

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По материалам Сидельниковских чтений
(доклад академика НАМН Украины проф. В.Г. Майданника)

Актуальность инфекций мочевыводящей системы у детей как медико-социальной проблемы определяется большой распространенностью, в некоторых случаях прогрессирующим течением и изменением микробного спектра — кишечную палочку постепенно вытесняют разнообразные грамотрицательные бактерии и микробные ассоциации. Рецидивирующее течение инфекций мочевыводящих путей (ИМП) имеет место у 30–50 % пациентов. Быстрое формирование и значительная распространенность антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, повышение удельного веса микробных ассоциаций диктуют необходимость усовершенствования принципов антибактериальной терапии, поиска новых высокоэффективных методов лечения.

19–20 сентября 2013 г. в Харькове состоялась XV Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии», посвященная памяти выдающегося украинского ученого-педиатра, члена-корреспондента НАН Украины, НАМН Украины, РАМН, доктора медицинских наук, профессора Виктора Михайловича Сидельникова. В рамках конференции были рассмотрены важнейшие вопросы диагностики и лечения инфекций мочевых путей с позиций доказательной медицины.

С докладом «Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы у детей: современные клинические рекомендации» выступил академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Виталий Григорьевич Майданник.

Ежегодно в мире возникает около 150 миллионов случаев инфекций мочевой системы. Среди них 90 % приходится на циститы и инфекции нижних мочевых путей и 10 % — на пиелонефриты. При этом в структуре заболеваемости данной патологией 75 % составляют спорадические случаи, а 25 % — рецидивы.

Возможные исходы инфицирования мочевой системы у детей определяются соотношением микроорганизмов и факторов защиты. Так, при преобладании факторов защиты развивается асимптоматическая бактериурия, при их уравнивании — инфекция мочевых путей, при доминировании микроорганизмов над факторами защиты возникает пиелонефрит.

Инфекция мочевых путей — это заболевание, при котором нет данных за поражение тубулоинтерстициальной ткани почек, но имеются признаки транзитного воспаления нижних мочевых путей, определить топик которого в данный момент не представляется возможным.

Пиелонефрит — общее заболевание организма с преимущественным очаговым инфекционно-воспалительным поражением канальцев, интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы почек, характеризующееся признаками инфекционного воспаления и нарушением функционального состояния почек по тубулярному типу.

Патоморфологические особенности острого пиелонефрита включают наличие микроабсцессов на поверхности почек. Возможно обнаружение большого количества полиморфноядерных нейтрофилов в интерстиции и канальцах почек, воспалительно-клеточной (преимущественно лимфоидно-гистиоцитарного характера) инфильтрации интерстиция, расширенных и заполненных белковыми цилиндрами канальцев, гиалиноза клубочков и выраженного фиброза. Выявляются множественные соединительнотканые рубцы, участки сморщивания паренхимы почек. При этом риск формирования рубцов в почках находится в зависимости от количества эпизодов инфекций мочевыводящих путей (Bergman et al., 1999). При наличии одного эпизода риск формирования рубцов составляет 5 %, при трех эпизодах — 15 %, при пяти — 60 %.

Рубцы в почках достаточно четко определяются по деформации чашечек и истончению вышележащей паренхимы на урограммах. При DMSA-сцинтиграфии наблюдаются области со снижением накопления, соответствующие формированию рубца в почке. Такие изменения могут быть и в остром периоде с их последующим восстановлением (регенерацией ткани). Для разграничения острого очагового воспаления и персистирующего рубцевания (от сморщивания) необходима повторная DMSA-сцинтиграфия. Острое воспаление исчезает через 3–6 месяцев. При исследовании через 1–2 года дефекты на сцинтиграммах трактуются как проявление сморщивания почек и могут быть подтверждены урографией (Сергеева Т.В., Комарова О.В., 2002).

