

В.Г. Майданник

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ПИЕЛОНЕФРИТА
У ДЕТЕЙ**

Киев — 2013

ББК 57.33

УДК 616.61-002-053.2

М54

Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита у детей.- К., 2013: 44 с.

В клинических рекомендациях кратко изложены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе, а также особенности клинических проявлений, методы и критерии диагностики пиелонефрита у детей. Подробно описана клиничко-лабораторная и инструментальная характеристика пиелонефрита у детей. Всесторонне освещены вопросы лечения пиелонефрита в детском возрасте. Предназначены для педиатров, врачей общей практики, нефрологов, урологов, а также для студентов старших курсов и врачей-интернов.

Рецензенты:

Багдасарова И.В. - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом детской нефрологии ГУ «Института нефрологии НАМН Украины»;

Бережной В.В. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №2 Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Пиелонефрит является одним из наиболее известных заболеваний в детском возрасте и занимает особое место среди почечной патологии, поскольку умение его диагностировать и лечить — один из важных критериев подготовленности педиатра к практической деятельности. Между тем, сложившиеся представления об его этиологии и патогенезе, классификации и клинических проявлениях, многие подходы к диагностике, а также распространенные в отечественной педиатрии лечебные стереотипы не согласуются с итогами научных исследований и клиническим опытом последнего десятилетия. Прежде всего, имеются в виду такие кардинальные положения как эпидемиология и исходы пиелонефрита, современные критерии диагностики и тактика его лечения, основанная на принципах доказательной медицины.

ТЕРМИНОЛОГИЯ. Инфекции мочевой системы (ИМС) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям, как в амбулаторной, так и в госпитальной практике.

Термином «инфекции мочевой системы» (urinary tract infection) обозначают группу инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с микробной инвазией в мочевую систему, включая почки и мочевые пути (пиелонефрит, цистит, уретрит и др.). Следовательно, ИМС – это воспалительный процесс в мочевой системе без специального указания на этиологию, локализацию (мочевые пути или почечная паренхима) и определения его характера.

Следует обратить внимание, что в литературе нередко употребляют термин «мочевая инфекция», когда речь идет о тотальном воспалительном заболевании почек и мочевых путей. При этом помимо поражения почек имеются цистит и заболевания мочеиспускательного канала (Н.А.Лопаткин и соавт.,1979; О.Л.Тиктинский,1984). Кроме того, в литературе весьма часто используется термин «инфекция мочевых путей» (ИМП), о чем мы будем говорить ниже. Естественно, что использование указанных понятий вносит определенную терминологическую путаницу и требует их правильного употребления.

Официально общепризнанной классификации ИМС в Украине не существует. За рубежом наибольшее распространение получила классификация, предложенная Winberg (1987) (табл.1). Эта классификация основана на нескольких критериях, в частности, таких как наличие клинических проявлений, сопутствующих истинной бактериурии, морфологических или функциональных изменений органов мочевой системы (ОМС), а также локализации воспалительного процесса в ОМС.

Таблица 1

Классификация инфекции мочевой системы (Winberg, 1987, с изменениями)

Вид ИМС	Характер ИМС	Локализация ИМС
Неосложненная	Асимптоматическая	Инфекции верхних мочевых путей: Пиелонефрит Пиелит Уретерит
Осложненная	Симптоматическая	Инфекции нижних мочевых путей: Цистит Уретрит

Под осложнённой формой ИМС понимают развитие инфекционного процесса в ОМС на фоне аномалий развития почек и мочевыводящих путей, приводящих в большинстве случаев к нарушению уродинамики. Осложнённые ИМС возникают у пациентов с различными обструктивными уropатиями, на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения, у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения).

Неосложненная ИМС характеризуется отсутствием каких-либо существенных изменений ОМС при обследовании больного. Следовательно, неосложненные ИМС развиваются у больных при отсутствии обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях (т.е. поликистоза почек, аномалий развития и расположения почек, структуры мочеточника, структуры уретры, пузырно-мочеточникового рефлюкса, разных форм мочекаменной болезни и др.), а также при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний.

Важность выделения осложнённых и неосложнённых ИМП определяется этиологическим фактором и разными подходами к лечению.

По характеру клинических проявлений ИМС может иметь симптоматический или асимптоматический характер.

По локализации ИМС у детей подразделяют на инфекции верхних и нижних мочевых путей (рис.1). К группе инфекций нижних мочевых путей относят уретрит и цистит, а к группе инфекций верхних мочевых путей – уретрит, пиелит и пиелонефрит (острый и хронический).

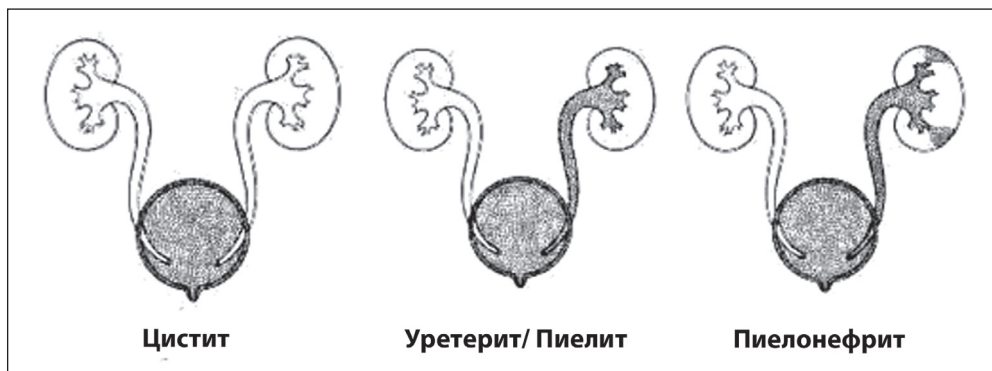


Рис. 1. Локализация инфекции мочевой системы

Клинические признаки, на основании которых проводят разграничение инфекций верхних и нижних мочевых путей у детей, представлены в табл. 2.

Однако мы убеждены, что вместо терминов «осложнённая» и «неосложнённая» ИМС более правильным было бы употребление терминов «обструктивная» и «необструктивная» ИМС, поскольку термин «осложнённый» больше подходит к тем случаям заболевания, когда в результате ИМС у детей, особенно у детей раннего возраста, могут возникать септические или другие осложнения. Поэтому исходя из этого, инфекции верхних и нижних мочевых путей могут иметь необструктивный или обструктивный характер. Инфекции при необструктивном характере заболевания развиваются при отсутствии обструктивных уropатий и структурных изменений в мочевой системе, а также отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, нейтропения и др.), тогда как инфекции при обструктивном характере заболевания возникают при наличии обструктивных уropатий, обменных нарушений и серьезных сопутствующих заболеваний.

Таким образом, пиелонефрит относится к группе неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС и этим термином обозначают неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в лоханочно-чашечной системе почки и её

тубулоинтерстициальной зоне. Этим подчеркивается за-кономерность сочетанного поражения указанных структур органа, обусловленная их анатомофункциональным единством (прежде всего через форникальный аппарат почки) и путями распространения в нем инфекции.

Таблица 2

Клинические признаки инфекций верхних и нижних мочевых путей у детей

Клинические признаки	Инфекции верхних мочевых путей	Инфекции нижних мочевых путей
Возраст	Чаще у детей до 2 лет. Новорожденные и дети грудного возраста относятся к группе высокого риска	Чаще у детей, старше 2 лет
Пол	Д=М у новорожденных; Д>>М	Д>>М
Лихорадка	Имеется (все случаи ИМС с лихорадкой потенциально рассматриваются как пиелонефрит)	Отсутствует
Нарушения мочеиспускания: - дизурия - поллакиурия	Отсутствуют	Имеются
Болезненность над лобком	Отсутствует	Имеется
Боль в пояснице	Имеется	Отсутствует
Вовлечение в процесс почек	Да	Нет

Примечание: Д – девочки, М – мальчики.

Асимптоматической бактериурией называют бактериурию, обнаруженную случайно при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка без каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания органов мочевой системы (В.Г. Майданник, 2002).

Определение бактерий в моче возможно и у здорового ребенка, поэтому под бактериурией понимают не просто наличие, а повышенное содержание патогенных бактерий в моче. На основании принципа причинности можно заключить, что первичная асимптоматическая бактериурия представляет собой лабораторно выявляемую преходящую (транзиторную) бактериурию, которая является своеобразным проявлением такого взаимодействия причины (этиологического агента) с организмом, которое не приводит к развитию заболевания ввиду недостаточности особенностей этого взаимодействия. Асимптоматическая бактериурия еще не болезнь, а своеобразное состояние предболезни, которое выявляется случайно.

Самым дискуссионным в отечественной педиатрической и нефрологической литературе является использование понятия «инфекция мочевых путей».

Инфекция мочевых путей – это заболевание, при котором нет данных за поражение тубулоинтерстициальной ткани почек, но имеются признаки транзиторного бактериального воспаления нижних мочевых путей, определить топику которого в данный момент не представляется возможным (В.Г. Майданник, 2002).

В этом определении подчеркивается, что при инфекции мочевых путей, безусловно, имеются признаки бактериального воспаления мочевых путей без вовлечения в патологический процесс паренхимы почек, но установить локализацию воспаления невозможно, несмотря на использование всего арсенала диагностических методов.

Аналогичной трактовки понятия «инфекция мочевых путей» придерживаются большинство зарубежных специалистов, которые употребляют эквивалентный термин «urinary tract infection»,

когда при наличии признаков инфекции и обнаружении патогенных микроорганизмов в моче, урете, мочевом пузыре или в почках не удастся идентифицировать локализацию воспаления в верхних или нижних мочевых путях.

Под термином «цистит» подразумевают воспаление мочевого пузыря, установленное с помощью клинических, лабораторных, бактериологических методов и при необходимости, цистоскопически (В.Г. Майданник, 2002).

Согласно определению Jones et al. (2007), термином «цистит» описывают инфекцию нижних мочевых путей, которая приводит к воспалению мочевого пузыря. При микроскопии уроэпителиальная оболочка стенки мочевого пузыря воспалена и характеризуется признаками отека, наличием воспалительных клеток и бактерии, попадающих в мочу. Клинически цистит как инфекция нижних мочевых путей приводит к таким известным симптомам, включая дизурию, боль над лобком, частое и болезненное мочеиспускание (Jones et al., 2007).

И, наконец, понятие «пиелонефрит». Этим термином мы обозначаем такой результат взаимодействия инфекционного агента с организмом, когда имеется четко определённая локализация поражения различной степени выраженности в интерстициальной ткани почек, чашечно-лоханочной системе, канальцах и других структурах нефрона, кровеносных и лимфатических сосудах. С учетом вышеизложенного можно представить следующее определение пиелонефрит как нозологической формы поражения почек у детей.

