

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А.Н. ОСКИРКО

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск БелМАПО
2021

УДК 616.61/.62-022-085.281-053.2 (075.9)

ББК 56.9я73

О 74

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 года (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 22.03.2021 года (протокол № 1)

Автор:

Оскирко А.Н., доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Батян Г.М., доцент 1-й кафедры детских болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет», кандидат
медицинских наук, доцент

Кафедра детских инфекционных болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»

Оскирко А.Н.

О 74

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих
путей у детей : учеб.-метод. пособие / А.Н. Оскирко. – Минск :
БелМАПО, 2021. – 38 с.

ISBN 978-985-584-594-3

В учебно-методическом пособии изложены современные
рекомендации по лечению пациентов, а также важные для врача-специалиста
аспекты антибактериального лечения инфекций мочевыводящих путей у
детей.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей,
осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по
специальности «Инфекционные болезни» (дисциплина «Бактериальные
инфекции»), повышения квалификации врачей-педиатров, врачей-
педиатров-неонатологов, врачей-инфекционистов.

УДК 616.61/.62-022-085.281-053.2 (075.9)

ББК 56.9я73

ISBN 978-985-584-594-3

© Оскирко А.Н., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Условия, необходимые для возникновения ИМП	6
1.1 Протективные факторы человека и их дефицит	7
1.2 Пути попадания бактерий в МВП	8
1.3 Биологические свойства уропатогенных микроорганизмов	8
2. Классификация ИМП у детей	12
3. Диагностические критерии ИМП у детей	13
3.1 Диагностическое обследование	13
3.2 Взятие образца мочи	14
3.3 Анализ мочи	16
3.4 Посев мочи	18
3.5 Посев крови на стерильность	19
4. Антибактериальная терапия ИМП у детей	20
4.1 Выбор АБ ЛС	20
4.2 Пути введения АБ ЛС	24
4.3 Рекомендации по эмпирическому применению АБ ЛС для лечения цистита, цистоуретрита у детей	25
4.4 Рекомендации по эмпирическому применению АБ ЛС для лечения острого пиелонефрита у детей	26
4.5 Дозирование АБ ЛС для лечения ИМП у детей	28
4.6 Контроль эффективности лечения	29
5. Профилактика рецидива ИМП у детей	30
5.1 Показания для длительной АБП	31
5.2 Лекарственные средства для АБП	32
5.3 Длительность АБП	34
5.4 Продукты из клюквы для профилактики рецидива ИМП	34
5.5 Пробиотики для профилактики рецидива ИМП	35
Список литературы	36

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций в детском возрасте, самой частой причиной лихорадки неясного генеза у мальчиков в возрасте до 3 лет (O'Brien K. [et all], 2001). Заболеваемость варьирует в зависимости от возраста и пола. ИМП имеют бимодальный возраст распространения у детей с пиком в первый год жизни и в возрасте от 2 до 4 лет, который соответствует периоду приучения к туалету.

Метаанализ Shaikh N. [et all] (2008) показал, что в первые три месяца жизни ИМП регистрируются у 7,5% девочек, 2,4% (DI: 1,4-3,5) обрезанных мальчиков и 20,1% (DI: 16,8-23,4) необрезанных мальчиков с лихорадкой. В течение первых 6 месяцев у необрезанных мальчиков риск ИМП выше в 10–12 раз. На первом году жизни ИМП чаще встречаются у мальчиков (3,7%), чем у девочек (2%), после года – противоположное распределение (Shaikh N. [et all], 2008; Magin EC all, 2007). По оценкам, около 7,8% девочек и 1,7% мальчиков к 7 годам будут иметь ИМП, к 16 годам – 11,3% и 3,6% соответственно. Повышенная восприимчивость девочек к ИМП может быть объяснена относительно более короткой длиной мочеиспускательного канала и регулярной колонизацией промежности микрофлорой кишечника.

Рецидивы ИМП особенно распространены у девочек (у 30% в течение года после первого эпизода, у 50% в течение 5 лет после первого эпизода), у мальчиков – у 15-20% в течение года после первого эпизода (Chen J.J. [et all], 2013).

Симптомы ИМП неспецифичны в период новорожденности и младенчества, что затрудняет клиническую диагностику (Zorc J.J. [et all], 2005; Shaikh N. [et all], 2008). Необъяснимая лихорадка является наиболее распространенным симптомом ИМП у детей первых двух лет жизни.

Риск бактериемии во время ИМП зависит от возраста: он оценивается от 4 до 6% для детей в возрасте ≤ 1 года, до 7% для детей в возрасте ≤ 3

месяцев. В ретроспективном исследовании 12,4% посевов крови новорожденных, поступивших с ИМП, были положительными на бактериемию, однако, реже при внебольничных ИМП, чем при нозокомиальных (Magin E.C. [et all], 2007).

Escherichia coli выделяется у 79,7% детей и подростков с внебольничными ИМП (Палагин И.С. [и др.], 2019), что необходимо учитывать при выборе антибактериальных лекарственных средств (АБ ЛС) для стартового лечения.

ИМП представляет серьезную проблему для детей, родителей и врачей. Оперативная постановка диагноза и назначение соответствующего лечения очень важны для улучшения клинического исхода.

Целью данного учебно-методического пособия является ознакомление врачей с современными подходами к менеджменту детей с внебольничными ИМП. Информация, представленная в пособии основана на современных рекомендациях Европейской ассоциации детской урологии и Европейской ассоциации урологии (European Society for Paediatric Urology) (ESPU), the European Association of Urology (EAU), Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics (AAP), Итальянской ассоциации детской нефрологии (Italian Society of Pediatric Nephrology (ISPN), швейцарской рабочей группы по педиатрической нефрологии, инфекционным заболеваниям и швейцарской ассоциации по детской урологии (the Swiss Working Group of Paediatric Nephrology (SAPN), the Pediatric Infectiology Group Switzerland (PIGS), the Swiss Society for Paediatric Urology (SwissPU) .

1. УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИМП

В развитии ИМП, их тяжести играют роль целый ряд факторов. Факторы, обуславливающие развитие инфекционного процесса в мочевом тракте, можно разделить на несколько групп. Во-первых, это анатомические или функциональные изменения в мочевой системе, приводящие к нарушению уродинамики (табл.1.1). Поток мочи является важным фактором защиты хозяина от ИМП. Обструктивные уropатии и тяжелый пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) заметно увеличивает риск ИМП. Во-вторых, в развитии ИМП также большое значение имеют снижение факторов врожденного иммунитета (нарушение бактерицидных свойств секрета уроэпителия, например, белка Tamm-Horsfall и др.) (табл.1.2). Третья группа причин – это биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих МВП, в том числе их способность к адгезии к уроэпителию и дальнейшей инвазии вплоть до паренхимы почек (табл.1.3). ИМП развиваются из-за дисбаланса между вирулентностью бактерий и факторами защиты хозяина.

Таблица 1.1 - Факторы риска развития ИМП у детей

САКУТ-синдром* (congenital anomalies of the kidney and urinary tract): -врожденные аномалии почек: агенезия почки, гипоплазия почечной ткани, аплазия почечной ткани, дисплазия почечной ткани, кистозная почка, аномалии взаиморасположения почек (подковообразная, галетообразная, S- и L-образная почка), дистопия почки -врожденные аномалии мочевых путей: экстрофия мочевого пузыря, эктопия устья мочеточника, уретероцеле, удвоение мочеточников, мегауретер, стеноз прилоханочного отдела мочеточника, стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента, удвоение собирательной системы, клапаны задней уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР)
нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
мочекаменная болезнь
дивертикулы мочевого пузыря
фимоз у мальчиков
синехии половых губ у девочек
запор

*Термин САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), предложенный в 1998 году E. Yerkes и H. Nishimura, включает сочетанные врожденные аномалии почек и мочевых путей.

1.1 Протективные факторы человека и их дефицит

Хотя бактерии регулярно поднимаются в мочевой пузырь, ИМП не является неизбежной. **Регулярное мочеиспускание с антеградным потоком мочи и полное опорожнение мочевого пузыря** сводят к минимуму возможность прикрепления микроорганизмов. Локальные механизмы защиты стенки мочевого пузыря, такие как продукция слизи и **секреция антимикробных пептидов** уроэпителием (дефензины, кателицидин, гепсидин, рибонуклеаза, белок Tamm-Horsfall (в его составе присутствует высокоманнозный участок, связывающийся с фимбриями 1-го типа, тропными к маннозе, и блокирует прикрепление бактерий к уроэпителию), лактоферрин, липокалин (служит для борьбы с энтеробактерином), ограничивают прикрепление бактерий к нему. Кроме того, уроэпителий **экспрессирует Toll-like receptors 4 (TLR4)**, способные распознавать патоген-ассоциированные структуры молекул. Активация передачи сигналов TLR4 приводит к высвобождению факторов транскрипции, таких как IRF3, которые запускают рекрутирование нейтрофилов и продукцию цитокинов (интерлейкин-6, 8) для уничтожения бактерий. Инфекция усиливает экспрессию рецепторов интерлейкина-8, дополнительно стимулируя привлечение и активацию нейтрофилов. Интерлейкин-6 также секретируется уроэпителиальными клетками, активирует выработку С-реактивного белка (СРБ) и секреторного IgA.

Приобретенный иммунный ответ не играет доминирующую роль в защите от ИМП в отличие от других ниш в организме, поэтому дети с иммунодефицитом редко развивают ИМП.