Следует отметить, что в 90 % случаев пиелонефрит заканчивается выздоровлением, однако у 10 % пациен-

Таблица 1. Классификация пиелонефрита у детей (А.Ф. Возианов, В.Г. Майданник, И.В. Багдасарова, 2005 г.), утвержденная на XI съезде педиатров Украины (1–4 марта 2005 г., Киев)

Клиническая форма	Характер процесса	Активность	Стадии	Состояние функции почек
Необструктивный Обструктивный	Острый Хронический Волнообразное течение Латентное течение	Активная стадия (I, II, III степени) Частичная клинико-лабораторная ремиссия Полная клинико-лабораторная ремиссия	Инфильтративная Склеротическая	Без нарушения функции почек С нарушениями функции почек ХПН

тов возможны рекуррентные атаки, при этом в 80 % случаев возникает реинфекция и лишь в 20 % — рецидив.

Рецидив — появление возвратной бактериурии с тем же микроорганизмом в пределах 7 дней после приема антибактериальной терапии. Как правило, является следствием недостаточной эрадикации инфекции.

Реинфекцией называется появление бактериурии (теми же или другими бактериями) спустя 14 дней после успешной антибактериальной терапии. Она не является результатом недостаточной эффективности лечения, а лишь следствием реинвазии новыми бактериями.

В течении пиелонефрита у детей выделяют инфильтративную и склеротическую стадию (Возианов А.Ф., Майданник В.Г., 2004). Для инфильтративной стадии пиелонефрита характерно отсутствие симптома Ходсона, площадь почки увеличена более чем на 10 % от возрастной нормы, отмечается увеличение ренально-кортикального индекса и индекса Ходсона, однако сохраняется эффективность почечного плазмотока. При склеротической стадии появляется симптом Ходсона, площадь почки уменьшается на 10 % и более, происходит увеличение ренально-кортикального индекса и уменьшение индекса Ходсона, а также отмечается снижение почечного плазмотока.

По данным McLoughlin, Joseph, 2003 г., изучавших этиологический спектр инфекций нижних мочевых путей у детей, преимущественным возбудителем является *E.coli*, выявленная в 89 % случаев; *K.pneumoniae* — 3,7 %; *Enterococcus* spp. — 3,7 %; *Proteus* spp. — 1,2 %; *Enterobacter* — 1,2 %. По данным исследований В.Г. Майданник, 2002 г., при обследовании 456 детей с диагнозом «пиелонефрит» (в период с 1991 по 2001 гг.), *E.coli* встречалась в 54,2 % случаев; *Enterobacter* spp. — 12,7 %, *Enterococcus* spp. — 8,7 %, *K.pneumoniae* — 5 %, *Proteus* spp. — 4,5 %, *P.aeruginosa* — 4,4 %, *Staphylococcus* spp. — 4,3 %.

С учетом данного этиологического спектра инфекций мочевой системы рациональным является назначение цефалоспоринов III поколения, к которым относится Цефиксим. Он проявляет бактерицидную активность против широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *E.coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *N.gonorrhoeae*, *Providencia* spp., *Citrobacter di-*

versus, *Pasteurella marcescens*, *Pasteurella multocida*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Cerratia marcescens*. Цефикс высокостабилен в присутствии β-лактамаз. Резистентен к стафилококкам, большинству штаммов энтерококков, большинству штаммов *Pseudomonas*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis* и *Clostridia*.

Нами было проведено исследование с участием 54 детей в возрасте от 3 до 15 лет с различными клиническими вариантами течения инфекций мочевой системы. У 18 больных был поставлен диагноз инфекции мочевыводящих путей, у 14 — острый пиелонефрит и у 22 — хронический необструктивный пиелонефрит. Пациентам с пиелонефритом в первые 3–4 дня пребывания в стационаре назначали парентеральную антибактериальную терапию цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон и др.) или аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин) с последующим переходом на пероральный прием цефиксима (Цефикс) на протяжении 7–10 дней. Суммарная продолжительность лечения в этой группе составила 10–14 дней.