Следовательно, пиелонефрит - это общее заболевание организма с преимущественным очаговым инфекционно-воспалительным поражением интерстициальной ткани, чашечнолоханочной системы с вовлечением в патологический процесс канальцев и других структур почек, характеризующееся признаками инфекционного заболевания, наличием фиброзных рубцов в паренхиме почек и нарушением функционального состояния почек по тубулоинтерстициальному типу (В.Г. Майданник, 2002).

Согласно определению Jones et al. (2007), термином «пиелонефрит» описывается воспаление почек, связанное с инфекцией верхних мочевых путей. Макроскопически в почках выявляются воспаленные участки и отечность ткани. Гистологически выявляются бактерии в паренхиме и канальцах почек, а также отек и иногда повреждения структуры. Фактически пиелонефрит определяют как ИМП, течение которой сопровождается лихорадкой +38°C или выше. Появление фиброзных рубцов в паренхиме почек вследствие острого процесса, нередко с наличием пузырно-мочеточникового рефлюкса, свидетельствует о хроническом пиелонефрите (Jones et al., 2007).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Около 1% мальчиков и 3-5% девочек имеют в детстве хотя бы один эпизод инфекции мочевых системы (ИМС) и у 30-50% этих детей отмечается, по крайней мере, один рецидив, обычно в течение первых трех месяцев (Sedberry-Ross, Pohl, 2008). При этом только в США ежегодно около 1,5 млн. амбулаторных посещений связано с ИМС у детей (Copp et al., 2011).

По данным мультицентрового проспективного исследования, у младенцев до 2-х месячного возраста риск развития ИМС составляет 9%, причем в неонатальном периоде мальчики болеют чаще, чем девочки (Zorc et al., 2005; Kanellopoulos et al., 2006).

По нашим данным, полученным при сплошном обследовании 2133 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, инфекция нижних мочевых путей выявляется у 1%, асимптоматическая бактериурия - у 1,2%, а пиелонефрит - у 0,36% детей. В клинике кафедры из общего числа детей, больные пиелонефритом ежегодно составляют 2,5-4,2%. Среди обследованных нами больных пиелонефитом преобладали девочки (90,5%). Соотношение между мальчиками и девочками составило 1:10 (В.Г. Майданник, 2002).

У больных старше года соотношение мальчики:девочки составляет 2,5:1, тогда как с возрастом это соотношение становится обратным (1:20) (Sedberry-Ross, Pohl, 2008).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Пиелонефрит как заболевание по своему происхождению является инфекционно-индуцированным иммунным воспалением почечной ткани с инициальным преимущественным поражением интерстиция и поэтому среди факторов, обуславливающих его возникновение, основным (если не решающим) является инфекционный. Следовательно, пиелонефрит является результатом взаимодействия макроорганизма, с присущими ему генетическими, функциональными и другими особенностями, и микроорганизмов, обладающих широким комплексом патогенности. Характер взаимодействия одновременно определяется как особенностями макроорганизма, так и специфичностью антигенных и вирулентных свойств микроорганизмов. Взаимодействие макро- и микроорганизмов при развитии пиелонефрита являются решающим пусковым фактором, определяющим особенности развития и течения заболевания.

Основными этиологическими агентами инфекции мочевой системы (ИМС) выступают бактерии семейства Enterobacteriaceae и некоторые другие микроорганизмы, главным источником которых служит кишечный микробиоценоз (табл.3).

Таблица 3

Микроорганизмы, ассоциирующиеся с развитием инфекции мочевой системы (ИМС) у детей

Микроорганизмы	Комментарий
Грамотрицательные микроорганизмы	
<i>Escherichia coli</i>	Наиболее частый возбудитель, вызывающий ИМС. Является причиной более 80% случаев первого эпизода ИМС.
<i>Klebsiella spp.</i>	Второй по частоте микроорганизм, вызывающий ИМС. Чаше у детей раннего возраста. В 16% случаев вызывает бактериемию при аномалиях мочевых путей.
<i>Proteus spp.</i>	Чаше обнаруживается у мальчиков. Частая причина нозокомиальных ИМС.
<i>Enterobacter spp.</i>	Причина < 2% ИМС. Иногда причина внутрибольничных ИМС.
<i>Pseudomonas spp.</i>	Причина <2% ИМС. Наиболее распространенный неэнтерогенный грамотрицательный патоген при ИМС.
Грамположительные микроорганизмы	
<i>Enterococci spp.</i>	Необычные > 30-дневного возраста. В наиболее общем грамположительных патогенных. До 5% инфекций мочевых путей.
Коагулазо-негативные стафилококки	Встречается в детском возрасте. Если подозрение на ИМП высоко, то необходимо отрегулировать антибиотикотерапию с учётом чувствительности антибиотикограммы, в противном случае необходимо повторить бактериологическое исследование.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Необычные > 30-дневного возраста.
Group B streptococci	Встречается в неонатальном периоде.

В настоящее время не вызывает сомнения, что характер микрофлоры мочи у детей с ИМС зависит от возраста. Так, у новорожденных и детей первого года жизни одним из ведущих механизмов проникновения бактерий в почки является, очевидно, их транслокация из кишечника. Поэтому наиболее частым возбудителем инфекции мочевой системы в неонатальном периоде и периоде грудного возраста является *Escherichia coli* (табл.4), после которой по частоте встречаемости следуют *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, колиподобные бактерии, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, *Staphylococci* и *Streptococci* группы B (Peco-Antić et al., 2012).

Частота выделения уропатогенов (в %) при ИМП у новорожденных и детей первого года жизни (Peco-Antić et al., 2012)

Уропатогены	Новорожденные			Младенцы (1-12 мес)			P	
	2005-2007 (n=50)	2008-2009 (n=67)	P	2005-2007 (n=86)	2008-2009 (n=208)	P	2005-2007	2008-2009
E.coli	72,0	73,1	NS	88,4	92,8	NS	<0,05	<0,01
Klebsiella	20,0	19,4	NS	3,5	3,4	NS	<0,01	<0,01
Enterococcus	6,0	7,5	NS	2,3	1,0	NS	NS	<0,01
Другие	2,0	0	NS	5,8	2,9	NS	NS	NS
Всего	100,0	100,0		100,0	100,0			

Примечание. NS – статистически не достоверные различия между сравниваемыми группами.

Большинство исследователей считают, что после периода грудного возраста основным путем проникновения бактерий в почки является восходящий. При этом с возрастом уменьшается этиологическая значимость E.coli и при этом увеличивается частота обнаружения энтеробактера, протей и других микроорганизмов. Проведенные исследования подтвердили, что в 95% случаев пиелонефрит у детей обусловлен грамотрицательными микроорганизмами. Согласно полученным нами данным (рис.2), основными возбудителями пиелонефрита являются представители семейства Enterobacteriaceae (82,4%), главным образом E.coli, которая обнаруживалась в 54,2% случаев (с колебаниями от 50,0% при остром до 58,4% при хроническом течении заболевания). Среди возбудителей пиелонефрита на втором месте находится Enterobacter spp., который был обнаружен у 12,7% больных, а далее следуют практически с одинаковой частотой Enterococcus spp. - у 8,7%, Klebsiella pneumoniae - у 5,0%, Proteus mirabilis - у 4,5% и Pseudomonas aeruginosa - у 4,4%. У 4,3% детей, больных пиелонефритом, в моче определялся Staphylococcus spp. У 6,2% больных в моче обнаруживались другие виды микроорганизмов (В.Г. Майданник, 2002).

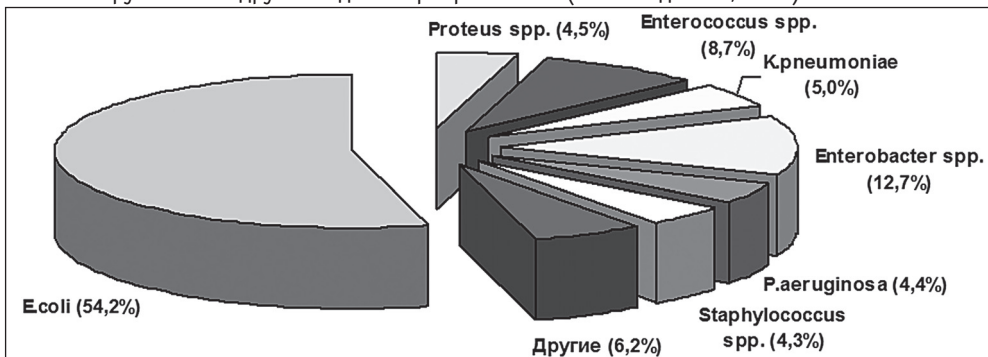


Рис. 2. Этиологическая структура пиелонефрита у детей

Согласно данным Peco-Antić et al. (2012), E. coli является наиболее распространенным бактериальным патогеном (85,5%). По сравнению с детьми старше одного месяца, новорожденные имели более высокую степень устойчивости к антибактериальным II-го и III-го поколения цефалоспорином, аминогликозидам и налидиксовой кислоте на ранних сроках, а к цефтазидам, ами-

ногликозидам и налидиксовой кислоте в конце периода исследования (табл.5). Кроме того, множественная лекарственная устойчивость чаще встречается у новорожденных в ранний период исследования (табл.5).

Таблица 5

Резистентность уропатогенов in vitro у новорожденных (группа 1) и младенцев в возрасте 1-2 месяцев (группа 2), больных ИМП (Ресо-Anti et al., 2012)

АБ препараты	2005-2007 (n=136)			2008-2009 (n=275)		
	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=86)	р	Группа 1 (n=67)	Группа 2 (n=208)	р
Ампициллин	83,3	87,2	NS	86,6	99,8	NS
ТМП-СМК	37,8	38,9	NS	57,1	59,7	NS
Цефалексин	46,8	22,1	<0,05	71,0	68,8	NS
Цефтриаксон	46,8	21,3	<0,05	71,0	65,8	NS
Цефотаксим	48,8	12,1	<0,001	71,0	62,9	NS
Цефтазидим	43,5	20,5	<0,05	70,5	40,9	<0,05
Гентамицин	61,7	17,4	<0,001	72,6	51,5	<0,005
Амикацин	36,2	4,6	<0,001	21,0	4,0	<0,001
Ципрофлоксацин	0	1,5	NS	0	1,2	NS
Имипенем	0	0	NS	0	1,0	NS
Наликсидиновая кислота	11,4	0	<0,01	11,3	2,9	<0,05
Полирезистентность	32,0	8,1	<0,001	44,8	44,7	NS

Особо следует обратить внимание, что резистентность уропатогенов, в частности *E. coli*, существенно зависит от страны (табл.6), в которой было проведено то или иное исследование (Beetz, Westenfelder, 2011). Поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать регион. Хотя во многих странах Европы наблюдаются весьма схожие тенденции. Так, *E. coli* практически во всех странах Европы оказалась резистентной к амоксициллину (ампициллину) (в пределах 44-65%) и триметоприму-сульфаметоксазолу (в пределах 22-38%) (табл.6).

