

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

О.В. Шатохина, кафедра госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, пиелонефрит, антибактериальная терапия, дети.

Keywords: urinary tract infection, pyelonephritis, antibiotic therapy, children

Растущие возможности антибактериальных методов лечения инфекции мочевой системы (ИМС) у детей и большое количество исследований, посвященных терапии ИМС в детском возрасте, не снимают перед врачом-педиатром основных проблем выбора антибактериального препарата, методов и длительности его использования. Учитывая распространенность ИМС среди детского населения [1] и злокачественную роль ИМС при обструктивных уropатиях, приводящую к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) [2, 3], стратегия антибактериальной терапии – быстрый эффективный ответ и профилактика рецидивов у каждого отдельного пациента.

Безусловными диагностическими критериями, позволяющими констатировать диагноз ИМС, являются наличие у больного лейкоцитурии в сочетании или без бактериурии. При этом пиурией считается наличие более 10 лейкоцитов в 1 мм³ мочи. Диагностический титр бактериурии определяется забором мочи на посев для определения характера флоры и ее чувствительности к антибиотикам и зависит от метода:

- из средней порции мочи в стерильную пробирку – $\geq 10^5$ КОЕ¹/мл при отсутствии клинических симптомов и $\geq 10^2$ КОЕ/мл при наличии клинических симптомов;

- при катетеризации мочевого пузыря – $\geq 10^4$ КОЕ/мл при отсутствии клинических симптомов и $\geq 10^2$ КОЕ/мл при наличии клинических симптомов;

- при надлобковой пункции – любое количество КОЕ/мл.

¹ КОЕ – колониобразующая единица.

Таблица 1

Основные дифференциально-диагностические признаки ИМС и характер антибактериальной терапии в зависимости от уровня поражения и наличия клинических симптомов

Фебрильная инфекция мочевой системы	Афебрильная инфекция мочевой системы	
Инфекция верхних отделов ОМС	Инфекция нижних мочевых путей	Асимптоматическая бактериурия
Пиелонефрит	Цистит, уретрит	
Лейкоцитурия + Бактериурия + Интоксикация + Лихорадка >38°C СОЭ >20 мм/ч СРБ >10 мг/л Нейтрофильный лейкоцитоз с повышением содержания палочкоядерных лейкоцитов	Лейкоцитурия + Бактериурия + Интоксикация – Дизурия + СОЭ <10 мм/ч СРБ <20 мг/л Нормальная лейкоцитарная формула крови	Лейкоцитурия – Бактериурия + (в диагностическом титре в двух последовательных пробах мочи)
	Терапия	
Антибиотик	Уросептик	Антибактериальная терапия не применяется!

Клинические (лихорадка, интоксикация, дизурия) и лабораторные (нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, С-реактивного белка) симптомы позволяют поставить топический диагноз ИМС (пиелонефрит, цистит, уретрит), от которого в дальнейшем будут зависеть диагностические и лечебные процедуры (табл. 1) [4, 5].

Выбор антибактериального препарата, способ введения и режим дозирования при пиелонефрите зависят от возраста ребенка и тяжести течения болезни (табл. 2). Безусловным

фактором является необходимость обеспечить создание эффективной концентрации антибиотика в очаге воспаления и поддержание ее на необходимом уровне [4–6].

Согласно современным рекомендациям по антимикробной терапии ИМС у детей, лечение острого пиелонефрита, а также его рецидивы у детей в нетяжелом состоянии необходимо начинать с защищенных аминопенициллинов или цефалоспоринов III поколения. Поскольку основным уропатогеном по настоящее время является *E. coli*, активность

Таблица 2

Выбор антибиотика и способ его введения в зависимости от возраста ребенка и тяжести заболевания

Способ введения		
Per os	Парентерально	
<i>Нетяжелое течение</i> лихорадка до 39°C возможен прием жидкости <i>per os</i> высокая комплаентность	<i>Тяжелое течение</i> лихорадка >39°C низкая комплаентность	Младенцы до 3-го месяца жизни
1. Защищенные аминопенициллины 2. Цефалоспорины III поколения	1. Цефалоспорины III–IV поколения 2. Аминогликозиды 3. Карбапенемы	1. Аминогликозиды 2. Цефалоспорины III–IV поколения 3. Карбапенемы