Существует генетическая предрасположенность к рецидивам ИМП (Harshman V.P. [et all] (2017), Hussein A. [et all] (2010), Javor J. [et all] (2014), Zaffanello M. [et all] (2011)). Мутации в нижеперечисленных генах предрасполагают пациентов к рецидивирующим ИМП:

- ✓ ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE I/D)
- ✓ гены рецептора интерлейкина -8 (CXCR1 и CXCR2)
- ✓ ген интерлейкина-10 в позиции 1082 A/G
- ✓ ген белка теплового шока 72 (HSPA1B)
- ✓ ген трансформирующего фактора роста (TGF)-β1
- ✓ ген TLR
- ✓ ген сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Например, мутации в промоторе гена TLR4 приводят к низкой экспрессии TLR4, которая была обнаружена у детей с бессимптомной бактериурией по сравнению с контрольной группой сверстников или детьми

с острым пиелонефритом. Кроме того, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в промоторе гена фактора транскрипции IRF3 были идентифицированы примерно у 80% пациентов с рецидивирующим пиелонефритом. Снижение экспрессии CXCR1 рецептора также обнаружено у детей с частыми эпизодами острого пиелонефрита.

Таблица 1.2 - Факторы, препятствующие развитию ИМП

<ul style="list-style-type: none">✓ Физиологический ток мочи✓ Своевременное опорожнение мочевого пузыря✓ Ингибирующие свойства мочи: высокая осмолярность, низкий pH, наличие мочевины, органический кислот✓ Бактерицидная активность слизистой оболочки мочевого пузыря по отношению к E.coli✓ Барьерная функция мукополисахаридов мочевого пузыря✓ Ингибиторы бактериальной адгезии: низкомолекулярные олигосахариды, секреторные IgA, лактоферрин, липокалин, гликопротеин Tamm-Horsfall и др.
--

1.2 Пути попадания бактерий в МВП

В большинстве случаев попадание бактерий в МВП, особенно у девочек (короткая широкая уретра, близость аноректальной области), происходит восходящим путем. Это характерно для детей абсолютно всех возрастных групп. Источники уропатогенных бактерий – это прямая кишка, промежность, нижние отделы МВП. Гематогенный путь развития ИМП встречается редко, характерен преимущественно для периода новорожденности при развитии септицемии и для детей грудного возраста, особенно при наличии иммунодефицита. Существует гипотеза о лимфогенном пути попадания бактерий (обусловлена наличием тесных коммуникаций между кишечником, почками и мочевым пузырем), сопряженном с процессом их транслокации из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и кровеносное русло. Поэтому при хронических запорах, колитах риск развития ИМП возрастает.

1.3 Биологические свойства уропатогенных микроорганизмов

E.coli ответственна за 80% эпизодов внебольничных ИМП у детей во всех возрастных группах. Менее распространенные уропатогенные бактерии – Proteus mirabilis, Klebsiella spp., Enterococcus spp. и др. В исследовании Demir M., Kazanasmaz H. из Турции, опубликованном в 2020 г. при внебольничных ИМП на втором месте у детей до 1 года и старше 5 лет находилась Klebsiella spp, у пациентов в возрасте 1-5 лет – Proteus spp.

Pr. mirabilis чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. *Str.agalactiae* относительно чаще регистрируется у новорожденных. *Staph. saprophyticus* встречается главным образом у сексуально активных девушек-подростков, вызывая у них $\geq 15\%$ ИМП. У детей с аномалиями МВП или первичным иммунодефицитом *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Str. viridians* и *Str. agalactiae* могут быть этиологическим фактором ИМП. Гематогенное распространение ИМП может быть вызвано *Staph. aureus*, *Str. agalactiae*, *Pr. mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и нетифоидными сальмонеллами. Редкие бактериальные причины ИМП включают *Mycobacterium tuberculosis* и *Str. pneumoniae*.

Вирусы, такие как аденовирусы, энтеровирусы, ЕСНО и Коксаки вирусы, могут вызывать инфекции нижних мочевых путей. Известно, что аденовирусы вызывают геморрагический цистит. Грибы (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*) являются редкими причинами ИМП и встречаются главным образом у детей с постоянным мочевым катетером, аномалиями мочевыводящих путей (МВП), длительным применением АБ ЛС широкого спектра действия или при иммунодефиците.

Поскольку основным этиологическим агентом ИМП являются **уропатогенные штаммы E.coli (УПЭК)**, их факторы патогенности хочется рассмотреть подробнее.

УПЭК принадлежат к ограниченному числу О-групп (O1, O4, O6 и O18), имеют ряд генов (обнаружено около десятка «островов патогенности», размером от 25 до 190 Кбайт, которые разбросаны по хромосоме и неодинаково представлены среди уропатогенных штаммов), которые кодируют факторы патогенности (табл.1.3). Последовательная активация этих генов увеличивает **уропатогенность** – потенциальную способность микроорганизма при проникновении в органы мочевой системы вызывать патологический процесс и повышать выживаемость в данном биотопе (Yamamoto [et all], 2007; Farshad [et all], 2010; Thoureen [et al.], 2015).

Таблица 1.3 – Группы факторов патогенности E.coli

Адгезины – факторы колонизации микроорганизма

Биоцины – вещества, обеспечивающие защиту от других микроорганизмов (биоциногенность)

Импедины – факторы, обеспечивающие серорезистентность бактерий

Токсины – факторы жизнедеятельности бактерий

Несколько типов **адгезинов**, идентифицированных на УПЭК (см.табл.1.4), способствуют прикреплению бактерии к рецепторам уроэпителиальных клеток слизистой оболочки, несмотря на промывочное действие потока мочи. Разные типы адгезинов имеют тропность к разным типам эпителия. Так **Р-фимбрии** (получили свое название (акроним) из-за того, что чаще обнаруживаются у штаммов, ассоциированных с пиелонефритом) представлены многочисленными антигенными вариантами, которые связываются с одним и тем же гликофинголипидным рецептором. Его специфика определяется глобобиозой (дисахарид галактозы: α -D-Gal-(1,4)- α -D-Gal), а закрепление на клеточной мембране – церамидом. **Фимбрии типа 1** чаще обнаруживаются у штаммов, вызывающих цистит, при взаимодействии с маннозными радикалами уроплакинов (мукозальных гликопротеинов мочевого пузыря) инициируют внутриэпителиальную инвазию бактерий, что может содействовать персистенции УПЭК, предрасполагая к рецидивам. Р-фимбрии и фимбрии типа 1 индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-8 и др.) уроэпителиоцитами, принимая участие в реализации пиогенного потенциала *E.coli*. Эпителиальные хемокины (интерлейкин-8 и др.) служат пусковым стимулом для трансэндотелиальной мобилизации нейтрофилов, которые выходят в ткани, а затем (преодолевая эпителиальный барьер) на мукозальную поверхность. При этом ассортимент патогенетически значимых адгезинов УПЭК не исчерпывается Р-фимбриями и фимбриями типа 1 (табл.1.4).

E.coli относится к перитрихам – бактериям, у которых **жгутики** расположены по всей поверхности бактериальной клетки. Жгутики являются локомоторными органоидами бактерий и представляют собой длинные (5-15 мкм) и тонкие нитчатые структуры спиралевидного строения. Движение жгутиков напоминает вращение штопора, что обеспечивает перемещение бактерии со скоростью до 50-60 мкм/с. Жгутики играют роль в патогенезе ИМП путем продвижения бактерий вверх через уретру к мочевому пузырю.

Липополисахарид (ЛПС) – это эндотоксин грамотрицательных бактерий, который содержит липид А, закрепленный на внешней мембране, как компонент, ответственный за токсические эффекты, включая лихорадку и реакцию острой фазы. ЛПС активизирует передачу сигналов TLR4 после связывания с растворимым или ассоциированным с клеточной поверхностью CD14. **Капсульные полисахариды** придают устойчивость бактериям к факторам защиты хозяина за счет противодействия литическому эффекту комплемента и фагоцитозу. **Гемолизины** – цитотоксические порообразующие белки, проникающие через клеточную мембрану.

Таблица 1.4 – Факторы уропатогенности E.coli

Биоцины	белок аэробактин (колицин), энтеробактин
Адгезины	фимбрии S- типа и Р-типа Х-адгезины (нефимбральный фактор адгезии) фимбрии 1-го типа F1С-фимбрии Dr-адгезин
Импедины:	капсульный полисахаридный К-антиген антиинтерфероновая активность антилизоцимная активность антикомплиментарная активность IgA –протеазы образование L-форм
Токсины	α -гемолизин каталаза супероксиддисмутаза

УПЭК также вырабатывают **сидерофоры**, играющие важную роль в захвате железа, необходимого бактериям во время или после колонизации. Бактерии получают железо через рецепторы, облегчающие транспорт комплексов сидерофор-железо через бактериальную мембрану в цитозоль, где оно высвобождается. Наиболее активным сидерофором УПЭК выступает **энтеробактин**, конкурирующий с трансферрином за связывание и транспортировку железа. Большинство штаммов E. coli, вызывающих острый пиелонефрит, продуцируют **аэробактин**, который также является высокоаффинным железосвязывающим белком.

Другие бактерии, такие как Klebsiella и Pseudomonas, не имеют таких факторов патогенности, как E.coli и вынуждены полагаться на нарушение защитных свойств хозяина, чтобы вызвать инфекцию.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ИМП У ДЕТЕЙ

В рекомендациях европейских экспертов представлена клиническая классификация ИМП у детей, которая в практической работе врача может быть удобной, так как учитывает локализацию очага инфекции, эпизод, симптомы и наличие осложняющих факторов.

Классификация по локализации очага инфекции:

Инфекция нижних мочевых путей (цистит) – воспаление слизистой мочевого пузыря, сопровождаемое такими симптомами, как дизурия, странгурия (*болезненное затруднение мочеиспускания вследствие спазма мышечного слоя стенки мочевого пузыря в области его шейки*), частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, неприятный запах мочи, недержание, гематурия и надлобковая боль.