Таблица 6

Резистентность *E.coli*, выделенной из мочи больных с ИМП в различных регионах Европы

	Heidelberg, Germany Schmitt, 2007	London, England Ladhani, Gransden, 2003	Kreta, Greece Anatoliotaki et al., 2007	Innsbruck, Austria Prelog et al., 2008a	Istanbul, Turkey Gokce et al., 2006	Tel Aviv, Israel Marcus et al., 2005	Toulouse, France Prere et al., 2004
Amoxicillin/ampicillin	44	51.1	56.4	64.8	62	62	53
Amoxicillin-clavulanic acid	10		15.5	6.9	43	8	7
TMP/sulfamethoxazole	34	27.6	27.3	35.5	33	38	22
Cefaclor	5		22.5	2.8 ^b	37 ^b		
Ceftazidime	0			1.0		0	1
Ceftriaxone			1.6	1.0	9	0	0
Ciprofloxacin	3			0		3	
Nitrofurantoin	5.9	2.6	3.4	15	3	7	

Вопросы патогенеза пиелонефрита в течение последних десятилетий постоянно находятся в центре внимания нефрологов и врачей других специальностей.

На начальном этапе для развития бактериально-индуцированного воспалительного процесса в паренхиме почек необходимо проникновение бактерий в нижние мочевые пути и прикрепление к слизистой оболочке, т.е. именно адгезия микроорганизмов является крайне важным начальным этапом в развитии пиелонефрита (Montini et al., 2011). В частности, бактерии *Escherichia coli* с помощью Р-фимбрий прикрепляются к уроэпителиальным клеткам и не могут быть смыты мочой (рис.3). Эндотоксин (липополисахарид) из бактерий связывается с CD14 на поверхности клеток, активируя Toll-подобные рецепторы 4 (TLR-4). Путем последующих превращений, это активирует фактор транскрипции ядерного фактора κВ (NF-κB), которая мигрирует в ядро клетки, стимулируя синтез провоспалительных факторов, включая цитокины, хемокины, оксид азота и трансформирующий фактор роста β. Эти медиаторы вызывают воспалительную реакцию, что повышает проницаемость сосудов и миграцию нейтрофилов в очаг инфекции (рис.3). Кроме того, указанные посредники также несут ответственность за формирование фиброзных рубцов в почках (Montini et al., 2011).

В настоящее время патогенез пиелонефрита можно представить как неконтролируемый иммунопатологический процесс (блок), который происходит на каком-либо этапе нормального (защитного) иммунного ответа (В.Г. Майданник, 2002). Уровень этого блока определяется особенностями взаимодействия этиологического агента и макроорганизма. Предложенная «блок-каскадная» гипотеза патогенеза пиелонефрита предполагает в каждом конкретном случае заболевания ведущий патологический механизм развития. Эта гипотеза хорошо согласуется с данными, полученными к клинике и эксперименте.

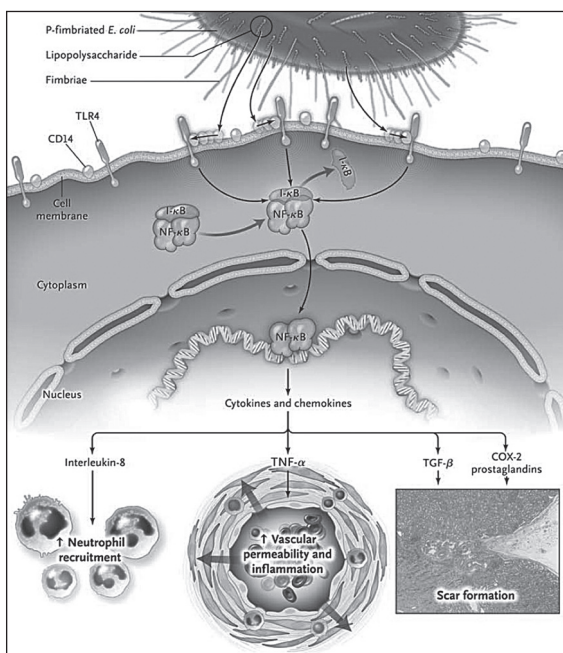


Рис.3. Патофизиология острого пиелонефита (Montini et al., 2011). Примечания. COX-2 - циклооксигеназа-2, I-κB - κB ингибирующий белок, TGF-β – трансформирующий фактор роста, TNF-α - фактор некроза опухоли .

В развитии пиелонефрита можно выделить две стадии: неспецифическую (воспалительную) и специфическую (иммунологическую), которые взаимосопряжены и представляют единый механизм патологического процесса (В.Г. Майданник, 2002). Схематично патогенез заболевания можно описать следующими механизмами.

В стадии неспецифического воспаления основу патологического процесса составляет деструкция ткани почек факторами патогенности бактерий, лизосомальными ферментами нейтрофилов, которые интенсивно мигрируют под влиянием хемотаксических факторов в почки для фагоцитоза бактерий (феномен «разрушающего фагоцитоза»), и супероксидными радикалами, образующимися при фагоцитозе в результате активации метаболизма нейтрофилов, которые являются токсичными для бактерий и эпителиальных клеток канальцев. Кроме того, деструкция паренхимы почек происходит под влиянием компонентов системы комплемента и в результате активации других триггерных систем организма (кининовой, гемокоагуляции и др.), а также интенсификации процессов перекисидации липидов. Исследования показали, что агрегация гранулоцитов в капиллярах приводит к окклюзии сосудов и, таким образом, к ишемии почек. Это вызывает транзитное повышение уровня циркулирующего ренина. Капиллярные изменения приводят к снижению почечного кровотока и ишемии почек в области инфекции.

В стадии специфического иммунологического воспаления основу пиелонефритического процесса составляет инфильтрация интерстиция почек лимфоцитами и плазматическими клетками, интенсивный синтез иммуноглобулинов, образование иммунных комплексов и их отложение на базальных мембранах канальцев с выделением биологически активных лимфокинов, которые усиливают деструкцию и вызывают усиленный синтез коллагеновых волокон с образованием рубцов в ткани почек и вторично-сморщенной почки при хронизации заболевания. По мнению Sedberry-Ross и Pohl (2008), сочетание интерстициальных повреждений в результате воздействия токсических метаболитов и ишемии почек, приводит, в конечном счете, к формированию рубцов в почках. Важное значение при этом имеют активация ангиотензина I, ангиотензина II и NF- κ B (рис.4) (Klahr, Morrisey, 2002)

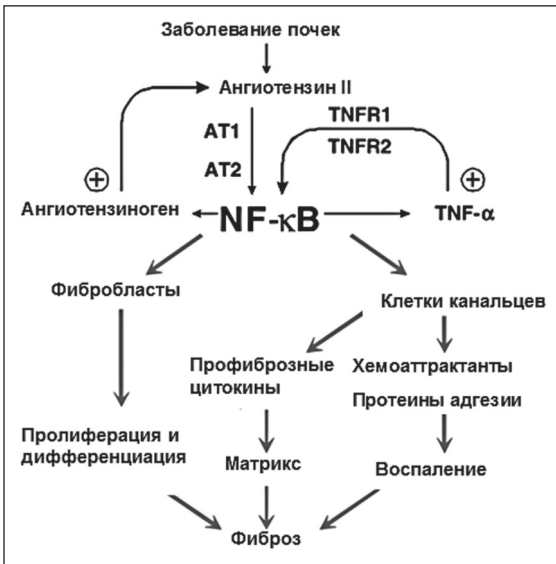


Рис.4. Механизмы формирования соединительнотканых рубцов при пиелонефрите (Klahr, Morrisey, 2002). Примечания. NF- κ B – ядерный (нуклеарный) фактор каппа В; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; TNFR1 и TNFR2 – рецепторы фактор некроза опухоли- α ; AT1 и AT2 – рецепторы к ангиотензину I и ангиотензину II;

Факторы риска. Под факторами риска понимают причины и/или условия (внутренние и внешнесредовые), увеличивающие вероятность развития заболевания, неблагоприятного его течения или исхода. Известные факторы риска развития пиелонефрита можно сгруппировать в несколько блоков (В.А. Гриценко и соавт., 1999; А.А. Вялкова и соавт., 2010):

- 1. Факторы,** снижающие колонизационную резистентность макроорганизма и обеспечивающие формирование у него эндогенных источников потенциально уропатогенных бактерий;
- 2. Факторы,** интенсифицирующие процесс транслокации бактерий из исходных биотопов в лимфо-кровеносную систему макроорганизма и приводящие к развитию бактериемии и инфицированности почек;
- 3. Факторы,** облегчающие фиксацию уропатогенов в почках и способствующие бактериальной колонизации почечной паренхимы и чашечно-лоханочной системы;
- 4. Факторы,** благоприятствующие возникновению инфекционно-воспалительного процесса в почках, потенцирующие и модифицирующие его;
- 5. Факторы,** обуславливающие снижение эффективности механизмов санации органов мочевой системы и создающие условия для персистенции уропатогенов в почках.

Анализ различных факторов позволил выявить наиболее значимые из них для риска возникновения пиелонефрита у детей, а их подразделение на устранимые (управляемые) и неустраняемые (неуправляемые) служит подспорьем для диагностики и профилактики заболевания (табл. 7).

Таблица 7

Оценочно-прогностическая таблица индивидуального прогнозирования риска развития пиелонефрита у детей

Факторы риска	Группа фактора риска	Частота выявления, в %	Прогностический коэффициент риска
А. Неустраняемые			
1. Пол	девочки	91,2	1,8
	мальчики	8,8	-6,5
2. Наличие HLA-антигенов	A10	19,2	2,8
	B5	27,3	2,0
	B7	44,4	3,2
	B8	23,2	3,6
	B35	8,1	-4,5
	B40	4,0	-4,3
3. Тип реакции ацетилирования	быстрый	22,2	-3,4
	медленный	78,8	1,8
4. Признаки дермато-глифики: дуга А	есть	27,0	5,3
	нет	73,0	-1,1
	завиток W	есть	63,0
5. Сезон года	нет	37,0	-4,2
	Осенне-зимний	61,0	2,0
	Весенне-летний	39,0	-2,0
Б. Устранимые:			
1. Заболевания почек в семье	Есть	20,4	5,6
	Нет	79,6	-0,8
2. Нефропатия матери в период беременности	Есть	12,0	4,2
	Нет	88,0	-0,4
3. Гестозы у матери в период беременности	Есть	18,0	3,8
	Нет	82,0	-0,4
4. Очаги хронической инфекции	Есть	74,9	0,8
	Нет	25,1	-1,8
5. Интеркуррентные заболевания	Часто	61,0	0,4
	Редко	39,0	-0,4

Среди факторов, предрасполагающих к возникновению пиелонефрита у детей, наиболее важное значение имеют генетически детерминированные, в частности, такие как пол, определённые антигены системы HLA, тип ацетилирования др.

При определении активности реакции ацетилирования оказалось, что у 77,8% больных пиелонефритом выявляется медленный тип ацетилирования и только у 22,2% - быстрый. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов у детей с пиелонефритом составляет 3,5:1, тогда как в общей популяции детей 1,4:1. Величина коэффициента относительного риска заболевания составляет 3,27, а с быстрым - только 0,31 (В.Г. Майданник, 2002).

