

# К вопросу о протоколе лечения инфекции мочевыводящих путей в детском возрасте

А.Н. Цыгин<sup>1</sup>, С.Н. Зоркин<sup>1</sup>, В.Н. Лучанинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва;

<sup>2</sup> Дальневосточный медицинский университет, г. Владивосток

## Proposal to treatment protocol for urinary tract infection in children

A.N. Tsygin, S.N. Zorkin, V.N. Luchaninova

*Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, дети, лечение.*

**В работе представлены современные данные по стандартам диагностики и лечения инфекции мочевыводящих путей у детей. На основе этого предлагается унифицированный протокол лечения.**

**An update for a diagnostic and treatment modalities of urinary tract infection in children is reviewed. On this basis, a unified treatment protocol is proposed.**

На двух последних конференциях Творческого объединения детских нефрологов России бурно обсуждался проект протокола лечения пиелонефрита у детей, представленный профессором Н.А. Коровиной и соавторами [2]. Отдавая должное большому опыту коллектива авторов проекта и их вкладу в развитие детской нефрологии в России, считаем необходимым высказать пожелание о внесении большей дефинитивности, конкретности и доказательности в формулировку протокола, предлагаемого к общенациональному использованию. Воздерживаясь от критического анализа обсуждавшейся работы, представляем краткий обзор современного состояния проблемы и встречный вариант протокола.

### Терминология

*Инфекция мочевыводящих путей (ИМП)* – рост микроорганизмов в мочевыводящих путях с возможным развитием локальных воспалительных изменений.

*Фебрильная ИМП* – инфекция мочевыводящих путей, протекающая с гипертермией выше 38 °С.

*Пиелонефрит* – воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки, возникшее вследствие бактериальной инфекции.

*Хронический пиелонефрит* – длительно текущий воспалительный процесс, как правило, на фоне анатомических аномалий мочевыводящего тракта или обструкции, сопровождающийся фиброзом и деформацией чашечно-лоханочной системы.

*Рефлюкс-нефропатия* – сморщивание почек, ассоциированное с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

*Цистит* – воспалительное поражение слизистого и мышечного слоев мочевого пузыря.

*Значимая бактериурия* – присутствие не менее 10<sup>5</sup>

микробных тел в 1 миллилитре мочи, собранной при естественном мочеиспускании.

*Асимптоматическая (скрытая) бактериурия* – значимая бактериурия без клинических симптомов воспалительного процесса.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) в первой декаде жизни отмечается у 1% мальчиков и 3% девочек по меньшей мере в виде однократного эпизода [3, 10]. Клинические проявления варьируют от тяжелого септического процесса у новорожденных до бессимптомного течения в более старшем возрасте. Кардинальным признаком ИМП считается бактериурия свыше 10<sup>5</sup> микробных тел в миллилитре мочи, собранной из средней части струи при свободном мочеиспускании, или любая степень бактериурии в моче, полученной при надлобковой пункции [3, 15]. Лейкоцитурия присутствует в большинстве случаев.

Определение точной локализации и распространенности инфекционно-воспалительного процесса предопределяет терапевтическую тактику и прогноз заболевания. Для острого пиелонефрита характерны гипертермия, увеличение и отечность почек при ультразвуковом исследовании, симптомы интоксикации, положительный титр С-реактивного белка, ускорение СОЭ, воспалительный сдвиг в лейкоцитарной формуле. Наличие дизурии в сочетании с указанными симптомами не исключает поражения почечной паренхимы, в то время как афебрильные расстройства мочеиспускания на фоне бактериурии, лейкоцитурии и гематурии более характерны для поражения дистальных отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит). Для определения характера и распространенности паренхиматозного почечного процесса, а следовательно – для верификации диагноза пиелонефрита наиболее информативной является статическая нефросцинтиграфия с димер-

**Адрес для переписки:** 117963, г. Москва, Ломоносовский просп., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии  
**Телефон:** 134-04-49

каптоантарной кислотой ( $Tc^{99}$ -DMSA), позволяющая выявить очаги сморщивания почек [6, 16].