Инфекция верхних мочевых путей (пиелонефрит) – диффузная гноеродная инфекция почечной лоханки и паренхимы, основным симптомом которой является высокая лихорадка ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).

Классификация по эпизоду:

Первичная инфекция

Рецидивирующая инфекция, которая подразделяется на персистирующую и повторную.

Классификация по симптомам:

Бессимптомная бактериурия – колонизация мочевого пузыря невирулентными бактериями, которые не могут вызвать симптомную реакцию (отсутствует лейкоцитурия или симптомы).

Симптомная ИМП включает в себя такие симптомы, как надлобковую боль (цистит), высокую температуру и дискомфорт (пиелонефрит).

Классификация по осложняющим факторам:

Неосложненная ИМП – это инфекция у пациента с морфологически и функционально нормальными верхними и нижними мочевыми путями, нормальной функцией почек и компетентной иммунной системой.

Осложненная ИМП встречается у новорожденных, у большинства пациентов с клиническими признаками пиелонефрита, а также у детей, относительно которых известно о механической или функциональной обструкции либо другими проблемами с нижними или верхними МВП в анамнезе.

Код по МКБ-10

В МКБ-10 термин «Острый пиелонефрит» считается нозологическим синонимом диагноза Острый тубулоинтерстициальный нефрит (N10).

N10 - Острый тубулоинтерстициальный нефрит

N30.0 - Острый цистит

N39.0 - Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИМП

3.1 Диагностическое обследование

Анамнез. Локализация очага инфекции, эпизод, симптомы и осложняющие факторы идентифицируются при изучении анамнеза. Сюда относятся вопросы о первичной или рецидивирующей инфекции, ИМП с повышением температуры или без, о пороках развития мочевых путей, предыдущих операциях, привычках питья и опорожнения мочевого пузыря, о семейном анамнезе, наличии запора или симптомов со стороны нижних мочевых путей, а также о половой жизни подростков.

Следует регистрировать в медицинской документации следующие факторы риска ИМП и серьезной патологии:

- ✓ плохой отток мочи
- ✓ наличие в анамнезе перенесенной ИМП
- ✓ рецидивирующая лихорадка неясного происхождения
- ✓ почечная аномалия, диагностированная ante- или постнатально (например, при пре- или постнатальном ультразвуковом скрининге)
- ✓ семейный анамнез ПМР или почечной недостаточности
- ✓ запор
- ✓ функциональная или анатомическая аномалия МВП
- ✓ патология позвоночника
- ✓ задержка роста
- ✓ повышенное артериальное давление
- ✓ первичный иммунодефицит.

Симптомы и признаки. Повышенная температура может оказаться единственным симптомом ИМП, особенно у маленьких детей. Младенцы и дети с необъяснимой лихорадкой $\geq 38^{\circ}\text{C}$ должны сдать анализ мочи в течение 24 часов. У новорожденных с пиелонефритом или уросепсисом могут наблюдаться неспецифические симптомы (потеря веса и отставание в физическом развитии, желтуха, рвота, гиперактивность, летаргия и, иногда, без повышения температуры). Септический шок встречается редко, даже при высокой температуре, если только не присутствует обструкция или если ребенок не подвержен иным факторам риска.

У старших детей к симптомам со стороны нижних мочевых путей относятся дизурия, странгурия, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, неприятный запах мочи, недержание, гематурия и надлобковая боль, а со стороны верхних мочевых путей – высокая температура и боль в боку. ИМП у младенцев может также сопровождаться временным псевдогипоальдостеронизмом с гипонатриемией, в сочетании или

без гиперкалиемии. Таблица 3.1 представляет собой руководство по симптомам и признакам ИМП, которые появляются у младенцев и детей.

Таблица 3.1 - Симптомы и признаки у младенцев и детей с ИМП

Возрастная группа		Симптомы и признаки		
		Частые -----> Менее распространенные		
Младенцы младше 3 месяцев		высокая температура рвота вялость раздражительность	отказ от еды	боль в животе желтуха гематурия зловонная моча
Младенцы и дети от 3 месяцев и старше	довербальный	высокая температура	боль в животе боль в пояснице рвота отказ от еды	вялость раздражительность гематурия зловонная моча
	словесный	дизурия	дисфункциональное мочеиспускание изменения в регуляции функции мочевого пузыря боль в животе боль в пояснице	высокая температура недомогание рвота гематурия зловонная моча мутная моча

Физикальный осмотр. Чтобы исключить источники повышенной температуры, требуется полный педиатрический физический осмотр, особенно если у лихорадки нет очевидной причины. При физическом осмотре необходимо измерить температуру, искать признаки запора, прощупываемых и болезненных почек, прощупываемого мочевого пузыря, признаки генитальных нарушений (фимоз, синехии половых губ, меатальный стеноз уретры после обрезания, аномалии уrogenитального соединения, пороки развития клоаки, вульвит, орхоэпидидимит).

3.2 Взятие образца мочи.

Перед введением АБ ЛС необходимо взять образец мочи. Технология получения образца мочи для анализа или посева, влияет на уровень загрязнения, а он в свою очередь - на интерпретацию результатов, особенно у младенцев.

Перед сбором мочи следует подмыть наружные половые органы, особенно у девочек, чтобы избавиться от посторонних примесей, например, клеток влагалищного эпителия.

Для **новорожденных, младенцев и детей, не приученных к горшку**, существуют четыре основных метода получения мочи с различным уровнем загрязнения и степенью инвазивности:

1. **Чаще всего** в повседневной практике мочу собирают, закрепив на чистых половых органах специальный **пластиковый пакет** с липкой полосой. Стимулировать мочеиспускание у грудного ребенка можно путем поглаживания спины вдоль позвоночника в положении лежа на животе (рефлекс Переса). Этот метод информативен, когда результат посева оказывается отрицательным. ИМП можно исключить без необходимости в повторном посеве, если индикаторная полоска показывает отрицательный результат как на лейкоцитарную эстеразу, так и на нитрит или если результат микроскопии на пиурию и бактериурию отрицательный. Вследствие высокого уровня загрязнения и высокой частоты ложноположительного результата одного лишь посева со сбором мочи в пакет будет недостаточно, чтобы убедительно диагностировать ИМП.

2. **Чистый сбор мочи:** младенца кладут на колени родителю или медперсоналу, который держит под гениталиями ребенка стерильную миску из фольги. Младенцу дают пить жидкость для перорального приема и ожидают появления мочи. Для этой процедуры потребуется время, кроме того, родителей нужно четко проинструктировать. По-видимому, существует хорошая корреляция между результатами посева мочи, полученной этим методом, и надлобковой пункцией мочевого пузыря (НПМ), с 5% ложноположительных и 12% ложноотрицательных результатов (Roberts K.V., [et al.], 2011).

Если сбор мочи неинвазивными методами невозможен или нецелесообразен, следует провести забор мочи через мочевого катетер или НПМ - самые надежные методы сбора мочи для посева.

3. **Катетеризация мочевого пузыря:** у младенцев женского пола, а также у новорожденных, этот метод может быть альтернативой НПМ, но с более высокой степенью загрязнения (Austin B.J. [et al.], 1999). В проспективном исследовании Wingerter S. [et al.] (2011) забор мочи проводился путем катетеризации мочевого пузыря у детей в возрасте < 36 месяцев с лихорадкой, однофакторный анализ выявил, что к факторам риска высокого уровня загрязнения относятся возраст < 6 месяцев, сложность катетеризации и мальчики без обрезания, в таких случаях для каждой попытки катетеризации необходимо использовать новый стерильный катетер.

4. **НПМ** - самый чувствительный метод для получения незагрязненного образца мочи. Перед НПМ следует выполнить УЗИ для оценки наполнения

мочевого пузыря, что повышает диагностическую ценность получения образца мочи с 60% до 97% (Buys H. [et al.], 1994). Осложнения (от преходящей гематурии до перфорации кишки) редки и были зарегистрированы в 0,22% случаев (Hildebrand W.L. [et al.], 1981).

У детей, приученных к горшку, средняя порция мочи для анализа отличается хорошим уровнем точности. Важно подмыть ребенка, чтобы уменьшить уровень загрязнения. В рандомизированном исследовании Vaillancourt S. [et al.] (2007) после двукратного подмывания влажной марлей с жидким мылом риск контаминации снизился с 23,9% до 7,8%. Если имеются подозрения на инфекцию верхних мочевых путей, а также для дифференциальной диагностики сепсиса можно получить образец мочи с помощью катетеризации или НПМ.

Мочу исследуют не позже, чем через 30-60 минут после сбора, так как при хранении вне холодильника в ней нарастает рН, лизируются эритроциты, растворяются цилиндры, быстро растет число бактерий.

3.3 Анализ мочи

Для анализа мочи используют индикаторные полоски и микроскопию. В некоторых центрах применяется метод визуализации потока.

Исследование мочи с помощью индикаторных тест-полосок с реагентами для определения **нитритов** (определяет выработанные грамотрицательными бактериями мочи нитриты при восстановлении нитратов пищи), **лейкоцитарной эстеразы** (определяет эстеразу, высвобождаемую из разрушенных лейкоцитов – тест на лейкоцитурию). Интерпретация результатов исследования мочи на лейкоцитарную эстеразу и нитриты, чувствительность и специфичность представлены в табл.3.2, 3.3. Если результат анализа с помощью индикаторной тест-полоски оказывается положительным на лейкоцитарную эстеразу и нитрит, высока его чувствительность и на ИМП. Если результат отрицателен на наличие лейкоцитарной эстеразы и нитрита, то высока его специфичность для исключения ИМП.