Благодаря интенсивному изучению главного комплекса гистосовместимости человека, за последние четверть века была достоверно установлена связь HLA с различными заболеваниями. К болезням, известным как HLA-ассоциированные, относятся преимущественно аутоиммунные болезни, некоторые инфекции, злокачественные опухоли.

Нами установлено, что степень относительного риска заболевания довольно высока при наличии в фенотипе HLA - антигенов A10, B7 и B8. Риск возникновения пиелонефрита при наличии в фенотипе указанных HLA антигенов в 2-3 раза выше по сравнению с детьми, у которых эти антигены отсутствовали. При наличии в фенотипе антигенов B12, B13, B35 и B40 риск возникновения заболевания незначительный (коэффициент риска соответственно 0,51, 0,69, 0,30 и 0,35), что может указывать на взаимосвязь данных антигенов с резистентностью к развитию пиелонефрита (В.Г. Майданник, 2002).

Следует отметить, что типирование антигенов системы HLA выявило почти у половины детей, больных пиелонефритом, перекрёстнореагирующую группу антигенов HLA-B7-B27. В настоящее время известно, что эта группа HLA-антигенов предопределяет у их носителей низкий иммунный ответ на ряд инфекционных и вирусных агентов. Поэтому можно предположить, что повышение частоты встречаемости антигенов B7 и B27 в группе детей больных пиелонефритом имеет патогенетическую основу, связанную с низким иммунным ответом на бактериальные антигены, в частности на антигены кишечной палочки. Поскольку антигены HLA-B7 и B27 определялись соответственно у 60,7% и 26,1% детей с наличием бактериурии кишечной палочкой. Накопление антигена B7 в популяции детей, больных пиелонефритом может определять низкую функциональную активность киллерных клеток.

Семейные наследования восприимчивости к пиелонефриту могут быть связаны с наследованием рецепторов хемокинов (СХС). В частности, было показано, что в развитии пиелонефрита ключевое значение имеет интерлейкин IL-8 (или CXCL-8 по новой номенклатуре), который является наиболее важным хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов (Javor et al., 2012). Он осуществляет указанные функции благодаря функциональной активности двух рецепторов. Рецептор CXCR1 связывает только CXCL-8 и CXCL-6, тогда как рецептор CXCR2, связывает несколько других СХС, экспрессия которых выявляется на нейтрофилах и эпителиальных клетках (Javor et al., 2012).

Было показано, что множество генетических факторов, которые способствуют воспалению могут одновременно способствовать формированию рубцов в паренхиме почек. В частности, полиморфизмы генов CXCL-8 и его рецептора CXCR1, а также полиморфизмы вставки/удаления гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE I/D) и фактора некроза опухоли-S были определены в качестве потенциальных посредников фиброза тканей и последующего формирования рубцов в почках после острого пиелонефрита (Lundstedt et al., 2007). Как оказалось, полимор-

физмы указанных генов являются очень важными факторами, предопределяющими чувствительность к развитию пиелонефита (Javor et al., 2012).

Врождённые или приобретённые аномалии, в том числе дисплазии, гипоплазии и обструкции, повышают риск развития ПМР и пиелонефрита. Даже при отсутствии нарушений в мочевых путях, цистит может привести к ПМР или ухудшить существующий ПМР и привести к пиелонефриту. ПМР увеличивает риск и размер корковых поражений в почках, хотя клинически значимые повреждения могут развиваться в отсутствие ПМР.

Наиболее часто обструктивный пиелонефрит наблюдается у детей, у которых нарушения уродинамики вызваны ПМР. Он имеет место в 92% случаев. ПМР – патологическое состояние пузырно-мочеточникового соустья, обусловленное нарушением замыкательного механизма этого отдела мочевыводящих путей, вследствие чего моча, которая перемещается по мочеточнику в мочевой пузырь, под воздействием внутрипузырного давления постоянно или периодически возвращается в верхние мочевыводящие пути по направлению к почкам. Продолжительное существование пузырно-мочеточникового рефлюкса, когда наступает функциональная декомпенсация мочеточника, последний не в состоянии полностью освободиться от мочи. Явление уростаза постепенно распространяется на собирательную систему почки, вызывая повышение внутрилоханочного давления.

В настоящее время широкое распространение приобрела классификация 1981 года, предложенная международным комитетом по изучению данного заболевания (рис.5): I степень - заполняется нижняя треть мочеточника; II степень - заполняется вся полостная система почки (без растяжения); III степень - заполнение всей полостной системы почек с растяжением чашечек; IV степень - заполнение всей полостной системы почек с растяжением чашечек и мочеточника (больше 0,7 см); V степень - рефлюксированный уретерогидронефроз с резким снижением функции почки.

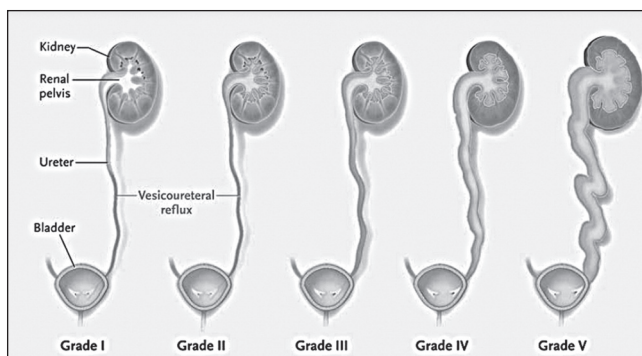


Рис.5. Классификация пузырно-мочеточникового рефлюкса, предложенная Международным комитетом (1981)

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) высокой степени (рис.5) может существенно увеличивать риск возникновения пиелонефрита. Имеются данные, что ПМР встречается у 33% детей с острым пиелонефритом. При этом по данным систематического обзора у детей с наличием ПМР острый пиелонефрит возникает в 1,5 раза чаще (95% ДИ: 1,13-1,89), чем при его отсутствии (67% против 49% соответственно; $P=0,004$) (Shaikh et al., 2010).

Кроме того, по данным проведенного мета-анализа оказалось, что как наличие, так и степень ПМР были значительно связаны с формированием рубцов в паренхиме почек (Shaikh et al., 2010).

Распространенность рубцов в почках в 2,6 раза (95% ДИ: 1,7-3,9) выше среди детей с ПМР, чем среди детей, не имеющих ПМР (41% против 17%; $P < 0,001$). При наличии у пациентов ПМР III- V степени формирование рубцов в почках было в 2,1 раза (95% ДИ: 1,4 -3,2) более вероятно, чем среди больных с I-II степенью ПМР (53% против 25%, $P < 0,001$) (Shaikh et al., 2010).

Среди других факторов риска развития пиелонефрита у детей важное значение имеют несвоевременное либо неполное мочеиспускание вследствие нейрогенного мочевого пузыря, обструкции или дисфункционального мочеиспускания. Указанные состояния увеличивают риск мочевого стаза и чрезмерно быстрый рост колонизации бактериями. Запор также может привести к нарушению опорожнения мочевого пузыря, что приводит к застою и восходящей инфекции.

Катетеризация может увеличивать риск внесения бактерий в мочеиспускательный канал и мочевой пузырь, а дальше восходящим путем в почку.

В литературе имеются убедительные данные, что у мальчиков, которым было сделано обрезание, имеют риск развития инфекций мочевых путей (ИМП) 1 из 1000 в течение первого года жизни, тогда как у мальчиков, которые не были обрезаны, риск развития ИМП составляет примерно 1 из 100. В целом, частота встречаемости ИМП у обрезанных мальчиков оценивается в 0,2-4% (в среднем 2,4%), тогда как частота развития ИМП у необрезанных мальчиков в 5-20 раз выше (20,1%), чем у обрезанных мальчиков (Shaikh et al., 2008). Хотя при этом степень риска развития острого пиелонефрита, к сожалению, не установлена.

КЛАССИФИКАЦИЯ. На XI съезде педиатров Украины, который состоялся 1-4 марта 2005 в Киеве, была утверждена усовершенствованная классификация пиелонефрита у детей, которая была предложена А.Ф. Возиановым, В.Г. Майдаником и И.В. Багдасаровой (2005) и положительно воспринята педиатрическим сообществом (А.В. Малкоч, А.А. Коваленко, 2005 и др.) (табл.8).

Таблица 8

Классификация пиелонефрита у детей (А.Ф. Возианов, В.Г. Майданик, И.В. Багдасарова, 2004)

Клиническая форма	Характер процесса	Активность	Стадия	Состояние функции почек
Необструктивный	Острый	Активная стадия (I,II,III степени)	Инфильтративная	Без нарушения функции почек
Обструктивный	Хронический: волнообразное течение латентное течение	Частичная клинико-лабораторная ремиссия Полная клинико-лабораторная ремиссия	Склеротическая	С нарушением функции почек Хроническая почечная недостаточность

Клиническая форма. Необструктивный пиелонефрит развивается при отсутствии признаков внутри- и внепочечных аномалий мочевой системы и обменных нефропатий, способствующих нарушению уродинамики, почечной лимфо-и гемодинамики (т.е. болезнь развивается в первоначально здоровом органе).

Обструктивный пиелонефрит возникает на фоне органических или функциональных изменений гемо-и/или уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.), обменных нефропатий (оксалатурия, уратурия, туболопатии др.), а также дизембриогенеза, гипоимунных состояний, гормонального дисбаланса и т.д.

Характер процесса. Острый пиелонефрит - неспецифическое воспаление лоханок и паренхимы почек, которое сопровождается деструкцией ткани почек факторами патогенности бактерий и макроорганизма и характеризуется образованием инфильтратов, содержащих полиморфно лейкоциты, макрофаги и лимфоциты.

Хронический пиелонефрит - специфическое иммунное воспаление, которое обусловлено инфильтрацией интерстиция почек лимфоцитами и плазматическими клетками, интенсивным синтезом иммуноглобулинов, образованием иммунных комплексов и их отложением на базальных мембранах канальцев с выделением биологически активных лимфокинов, которые усиливают деструкцию и вызывают усиленный синтез коллагеновых волокон с образованием рубцов в ткани почек и нефросклероз. Критерием хронического пиелонефрита является образование соединительно-тканых рубцов в паренхиме почек и явления нефросклероза.

Хронический пиелонефрит может иметь волнообразное и латентное течение. Для волнообразного течения пиелонефрита характерны периоды обострения, которые проявляются мочевым (лейкоцитурия, бактериурия и др.) синдромом и клиническими (повышение температуры, болевой синдром и др.) симптомами заболевания. Латентное течение пиелонефрита характеризуется только мочевым синдромом различной степени выраженности.

Активность заболевания. В зависимости от активности заболевания различают активную стадию, стадию частичной или полной клинико-лабораторной ремиссии. Под частичной ремиссией понимают такой период болезни, когда нет клинических проявлений, но сохраняется мочевой синдром. В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии не бывает как клинических, так и лабораторных признаков пиелонефрита.