В большинстве случаев диагноз ИМП может быть с высокой достоверностью поставлен на основании лейкоцитурии с нейтрофильным сдвигом, однако при всей определенности крайне важно получить пробу мочи для бактериологического анализа до начала антимикробной терапии. На основе полученного результата можно скорректировать антимикробную терапию, назначаемую, как правило, эмпирически. Дальнейшая диагностическая тактика зависит от возраста больного, характера клинических проявлений, ответа на лечение и оценки факторов риска развития и рецидивирования болезни.

Факторы риска ИМП подразделяются на две большие группы: связанные с вирулентными свойствами возбудителя и с анатомо-физиологическими особенностями больного. Наиболее часто в роли возбудителя ИМП выступает *E. coli*. Уропатогенными свойствами обладают микроорганизмы с наличием на клеточной мембране так называемых *p*-фимбрий, способствующих лучшей адгезии микроба на эпителии мочевыводящего тракта с последующим восхождением по нему. Ряд микробов обладает гемолизирующими свойствами, снижающими эффективность иммунной защиты против них, а также способностью расщеплять мочевины (протей, клебсиелла), вызывая ощелачивание мочи и риск формирования конкрементов струвитной природы. Следует признать, сколь бы важными ни были свойства микроба, практическое значение их исследования у каждого конкретного больного незначительно, так как мало влияет на характер терапии, а методы предотвращения реинфекции носят общий характер. В связи с этим тщательной оценки требуют факторы риска, связанные с самим пациентом.

Ведущими в структуре факторов риска признаются нарушения уродинамики. В их числе нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, ведущие к его гипотонии, редкому опорожнению либо к императивным позывам с неполным опорожнением. Хорошо известна склонность к развитию ИМП у детей с запорами и каломазанием. Наиболее важным фактором, способствующим поражению почек, является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР). Клиническое значение ПМР может быть сформулировано несколькими основными положениями [15]:

1. ПМР обнаруживается на микционной цистоуретрографии у 30–50% детей с рецидивирующей ИМП и у 85–100% детей и 50% взрослых с хроническим пиелонефритическим сморщиванием почки [7]. В последнем случае отсутствие рефлюкса в сочетании с цистоскопической картиной латерализации устья мочеточника не исключает возможность существования ПМР в прошлом.

2. У 30–60% детей с ПМР выявляются признаки сморщивания почек.

3. Пиелонефритическое сморщивание почек наблюдается у 25% детей с ИМП, из которых 30–50% имеют ПМР.

4. Прогрессирующее сморщивание почек более типично при высоких степенях ПМР и в присутствии инфекции (в отличие от т. н. стерильного рефлюкса). Вместе с тем у многих детей с ПМР сморщивание не

развивается, а рефлюкс исчезает при продолжительной антибактериальной терапии у 80% детей, преимущественно с небольшой степенью ПМР и в отсутствие сморщивания.

5. Все стадии пиелонефрита – от острого гнойного воспаления до пиелонефритического сморщивания – могут быть воспроизведены у экспериментальных животных созданием рефлюкса и инфицированием нижних отделов мочевыводящих путей.

Особую опасность для развития пиелонефритического сморщивания почек представляет интраренальный рефлюкс, проявляющийся на цистографии проникновением контраста в почечную паренхиму, главным образом, при высоких степенях рефлюкса [17]. Природа интраренального рефлюкса была уточнена P.G. Ransley и R.A. Risdon [14], продемонстрировавшими, что он происходит в атипичных почечных сосочках, имеющих конвексные окончания, в отличие от нормальных, имеющих коническое строение. Наличие интраренального рефлюкса намного чаще осложняется пиелонефритом и ведет к развитию сморщивания почки в раннем возрасте, зачастую выявляемому уже при первом радиоизотопном исследовании [15, 17].

Неясной остается роль в развитии сморщивания почек т. н. стерильного рефлюкса. Несмотря на экспериментальные данные в пользу этого [16], клинически у больных с ПМР и сморщиванием почек в отсутствие признаков ИМП нельзя исключить недиагностированных эпизодов инфекции в прошлом.