Тест на нитриты не является чувствительным маркером для детей, особенно младенцев, которые часто опорожняют мочевой пузырь (для превращения пищевых нитратов в нитриты бактериями требуется около 4 часов в мочевом пузыре). Следовательно, отрицательные результаты теста на нитриты не имеют большого значения для исключения ИМП. Более того, не все уропатогены восстанавливают нитраты до нитритов (например, *Enterococcus* spp.).

Специфичность теста на лейкоцитарную эстеразу (в среднем: 78%) обычно не так высока, как чувствительность. Положительные результаты

следует интерпретировать с осторожностью, поскольку ложноположительные результаты могут наблюдаться при различных состояниях, сопровождающихся пиурией, например, при болезни Кавасаки, после интенсивных физических упражнений.

Таблица 3.2 - Тестирование мочи на нитрит и лейкоцитарную эстеразу для детей ≥ 3 лет: интерпретация и практические рекомендации*

Положительный результат на лейкоцитарную эстеразу и нитрит	ИМП очень вероятна	Если у ребенка высокий или средний риск тяжелого заболевания и / или в анамнезе ранее имелись ИМП, образец мочи отправьте на посев. Эмпирически начните лечение антибиотиками.
Отрицательный результат на лейкоцитарную эстеразу. Положительный результат на нитрит	ИМП вероятна	Образец мочи отправьте на посев. Эмпирически начните лечение антибиотиками, если анализ мочи проводился на свежем образце. Дальнейшее лечение будет зависеть от результата посева мочи.
Положительный результат на лейкоцитарную эстеразу. Отрицательный результат на нитрит	ИМП вероятна	Образец мочи отправьте на микроскопию и посев. Лечение антибиотиками ИМП не следует начинать, если нет убедительных клинических доказательств ИМП (например, явных симптомов со стороны МВП). Лейкоцитарная эстераза может указывать на инфекцию вне МВП.
Отрицательный результат на лейкоцитарную эстеразу и нитрит	ИМП маловероятна	Не следует начинать лечение антибиотиками ИМП и не отправлять образец мочи на посев. Ищите альтернативный диагноз.

*<https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/chapter/Recommendations>

Таблица 3.3 – Чувствительность и специфичность компонентов анализа мочи, изолированно или в комбинации*

Тест	Чувствительность (колебания), %	Специфичность (колебания), %
Тест на лейкоцитарную эстеразу	83 (67-94)	78 (64-92)
Тест на нитриты	53 (15-82)	98 (90-100)
Тест на лейкоцитарную эстеразу или нитриты позитивный	93 (90-100)	72 (58-91)
Микроскопия: пиурия	73 (32-100)	81 (45-98)
Микроскопия: бактериурия	81 (16-99)	83 (11-100)
Тест на лейкоцитарную эстеразу, нитриты или микроскопия позитивный	99,8 (99-100)	70 (60-92)

* Roberts K.B. [et al.] 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. –Vol. 128. – P. 595.

Микроскопия мочи используется для обнаружения пиурии и бактериурии. Сама по себе бактериурия имеет более высокую чувствительность, чем изолированная пиурия, хотя если оба результата положительны, то вероятность ИМП высока (табл.3.3, 3.4). В норме при обычном микроскопическом исследовании в моче содержится не более 5-6 лейкоцитов в препарате у мальчиков и до 10 у девочек.

Таблица 3.4 - Интерпретация результатов микроскопии мочи*

Результат микроскопии	Пиурия положительная	Пиурия отрицательная
Бактериурия положительная	Ребенка следует рассматривать как больного ИМП	Ребенка следует рассматривать как больного ИМП
Бактериурия отрицательная	Лечение антибиотиками следует начинать, если клинически ИМП	У ребенка нет ИМП

*<https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/chapter/Recommendations>

3.4 Посев мочи

У пациентов с отрицательными результатами индикаторной полоски (на лейкоцитарную эстеразу и нитриты), микроскопии (нет бактериурии, нет пиурии) проводить посев мочи необязательно, если имеется альтернативная причина высокой температуры.

На посев следует отправить образцы мочи (согласно рекомендациям швейцарского консенсуса по ИМП у детей, 2020):

- ✓ у детей в возрасте до 90 дней с подозрением на ИМП / лихорадку без очага
- ✓ у детей старше 90 дней с клиническим подозрением на острый пиелонефрит и положительным тестом (лейкоцитарная эстераза / нитрит) и / или микроскопией мочи (пиурия)
- ✓ у всех детей с ухудшающимся в течение 24-48 часов состоянием или с высоким подозрением на серьезное бактериальное заболевание
- ✓ у всех детей с рецидивирующими ИМП и сопутствующими заболеваниями (САКУТ, ПМР высокой степени (IV и V ст. по ВОЗ)
- ✓ у всех детей, если клинические симптомы и признаки не коррелируют с результатами анализа с помощью тест-полоски / микроскопии.

Результаты посева мочи считаются положительными или отрицательными в зависимости от количества КОЕ, которые растут на питательной среде. При определении значительного количества колоний в зависимости от метода сбора учитывается, что дистальная часть уретры и периуретральная область обычно заселяются одними и теми же бактериями,

которые могут вызывать ИМП; следовательно, небольшое количество колоний может присутствовать в образце, полученном в результате мочеиспускания или катетеризации, когда бактерии не присутствуют в моче мочевого пузыря.

Представление о том, что $>100\ 000$ КОЕ/мл мочи, полученной естественным путем, указывает на ИМП, было основано на сборе утренней мочи у взрослых женщин, при сравнении образцов у женщин без симптомов и у женщин, которые клинически считались больными пиелонефритом (Kass E., 1956). В большинстве случаев подходящим порогом для того, чтобы считать бактериурию «значительной» у младенцев и детей, является наличие не менее 50 000 КОЕ/мл одного патогена в моче (такие микроорганизмы, как *Lactobacillus* spp, коагулазонегативные стафилококки и *Corynebacterium* spp не считаются клинически значимыми изолятами мочи для здоровых детей в возрасте от 2 до 24 месяцев) (Hoberman A. [et all], 1994).

Если моча собирается с помощью катетера, 1000-50 000 КОЕ/мл считаются положительным результатом, а любое содержание, полученное после НПМ, нужно расценивать как значительное (табл.3.5). Смешанная бактериальная культура указывает на загрязнение.

Таблица 3.5 - Критерии подтверждения этиологии ИМП у детей: рекомендации ESPU/EAU

Образец мочи из НПМ	Образец мочи после катетеризации мочевого пузыря	Образец мочи после обычного мочеиспускания (средняя порция)
Любое количество КОЕ на миллилитр (не < 10 идентичных колоний)	$\geq 1000-50\ 000$ КОЕ/мл	$\geq 10^4$ КОЕ/мл с симптомами $\geq 10^5$ КОЕ/мл без симптомов

3.5 Посев крови на стерильность

Посев крови на стерильность рекомендуется в следующих случаях:

- ✓ неопределенный диагноз при неосложненных ИМП
- ✓ ИМП, осложненные тяжелым сепсисом или септическим шоком
- ✓ ИМП, требующая урологического дренажа

4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИМП У ДЕТЕЙ

Перед назначением АБ ЛС необходимо получить образцы мочи для:

- ✓ микроскопии
- ✓ исследования тест-полоской на лейкоцитарную эстеразу и нитриты
- ✓ посева на флору (при наличии показаний (см. пункт 3.4)).

У детей с высокой температурой и признаками ИМП (клинические признаки, позитивный результат индикаторной полоски и/или позитивный результат микроскопии) лечение антибиотиками нужно начинать как можно раньше, чтобы избавиться от инфекции, предотвратить бактериемию, улучшить клинический исход заболевания, снизить вероятность поражения почек при острой фазе инфицирования и снизить риск сморщивания почек. У детей с фебрильной ИМП рекомендуется провести УЗИ почек и мочевого пузыря в течение 24 часов, чтобы исключить обструктивную уropатию.

4.1 Выбор АБ ЛС

Выбор АБ ЛС для эмпирического лечения ИМП определяется исходя из:

- ✓ возраста пациента
- ✓ локализации процесса
- ✓ тяжести заболевания
- ✓ наличия желудочно-кишечных симптомов (например, рвоты), сопутствующих заболеваний
- ✓ предполагаемого возбудителя
- ✓ локальных данных о чувствительности к АБ ЛС (если таковые имеются)
- ✓ данных, получал ли ребенок АБ ЛС в недавнем прошлом

Выбранный эмпирически антибиотик должен обеспечить адекватный охват грамотрицательных палочек, особенно *E.coli*, и грамположительных кокков, иметь низкий уровень резистентности предполагаемых возбудителей. Идеальный антибиотик должен легко вводиться, достигать высокой концентрации в моче, иметь минимальное влияние или вообще не влиять на фекальную или вагинальную флору, иметь минимальную токсичность или вообще не иметь ее и быть недорогим.

После получения результатов посева мочи лечение необходимо скорректировать с учетом выделенного уropатогена и тестов

чувствительности. Если результаты антибиотикограммы показывают устойчивость к назначенному антибиотику, но состояние пациента улучшается, лечение следует продолжить без изменений. Если выделен патоген с множественной лекарственной устойчивостью (например, грамотрицательная бактерия, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), необходимо обсудить меры инфекционного контроля и лечение со специалистом по детским инфекционным заболеваниям.

АБ ЛС, которые традиционно рекомендовались для эмпирического лечения острых неосложненных ИМП у детей, включают амоксициллин-клавулановую кислоту, цефалоспорины второго и третьего поколения, триметоприм/сульфаметоксазон (ТМП/СМК), нитрофурантоин, фторхинолоны. Но, распространенность резистентности к антибиотикам уропатогенов растет во всем мире. Появляется все больше свидетельств того, что растет число уропатогенов, вырабатывающих БЛРС. Так в Турции, частота продукции БЛРС штаммами *E.coli* составляла 3,8% в 2004 г., 13,7% в 2007 г., 17,2% в 2008 г. (Akyar I. [et all], 2010). В исследовании Demir M., Kazanasmaz H. (2020) частота положительных результатов на БЛРС составила 34,8% у *E. coli*, 29,1% у *Klebsiella spp.* и 18,8% у *Proteus spp.* Статистически значимым оказалось увеличение продукции БЛРС уропатогенными штаммами *E.coli* и в российском исследовании «ДАРМИС-2018» с 6,3% (2010-2011 гг) до 23,5% (2018 г).