Если у больного обнаруживают пиелонефрит в активной стадии болезни, то необходимо уточнить степень активности, поскольку от этого зависит объем терапевтических мероприятий. В частности, больным с активностью пиелонефритического процесса I степени может быть использован оральный путь введения антибиотика, тогда как при активности III степени следует назначать ступенчатую терапию, которая предусматривает введение в течение 3-5 суток препаратов одной группы парентерально (внутривенно или внутримышечно) с последующим изменением их на пероральный путь введения, а также комбинированную антибактериальную терапию с использованием двух антибактериальных препаратов.

В табл. 9 представлены критерии для определения степени активности пиелонефрита у детей.

Таблица 9

Критерии определения активности пиелонефрита у детей (В.Г. Майданник, 2002)

Признаки	Степень активности		
	I	II	III
Температура тела	Нормальная или субфебрильная	До 38,5°C	Выше 38,5°C
Симптомы интоксикации	Отсутствуют или незначительно выраженные	Умеренно выраженные	Значительно выраженные
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	До 10	11-14	15 и более
СОЭ, мм/ч	До 15	16-24	25 и более
С-реактивный протеин	Нет/+	++	+++ /++++
В-лимфоциты, %	Менее 30	31-40	40 и более
ЦИК, усл.ед.	Менее 0,095	0,096-0,20	0,201 и более

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

В последние годы внимание детских нефрологов привлекает исследование у больных пиелонефритом прокальцитонина. В частности, было показано, что прокальцитонин является надежным маркером бактериальных инфекций, а также хорошим предиктором повреждения почечной паренхимы в острой фазе (Leroy, Gervaix, 2011). Прокальцитонин имеет более высокую чувствительность и специфичность, чем уровень СРБ и количество лейкоцитов для дифференциальной диагностики острого пиелонефрита и нижних отделов мочевых путей (Chen et al., 2011; Leroy et al., 2013). Авторы считают, что прокальцитонин является ценным маркером прогнозирования развития острого пиелонефрита у детей с фебрильной ИМП.

Кроме того, оказалось, что уровень прокальцитонина был значительно выше у детей, больных пиелонефритом, с наличием рубцов в почках, чем у пациентов без соединительно-тканых рубцов ($P < 0,001$) (Sheu et al., 2011). Представленные авторами результаты показали превосходную диагностическую точность прокальцитонина для прогнозирования острого пиелонефрита у детей от 2 лет и младше и позволяют оценить риск формирования рубцов в почках. Было также установлено, что уровень прокальцитонина позволяет предсказать наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса (Leroy, Gervaix, 2011).

Стадия заболевания. Для выбора правильной лечебной тактики у больных пиелонефритом необходимо определить также стадию заболевания. Существующие методы диагностики позволяют выделить две стадии пиелонефритического процесса: инфильтративную и склеротическую. Их определяют на основании рентген-радиологического исследования. В частности, определяют ренально-кортикальный индекс (РКИ), индекс Ходсона и эффективный почечный плазмоток (ЭПП). Для этого используют методы экскреторной урографии и динамической нефросцинтиграфии с ^{131}I -гипуран или другими радиофармпрепаратами. При этом РКИ вычисляют как отношение площади лоханки к площади почки, используя специальные формулы, которые являются достаточно простыми. Индекс Ходсона определяют как долю деления суммы верхней и нижней толщины кортикального слоя на длину почки.

Для инфильтративной стадии пиелонефрита характерно увеличение индекса Ходсона и ренально-кортикального индекса, а также нормальные показатели эффективного почечного плазмотока (табл.10).

Склеротическая стадия пиелонефрита сопровождается уменьшением индекса Ходсона, увеличением РКИ и снижением ЭПП. При длительном течении пиелонефрита в случае развития склеротического процесса может уменьшаться площадь почки более чем на 10% от возрастной нормы. Обычно у здоровых детей индекс Ходсона равен 0,50–0,55, а величина РКИ зависит от типа лоханки: при внутривнутрипочечном типе он равен 0,07–0,09, при смешанном – 0,10–0,12, а при внепочечном – 0,13–0,16.

Таблица 10

Критерии определения стадий пиелонефрита у детей (В.Г. Майданник, 2002)

Признаки	Инфильтративная стадия	Склеротическая стадия
Симптом Ходсона	Отсутствует	Имеется
Площадь почки	Увеличена более 10% от возрастной нормы	Уменьшена более 10% от возрастной нормы
Ренально-кортикальный индекс	Увеличен	Увеличен
Индекс Ходсона	Увеличен	Уменьшен
Эффективный почечный плазмоток	Нормальный	Сниженный

Состояние функции почек. В зависимости от состояния почек выделяют пиелонефрит без нарушения их функции, с нарушением и с хронической почечной недостаточностью.

Примеры формулировки диагноза: Необструктивный острый пиелонефрит, активность II степени, инфильтративная стадия, без нарушения функции почек.

Обструктивный хронический пиелонефрит, волнообразное течение, активность III степени, склеротическая стадия, без нарушения функции почек. Двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени.

КЛИНИКА. Клиническая картина пиелонефрита полиморфна и неспецифична. Во многом она определяется возрастом больного ребенка, наличием предрасполагающих факторов, степенью активности воспалительного процесса, его тяжестью и распространением, а также характером сопутствующих заболеваний. Поэтому диагноз заболевания устанавливают только после комплексного клинико-лабораторного, рентген-радиологического и инструментального обследования.

Следует отметить, что клинические проявления необструктивного пиелонефрита у детей существенно зависят от возраста больных (Jones et al., 2007; Beetz, 2012; Santoro et al., 2013).

Пиелонефрит у новорожденных и детей до 2-месячного возраста. Клиническая манифестация пиелонефрита в неонатальном периоде разнообразна и неспецифична, поэтому в данной возрастной группе в большинстве случаев бывает очень трудно определить уровень локализации инфекции мочевых путей. Типичными клиническими проявлениями острого пиелонефрита у новорожденных являются повышение температуры, болевой синдром, эквивалентом которого бывает «беспричинное» беспокойство и плач, а также признаки инфекционной интоксикации (Beetz, 2012; Santoro et al., 2013). Обычно интоксикация сопровождается гепатомегалией, мраморностью кожных покровов, отказом от груди, анорексией, срыгиваниями, рвотой, диареей, судорогами, затяжной желтухой, водно-электролитными нарушениями и метаболическим ацидозом. По данным ретроспективного анализа у 12,4% новорожденных течение заболевания сопровождается бактериемией (Magin et al., 2007). При этом у больных с приобретенной формой заболевания уросепсис развивается реже, чем при нозокомиальной этиологии (10,8% против 24,2% соответственно) (Sastre et al., 2007). У новорожденных в первые дни заболевания мочевого синдрома может отсутствовать.

Недоношенные дети с картиной общего ухудшения состояния, напряжением живота, нарушениями температурного и вентиляционного режимов и метаболическими нарушениями имеют высокую вероятность наличия пиелонефрита.

Пиелонефрит у детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. У детей раннего возраста клиническая картина пиелонефрита характеризуется преобладанием общих экстраренальных симптомов над локальными (AAP, 2011). Преобладающими симптомами пиелонефрита в раннем возрасте являются: высокая лихорадка, беспокойство, рвота, дегидратация (снижение тургора кожи, сухость её и слизистых оболочек, ввалившиеся глаза, тахикардия, жажда), анорексия, судороги, а также признаки недостаточности кровообращения и дыхания. Кроме того, у детей этого возраста отличительной особенностью является более раннее выявление бактериурии, возможна лейкоцитурия, микрогематурия и микропротеинурия. У 10% больных может выявляться бактериемия, поэтому при подозрении обязательно проводят исследование гемокультуры. Очень часто в этой возрастной группе больных пиелонефритом выявляются аномалии органов мочевой системы (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкция мочевых путей, гидронефроз, дисплазия почек и др.).

Пиелонефрит у детей старше 2 лет характеризуется яркой или умеренно выраженной клиникой. Клиническая картина приобретает весьма характерные черты, которые позволяют достаточно четко определить локализацию воспалительного процесса в почках и установить особенности течения заболевания, необходимые для индивидуализации антибактериальной терапии. В этой

группе больных нарастает частота хронизации пиелонефритического процесса. У них заболевание имеет тенденцию к затяжному, рецидивирующему и хроническому течению, что позволяет рекомендовать более раннее проведение полного нефроурологического обследования.

Особенности клинической картины пиелонефрита у детей в зависимости от возраста были обобщены нами и представлены в табл.11.

Таблица 10

Особенности клинической картины пиелонефрита в зависимости от возраста

Новорожденные и дети до 8 недель	Дети		
	8 недель - 2 года	2 года - 6 лет	6 - 11 лет
Желтуха Сепсис Задержка развития Лихорадка или гипотермия Раздражительность Плохой аппетит Рвота	Лихорадка Диарея Задержка развития Раздражительность Плохой аппетит strong-smelling urine (сильно пахнущая моча) Рвота	Лихорадка Боли в животе или в косто-вертебральном углу Расстройство мочеиспускания Энурез Макрогематурия Менингизм Сильно пахнущая моча Позывы на мочеиспускание Частое мочеиспускание Рвота	Лихорадка Боли в боку или напряжение мышц Позывы на мочеиспускание Частое мочеиспускание Дизурия Энурез

Клиническая картина острого течения пиелонефрита у детей характеризуется достаточно высокой активностью пиелонефритического процесса (как правило, II-III степени), выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой, ознобом, вялостью, лейкоцитурией и значительной бактериурией.

Хроническое течение пиелонефрита в активной стадии клинически характеризуется признаками выраженной интоксикации, лихорадкой, ознобом, вялостью, анемией, лейкоцитурией и умеренной бактериурией. Однако при этом в микробиологическом спектре мочи отмечается не только значительное разнообразие, но и полирезистентность. Характерным признаком пиелонефрита у этой категории больных является бессимптомное повышение температуры тела до 39–40°C без якобы видимых причин (отсутствие кашля, насморка, ангины и других очагов воспаления). Внезапно появившаяся гипертермия скоротечна (1–2 дня) и исчезнет самостоятельно. Такая ситуация часто ошибочно расценивается врачами-педиатрами или врачами общей практики как ОРВИ или грипп, несмотря на неоднократное ее повторение у одного и того же ребенка. Поэтому дети с кратковременным, казалось бы, беспричинным повышением температуры тела до 38–40°C подлежат комплексному нефроурологическому обследованию.