У пациентов с инфекцией мочевыводящих путей использовали только пероральную терапию, назначая Цефикс в течение 3–5 дней. Детям в возрасте до 12 лет Цефикс применяли в виде суспензии из расчета 8 мг/кг в сутки, а пациентам более старшего возраста — в форме капсул по 400 мг 1 раз в сутки, что обеспечивало высокую комплаентность.

На основании проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

— в группе больных с инфекцией мочевыводящих путей к пятому дню лечения клиническая эффективность составила 100 %. У пациентов с острым пиелонефритом к 12–14-му дню от начала лечения эффективность Цефикса была 92,8 %, а при хроническом необструктивном пиелонефрите — 86,4 %;

— эффект отсутствовал у 2 больных в группе хронического необструктивного пиелонефрита, получавших Цефикс, и у 1 пациента наблюдалось ухудшение, связанное с наличием в моче *Pseudomonas aeruginosa*;

— Цефикс является безопасным препаратом. Только у 1 больного (1,85 %) было отмечено расстройство пищеварения, которое можно было связать с приемом данного препарата.

Таким образом, проведенное исследование по изучению эффективности и переносимости Цефикса у детей, больных ИМП и пиелонефритом, показало, что данный препарат обладает хорошей клинической

и бактериологической эффективностью и является альтернативой парентеральному введению антибактериальных препаратов.

При асимптоматической бактериурии у детей без сопутствующей уропатии, дисфункции мочевого пузыря и пиелонефрита в анамнезе требуется только однократное назначение антибактериальных препаратов. При инфекции мочевых путей целесообразным считается кратковременное (до 3–5 дней) применение антибиотиков.

Антибактериальная терапия пиелонефрита у детей в возрасте до 2 месяцев имеет свои особенности. Клинически характерно преобладание общих симптомов, сопровождающееся нарушением метаболизма и патологией многих органов и систем. Наиболее частыми возбудителями являются *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococci*. Для лечения в качестве антибактериальных препаратов первого ряда используют амоксициллин + аминогликозиды (амикацин, нетилмицин, гентамицин). Альтернативными препаратами являются амоксициллин (или амоксициллина клавуланат) + цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) либо фторхинолоны (по жизненным показаниям).

При ведении таких пациентов необходимо придерживаться следующих клинических рекомендаций:

— новорожденные и младенцы до 2-месячного возраста, страдающие пиелонефритом, должны лечиться в условиях стационара;

— новорожденным и младенцам до 2-месячного возраста, больным пиелонефритом, показана парентеральная антибактериальная терапия, которую начинают с комбинации ампициллин + аминогликозиды или ампициллин с цефалоспорином III поколения [A];

— младенцам в возрасте от двух до шести месяцев и без осложняющих факторов (аномалии развития мочевых путей, нейрогенный мочевой пузырь и др.) пиелонефрит можно лечить с помощью пероральных цефалоспоринов III поколения или короткими курсами внутривенной терапии, с последующим переходом на пероральную терапию [A];

— при подозрении на энтерококковую инфекцию обязательно следует включить в терапию амоксициллин или ампициллин [A];

— продолжительность антибактериальной терапии у новорожденных и младенцев первых двух месяцев жизни должна составлять 7–14 дней [B].

При возникновении пиелонефрита у детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет клинически характерно преобладание общих симптомов над локальными. В 10 % случаев возможно развитие бактериемии. При этом достаточно часто выявляются аномалии развития органов мочевой системы. В качестве антибактериальных препаратов первого ряда таким пациентам целесообразно назначение цефалоспоринов III поколения: цефотаксима, цефтриаксона, цефтазидима, либо применение аминогликозидов: амикацина, нетилмицина, гентамицина. В качестве альтернативной терапии возможно применение цефалоспоринов

IV поколения: цефепима, цефпирема; карбапенемов: меропенема, имипенема; уреидопенициллинов: тикарциллина/клавуланата, пиперациллина/тазобактама; фторхинолонов (по жизненным показаниям). При наличии рвоты объем жидкости увеличивают в 1,5 раза. Обязательным является исследование гемокультуры, а также применение инструментального обследования для выявления аномалий развития органов мочевой системы.

