку терапії становив $40\% \pm 11,86$ (18/44), а на 7-й день терапії – $22\% \pm 30,99$ (8/36). Це є очевидним фактом сприятливого впливу рослинного препарату Канефрон® Н на сануючі властивості сечі та водночас на становлення уробіуму.

Очікуваним для нас стало збільшення кількості пацієнтів із кристалурією на тлі терапії Канефроном Н, оскільки його кристалоуретичні та кристалолітичні властивості було продемонстровано у попередніх дослідженнях [15–17]. Однак нами зроблено акцент на тому, що пацієнти із кристалуріями та дизметаболічною нефропатією потребують більш тривалих курсів терапії цим фітопрепаратом під контролем показників транспорту солей та УЗД. Побічних ефектів у наших пацієнтів унаслідок застосування препарату Канефрон® Н та його комбінації зі спазмолітиком зареєстровано не було.

Певна кількість пацієнтів – $18\% \pm 17,96$ (8/44) у даному дослідженні потребувала призначення АБТ на 3-ю добу спостереження через погіршення стану – підвищення температури тіла та посилення дизурії. Розрахунок імовірності таких ситуацій серед зазначеного контингенту пацієнтів відповідав низькому ризику – $OR=0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$. Ще один прогностичний показник виявив сприятливі тенденції щодо застосування препарату Канефрон® Н – це відсутність повторної ІСС у більшості пацієнтів протягом найближчих 3 міс ($OR=0,001 \pm 1,434$ при 95% ДІ [0,000; 0,014]; $p < 0,05$).

Отже, отримані статистичні показники свідчили про доцільність використання альтернативного антибіотикам методу лікування для більшості пацієнтів із урологічною симптоматикою (без ознак системного запалення) – курс терапії із фітопрепаратом Канефрон® Н. Навіть його 7-денний курс виявив високий рівень ефективності і безпеки із майже відсутнім ризиком відновлення симптомів захворювання у найближчий час.

Застосування тактики відтермінованого призначення АБП на амбулаторному етапі набуває ще більшої доказовості успіху за умови проведення скринінгової діагностики аналізу сечі шляхом використання дипстик-тесту [17]. У нашому дослідженні вже у перший день огляду дітей із урогенітальними проявами без температурної реакції у $12\% \pm 37,91$ (6/50) випадків була виявлена необхідність у застосуванні АБТ за результатами позитивного нітрит-тесту.

Отже, запропонована нами тактика відтермінованого призначення АБТ дитині із урологічною симптоматикою та/або неускладненою ІСС без ознак системного запалення організму разом зі скринінговою діагностикою сечі шляхом використання дипстик-тесту є виправданою. Вона сприятиме скороченню застосування антибіотиків та кількості пов'язаних з ними ускладнень. Опрацьована нами методологія виявила безпеку й ефективність серед дітей жіночої статі та у віковій категорії 12–18 років. Але ми розуміємо перспективу та необхідність подібних досліджень також і у дітей інших стратифікованих груп.

ВИСНОВКИ

1. Фітотерапія препаратом Канефрон® Н довела свою ефективність і безпеку у якості альтернативного рішення щодо антибактеріального призначення амбулаторному пацієнтові із урогенітальною симптоматикою без ознак системної запальної реакції.

2. У $97 \pm 2,8\%$ (35/36) випадків підтверджено клініко-лабораторну ефективність рослинного засобу Канефрон® Н.

3. На 7-у добу терапії 100% пацієнтів ($p < 0,05$) продемонстрували регрес дизурії, больового синдрому та лейкоцитурії.

4. Констатовано скорочення кількості пацієнтів із бактеріурією в 1,8 разу ($40\% \pm 20,77$ (14/36) vs $22\% \pm 30,99$ (8/36); $p < 0,05$).

5. Потужна кристалолітична дія препарату відзначена у ранні терміни терапії (рівень кристалурії до терапії та на 7-й день терапії виріс у 2,8 разу; $p < 0,05$) і потребувала подовження застосування препарату Канефрон® Н під контролем показників транспорту солей та УЗД.