Хроническое течение пиелонефрита вне обострения характеризуется весьма скудной малой симптоматикой. Лишь целенаправленный распрос помогает выявить такие симптомы, как боль в поясничной области, эпизоды как будто бы немотивированного субфебрилитета, познабливаний, иногда расстройств мочеиспускания (дизурия, поллакиурия). Обычны проявления инфекционной астении — утомляемость, чувство разбитости, снижение работоспособности, хотя эти симптомы настолько распространены, что редко уже ассоциируются клиницистами с какой-либо конкретной нозологической формой. Проявлениями, нередко единственными, хронического пиелонефрита могут быть изолированный мочево́й синдром (лейкоцитурия различной степени, бактериурия, протеинурия, чаще не превышающая 1 г/сут), анемия, трудно поддающаяся лечению (также и при отсутствии признаков почечной недостаточности). У детей нередким проявлением хронического пиелонефрита является задержка роста и развития.

Симптомы и клиническое течение обструктивного пиелонефрита в детском возрасте тесно взаимосвязаны с особенностями патогенетических механизмов его возникновения, т.е. обусловлены характером, степенью выраженности и обратимости нарушений уродинамики, а также глубиной сопутствующей дисплазии почек. У детей грудного и раннего возраста обструктивный пиелонефрит протекает более агрессивно, проявляется высокой продолжительной гипертермией и быстро возникающей общей интоксикацией организма ребенка. У детей старшей возрастной группы редкие и непродолжительные (в течение 2–5 дней) обострения воспаления, проявляющиеся повышением температуры тела до 38–40°C, чередуются с более продолжительными периодами латентного течения, о чем свидетельствует лишь лейкоцитурия.

Одной из общих характерных черт клинического течения обструктивного пиелонефрита у детей является резистентность к антибактериальной терапии. Использование лишь антибактериальных препаратов дает кратковременный эффект и после их отмены возобновляются проявления признаков (преимущественно лейкоцитурия) существующего воспалительного процесса.

Наблюдающиеся различия симптоматики и тяжести клинического течения обструктивного пиелонефрита определены характером и выраженностью анатомо-функциональных нарушений мочевыводящих путей, а также уровнем их обструкции. Поэтому характеристику признаков пиелонефрита следует увязывать с конкретными нозологическими формами врожденных аномалий и функциональных патологических состояний мочевыводящих путей, что послужит практически врачу подспорьем для установления правильного предварительного диагноза при первом осмотре ребенка и дальнейшего обследования пациента в нужном направлении.

У детей с гидронефрозом обструктивный пиелонефрит протекает преимущественно латентно, периодически манифестируясь умеренной лейкоцитурией и тупым характером боли в соответствующей половине поясничной области. Обострения пиелонефрита нечасты и проявляются интенсивными коликоподобными болями в поясничной области и высокой температурой тела. Возникновение интенсивной боли объясняется двумя обстоятельствами: отеком паренхимы почки и, в связи с этим, растяжением фиброзной капсулы почки, а также воспалительной инфильтрацией лоханочно-мочеточникового соустья, что усугубляет имеющуюся обструкцию этого участка мочевыводящих путей.

Практически у большинства детей с гидронефрозом, осложненным пиелонефритом, диагноз устанавливают лишь после проявления лейкоцитурии, которую определяют при случайном исследовании мочи или в случаях возникновения болей в поясничной области. В период обострения пиелонефрит манифестируется интенсивной болью в соответственной половине поясничной области, повышением температуры тела до 38–40°C, тошнотой или рвотой, массивной лейкоцитурией, лейкоцитозом крови и повышением СОЭ. При пальпации подреберной области и нажатии в зоне кисто-verteбрального угла боль в исследуемом участке резко усиливается. В большинстве случаев назначение антибактериальной терапии приводит к купированию острого воспалительного процесса почки в течении 6 – 12 дней. Эти дети подлежат хирургическому лечению в латентном периоде течения пиелонефрита.

Свои особенности клиники и течения обструктивный пиелонефрит имеет у детей с ПМР, что обусловлено сочетанием его с различными формами дисфункции мочевого пузыря. Эти особенности состоят в интеграции нарушений мочеиспускания и недержания мочи с признаками воспаления мочевого пузыря, что вызывает определенные трудности дифференциальной диагностики

локализации воспалительного поражения. Причем, нарушения мочеиспускания или недержание мочи чаще опережают появление признаков воспаления (лейкоцитурия, гипертермия, боль в области проекции почек). Продолжительные периоды вялотекущего воспаления чередуются кратковременными его обострениями, которые манифестируются повышением температуры тела до 38–40°C, учащенным и болезненным мочеиспусканием из-за обострения сопутствующего цистита и усугубления дисфункции мочевого пузыря.

Сочетанное течение пиелонефрита и цистита наблюдается в клинической практике довольно часто. Пиелонефрит почти в 75–80% случаев развивается на фоне цистита, особенно при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Естественно, что у больных пиелонефритом может развиваться цистит. При этом для ребенка с сочетанным течением пиелонефрита и цистита характерно наличие дизурии, учащенного мочеиспускания, императивных позывов на мочеиспускание, недержания мочи, боль над лобком, что указывает на явления цистита. Следует помнить, что дизурические явления не имеют никакого отношения к клинической картине пиелонефрита. Наличие дизурических явлений свидетельствует о цистите. Это необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

ДИАГНОСТИКА. В настоящее время для диагностики пиелонефрита у детей используют комплекс клинических и лабораторно-инструментальных методов. Их подразделяют на обязательные методы исследования, которые проводятся всем больным, и дополнительные, которые проводят по специальным показаниям. Кратность диагностических исследований определяется индивидуально.

Обязательные лабораторные исследования используют для выявления микробно-воспалительного процесса и его активности. В частности, проводят клинический анализ крови, общий и количественные анализы мочи, посев мочи на микрофлору, антибиотикограмма мочи и биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, фибриноген, СРБ). Кроме того, проводят биохимические исследования мочи (суточная экскреция белка, оксалатов, уратов, цистина, солей кальция; показатели нестабильности цитомембран – этаноламин, перекиси, липиды, антикристаллообразующая способность мочи).

Дополнительные методы исследования для уточнения активности и этиологического фактора микробно-воспалительного процесса включают исследование крови на содержание Р-белков, средних молекул, а при затяжном течении процесса, отсутствии эффекта от «традиционной» антибактериальной терапии, отягощенном семейном анамнезе, подозрении на микст-инфекцию проводятся исследования мочи, которые включают исследование на хламидии, микоплазмы, уреоплазмы методами полимеразной цепной реакции (ПЦР), культуральным, цитологическим, серологическим методами. В некоторых случаях исследуют мочу на грибы (на среду обогащения – Сабуро) и на микобактерии туберкулеза (посев мочи; методы экспресс-диагностики).

Проводят исследование иммунного статуса (уровень секреторного IgA, состояние фагоцитоза) у детей с дисфункцией иммунитета.

Обязательно проводят лабораторные исследования для характеристики функционального состояния почек. В частности, определяют уровень креатинина и мочевины в крови, клиренс эндогенного креатинина, исследование pH, титруемой кислотности, экскреции аммиака, контроль диуреза и ритм и объем спонтанных мочеиспусканий. Проводят пробу Зимницкого, учитывая, что у детей до 4–5 лет проводят «свободную» пробу Зимницкого.

Дополнительные лабораторные исследования для уточнения функционального состояния почек включают экскрецию с мочой β 2-микроглобулина, осмоляльность мочи и степень ферментурии.

Обязательные инструментальные исследования при микробно-воспалительных заболеваниях мочевой системы включают измерение артериального давления, а при наличии гипертензии - суточное мониторное артериальное давление, ультразвуковое исследование органов мочевой системы (почки и мочевой пузырь), рентгено-контрастные исследования (микционная цистография, экскреторная урография).

Дополнительные инструментальные исследования при микробно-воспалительных заболеваниях мочевой системы включают ультразвуковое исследование почечного кровотока с импульсной доплерометрией (при хроническом течении процесса, наличии артериальной гипертензии), радионуклидные исследования (непрямая ангиография, динамическая нефросцинтиграфия с тубулотропными (^{99m}Tc -MAG-3) и гломерулотропными (^{99m}Tc -Пентатех) радиофармпрепаратами, а по показаниям - функциональные методы исследования мочевого пузыря (урофлуометрия, цистометрия). По показаниям проводят компьютерную томографию и ядерно-магнитный резонанс.

Критерии диагностики. Диагноз пиелонефрита у детей устанавливают на основании сочетания следующих симптомов, которые являются основными и решающими:

1. Наличие симптомов интоксикации (бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз, пастозность век и др.), повышение температуры тела выше 38°C .
2. Боли в поясничной области или в животе, болезненность при пальпации в косто-вертебральном углу.
3. Наличие в мочевом осадке:
 - а) лейкоцитурии нейтрофильного типа (более 50% нейтрофилов) с наличием лейкоцитарных цилиндров;
 - б) бактериурии более 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи;
 - в) протеинурии (менее 1 г/л).
4. Нарушение функционального состояния почек тубулоинтерстициального типа:
 - а) осмоляльность плазмы крови менее 275 мосмоль/л и осмоляльность мочи менее 800 мосмоль/л;
 - б) снижение относительной плотности мочи и показателей ацидо- и аммионогенеза;
 - в) повышение уровня β 2-микроглобулина в плазме крови более 2,5 мг/л и в моче - выше 0,2 мг/л.
5. Наличие выраженной термоасимметрии в пояснично-крестцовой области с обширными очагами гипертермии, которые нередко распространяются на грудную клетку; градиент термоасимметрии более 1°C .
6. Асимметрия контрастирования чашечно-лоханочной системы, огрубление и деформация (уплощение) сводов чашек, пиелозктазия и каликсэктазия, псоас-симптом, увеличение РКИ, наличие рубцов (при хроническом течении заболевания).
7. Удлинение секреторного и экскреторного сегментов ренограмм, их асимметричность (смещение во времени достижения пика кривых более чем на 1,5 мин), снижение ЭПП.

В качестве дополнительных критериев используют следующие показатели:

1. Ускоренная СОЭ более 15 мм/ч;
2. Лейкоцитоз (более $9 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево;
3. Повышение титров антибактериальных антител (1:160 и более), дисиммуноглобулинемия (повышение всех или отдельных классов иммуноглобулинов G, A и M), уровень ЦИК выше 0,046 ед.экстинции;
4. Повышенный уровень С-реактивного протеина в крови (выше 20 мкг/мл), гипергамма- и гиперальфа2-глобулинемия;
5. Наличие бактерий, покрытых антителами (БПА) в осадке мочи (более 2 бактерий в 10 полях зрения микроскопа).

В связи с этим своевременное выявление пиелонефрита и его дифференциальная диагностика с инфекцией мочевой системы чрезвычайно важны у детей раннего возраста несмотря на определенные методические трудности. Для установления диагноза не всегда оказывается достаточным использование только традиционных общеклинических, лабораторных и функциональных методов исследования. При этом важен поиск дифференциально-диагностических критериев, характеризующих вовлечение в патологический процесс почечной паренхимы.