Антибактериальная терапия пиелонефрита у детей старше 2 лет также имеет свои особенности. Если течение данного заболевания острое, то, как правило, в качестве препаратов первого ряда используются «защищенные» пенициллины: амоксициллин/клавуланат; цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефиксим, цефтибутен; либо применяются цефалоспорины II поколения: цефуроксим натрия, цефуроксима аксетил. В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы аминогликозиды: амикацин, нетилмицин, гентамицин, а также цефалоспорины IV поколения: цефепим, цефпиром.

При хроническом, рецидивирующем течении, а также наличии II–III степени активности процесса к препаратам первого ряда относят цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и уреидопенициллины: тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам. Альтернативные препараты: цефалоспорины IV поколения (цефепим); карбапенемы (меропенем; фторхинолоны). Используется метод ступенчатой терапии.

При сочетанном течении пиелонефрита и цистита обоснованным считается назначение амоксициллина/клавуланата и фосфомицина либо цефалоспоринов II поколения и фосфомицина (или нитрофуранов). В качестве препаратов второго ряда рассматривают цефалоспорины III поколения + фосфомицин, аминогликозиды + фосфомицин либо фторхинолоны. Также необходим прием жидкости не менее 1,5 л в сутки и поддержание низкого рН мочи (клюква, брусника).

На сегодняшний день American Academy of Pediatrics предложены следующие рекомендации для ведения пациентов с инфекциями мочевых путей (AAP, 2011).

Рекомендация 1. Если врач решает, что младенцу с лихорадкой без видимого источника инфекции требуется назначение антимикробной терапии, необходимо провести забор мочи с последующим анализом и выделением культуры до начала антимикробной терапии. Образец мочи должен быть получен с помощью катетеризации или надлобковой аспирации, поскольку диагноз инфекции мочевой системы не может быть достоверно установлен при обычном заборе мочи в пакет из-за возможной контаминации из кожи, влагалища, крайней плоти [A].

Рекомендация 2. Если врач обследует больного без видимого источника инфекции, состояние которого не требует немедленного назначения противомикробной терапии, следует оценить вероятность ИМС.

Рекомендация 2а. Если вероятность того, что лихорадка связана с ИМС, низкая, достаточно регулярного мониторингования состояния без использования дополнительных тестов [А].

Рекомендация 2б. Если врач определил, что лихорадящий младенец не в группе низкого риска, тогда имеются 2 варианта действия [А]:

— получить образец мочи с помощью катетеризации или надлобковой аспирации для выделения урочультуры и анализа мочи;

— получить образец мочи обычным путем. Если результаты анализа указывают на возможность ИМС (положительный тест на наличие лейкоцитарной эстеразы, нитритный тест, а также наличие лейкоцитов или бактерий при микроскопии), следующий образец мочи должен быть набран с помощью катетеризации или надлобковой аспирации для выделения культуры; при отрицательных тестах (нитритный и лейкоцитарной эстеразы) в свежем анализе мочи (менее 1 часа с момента получения) рекомендовано мониторингование клинического состояния больного без применения антимикробной терапии, поскольку отрицательные результаты в анализе мочи полностью не исключают возможности ИМС.

Рекомендация 3. Для установления диагноза ИМС необходимо соблюдение двух условий:

— в анализе мочи должны быть признаки инфекции (пиурия и/или бактериурия);

— наличие как минимум 50 000 колониеформирующих единиц одного вида уропатогенных микроорганизмов в миллилитре, выделенных при культивировании образцов мочи, полученных с помощью катетеризации или надлобковой аспирации [С].