Эффективность антимикробной терапии ИМП, как и других неспецифических инфекций, определяется чувствительностью возбудителя к назначенному препарату при условии достаточной биодоступности, достаточного накопления его в ткани и адекватной длительности лечения [3, 5, 15]. Спектр возбудителей имеет существенные различия у амбулаторных и стационарных больных ИМП [15] (табл. 1). Если у первых в 90% преобладает *E. coli*, как правило, чувствительная к аминогликозидам, цефалоспорином II–III поколения, амоксициллину, нитрофуранам, налидиксовой кислоте и, в меньшей степени, к триметоприму/сульфаметоксазолу, то у вторых велика частота нозокомиальных штаммов, в том числе протей, клебсиеллы, синегнойной палочки и других микроорганизмов, отличающихся повышенной вирулентностью и резистентностью к антимикробной терапии [8, 12]. Исходя из этого, особо важной представляется роль микробиологических исследований мочи у стационарных больных, а также сдержанности врачей в плане избыточного применения интравезикальных манипуляций, способствующих нозокомиальному инфицированию.

При острых ИМП и рецидивах хронических одним из основополагающих принципов лечения является незамедлительность начала антимикробной терапии во избежание повреждающего действия микробного воспаления на почки. В связи с этим стартовый препарат выбирается, как правило, эмпирически исходя из специфического для данной территории спектра возбудителей, опыта предшествовавшего лечения, клинической симптоматики, возраста больного, доступности лекарственных средств [3, 12]. Несмотря на некоторую противоречивость данных популяционных микробиологических исследований, наиболее распро-

Таблица 1  
**Этиологическая структура ИМП у детей (Rubin, 1988) [15]**

Вид микроорганизма	% у амбулаторных больных	% у стационарных больных
<i>Escherichia coli</i>	89,2	52,7
<i>Proteus mirabilis</i>	3,2	12,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,4	9,3
<i>Enterococci</i>	2,0	7,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,8	4,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,4	6,0
<i>Proteus</i> (кроме <i>P. mirabilis</i> )	0,4	3,3
<i>Serratia marcescens</i>	0,0	3,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,6	0,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,0	0,7

страненным микробным агентом при ИМП является *E. coli* [8, 10].

Недавно завершенное отечественное исследование АРМИД данных из 7 городов России продемонстрировало вариабельность частоты высева *E. coli* у амбулаторных больных ИМП: от 41,3 до 83,3% (в среднем 53%), в то время как частота обнаружения протеев составила 8,5%, энтерококков – 8,5%, клебсиеллы – 8,0% и синегнойной палочки – 5,4%. Данный факт не может не вызывать тревоги, так как по своему составу микрофлора практически идентична наблюдавшейся 15 лет назад у стационарных больных. Одной из возможных причин этого служит нерациональное использование антибиотиков, в том числе – при вирусных инфекциях [4].

Так или иначе, стартовый препарат должен обладать высокой эффективностью в отношении кишечной палочки. По данным Л.С. Страчунского и А.Н. Шевелева [4], штаммы *E. coli*, выделяемые у российских больных, резистентны к ампициллину в 33% случаев, к ко-тримоксазолу – в 18%, к гентамицину, налидиксовой и пипемидовой кислоте – в 3–6%, к фторхинолонам – в 3%. Последние не рекомендованы в педиатрической практике из-за потенциальной хондротоксичности и могут быть использованы лишь в крайнем случае, например при высеве микрофлоры, резистентной к остальным препаратам. Относительно высокой эффективностью в отношении большинства возбудителей ИМП обладают цефалоспорины II–III поколений, амоксициллин-клавуланат, нитрофураны. При пиелонефрите не оправдано использование препаратов налидиксовой, пипемидовой кислоты и нитрофуранов, так как они быстро выводятся из почечной ткани. Отсутствуют данные, подтверждающие эффективность нитроксолина в контролируемых исследованиях у детей и взрослых.

Исходя из практического опыта в качестве стартовой терапии фебрильной ИМП у детей могут быть рекомендованы цефалоспорины II–III поколения, амоксициллин-клавуланат, аминогликозиды. Длительность терапии и способ введения препарата определяются тяжестью состояния, возрастом больного и скоростью наступления терапевтического эффекта. В большинстве современных исследований предлагается 14-дневный курс лечения пиелонефрита [1, 9, 11, 13]. При условии достижения ремиссии более продолжительный курс не оправдан. Потенциальные рецидивы при этом могут быть следствием реинфицирования, а не активации микробов, не подвергшихся эрадикации в мочевыво-

дящем тракте. Естественно, продолжение антимикробной терапии в полной дозе только из соображений профилактики может принести больше вреда, чем пользы, оказав токсическое действие и вызвав антибиотикорезистентность кишечной флоры.