В заключение отметим, что диагностическое значение лабораторных и инструментальных методов исследования при пиелонефрите у детей чрезвычайно велико, так как клинические проявления воспалительного процесса в почках характеризуются полиморфизмом, кроме того, в некоторых случаях отсутствуют симптомы, характерные для воспаления органов мочевой системы, и отмечаются лишь нарушения ритма мочеиспускания. Это обусловлено относительной незрелостью почечной ткани и нестабильностью функционального состояния почек у детей первых 3 лет жизни.

ЛЕЧЕНИЕ пиелонефрита у детей является довольно сложной проблемой, требующей не только знания этиологии и патогенеза заболевания, но и упорства в достижении цели, поскольку нередко заболевание имеет волнообразный характер с частыми обострениями пиелонефритического процесса.

Диетотерапия. В настоящее время не вызывает сомнения, что у детей, больных пиелонефритом, нарушаются функции дистальных отделов нефрона (извитой дистальный каналец и собирательные трубочки), где в основном происходят процессы завершения минерализации и концентрирования мочи, а также освобождение макроорганизма от кислых азотистых соединений и ионов водорода. Поэтому важное место в лечении пиелонефрита занимает соответствующая диета. При этом принципы диетотерапии основаны на ограничении поступления в организм продуктов, содержащих избыточное количество минеральных солей, кислых валентностей, а также экстрактивных веществ, являющихся «нагрузочными» для указанных сегментов функциональных единиц почек (К.С. Ладодо и соавт., 2000).

С целью уменьшить нагрузки на транспортные системы канальцев и откорректировать обменные нарушения в активную стадию используют стол №5 по М.И. Певзнеру, без ограничения соли и жидкости. Рекомендуют обильное питье (на 50% больше возрастной нормы) - не крепкий чай, компоты, соки. Полезны слабощелочные минеральные воды (типа Славянской, Поляна Квасова, Свалява, Нафтуся) - из расчета 2-3 мл/кг на прием в течение 20 суток. Количество соли (уменьшают до 2-3 г в сутки) и жидкости ограничивают только при нарушении функции почек.

В активной стадии заболевания предпочтение отдают белково-растительной пище. Активность многих антибактериальных препаратов зависит от реакции мочи (табл.12), а из-за чередования кислой и основной реакции создаются неблагоприятные условия для роста микроорганизмов.

Поэтому целесообразно чередовать белковую (подкисляющую) и растительную (подщелачивающую) пищу. Для подкисления мочи следует употреблять в пищу говядину, хлеб белый, сыр твердый, яйца (особенно белок), рыбу, фрукты с сахаром, сок лимонный, свиную колбасу, ветчину, крупы, печень, рис, лососевые сорта рыбы, индейку. Ощелачивают мочу картофель (особенно запеченный или вареный в «мундирах»), сало, яблоки свежие, ягоды (всех видов, но без сахара), капуста, дыня, морковь, цветная капуста, молоко, чернослив сушеный, изюм, тыква, помидоры, арбузы.

Следует отметить, что подкисляют мочу алмагель (по 5 г 3 раза в сутки за 30 мин до еды) и метионин (по 1-2 таблетке 3-4 раза в сутки), тогда как прием натрия гидрокарбоната (по 0,3 г 3 раза в сутки), натрия цитрата или лактата (по 1-1,5 г 3-4 раза в сутки) подщелачивает мочу.

Таблица 12

Величина pH мочи, оптимальная для различных противомикробных средств (по И.В. Марковой, М.В. Ниженицину, 1994)

Препарат	Оптимальная величина pH	Препарат	Оптимальная величина pH
Бензилпенициллин	6,0-6,5	Стрептомицин	7,5-8,5
Ампициллин	5,5-6,0	Тетрациклин	5,5-6,7
Амоксициллин	5,5-6,0	Левомицин	2,0-9,7
Карбенициллин	6,0-8,0	Полимиксин	6,5-7,5
Цефалоспорины	6,0-8,5	Наликсидиновая кислота	5,0-6,0
Гентамицин	7,0-8,0	Сульфаниламиды	6,0-7,5
Канамицин	7,0-8,5	Нитрофураны	5,5

В диете больных пиелонефритом применяют различные продукты, но предпочтение отдается молочным. Молоко оказывает диуретическое действие, не содержит экстрактивных веществ, и эта его особенность давно используется в лечебном питании при заболеваниях почек. Молоко богато белком, кальцием, фосфором, ценными для детского организма. Жир молока эмульгирован, что способствует хорошему его усвоению (К.С. Ладодо и соавт., 2000).

Обязательны кисломолочные продукты – кефир, ацидофилин, ряженка и др., так как, помимо диуретического действия, они способствуют нормализации микрофлоры кишечника, которая может быть нарушена при длительном лечении этих больных антибиотиками. Детям с пиелонефритом разрешают творог, сметану, не острый сыр (К.С. Ладодо и соавт., 2000).

Больным пиелонефритом рекомендуются не жирные сорта говядины, мясо кур, кролика. Указанные виды мяса содержат незаменимые аминокислоты в благоприятном соотношении, хорошо усваиваются. Для ограничения экстрактивных веществ, содержащихся в мясе, при варке его заливают холодной водой, режут на мелкие куски (при этом удаляется до 60% экстрактивных веществ). Можно использовать речную и морскую рыбу, тощую и средней жирности, обычно в отварном виде. При приготовлении блюд применяют сливочное, топленое, а также растительные масла.

В наборе рекомендуемых продуктов – различные крупы, овощи и фрукты, особенно бахчевые культуры, обладающие диуретическими свойствами.

Антибактериальная терапия с позиции доказательной медицины. Ведущее место в лечении пиелонефрита занимают антибактериальные препараты. Однако вопрос о тактике их применения является наиболее острым. Он вызывает многочисленные дискуссии и споры не только среди педиатров-нефрологов, но и урологов, терапевтов и врачей других специальностей.

В настоящее время для оценки эффективности различных вариантов лечения используют в проводимые в разных странах рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), которые для получения информации об эффективности различных лекарственных средств объединяют в систематические обзоры (И.А.Кельмансон, 2004). При этом систематический обзор рассматривают как обзор литературы, в котором четко сформулирован клинический вопрос, описан метод поиска, отбора и оценки результатов исследований, а при использовании специальных статистических приемов для его оценки именуется мета-анализом (meta-analysis, statistical overview) (И.А.Кельмансон, 2004).

Мета-анализ – это применение статистических методов при создании систематических обзоров литературы с целью объединения результатов включенных в обзор исследований, проведенных разными исследователями (И.А.Кельмансон, 2004). Принцип мета-анализа состоит в том, что в «общий котел» включаются данные, полученные в ходе различных исследований, объединенных единством тематики и методологии, которые затем анализируются так, как если бы это было одно большое исследование.

На основе результатов мета-анализов разрабатываются клинические рекомендации, которые имеют определенный уровень доказательности (табл.13) и степени достоверности (табл.14).

Таблица 13

Уровень доказательности методов диагностики и лечения (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Grades of Recommendation, 2001)

Уровень	Тип доказательности
Ia	Систематические обзоры и мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)
Ib	Отдельные рандомизированные клинические испытания (с узким доверительным интервалом)
IIa	Систематические обзоры хорошо спланированных контролируемых испытаний без рандомизации (когортные исследования)
IIb	Отдельные когортные исследования (включая низкокачественные РКИ, например, менее 80% когортных испытаний)
III	Хорошо спланированные неэкспериментальные исследования, такие как сравнительное изучение «случай—контроль», корреляционный анализ, описание случаев
IV	Сообщения комитета экспертов, консенсусы специалистов, мнения лидеров или клинический опыт авторов без точной критической оценки

Таблица 14

Степень достоверности рекомендаций (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Grades of Recommendation, 2001)

Категория	Рекомендации
A (уровень доказательств Ia, Ib)	Высокий уровень достоверности, информация основана на результатах нескольких РКИ с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах
B (уровень доказательств IIa, IIb, III)	Умеренная достоверность, информация основана на результатах нескольких независимых клинических испытаний, но не рандомизированных или экстраполяции исследований I уровня доказательности
C (уровень доказательств IV)	Ограниченная достоверность, информация основана на неконтролируемых испытаниях и консенсусе специалистов или экстраполяции исследований II или III уровней доказательности
D (GPP — good practice points)	Строгие научные доказательства отсутствуют (РКИ не проводились), информация основана на мнении экспертов

Примечание. GPP – хорошее клиническое указание.

Что касается пиелонефрита и инфекции мочевой системы, то в педиатрической практике используются клинические рекомендации, разработанные в США экспертами Американской академии педиатрии в 2011 году (AAP, 2011) и в Великобритании специалистами National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Jones et al., 2007). В основу этих клинических рекомендаций положены, в последнее десятилетие опубликованные мета-анализы (Bloomfield et al., 2005; Williams et al., 2006; 2011; Hodson et al., 2007). Подробный анализ указанных мета-анализов был представлен нами (В.Г. Майданник и соавт., 2008; 2009).

На основании представленных мета-анализов были сделаны следующие выводы и обобщения. В частности, было установлено, что продолжительная антибактериальная терапия способствует возникновению резистентных штаммов микроорганизмов. Анализ имеющихся результатов показал, что в течение недели после прекращения среди больных с персистирующей бактериурией количество резистентных штаммов уринокультур было значительно выше (77,8%) в группе детей, получавших стандартные курсы антибиотикотерапии, чем в группе детей (44,4%), которых лечили антибиотиком в течение 2-4 дней. Аналогичная ситуация сохранялась и при бактериологическом исследовании причин рецидивов, которые наблюдались в анализируемых группах больных через от 10 дней до 15 месяцев после лечения (33,3 и 10,7% соответственно). Однако проведенный мета-анализ показал, что отсутствуют существенные различия между группами больных инфекцией нижних мочевых путей, которые получали короткие и стандартные курсы антибактериальной терапии, в отношении количества детей с резистентными к антибиотикам случаями персистирующей бактериурии (RR 0,57, 95%CI 0,32-1,01; $p = 0,06$) в течение 7 дней после прекращения лечения, а также при рецидивах ИМП (RR 0,39, 95%CI 0,12-1,29; $p = 0,12$) при диспансерном наблюдении в течение 15 месяцев.

Кроме того, в представленных систематических обзорах РКИ убедительно показано, что короткие 2-4-дневные курсы пероральной антибиотикотерапии инфекции нижних мочевых путей также эффективны, как и 7-14-дневные. Вместе с тем, большинство исследователей не рекомендуют применять у детей короткие (однодневные, трехдневные) курсы антибактериального лечения инфекции нижних мочевых путей и цистита, поскольку очень трудно исключить наличие пиелонефрита. Исключение составляет фосфомицин, который используется в виде одной дозы.

Следовательно, представленные рекомендации позволяют оптимизировать антибактериальную терапию пиелонефрита у детей на основании данных РКИ. При выборе антибиотиков для эмпирической терапии следует опираться на данные о резистентности возбудителей, учитывать возраст и степень активности заболевания, состояние функции почек, предшествующую антибактериальную терапию и аллергологический анамнез. Полагаем, что предложенная тактика выбора антибиотиков позволит повысить эффективность антибактериальной терапии пиелонефрита у детей, сократит неадекватное применение антибиотиков и снизить связанные с этим экономические затраты, уменьшит риск распространения антибиотикорезистентности.