Рекомендация 4а. Лечение больных должно основываться на тех принципах, что как пероральный, так и парентеральный прием препарата одинаково эффективны, а выбор антимикробного средства должен быть основан на данных о местной чувствительности к антибиотикам (если возможно) и чувствительности изолированного уропатогена [А].

Как правило, при ИМП парентеральное применение антибактериальных препаратов показано (Beetza, Westenf, 2011) новорожденным и младенцам до 4–6 месяцев, при подозрении на уросепсис, а также при критическом состоянии пациента. Преимущественно парентеральное введение антибиотиков рассматривается при отказе от жидкости и/или пищи и/или пероральных препаратов, при рвоте и диарее, несоблюдении приема препаратов, обструктивных формах пиелонефрита (например, обструкция мочевых путей, мочеточниковый рефлюкс и др.).

В исследованиях Prais et al. (2003) определялась резистентность бактерий, выделенных из мочи детей, больных ИМП (%), к пероральным антибиотикам. В нем приняли участие 166 пациентов. Было установлено, что наибольшая резистентность — 70 % — характерна для ампициллина, для цефалексина — 37 %, ко-тримоксазола — 31 %, амоксициллина/клавула-

ната — 24 %, нитрофурантоина — 8 %. Наименьшая резистентность отмечалась к цефуроксиму и наликсидиновой кислоте — 5 %.

При исследовании резистентности *E.coli* к парентеральным антибиотикам (Коровина и соавт., 2002) наибольшая отмечалась к ампициллину — 51,5 %, 9,7 % — к гентамицину, 5,4 % — к нетилицину. Наименьшая резистентность была выявлена у цефуроксима — 3,9 % и цефиксима — 0,9 %.

Рекомендация 4б. Курс антимикробной терапии должен продолжаться от 7 до 14 дней [А].

Рекомендация 5. Младенцу с лихорадкой следует проводить ультразвунографию почек и мочевого пузыря [С].

Рекомендация 6а. Микционная цистоуретрография не должна использоваться рутинно после первого эпизода лихорадки, связанной с ИМС, а показана в случае, если при ультразвунографии почек обнаружены признаки гидронефроза, рубцовых или других изменений, которые предполагают выраженный ПМП или обструктивную уропатию и прочие атипичные или сложные клинические состояния [В].

Рекомендация 6б. В случае рецидива лихорадки, связанной с ИМС, необходимо проводить дополнительные исследования.

Рекомендация 7. После подтверждения ИМС врач должен проинструктировать родителей или опекунов касательно подозрения и выявления (в идеале в пределах 48 часов) будущих лихорадочных состояний для обеспечения немедленной диагностики и лечения рецидива инфекций [С].

Список литературы

1. Возіанов О.Ф., Майданник В.Г. Сучасні аспекти класифікації піелонефриту у дітей // Журн. АМН України. — 2004. — 10(4). — 687-699.
2. Возіанов О.Ф., Майданник В.Г., Багдасарова І.В. Сучасні підходи до класифікації піелонефриту у дітей // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі: Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України (7–10 грудня 2004 р., Київ). — К., 2004. — 150-152.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекции мочевой системы внебольничного происхождения. — М., 2002. — 21.
4. Майданник В.Г. Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей. — К.: Знання України, 2002. — 156.
5. Сергеева Т.В., Комарова О.В. Инфекция мочевыводящих путей у детей // Вопр. современ. педиатрии. — 2002. — 1(4). — 49-53.
6. Beetza R., Westenf M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2011. — 38. — S42-50.
7. McLoughlin T.G. Jr, Joseph M.M. Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens in Pediatric Emergency Department Patients // Acad. Emerg. Med. — 2003. — 10(4). — 347-351.
8. Prais D., Straussberg R., Avitzur Y. et al. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection // Arch. Dis. Child. — 2003. — 88(3). — 215-218.
9. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months // Pediatrics. — 2011. — 128(3). — 595-610.

Підготувала Татьяна ЧИСТИК □