В первые дни лечения фебрильной ИМП предпочтителен внутривенный путь введения антибиотика, особенно у детей первых двух лет жизни, наиболее подверженных очаговому пиелонефритическому сморщиванию почек [2, 13]. Длительность этой стадии терапии обычно составляет от 3 до 7 дней, как правило, до ликвидации лихорадки и интоксикации. В последующие 7–11 дней возможен перевод на пероральный прием препарата той же группы, например с цефтазидима на цефуроксим-аксетил («ступенчатая» терапия). Вместе с тем имеются данные о том, что 14-дневный пероральный курс не уступает по эффективности аналогичному по длительности «ступенчатому» курсу, однако такая схема более применима у детей старших возрастов [9]. При использовании аминогликозидов суточная доза может быть введена в один прием, что не уступает по эффективности двукратному введению при отсутствии большей токсичности. Следует согласиться с мнением, что лечение ИМП у детей единственной дозой антимикробного препарата нецелесообразно, особенно при фебрильном процессе.

В то же время описан положительный опыт использования одной-двух доз фосфомидина в лечении острого неосложненного цистита. Инфекция дистальных отделов мочевыводящего тракта протекает, как правило, без фебрильного состояния, с превалированием дизурических симптомов и при адекватно выбранном антимикробном лечении быстро достигается ликвидация бактериурии и дизурии.

В период активности острой ИМП выполняется ультразвуковое исследование почек и МВП, позволяющее предположить пузырно-мочеточниковый рефлюкс или обструкцию. Патогномичным признаком острого пиелонефрита является значительное увеличение почек, сохраняющееся в течение 1–1,5 месяцев. При фебрильном течении ИМП всем детям до 2 лет через 2 месяца после купирования активности процесса показано проведение микционной цистоуретрографии. Детям более старшего возраста она проводится при наличии дилатации чашечно-лоханочной системы, подтвержденной УЗИ, или при рецидивирующем течении ИМП. Экскреторная урография выполняется при эхографических признаках существенной пиелэктазии в отсутствие рефлюкса [5, 7, 10, 15].

Диагностика пиелонефритического сморщивания почек осуществляется с помощью статической нефросцинтиграфии с <sup>99</sup>Tc-DMSA [6, 16, 17]. Очаги сморщивания объективно свидетельствуют в пользу пиелонефрита. Исследование может быть выполнено на высоте активности процесса, однако чаще нефросцинтиграфия проводится через 6 месяцев после купирования активных проявлений, так как после этого срока при отсутствии рецидива маловероятно появление новых очагов. По результатам радионуклидного исследования можно судить и об эффективности проведенного лечения. Ничтожная лучевая нагрузка и отсутствие нефротоксичности препарата позволяют повторять скинтиграфию с <sup>99</sup>Tc-DMSA до нескольких раз в год.

По завершении курса антимикробной терапии пиелонефрита решается вопрос об антимикробной профилактике в низких дозах (нитрофурантоин 1–2 мг/кг или ко-тримоксазол 0,5 мг/кг один раз в день, на ночь) [7, 14]. Она назначается до исключения ПМР всем детям раннего возраста и продолжается при подтверждении ПМР на цистографии. Длительность антимикробной профилактики при условии эффективного предотвращения рецидивов ИМП равна длительности сохранения рефлюкса. При ее неэффективности, нарастании степени рефлюкса (III степени и выше), появлении новых очагов сморщивания решается вопрос о выполнении антирефлюксной операции (неоимплантации мочеточника). Несмотря на достаточно высокую эффективность устранения ПМР, хирургическое лечение в большом проценте случаев не предотвращает прогрессирование рефлюкс-нефропатии и не устраняет необходимость медикаментозного лечения [17]. Помимо антимикробной профилактики, для лечения рефлюкс-нефропатии предпринимаются попытки использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента с расчетом на противосклеротическое и антипротеинурическое действие.