6. Імовірність у необхідності відтермінованого залучення до фітотерапії АБП була низькою та становила $OR = 0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$.

7. Імовірність повторної ІСС найближчі 3 міс після 7-денного курсу препаратом Канефрон® Н була мінімальною й становила $OR = 0,001 \pm 1,434$ при 95% ДІ [0,000; 0,014]; $p < 0,05$.

8. Тактика відтермінованого призначення АБТ під критеріям рослинного засобу Канефрон® Н є виправданою для дівчат віком 12–18 років за умови стратифікації пацієнта

шляхом проведення дипстик-тесту сечі на вміст нітритів та лейкоцитів.

Конфлікт інтересів не заявлений.

Робота виконана у рамках НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», термін виконання – 2019–2023 рр.

Автор висловлює подяку завідувачці дитячим нефрологічним відділенням ДМКЛ № 1, м. Київ, Мордовець Єлизаветі Михайлівні та лікарям відділення: Тихоненко Наталії Олександрівні, Гороховській Тетяні Олександрівні, Виноградській Тетяні Миколаївні та Маркотенко Ользі Олегівні за допомогу в обстеженні та курації пацієнтів.

Сведения об авторе

Будник Татьяна Васильевна – Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 699-02-21. E-mail: budniktania8@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Jackson E. C. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future [Електронний ресурс] / E. C. Jackson // Pediatrics in Review. – 2015. – Vol. 36. doi: 10.1542/pir.36-4-153.
- Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. J Am Geriatr Soc, 2017 Aug 65(8): 1650-1655.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. Pharm Ther. 2015;40:277–283. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, Naber K, Tenke P, van Ostrum E, Johansen TB. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. World J Urol. 2014;32:791–801. [PubMed] [Google Scholar]
- Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection–related renal scarring: a systematic review [Електронний ресурс]/ I. K. Hewitt, M. Pennesi, W. Morello [et al.]/ Pediatrics. – 2017. – Vol. 139. doi: 10.1542/peds.20163145.
- EAU Guidelines Edn presented at the EAU Annual Congress Copenhagen. 2018 ISBN 978-94-92671-01-1 <http://www.uroweb.org/guideline/urological-infections/> [Google Scholar]
- Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, Wiese B, Gagyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. Ger Med Sci. 2016;14 Doc01. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016;8:39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria - a novel strategy to prevent recurrent UTI. Pathogens. 2016;5:52. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Naber K, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women - a pilot study. Planta Med. 2013;79:PB1. [Google Scholar]
- Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A, Muhlemann K, da Costa BR, Battaglia M, Meli DN, Frey P, Limacher A, Reichenbach S, Juni P. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. BMJ. 2017;359:j4784. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Stange R, Schneider B, Albrecht U, Mueller V, Schnitker J, Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing Tropaeoli majoris herba and Armoraciae rusticanae radix with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. Res Rep Urol. 2017;9:43–50. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Loew D, Dieter D, Habs M, Klimm HD, Trunzler G. Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Phytopharmakotherapie. In: Loew D, Habs M, Klimm H-D, Trunzler G, editors. Heidelberg: Steinkopff-Verlag Heidelberg; 2013. [Google Scholar]
- Nausch B, Koeberle A, Wertz O, Ammendola A, Künstle G. 262 Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production. European Urology Supplements. 2016;15:e262. [Google Scholar]
- Künstle G, Brenneis C, Pergola C, Wertz O, Haunschild J. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. Urologe. 2013;52(suppl 1):e97. [Google Scholar]
- Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder: 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. 2nd to 6th September 2012, Graz, Austria [Google Scholar]
- NICE Resource impact report: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management (CG54): National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
- Martin Bland An introduction to medical statistics: Oxford University Press, 4th edition. 2015; 464 pp. ISBN 978-0-19-958992-0

Статья поступила в редакцию 13.03.2020