Таблица 3

Варианты антибиотикотерапии острого пиелонефрита по данным мультицентровых исследований

Вариант антибиотикотерапии	Название исследования
14 дней парентерального введения + 10–21 дней перорального приема	Antibiotics for acute pyelonephritis in children. <i>Cochrane Database Syst Rev 2005</i>
14 дней парентерального введения (цефалоспорины III)	Oral Versus Initial Intravenous Therapy for Urinary Tract Infections in Young Febrile Children, USA, 1999 Antibiotics for acute pyelonephritis in children. <i>Cochrane Database Syst Rev 2005</i>
3–4 дня парентерального введения + 10 дней перорального приема (цефалоспорины III + амоксициллина клавуланат)	Oral Versus Initial Intravenous Therapy for Urinary Tract Infections in Young Febrile Children, USA, 1999 Antibiotic Treatment for Pyelonephritis in Children: Multicentre Randomised Controlled Non-inferiority Trial, Italy, 2007
14 дней перорального приема (амоксициллина клавуланат)	Antibiotic Treatment for Pyelonephritis in Children: Multicentre Randomised Controlled Non-inferiority Trial, Italy, 2007

этих групп антибактериальных препаратов в ее отношении достаточно высока [7, 8]. Длительность терапии *per os* должна составлять 14 дней. Это подтверждается рядом рандомизированных исследований, посвященных сравнительной эффективности использования амоксициллина клавуланата *per os* и парентерального введения цефалоспоринов III поколения при нетяжелом течении острого пиелонефрита (табл. 3).

Одно из последних исследований, проведенных в Италии, включало в себя 502 ребенка с острым пиелонефритом из 28 педиатрических центров [9]. Пациенты включались в исследование при наличии лейкоцитурии, бактериурии в диагностическом титре, лихорадке выше 38°C, высоком уровне СОЭ и С-реактивного белка. Не участвовали в исследовании пациенты с тяжелым течением пиелонефрита и требующие хирургического

вмешательства. Первая группа детей в течение 14 дней получала терапию амоксициллина клавуланатом *per os*, вторая группа – парентеральное введение цефтриаксона 50 мг/кг/день в течение 3 дней и далее 10 дней амоксициллина клавуланат *per os*. При анализе эффективности терапии не было выявлено значимой разницы в сроках купирования клинических симптомов, нормализации анализов мочи, антимикробном эффекте и рубцевании почечной паренхимы по данным скинтиграфии (DMSA), проведенной через 12 месяцев. Результаты данного исследования позволяют сделать выводы об экономической и этической несостоятельности парентерального введения антибиотиков при нетяжелом течении пиелонефрита и подтверждают международные рекомендации к пероральному использованию амоксициллина клавуланата и цефалоспоринов III поколения [9].

Таблица 4

Немикробные эффекты антибиотиков

	Влияние на апоптоз	Образование конкрементов	Нефротоксичность Ототоксичность
Пенициллиновая кислота	↓	-	-
Цефалоспорины III	↑	+	-
Аминогликозиды	-	-	+

Таблица 5

Дозы, способы и режимы введения основных антибиотиков, применяемых при лечении ИМС
 («Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» под редакцией Л.С. Страчунского,
 Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова) [10]