В турецком исследовании Demir M., Kazanasmaz H. (2020) высокие показатели устойчивости к ампициллину выявлены у *E. coli* (88,1%), *Klebsiella* (100%), *Proteus* (71,1%) и *Pseudomonas* (100%); устойчивость к цефуроксиму и цефтриаксону – у *E.coli* 73,7% и 64,1%, *Klebsiella* 81,4% и 62,9%, *Proteus* 50% и 37,7% и *Pseudomonas* 87,5% и 50%, соответственно.

В многоцентровом исследовании «ДАРМИС-2018», включавшем клинические изоляты энтеробактерий (*E.coli* – 79,7%, *Kl. pneumoniae* – 7,8%), выделенные от детей и подростков с внебольничными ИМП в различных регионах России в 2017-2018 гг., выявлены высокие уровни резистентности *E.coli* к ампициллину, амоксициллину/клавулановой кислоте, ТМП/СМК (табл.4.1).

Таблица 4.1 – Резистентность E.coli, выделенных из мочи детей и подростков с ИМП в России, 2017-2018 гг («ДАРМИС-2018»)

Антибактериальное лекарственное средство	Частота резистентности (%)
фосфомицин	1,0%
нитрофурантоин	2,9%
ампициллин	51%
амоксциллин/клавулановая кислота	47,1%
цефиксим	20,6%
цефтибутен	19,6%
цефотаксим	19,6%
цефепим	19,6%
цефтазидим	18,6%
ТМП/СМК	31,4%
ципрофлоксацин	19,6%
меропенем	0%
амикацин	2,9%
пиперациллин/тазобактам	9,8%

К сожалению, в доступной литературе не удалось найти данные о современной структуре выделяемых возбудителей ИМП у детей и подростков в Республике Беларусь, а также результатах мониторинга чувствительности к антибиотикам. Поэтому при выборе АБ ЛС для эмпирического лечения ИМП у детей и подростков необходимо ориентироваться на исследования, проведенные в соседних государствах и информацию о локальных данных, например базы WHONET (международная компьютерная программа для мониторинга антибиотикорезистентности). Данные из базы WHONET по учреждению здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (УЗ ГДИКБ) г.Минска приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Резистентность E. coli, выделенных в УЗ ГДИКБ из мочи детей с ИМП за 2018- 2019 гг

Антибактериальное лекарственное средство	2018 (n=496)		2019 (n=390)	
	абс	R %	абс	R %
амоксциллин/клавулановая кислота	208	27,9		
ампициллин	222	63,1	233	71,7
цефуросим	142	43		
цефотаксим	196	20,9	178	27,5
цефтриаксон	37	29,7	70	12,9
цефепим	159	24,5	91	23,1
норфлоксацин	179	17,9		
ципрофлоксацин	186	8,1	188	8
имипенем	217	0,5	187	0,5
меропенем	142	0,7	177	0,6
нитрофурантоин	226	1,8		
амикацин	225	21,8	154	14,9
гентамицин	214	11,2	189	13,2
ТМП/СМК	203	25,6	187	31

Исходя из данных чувствительности уропатогенных E.coli (табл.4.1, 4.2) нецелесообразно использование ампициллина и цефуроксима в качестве АБ ЛС для эмпирического лечения острого пиелонефрита у детей и подростков для нашего региона; следует отдавать предпочтение пероральным и парентеральным цефалоспорином третьего поколения (цефиксим или цефтибутен для перорального приема и цефотаксим или цефтриаксон для внутривенного введения), амоксициллину/клавулановой кислоте. Из цефалоспоринов 3-го поколения для парентерального введения предпочтение следует отдавать цефотаксиму, из-за его фармакокинетических особенностей – около 90% введенной дозы выводится почками: 50% в неизменном виде, около 15-25% в виде метаболита дезацетилцефотаксима и 15-30% в виде неактивных метаболитов.

Для детей, страдающих аллергией на бета-лактамы, аминогликозиды (амикацин, гентамицин) являются оптимальным выбором. Сывороточные уровни гентамицина и креатинина должны быть определены у любого ребенка, получающего гентамицин в течение более 48 часов. Одна доза амиогликозида в сутки безопаснее, но не менее эффективна, чем две.

Резистентность к фторхинолонам в детской практике встречается редко, однако их применение должно быть ограничено пациентами с тяжелым клиническим состоянием или при ИМП, вызванных резистентными к другим антибиотикам возбудителями (например, *Ps.aeruginosa* или другими грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью).

Устойчивость к нитрофурантоину УПЭК низкая, он выводится с мочой, но не достигает высоких концентраций в крови, в почечной паренхиме, поэтому не должен использоваться для лечения фебрильных ИМП у младенцев и детей младшего возраста, поскольку концентрации АБ ЛС в паренхиме и сыворотке могут быть недостаточными для лечения пиелонефрита или уросепсиса. Нитрофурантоин следует использовать с осторожностью, если скорость клубочковой фильтрации составляет 30-44 мл/мин, и только для лечения неосложненных нижних ИМП, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, и только если потенциальная польза превышает риск.

Из-за высокого уровня резистентности (31,4%) следует избегать эмпирического использования ТМП/СМК; его обоснованно применять только при доказанной чувствительности.

Нитрофурантоин или ТМП/СМК следует рассматривать в качестве ЛС выбора для лечения ИМП, вызванных *Staphylococcus saprophyticus* у сексуально активных девушек.

4.2 Пути введения АБ ЛС

Поскольку новорожденные и младенцы до 2 месяцев имеют высокий риск уросепсиса, им рекомендуется начать ведение АБ ЛС парентерально. У детей старше 2 месяцев в нетяжелом состоянии начало лечения перорально или парентерально одинаково эффективно (*качество доказательств: высокое; рекомендация: сильная*).

При выборе пути введения АБ ЛС (перорально или парентерально) клиницист должен учитывать **следующие факторы:**

- ✓ возраст пациента
- ✓ тяжесть заболевания
- ✓ клиническое подозрение на уросепсис
- ✓ отказ от питья, еды и/или приема ЛС перорально
- ✓ рвота, диарея
- ✓ несоблюдение рекомендаций

Парентеральное введение АБ ЛС рекомендуется начать:

✓ для новорожденных и младенцев ≤ 2 месяцев. При уросепсисе и тяжелом пиелонефрите, у таких детей могут развиваться электролитные нарушения с гипонатриемией или гиперкалиемией (псевдогипоальдостеронизм), представляющие угрозу для жизни.

✓ ребенку любого возраста, который выглядит токсично, гемодинамически нестабильным, с ослабленным иммунитетом, неспособен принимать пероральные ЛС или не отвечает на пероральные ЛС.

✓ у детей с острой и/или хронической почечной недостаточностью, с тяжелыми почечными/урологическими пороками развития, нейрогенным мочевым пузырем; возможный переход к пероральному лечению у этой категории пациентов должен быть определен после достижения многопрофильного консенсуса с участием нефролога, уролога и инфекциониста.

Продолжительность парентерального применения АБ ЛС по-прежнему остается спорным вопросом. Общим выводом для современных рекомендаций является следующий: парентеральное введение антибиотиков следует продолжать до тех пор, пока у ребенка не нормализуется температура, после чего перейти на прием per os (ступенчатая терапия). Не следует переходить на пероральный прием АБ ЛС в случае неадекватного ответа на парентеральные АБ ЛС, рвоты или невозможности приема пищи.

Данные о биодоступности большинства пероральных антибиотиков у младенцев в возрасте до 3 месяцев ограничены. Однако клинические данные и данные о безопасности в возрастной группе <6 месяцев обнадеживают. Большое ретроспективное исследование младенцев <6 месяцев (68% <3

месяцев; 19% – новорожденные) не выявило разницы в эффективности лечения между внутривенными антибиотиками в течение ≤ 3 дней и ≥ 4 дней (Brady PW et al, 2010). Кокрановский обзор (дети от рождения до 18 лет) и исследование (дети от 1 до 36 месяцев) острого пиелонефрита у детей, получавших антибиотики в течение 10-14 дней, не выявили разницы в продолжительности лихорадки или повреждения почек между группами получавшими: весь курс внутривенным антибиотиком/3 дня внутривенно с последующим переходом на per os/полностью перорально (Strohmeier Y. [et all], 2014; Vocquet N. [et all], 2012). В ретроспективном обзоре Magín E.C. [et all] (2007), где новорожденные с ИМП, но без менингита, получали 4 дня антибиотик парентерально с последующим пероральным лечением, не наблюдалось неудач лечения или рецидива.

4.3 Рекомендации по эмпирическому применению АБ ЛС для лечения цистита, цистоуретрита у детей

В таблице 4.3 представлены АБ ЛС и их дозы, рекомендованные European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology для лечения цистита и цистоуретрита у детей. Продолжительность лечения должна составлять 3-5-7 суток в зависимости от возраста ребенка, факторов риска, клинической тяжести и реакции на лечение. Однодозное лечение не рекомендуется детям с ИМП. Метаанализ Fitzgerald A. [et all] (2012) показал, что 1-дневный курс имел несколько худший клинический результат в устранении бактериурии по сравнению с более длительными курсами.