Ряд авторов активно пропагандируют фитотерапию, антиоксиданты, витаминно-минеральные комплексы, биологически активные добавки и другие нетрадиционные виды лечения при ИМП. Механизм действия данных средств изучен мало, видимые патогенетические точки приложения неясны, а результаты контролируемых исследований их применения отсутствуют. С учетом этого мы не считаем возможным включать их в регламентирующие документы, такие, как нижеследующий протокол лечения ИМП у детей.

### Принципы антимикробной терапии ИМП у детей

#### Фебрильная ИМП у детей до 3 лет

Парентеральное введение антибиотика (цефалоспорины II–III, амоксициллин-клавуланат или аминогликозид) до ликвидации фебрилитета с последующим переходом на пероральный путь введения, с общей длительностью терапии 14 дней. Комбинация из двух антибиотиков используется только при септическом состоянии.

Проба мочи на микробиологическое исследование берется до назначения антибиотика. На основании полученного результата при необходимости проводится коррекция терапии. По завершении антибиотикотерапии – антимикробная профилактика в низких дозах до проведения цистографии.

#### Фебрильная ИМП у детей старше 3 лет

Длительность антибиотикотерапии – 14 дней (цефалоспорины II–III, амоксициллин-клавуланат или аминогликозид). Парентеральное введение в первые дни проводится при тяжелом общем состоянии или при невозможности перорального приема. Допустим полностью пероральный курс.

#### Цистография

Проводится через 2 месяца после достижения ремиссии фебрильной ИМП всем детям до 2 лет и детям старше 2 лет при наличии пиелоектазии по данным ультразвукового исследования.

#### Афебрильная ИМП

Длительность антимикробной терапии 7–10 дней. Перорально назначаются цефалоспорины II–III, амоксициллин-клавуланат, нитрофураны, препараты пеницилловой или налидиксовой кислоты.

#### Рецидивирующая ИМП

Лечение рецидивов – как указано выше, по клиническим признакам. При частых (3 и более раз в год) рецидивах – цистография, антимикробная профилактика.

#### Асимптоматическая бактериурия

Лечение показано только при обнаружении штаммов, провоцирующих нефролитиаз (протей, клебсиелла).

#### Профилактические мероприятия при ИМП

Регулярное опорожнение мочевого пузыря и кишечника, достаточное потребление жидкости, гигиена.

### Литература

1. Зоркин С.Н. Применение антибиотиков при лечении инфекции мочевыводящих путей у детей. Клин. антимикроб. тер. 1999; 1; 3: 101–105.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гавришова Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. М.: Медпрактика, 2002: 72.
3. Сергеева Т.В., Комарова О.В. Инфекция мочевыводящих путей у детей. Вопр. совр. педиатр. 2002; 1; 4: 49–53.
4. Стрелюцкий Л.С., Шевелев А.Н. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у детей. Детский доктор 2000; 5: 32–33.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on quality improvement. Subcommittee on urinary tract infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 1999; 103: 843–852.
6. Bailey R.R. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. Kidney Int 1993; 44 (Suppl 42): S80–S85.
7. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Prospective International Reflux Study in Children J Urol 1981; 125: 277–285.
8. Goldraich N.P., Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. Pediatr Nephrol 2002; 17: 173–176.
9. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W., Baskin M., Charron M., Majd M., Kearny D.H., Reynolds E.A., Ruley J., Janovsky J.E. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics 1999; 104: 79–86.
10. Jakobsson B., Esbjorn E., Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. Pediatrics 1999; 104: 222–226.
11. Jodal U. Treatment trials on children with acute pyelonephritis. Pediatr Nephrol 1994; 8: 278–279.
12. Lacombre J. Urinary tract infection in children. BMJ 1999; 319: 1173–1175.
13. Levtchenko E., Laky C., Levy J., Ham H., Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. Pediatr Nephrol 2001; 16: 878–884.
14. Ramsley P.G., Risdon R.A. Reflux nephropathy: effect of antimicrobial therapy on the evolution of early pyelonephritis. Kidney Int 1981; 20: 733–742.
15. Rubin R.H., Tolkooff-Rubin N.E., Cotran R.S. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. 1991. In: The Kidney. Ed. Brenner B.M., Rector F.C., 4<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Co. Philadelphia: 1369–1429.
16. Rushton H.G., Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. J Urol 1992; 148: 1726–1732.
17. Rushton H.G. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. Pediatr Nephrol 1997; 11: 108–120.