Фармакологическая группа	Наименование препарата	Дозы	Способ и режим введения
Защищенные аминопенициллины	Амоксициллина клавуланат (Флемоклав солютаб, Аугментин, Амоксиклав)	40–60 мг/кг/24 ч*	2–3 раза в сутки; <i>per os</i>
Цефалоспорины III поколения	Цефтибутен (Цедокс)	Дети старше 12 мес.: при массе тела <45 кг – 9 мг/кг/24 ч; при массе тела >45 кг – 200–400 мг / 24 ч	1–2 раза в сутки; <i>per os</i>
	Цефиксим (Супракс)	Дети старше 6 мес. – 8 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; <i>per os</i>
	Цефотаксим (Клафоран)	Дети до 3 мес.** – 50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 50–100 мг/кг/24ч	2–3 раза в сутки; в/в, в/м
	Цефтриаксон (Роцефин, Лендацин)	Дети до 3 мес. – 50 мг/кг/24ч Дети старше 3 мес. – 20–75 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м
	Цефтазидим (Фортум)	Дети до 3 мес. – 30–50 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 30–100 мг/кг/24 ч	2–3 раза в сутки; в/в, в/м
Цефалоспорины IV поколения	Цефипим (Максипим)	Дети старше 2 мес. – 50 мг/кг/24 ч	3 раза в сутки; в/в
Аминогликозиды II поколения	Гентамицин	Дети до 3 мес. – 2,5 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 3–5 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м
	Нетилмецин (Нетромицин)	Дети до 3 мес. – 2,5 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 4–7,5 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м
Аминогликозиды III поколения	Амикацин	Дети до 3 мес. – 10 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. – 15–20 мг/кг/24 ч	1–2 раза в сутки; в/в, в/м
Карбапенемы	Имипенем	Дети до 3 мес. – 25 мг/кг/8 ч Дети старше 3 мес. при массе тела: менее 40 кг – 15–25 мг/кг/6 ч; более 40 кг – 0,5–1,0 г / 6–8 ч, не более 2,0 г / 24 ч	3–4 раза в сутки; в/в
	Меропенем	Дети старше 3 мес.: 10–20 мг/кг/8 ч (max 40 мг/кг/8 ч), не более 6 г / 24 ч	3 раза в сутки; в/в

* Расчет дозы по амоксициллину.

** Дозы (до 3 мес.) указаны для детей с нормальной массой тела старше 7 дней.

При назначении антибиотиков для избежания осложнений необходимо знать о немикробных эффектах антибиотиков (табл. 4). Так, например, цефалоспорины III поколения индуцируют апоптоз и способствуют склерозу почечной ткани при длительном назначении, а также способ-

ствуют камнеобразованию. Нужно помнить, что при необходимости использования аминогликозидов у детей раннего возраста не следует превышать максимально рекомендованные дозы антибиотиков. Длительность использования аминогликозидов не должна в этом случае превышать

Таблица 6

Дозы, способы и режимы введения основных уросептиков, применяемых при лечении ИМС («Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова) [10].

Фармакологическая группа	Наименование препарата	Дозы	Способ и режим введения
Производные 5-нитрофурана	Фурамаг	5 мг/кг/24 ч, не более 200 мг / 24 ч	2–3 раза в сутки; <i>per os</i>
	Фурагин	5–8 мг/кг/24 ч, не более 400 мг / 24 ч	3–4 раза в сутки; <i>per os</i>
	Нитрофурантоин	5–7 мг/кг/24 ч	3–4 раза в сутки; <i>per os</i>
Производные налидиксовой кислоты	Неграм	Дети старше 3 мес. –	3–4 раза в сутки; <i>per os</i>
	Невиграмон	55 мг/кг/24 ч	
Производные папимединовой кислоты	Палин	Дети старше 1 года – 15 мг/кг/24 ч	2 раза в сутки; <i>per os</i>
Производные оксалиновой кислоты	5-НОК	Дети старше 2 лет – 5–8 мг/кг/24 ч	2–3 раза в сутки; <i>per os</i>
	Нитроксолин		
Комбинированные сульфаниламиды*	Бисептол	Дети старше 2 мес. – 6–8 мг / 24 ч**	2 раза в сутки; <i>per os</i>

* Крайне ограничены в применении из-за высокой резистентности уропатогенов.

** Расчет дозы по триметоприму.

5 дней, что связано с их ото- и нефротоксичностью.

В таблице 5 приведены основные антибактериальные препараты, применяемые у детей при лечении ИМС [10].

При инфекциях, вызванных внутриклеточными уропатогенами (микоплазма, хламидии, уреоплазма), назначают препараты группы макролидов. Длительность лечения зависит от особенностей жизненного цикла микроорганизма. При микст-инфекции сначала проводится антибактериальная терапия по указанной выше схеме, а затем лечение макролидными антибиотиками.

Лечение афебрильной ИМС (циститов) подразумевает под собой назначение уросептиков (фурамаг, фурагин) сроком на 7–14 дней. Согласно международным исследованиям, 1–2-дневные курсы лечения цистита у детей являются малоэффективными и не рекомендуются к использованию

Европейской ассоциацией детских нефрологов.