Таблица 4.3 – Рекомендации EAU/ESPU по лечению цистита и цистоуретрита (дозы указаны для детей до 12 лет)

	Суточная доза	Схема приема
Пероральные цефалоспорины		
цефаклор	50 -100 мг/кг	per os в 2-3 приема
цефалексин	50 мг/кг	per os в 3-4 приема
цефуроксим аксетил	20-30 мг/кг	per os в 2 приема
цефподоксим проксетил	8-10 мг/кг	per os в 2 приема
цефтибутен	9 мг/кг	per os в 1 прием
ТМП	5-6 мг/кг	per os в 2 приема
ТМП/СМК	5-6 мг/кг (по ТМП)	per os в 3 приема
Амоксициллин/клавулановая кислота	37,5-75 мг/кг (по амоксициллину)	per os в 3 приема
Нитрофурантоин	3-5 мг/кг	per os в 2 приема

4.4 Рекомендации по эмпирическому применению АБ ЛС для лечения острого пиелонефрита у детей

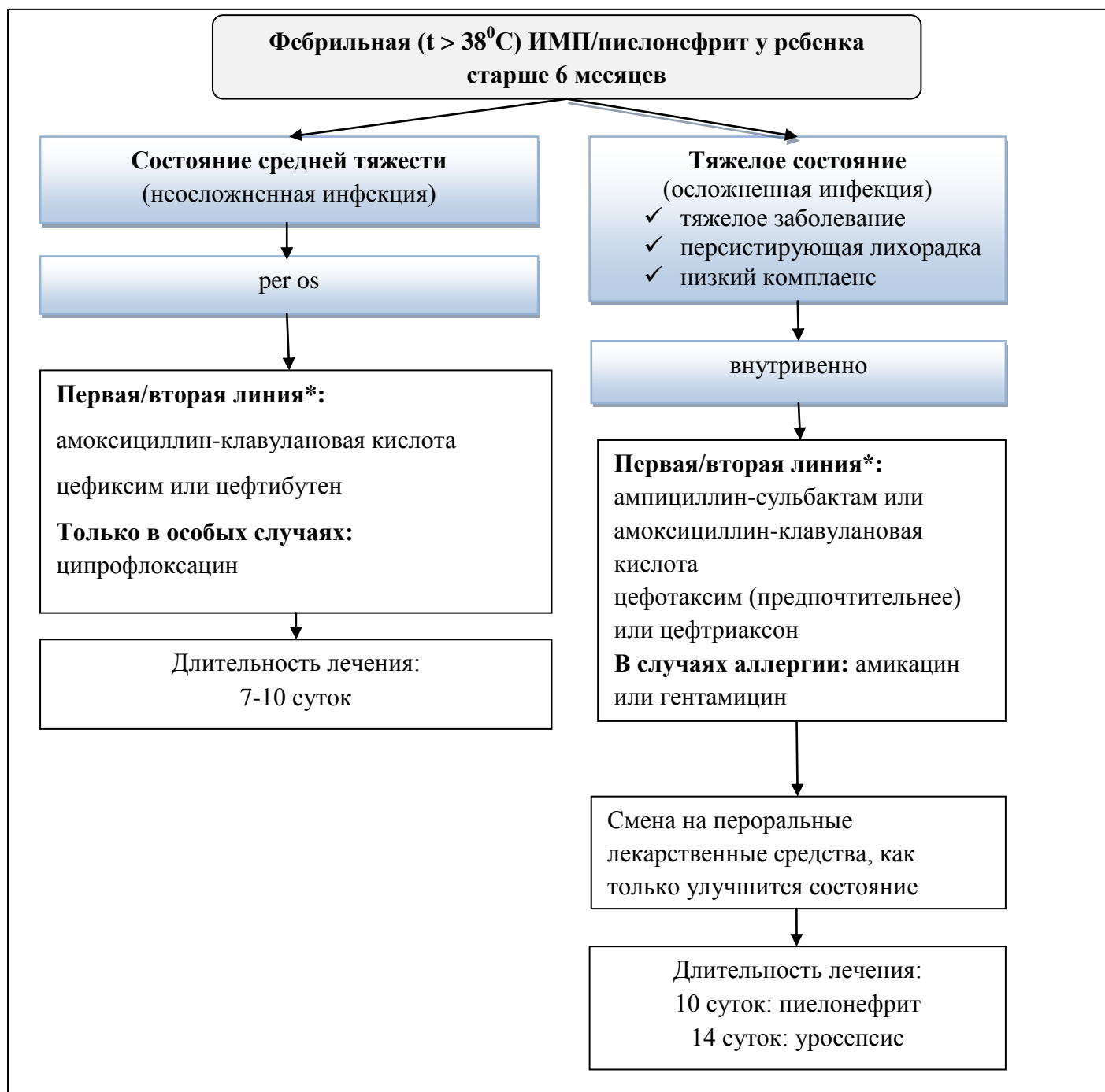
В таблице 4.4 представлены современные рекомендации European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology по выбору АБ ЛС, длительности курса лечения острого пиелонефрита у детей в зависимости от возраста (≤ 6 месяцев и > 6 месяцев) и тяжести заболевания. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children (2020) при решении вопроса выбора эмпирического лечения выделяет группу детей до 30 суток жизни (амоксциллин + аминогликозид внутривенно), 31-60 суток жизни (амоксциллин + цефтриаксон внутривенно) и более 2-х месяцев жизни (амоксциллин/клавулановая кислота или цефалоспорин 3-го поколения per os).

В литературе нет консенсуса относительно оптимальной длительности применения АБ ЛС при остром пиелонефрите у детей. Большинство руководств предлагают курс лечения уросепсиса 14 дней, острого пиелонефрита 14-21 сутки у новорожденных, 10-14 суток у детей до 6 месяцев, 10-14 суток осложненный пиелонефрит у детей > 6 месяцев, 7-10 суток неосложненный пиелонефрит у детей > 6 месяцев. У детей с тяжелым течением ИМП и сопутствующими соматическими и / или урологическими заболеваниями можно рассмотреть необходимость более длительного лечения.

Таблица 4.4 - Рекомендации EAU/ESPU по лечению острого пиелонефрита у детей в зависимости от возраста и тяжести инфекции

Диагноз	Антибактериальное лекарственное средство	Схема	Длительность лечения
Пиелонефрит у ребенка 0-6 месяцев	Цефтазидим +ампициллин или аминогликозид+ампициллин	3-7 дней парентерально, затем per os; у новорожденных парентеральное лечение 7-14 дней, затем per os	10-14 дней новорожденные 14-21 день
Неосложненный пиелонефрит после 6 месяцев	Цефалоспорины 3 поколения	per os (если необходимо, начать с парентерального)	7-10 дней
Осложненный пиелонефрит/уросепсис (все возраста)	Цефтазидим +ампициллин или аминогликозид+ампициллин	7 дней парентерально, затем per os;	10-14 дней

Ориентируясь на современные рекомендации European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology, Italian Society of Pediatric Nephrology, а также локальные данные чувствительности уропатогенных E.coli (табл.4.1, 4.2) предлагается алгоритм лечения фебрильной ИМП/острого пиелонефрита у детей старше 6 месяцев (рис.1).



*Решение о том, какой из этих двух вариантов является эмпирическим лекарственным средством первой линии, следует принимать на месте.

Рисунок 1 – Алгоритм лечения фебрильной ИМП/острого пиелонефрита у детей старше 6 месяцев

4.5 Дозирование АБ ЛС для лечения ИМП у детей

Рекомендуемые EAU/ESPU дозы антибиотиков, наиболее часто применяемых для лечения ИМП у детей, приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 - Часто используемые АБ ЛС для лечения ИМП у детей

Антибиотик	Суточная доза		Способ введения
	Дети 0-12 лет	Подростки, если не указано иначе	
Цефалоспорины парентерально			
цефатоксим	100-200 мг/кг/сут	3-6 г	в/в в 2-3 введения
цефтазидим	100-150 мг/кг/сут	2-6 г	в/в в 2-3 введения
цефтриаксон	75 мг/кг/сут		в/в в 1 введение
Цефалоспорины перорально			
цефтибутен	9 мг/кг/сут	0,4 г	Per os в 1-2 приема
цефиксим	8-12 мг/кг/сут	0,4 г	Per os в 1-2 приема
цефподоксим поксетил	8-10 мг/кг/сут	0,4 г	Per os в 2 приема
цефуроксима аксетил	20-30 мг/кг/сут	0,5-1,0 г	Per os в 3 приема
цефаклор	20-100 мг/кг/сут	1,5-4,0 г	Per os в 2-3 приема
Ампициллин	100-200 мг/кг/сут	3-6 г	в/в в 3-4 введения
Амоксициллин	50-100 мг/кг/сут	1,5-6 г	Per os в 2-3 приема
Амоксициллин/клавулана т парентеральной	60-100 мг/кг/сут	3,6-6,6 г	в/в в 3 введения
Амоксициллин/клавулана т пероральной	45 мг/кг/сут по амоксициллину/ макс. 500 мг/дозу клавуланой кислоты	1500 и 375 мг	Per os в 3 приема
Пиперациллин	300 мг/кг/сут		в/в в 3-4 введения
тобрамицин*	5 мг/кг	3-5 мг/кг (макс.0,4 г)	в/в в одно введение
гентамицин*	5 мг/кг	3-5 мг/кг (макс.0,4 г)	в/в в одно введение
ципрофлоксацин**	Дети и подростки (1-17 лет): 20-30 мг/кг (макс. доза: 400 мг) (парентерально) Дети и подростки (1-17 лет): 20-40 мг/кг (макс. доза: 750 мг) (per os)		в/в в 3 введения Per os в 2 приема
нитрафуронтаин***	3-5 мг		Per os в 2 приема

*необходим мониторинг концентрации АБ ЛС

** одобрен в большинстве европейских стран в качестве ЛС второй или третьей линии при осложненных ИМП; антибиотик для крайних случаев

*** противопоказан при почечной недостаточности

Американская академия педиатрии (ААР) в 2016 году представила отдельные рекомендации по применению АБ ЛС (суточная доза, кратность введения) для парентерального и перорального лечения ИМП у детей 2-24 месяцев (таблица 4.6., 4.7).

Таблица 4.6 – АБ ЛС для парентерального лечения ИМП у детей 2-24 месяцев (ААР, 2016)

Антибактериальное лекарственное средство	Доза
цефтриаксон	50 мг/кг, каждые 24 часа
цефотаксим	150 мг/кг/сут, каждые 6-8 часов
цефтазидим	100-150 мг/кг/сут, каждые 8 часов
гентамицин	7,5 мг/кг/сут, каждые 8 часов
тобрамицин	5 мг/кг/сут, каждые 8 часов
пиперациллин	300 мг/кг/сут, каждые 6-8 часов

Таблица 4.7 – АБ ЛС для перорального лечения ИМП у детей 2-24 месяцев (ААР, 2016)

Антибактериальное лекарственное средство	Доза
амоксциллин/клавулановая кислота	20-40 мг/кг/сут, в три приема
ТМП/СМК	6-12 мг/кг/сут по ТМП и 30/60 мг/кг/сут по СМК, в два приема
цефиксим	8 мг/кг/сут в 1 прием
цефподоксим	10 мг/кг/сут в 2 приема
цефпрозил	30 мг/кг/сут в 2 приема
цефуроксим/аксетил	20-30 мг/кг/сут в 2 приема
цефалексин	50-100 мг/кг/сут в 4 приема

4.6 Контроль эффективности лечения

На 3-5 сутки после первоначального диагноза и начала эмпирического антибактериального лечения дети должны пройти 1) клиническое (и, возможно, лабораторное) обследование для оценки ответа на лечение, 2) подтверждения диагноза и 3) возможную коррекцию лечения в соответствии с полученным результатом посева мочи (лечение должно быть скорректировано в сторону сужения антимикробного спектра).

При успешном лечении моча обычно становится стерильной через 24 часа, а лейкоцитурия исчезает через три-четыре дня. Нормализацию температуры тела можно ожидать через 24-48 часов после начала лечения в 90% случаев. Если у ребенка после 3-х суток лечения все еще сохраняется лихорадка, не улучшилось клиническое состояние, необходимо рассмотреть возможные причины неудачи лечения:

- ✓ резистентные к лечению уропатогены
- ✓ наличие врожденной уропатии
- ✓ неверный диагноз
- ✓ осложнения: пионефроз, абсцесс почки и др.

В этой ситуации необходимо выполнить общий анализ крови, определение СРБ и прокальцитонина, УЗИ почек и МВП.

5. ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА ИМП у детей

Большинство фебрильных ИМП у здоровых детей протекает без осложнений с отличным прогнозом. У относительно небольшого числа детей (6-10%) разовьются рецидивы, как правило, в течение следующего года. Факторами риска рецидива являются ПМР высокой степени, возраст до 1 года у мальчиков, женский пол и дисфункция мочевого пузыря.

Родители и дети, перенесшие ИМП, **должны быть проинструктированы** о правильной гигиене промежности, необходимости установления нормальных привычек опорожнения кишечника и мочевого пузыря, лечения запоров (табл.5.1). Обрезание – возможный вариант профилактики у мальчиков с ПМР высокой степени и рецидивирующими фебрильными ИМП, несмотря на другие усилия по профилактике.

Таблица 5.1 – Рекомендации, которые следует дать родителям для предупреждения рецидива ИМП у ребенка

Дети должны иметь доступ к чистым туалетам и быть проинструктированы о необходимости мочиться каждые 1,5-2 часа и не задерживать мочу до последней минуты
При мочеиспускании детей следует поощрять к использованию оптимальной осанки и выделять время для полного опорожнения мочевого пузыря
Следует поощрять тщательную гигиену половых органов
Следует поощрять адекватное потребление жидкости
Следует не допускать/лечить запоры
Следует лечить дисфункциональное мочеиспускание

Что касается **антибиотикопрофилактики** (АБП) рецидива ИМП, в настоящее время ее эффективность обсуждается. Ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали отсутствие или минимальный эффект АБП в снижении рецидивов ИМП (Montini G. [et al.], 2008; Pennesi M. [et al.], 2008; Roussey-Kesler G. [et al.], 2008). Недавний Кокрановский обзор Williams G [et all] (2019), включавший девять исследований, в которых сравнивалось профилактическое лечение антибиотиками, плацебо и группа без лечения, также не показал статистически значимую выгоду от АБП.

Три исследования с хорошим дизайном – PRIVENT, RIVUR и исследование Hari P. [et all] (2015) показали удивительно противоположные результаты. RIVUR и PRIVENT сообщили о снижении количества рецидивов ИМП у детей, получающих АБП, тогда как в исследовании Hari P. [et all] у детей, получающих ТМП/СМК, вероятность рецидива была в 3 раза выше по сравнению с группой плацебо. Williams G. [et all.] (2019) включили эти три исследования в отдельный анализ и не выявили достоверного сокращения числа рецидивов ИМП между группами, получавшими АБП и плацебо.

Недавно Shaikh N. [et all] (2020) был проведен анализ экономической эффективности затрат отдельных пациентов из исследования RIVUR и авторы пришли к выводу, что АБП у детей с низкой степенью ПМР (т.е. I-III ст.) не была экономически эффективной.

В метаанализе de Bessa J. [et all] (2015) обнаружили, что АБП была полезной только для детей с высокой степенью ПМР (III-V ст). Шведское исследование Brandström P. [et all] (2010), которое включало детей в возрасте от 1 до 2 лет с ПМР III и IV ст показало разные результаты у мальчиков и девочек. Было отмечено статистически значимое снижение числа инфекций у девочек, в то время как у мальчиков количество рецидивов ИМП оставалось низким даже в контрольной группе.

Доказано, что АБП не уменьшает риск рубцевания почек (Hoberman A. [et all], 2014; Hewitt I.K. [et all], 2017; Mattoo T.K. [et all], 2016).

По экспертному мнению Tullus K., Shaikh N. (2020), маленькие дети с высокой степенью ПМР, вероятно, выиграют от АБП. Однако, следует учитывать основной нежелательный эффект от длительного приема АБ ЛС в низкой дозе (1/3-1/4 от терапевтической): в долгосрочной перспективе это вклад в проблему селекции резистентных возбудителей как в фекальной микрофлоре, так и среди бактерий, вызывающих рецидивирующие ИМП (метаанализ, проведенный Selekmán [et all.] (2018) показал, что АБП увеличивает риск мультирезистентности в 6,4 раза).

5.1 Показания для длительной АБП

Рутинно АБП не рекомендуется младенцам и детям после первого эпизода фебрильной ИМП (качество доказательств: высокое; рекомендация: сильная). Длительная АБП должна быть назначена в случаях высокой восприимчивости к ИМП и риске приобретенного повреждения почек. В соответствии с рекомендациями The Italian Society of Pediatric Nephrology (2019), российскими Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с ИМП (2015), Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children (2020) она может быть предложена младенцам и детям в ситуациях, представленных в табл.5.2. Запланированная продолжительность должна быть задокументирована.

Таблица 5.2– Показания к АБП ИМП у детей

The Italian Society of Pediatric Nephrology, 2019	Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ИМП, 2015	Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children, 2020
после лечения острого эпизода до проведения микционной цистоуретрографии	рецидивы ИМП	до проведения микционной цистоуретрографии (если она показана)
наличие ПМР IV и V ст	наличие ПМР II – V ст	наличие ПМР IV и V ст*
рецидивирующие фебрильные ИМП (наличие ≥ 3 фебрильных ИМП в течение 12 месяцев	тяжелые аномалии развития МВП до хирургической коррекции	детям с синдромом САКУТ или с дисфункцией мочевого пузыря

*у детей с ПМР III ст АБП должна обсуждаться с родителями в индивидуальном порядке

5.2 Лекарственные средства для АБП

Лекарственные средства, рекомендуемые EAU/ESPU для профилактики рецидива ИМП, их дозы, представлены в табл. 5.3. АБ ЛС не следует выбирать на основе посева мочи. Традиционно доза для профилактики составляет от 1/3 до 1/4 суточной лечебной дозы один раз в день.

Триметоприм (ТМП) (если доступен в виде отдельного вещества) является подходящим вариантом профилактики у новорожденных. Для предотвращения развития резистентности нельзя применять бета-лактамы и хинолоновые антибиотики. Исключение составляют новорожденные, для которых в качестве профилактического средства принят амоксициллин, если ТМП недоступен.

Таблица 5.3 – Лекарственные средства для АБП ИМП у детей
(European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology)

Антибактериальное лекарственное средство	Профилактическая доза (мг/кг/сут)	Ограничения у новорожденных и младенцев
триметоприм	1	*
триметоприм/ сульфаметоксазол	1-2 10-15	**
нитрофурантоин	1	***
цефаклор	10	*
цефиксим	2	* ***
цефтибутен	2	*
цефуроксим аксетил	5	не рекомендуется до 3 месяцев жизни

*Не зарегистрировано в Республике Беларусь

***В Республике Беларусь триметоприм/сульфаметоксазол доступен только в таблетках, торговое название ко-тримоксазол (ООО «Борисовский завод медицинских препаратов») по 480 мг, в данной лекарственной форме не одобрено для детей < 6 лет*

**** В Республике Беларусь нитрофурантоин доступен только в таблетках, торговое название фурадонин (ООО «Борисовский завод медицинских препаратов») по 50 мг и 100 мг, в данной лекарственной форме не одобрено для детей < 6 лет*

***** В Республике Беларусь цефиксим доступен только в таблетках, торговое название Супракс солютаб (Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды) по 400 мг, в данной лекарственной форме не одобрено для детей с массой тела < 25 кг*

The Italian Society of Pediatric Nephrology в качестве профилактического средства первого выбора предлагает амоксициллин-клавулановую кислоту, а цефтибутен и нитрофурантоин рекомендует рассматривать как варианты второго ряда.