Эффективность антибактериальной терапии оценивается по наличию:

- клинического улучшения в течение 24–48 часов с момента начала лечения;
- иррадиации микрофлоры (при правильно подобранном лечении моча становится стерильной через 24–48 часов);
- уменьшения или исчезновения лейкоцитурii на 2–3-и сутки от начала лечения.

Вторым этапом антибактериальной терапии пиелонефрита является уросептическая терапия (14–28 дней). Длительность уросептической терапии (2-го этапа) зависит от тяжести течения пиелонефрита и выраженности уродинамических нарушений. Препараты, применяемые у детей для уросептической терапии, а также при лечении афебрильной ИМС, представлены в таблице 6 [10].

В ряде случаев после полноценного курса уросептиков необходимо проведение *противорецидивной* уросептической терапии для предотвращения развития повторных эпизодов ИМС, как пиелонефритов, так и циститов [11–13]. Показаниями к антимикробной противорецидивной терапии являются:

- 3 и более эпизодов ИМС в течение года
 - ПМР, аномалии ОМС, тяжелая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря – НДМП;
- дети младшего возраста, которые уже имели эпизод пиелонефрита
 - при наличии рубцов в почке, МКБ, дизурических явлениях и всем девочкам с эпизодом ИМС в анамнезе;
- сексуально активные девочки-подростки с рецидивами инфекции нижних мочевых путей.

Длительность противорецидивной терапии составляет от 1 месяца до нескольких лет и более. Существуют различные схемы проведения уросептической терапии детям, перенесшим пиелонефрит [11–13]:

- ежедневный прием антимикробных препаратов в 1/3–1/4 суточной дозы от 14 дней;
- чередование антимикробных препаратов в 1/3–1/4 суточной дозы с фитопрепаратами по 2 недели;
- ежедневный прием антимикробных препаратов в 1/3–1/4 суточной дозы 7–10 дней каждого месяца.

Наиболее часто используемой является первая схема. Длительность терапии определяется продолжительностью клинико-лабораторной ремиссии:


- 6 месяцев – интервал между рецидивами от 3 недель до 3 месяцев;
- 1 год – интервал между рецидивами менее 3 недель;
- длительно – при пузырно-мочеточниковом рефлюксе.

Лекарственные средства, применяемые для профилактики рецидивов ИМС, также указаны в таблице 6 [10]. Предпочтение на территории РФ отдается производным 5-нитрофурана (фурамаг, фурагин) [14–16]. Все ука-

занные группы препаратов назначаются в 1/3–1/4 суточной дозы в один прием на ночь. Для профилактики рецидивов применяется фитотерапия в виде официальных фитопрепаратов и почечных травяных сборов. Монотерапия фитопрепаратами возможна лишь в случае, если ребенок не нуждается в проведении антибактериальной терапии и ни при каких обстоятельствах не заменяет антибиотиков и уросептиков. При рецидивирующем течении хронического цистита необходимы совместные усилия нефролога и уролога, направленные не только на антибактериальную эффективность терапии, но и в обязательном порядке на устранение нарушения функции мочевого пузыря.

Необходимость и эффективность противорецидивной антибактериальной терапии у детей с рецидивирующим течением ИМС по данным литературы носит противоречивый характер. Несмотря на достаточное количество исследований (в том числе рандомизированных), их данные различаются либо не ведут к четким международным рекомендациям в плане длительности, режима и предпочтительного антибактериального средства для противорецидивной терапии [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость адекватной антибактериальной терапии ИМС обосновывается фактом развития последующих неблагоприятных инвалидизирующих состояний в случае неправильного лечения (развитие артериальной гипертензии в молодом возрасте, ХПН, осложненное течение беременности). Дополнительными факторами риска формирования рубцов в почечной ткани являются: ранний возраст ребенка в момент возникновения заболевания (ИМС), рецидивирующее течение ИМС, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса (особенно 3–5-й степени), позднее начало лечения и неадекватная антибактериальная терапия [18–19]. 

Список литературы находится в редакции.