Российские Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ИМП для АБП рекомендуют фуразидин 1 мг/кг, ТМП/СМК 2 мг/кг по сульфаметоксазолу, амоксициллин/клавулановую кислоту 10 мг/кг один раз в день на ночь. АБ ЛС, которые предлагает Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4 – Лекарственные средства для АБП ИМП у детей
(Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children, 2020)

Антибактериальное лекарственное средство	Профилактическая доза (мг/кг/сут)	Максимальная суточная доза	Комментарий
Триметоприм	1,5 мг/кг/доза 2 раза/сут или 2 мг/кг/доза 1 раз/сут (вечером)	320 мг	Новорожденные и дети: два раза в сутки для детей, носящих подгузники
Триметоприм-сульфаметоксазол	1 мг/кг/сут по ТМП 2 раза/сут или 2 мг/кг/доза по ТМП 1 раз/сут (вечером)	320 мг	Возраст >30 дней; доза по ТМП два раза в день для детей, носящих подгузники.
Нитрофурантоин	1 мг/кг/доза 2 раза/сут или 2 мг/кг/доза 1 раз/сут (вечером)	100 мг/доза	Возраст >30 дней
Амоксициллин	10 мг/кг/дозу 2 раза/сут		Только у новорожденных (если ТМП недоступен)

Нет данных об эффективности практики чередования антибиотиков для цели профилактически рецидива ИМП.

5.3 Длительность АБП

Не установлена оптимальная научно обоснованная продолжительность АБП, она избирается индивидуально, обычно не менее 6-12 месяцев. В соответствии с большей восприимчивостью к ИМП девочек, чем мальчиков, The Italian Society of Pediatric Nephrology предлагает 12-24 месяцев у девочек и 6-12 месяцев у мальчиков. Если при проведении курса АБП развиваются две или более ИМП, рекомендуется задуматься о смене профилактического АБ ЛС на другое.

5.4 Продукты из клюквы для профилактики рецидива ИМП

В ряде исследований сообщается, что продукты на основе клюквы (клюквенный сок, клюквенные капсулы, желатинизированные продукты, свежая цельная клюква) могут использоваться в качестве дополнительного средства при рецидивирующих ИМП. Точный механизм действия клюквы неизвестен, но полагают, что фруктоза и проантоцианидины, содержащиеся в ней, дозозависимо *in vitro* препятствуют адгезии *E.coli* к уроэпителиальным клеткам слизистой мочевого пузыря: фруктоза ингибирует адгезию фимбрий 1-го типа, проантоцианидины – Р-фимбрий *E.coli*. Однако клинические фармакологические исследования показали, что уровень проантоцианидинов в образцах мочи был ниже уровней, показавших эффективность при *in vitro* исследовании. Был предложен альтернативный механизм, согласно которому проантоцианидины способствуют росту невирулентных бактерий для косвенного предотвращения роста вирулентных, вызывающих ИМП.

Клинические исследования продемонстрировали противоречивые результаты о пользе клюквы для профилактики ИМП. Метаанализ Fu Z. [et all] (2017) 7 РКИ, включавший 1498 женщин в возрасте ≥ 18 лет с ИМП в анамнезе, показал, что клюква снизила риск ИМП на 26% (OR: 0,74; 95% DI: 0,55 - 0,98). Польза клюквы для профилактики рецидивов ИМП у детей менее ясна. РКИ Salo J. [et al.] (2012) продемонстрировало отсутствие разницы у детей 1-6 лет, получавших клюквенный сок в течение 6 месяцев, по сравнению с плацебо; однако авторы указали, что клюквенный сок помогает ограничить рецидивы и количество антибиотиков, используемых на одного пациента. В метаанализе РКИ Jepson [et all] (2012) также сообщается, что продукты на основе клюквы не снижают риск рецидива ИМП по сравнению с плацебо, а чрезмерное потребление клюквенного сока может раздражать слизистую полости рта, вызывать диарею и ожирение.

5.5 Пробиотики для профилактики рецидива ИМП

Некоторые исследователи полагают, что пробиотики также могут применяться для профилактики ИМП у детей и взрослых. Целью РКИ, выполненного корейскими учёными (Lee S.J., Cha J., Lee J.W., 2016), было сравнение эффективности профилактического применения пробиотиков и АБ ЛС с отсутствием профилактики у детей, перенесших острый пиелонефрит, но не имевших анатомических и функциональных аномалий МВП. Дети наблюдались в течение 6 месяцев после перенесённого эпизода острого пиелонефрита. Все пациенты (n=191) были разделены на 3 группы в зависимости от подхода к профилактике рецидива ИМП: прием пробиотика (*Lactobacillus spp.*), антибиотика (ТМП/СМК) и отсутствие профилактики. Частота развития рецидива ИМП в группе применения пробиотика была достоверно ниже по сравнению с отсутствием профилактики (8,2% vs 20,6%, $p=0,035$), но достоверно не отличалась от группы АБП (10%, $p=0,532$).

Кокрановский метаанализ Schwenger E.M. [et all] (2015) 6 РКИ с участием 352 детей и взрослых с ИМП не выявил значительного снижения риска рецидивов ИМП между пациентами, получавшими пробиотики и плацебо (OR: 0,82; 95% DI: 0,60-1,12). Однако, авторы отметили, что нельзя исключать пользу, так как данных мало и они получены из небольших исследований с плохой методологической отчетностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Палагин, И.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» / Палагин И.С. [и др.] // КМАХ, 2019. – Т.21, №2. – С. 135–146.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей, 2015.
3. Ammenti, A. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children / A. Ammenti [et all] // *Acta Paediatrica*, 2020. – V. 109. – P. 236–247.
4. Brandström, P. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern / P.Brandström [et all.] // *J Urol.*, 2010. – V. 184. – P. 286–91.
5. Buettcher, M Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children / M. Buettcher [et all.] // *Eur J Pediatr.*, 2020 Jul 3. – P. 1–12.
6. Craig, JC Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children / J.C. Craig [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2009. – V. 361. – P. 1748–1759.
7. Dai, B. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis / B. Dai [et all] // *Arch Dis Child.*, 2010. – V. 95. – P. 499–508.
8. de Bessa, J Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux / J de Bessa [et all] // *J. Urol.*, 2015. – V. 193 (5 Suppl). – P. 1772–1777.
9. Hoberman, A. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux / Hoberman A. [et all] // *N Engl J Med.*, 2014. – V. 370. – P. 2367–2376.
10. Hari, P Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial / Hari P [et al.] // *Pediatr. Nephrol.*, 2015. – V. 30. – P. 479–86.
11. Hoberman, A Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux / A. Hoberman [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2014. – V. 370. – P. 2367–76.
12. Fitzgerald, A. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children / A. Fitzgerald, R. Mori, M. Lakhanpaul, K. Tullus // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012. – № 8 : CD006857.
13. Jepson, RG. Cranberries for preventing urinary tract infections / R.G. Jepson, G. Williams, J.C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012. – Vol. 10 : CD001321.

14. Pearl, W Chang Diagnosis and Management of UTI in Febrile Infants Age 0–2 Months: Applicability of the AAP Guideline / Pearl W Chang [et all] // *J. Hosp. Med.*, 2020. – № 3. – P. 176–180.

15. Radmayr, C. European Association of Urology / C. Radmayr [et all] // *Guidelines on Paediatric Urology*. – <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology>.

16. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age // *Pediatrics*, 2016. – Vol. 138. – № 6.

17. Selekman, R.E. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: a meta-analysis / R.E. Selekman [et all] // *Pediatrics*, 2018. – Vol. 142. – P. 2018–2119.

18. Simões e Silva A.C. Urinary tract infection in pediatrics: an overview / A.C. Simões e Silva, E.A. Oliveira, R.H. Mak // *J. Pediatr. (Rio J)*, 2020. – Vol. 96 (S1). – P. 65–79.

19. Shaikh, N Cost-utility of antimicrobial prophylaxis for treatment of children with vesicoureteral reflux / N. Shaikh [et al.] // *Front Pediatr.*, 2020. – Vol. 7. – P. 530.

20. Tullus, K. Urinary tract infections in children / K. Tullus, N. Shaikh // *Lancet.*, 2020. – Vol. 395. – P. 1659–1668.

21. Wang, H-H Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis / H-H. Wang [et all] // *J. Urol.*, 2015. – Vol. 193. – P. 963–969.

22. Walters, E.M. An Ambulatory Antimicrobial Stewardship Initiative to Improve Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections in Children. / E.M. Walters [et all] // *J. Comm. J. Qual. Patient. Saf.*, 2019. – Dec. – Vol. 45 (12). – P. 829–837.

23. Walawender, L. Diagnosis and imaging of neonatal UTIs / L. Walawender, D.S Hains, A.L Schwaderer // *Pediatr. Neonatol.*, 2020. – Apr. – Vol. 61 (2). – P. 195–200.

24. Williams, G. Interventions for primary vesicoureteric reflux / G. Williams, E.M. Hodson, J.C. Craig // *Cochrane Database*. – *Syst Rev.*, 2019. – Vol. 2 : CD001532.

Учебное издание

Оскирко Анна Николаевна

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,31. Уч.- изд. л. 1,76. Тираж 50 экз. Заказ 100.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А.Н. ОСКИРКО

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ**

Минск БелМАПО

2021