Безусловно, выбор антибактериальной (АБ) терапии у детей, больных пиелонефритом существенно зависит от возраста пациентов. Рассмотрим особенности АБ терапии пиелонефрита в зависимости от возраста больных

АБ терапия пиелонефрита у младенцев до 2-месячного возраста. У новорожденных и младенцев первых 2-х месяцев жизни инфекция мочевой системы протекают значительно чаще в виде уросепсиса, чем у детей более старшего возраста (Beetz, 2012). Поэтому дети неонатального возраста при подозрении на наличие пиелонефрита подлежат госпитализации для начала анти-

бактериального лечения и обследования, независимо от тяжести течения заболевания (А.В. Папаян, И.С. Стяжкина, 2002).

Кроме того, новорожденным и младенцам первых 2-х месяцев жизни на начальном этапе требуется парентеральное введение антибактериальных препаратов (А.В. Папаян, И.С. Стяжкина, 2002; Beetz, Westenfelder, 2011).

Наибольшее значение в лечении приобретают препараты широкого спектра действия, способные подавлять как грамотрицательную, так и грамположительную флору. Оптимальными в данной ситуации являются группа защищенных пенициллинов (амоксиклав), цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефиксим, цефоперазин), а также аминогликозиды (табл.15) Оправдано также назначение двух антибиотиков, покрывающих весь спектр грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, с внутривенным введением. Большинство протоколов подразумевает внутривенное введение ампициллина и гентамицина или ампициллина (или амоксициллин/клавуланат) с ЦФ III поколения в течение 7-14 дней. Назначение указанных препаратов в начале лечения может предотвратить тяжелые поражения паренхимы почек. Однако необходимо помнить, что несмотря на преимущество цефтриаксона (назначение один раз в сутки), его с осторожностью следует применять у новорожденных, особенно у недоношенных, так как он удлиняет течение желтухи и может оказывать токсические эффекты (Montini et al., 2011).

Весьма осторожно следует использовать аминогликозиды. Желательно проводить мониторинг его концентрации в сыворотке крови. Факторами риска нефротоксичности аминогликозидов являются: продолжительность применения более 11 дней, максимальные концентрации выше 10 мг/мл, наличие заболеваний печени и высокие показатели креатинина. Поскольку токсические эффекты аминогликозидов наблюдаются после 11 дня их применения, мы обычно назначаем амигликозиды на 5 (максимально 7) дней (В.Г. Майданник, 2002).

Аминогликозиды в однократной ежедневной дозе оказывают меньший нефротоксичный эффект, по сравнению с трехкратным введением (Barza et al., 1996).

Таблица 15

Особенности АБ терапии пиелонефрита у младенцев до 2-месячного возраста

Клинические особенности	Антибактериальная терапия		Примечание
	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	
Преобладание общих симптомов, нарушения метаболизма и многих органов и систем	Ампициллин + Аминогликозиды (амикацин, нетилмицин, гентамицин)	Ампициллин (или амоксициллин/клавуланат) + ЦФ III (цефтриаксон, цефотаксим и др.) Фторхинолоны (по жизненным показаниям)	Наиболее частые возбудители: E. coli, Enterococcus faecalis, Staphylococci. Возможно развитие сепсиса, менингита и др. Назначение АБ широкого спектра действия

Следует отметить, что Brady et al. (2010) разделили больных на две группы: первая – получала «короткую внутривенную терапию» (≤ 3 дней), а вторая – «длинную внутривенную терапию» (≥ 4 дней). Конечной точкой исследования было возникновение рецидивов ИМП в течение 30 дней, которые были определены как неэффективное лечение. По данным авторов, не было отмечено никаких существенных различий между двумя группами пациентов по частоте неэффективности лечения (1,6% после «короткой внутривенной терапии» (≤ 3 дней) против 2,2% после «длинной внутривенной терапии» (≥ 4 дней) (Brady et al., 2010).

Magin et al. (2007) ретроспективно изучали эффективность в краткосрочном периоде внутривенного введения антибиотиков у новорожденных при лечении ампициллином или амоксициллином/клавулановой кислотой в сочетании с гентамицином в течение в среднем 4 дня, с последующей пероральной антибиотикотерапией. Авторами не было зарегистрировано ни одного случая неудачи лечения или рецидива. Тем не менее, 12,4% пациентов с положительными культурами крови (бактериемией) лечили в течение в среднем 7 дней и эти больные должны рассматриваться отдельно от исследуемой популяции без сепсиса. Другим важным моментом является тот факт, что длительность парентеральной терапии зависит от индивидуальных решений и колебалась от 2 до 12 дней (Magin et al., 2007).

Недавно Beetz и Westenfelder (2011) с учетом принципов доказательной медицины представили следующие рекомендации по лечению пиелонефрита у новорожденных и младенцев первых 2-х месяцев жизни:

1. Новорожденные и младенцы этого возраста, страдающие пиелонефритом, должны лечиться в условиях стационара [С].
2. Новорожденным и младенцам до 2-х месячного возраста, больным пиелонефритом показана парентеральная антибактериальная терапия, которую начинают с комбинации ампициллин с аминогликозидами или ампициллин с цефалоспорины III генерации [А].
3. Младенцев (в возрасте после двух и до шести месяцев) и без осложняющих факторов (аномалии развития мочевых путей, нейрогенный мочевой пузырь и др.), пиелонефрит можно лечить с помощью пероральных цефалоспоринов III генерации или короткими курсами (2-4 дня) внутривенной терапии, с последующей пероральной терапией [А].
4. При подозрении на энтерококковую инфекцию обязательно следует включить в терапию амоксициллин или ампициллин следует добавить [А].
5. Продолжительность АБ терапии у новорожденных и младенцев первых 2 месяцев жизни должна составлять 7-14 дней [В].

Дозировки антибиотиков для парентерального лечения ИМС у детей до 2-месячного возраста представлены в табл.16.

Таблица 16

Дозировки антибиотиков для парентерального лечения ИМС у детей до 2-месячного возраста

Антибиотик	Дозировка для парентерального введения
Ампициллин	100 мг/кг/24 ч каждые 6 ч
Амоксиклав	30 мг/кг каждые 12 ч
Цефтриаксон	20-50 мг/кг каждые 12-24 ч
Цефотаксим	75-150 мг/кг/24 ч каждые 6-8 ч
Цефтазидим	150 мг/кг/24 ч каждые 6 ч
Цефазолин	50 мг/кг/24 ч каждые 8 ч
Гентамицин	5,5 мг/кг/24 ч каждые 8 ч
Тобрамицин	5 мг/кг/24 ч каждые 8 ч
Тикарциллин	300 мг/кг/24 ч каждые 6 ч

АБ терапия пиелонефрита у детей в возрасте от 2 до 24 месяцев. Экспертами ААР (2011) при разработке обновленных клинических рекомендаций по диагностике и лечению впервые возникшей острой инфекции мочевой системы (ИМС), которая сопровождается лихорадкой у детей в возрасте от 2 до 24 месяцев, без очевидных неврологических и анатомических аномалий ассоциированных с рецидивирующими ИМС или повреждением почек. Для простоты, под понятием лихорадка младенцев, понимается лихорадочное состояние, у детей от 2 до 24 месячного возраста, а под лихорадкой подразумевается температура тела как минимум $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Такие возрастные границы были выбраны в результате исследований младенцев с необъяснимой лихорадкой, по результатам которых, распространенность ИМС была наиболее высокой (~5%) именно в этой возрастной группе. Дети в возрасте менее 2 месяцев исключались из-за недостаточной доказательной базы, которая была получена именно для группы детей от 2-24 месяцев. Также данные рекомендации, скорее всего неизвестно применимы ли к детям в возрасте более 24 месяцев (ААР, 2011). Особо следует подчеркнуть, что ранее Jones et al. (2007), рассматривают пиелонефит как инфекцию верхних мочевых путей, течение которой сопровождается лихорадкой 38°C и выше.

Согласно рекомендации ААР (2011), лечение больных должно основываться на тех принципах, что как пероральный, так и парентеральный прием препарата одинаково эффективны, а выбор antimicrobial средства должен быть основан на данных о местной чувствительности к антибиотикам (если возможно) и чувствительности изолированного уропатогена. Однако некоторые авторы (Beetz, Westenf, 2011) считают, что показаниями для парентерального применения антибактериальных препаратов при пиелонефрите являются: новорожденные и младенцы (< 4-6 месяцев), клинические подозрения на уросепсис, критическое состояние пациента, отказ от жидкости и/или пищи и/или пероральных препаратов, наличие рвоты и/или диареи, несоблюдение режима приема препаратов, а также обструктивные формы пиелонефрита (например, обструкция мочевых путей и др.).

Для эмпирической АБ терапии пиелонефрита у детей в возрасте от 2 до 24 месяцев в качестве препаратов первого ряда используют цефалоспорины III поколения и аминогликозиды, а после проведения бактериологического исследования и определения чувствительности используют альтернативные препараты (табл.17)

Таблица 17

Особенности АБ терапии пиелонефрита у детей от 2 месяцев до 2 лет

Клинические особенности	Антибактериальная терапия		Примечание
	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	
Преобладание общих симптомов над локальными, возможно развитие бактериемии (10%), частое выявление аномалий развития органов мочевой системы	ЦФ III поколения: - цефотаксим - цефтриаксон - цефтазидим Аминогликозиды: - амикацин - нетилмицин - гентамицин	ЦФ IV поколения: - цефепим - цефпиром Карбопенемы: - меропенем - имипенем Уреидопенициллины: - тикарциллин/ клавуланат - пиперациллин/ тазобактам Фторхинолоны (по жизненным показаниям)	При наличии рвоты объем жидкости увеличивают в 1,5 раза. Обязательное исследование гемокультуры. Обязательное инструментальное обследование для выявления аномалий развития органов мочевой системы

Комитетом экспертов ААР (2011) недавно было сформулировано 7 ключевых позиций для диагностики и лечения детей от 2 до 24 месяцев с инфекцией мочевой системы и необъяснимой лихорадкой.

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

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

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

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

- Получить образец мочи с помощью катетеризации или надлобковой аспирации для выделения урокультуры и анализа мочи.

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

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

- в анализе мочи должны быть признаки инфекции (пиурия и/или бактериурия);
- наличие как минимум 50 000 колониеформирующих единиц одного вида уропатогенных микроорганизмов в миллилитре, выделенных при культивировании образцов мочи, полученных с помощью катетеризации или надлобковой аспирации [С].

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

Рекомендация 4а. Курс антимикробной терапии должен продолжаться от 7 до 14 дней [В].

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

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

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

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

Комитет экспертов ААР (2011) для лечения детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет в качестве стартовой эмпирической терапии АБ препаратами, приведенные в табл.18 и 19.

Таблица 18

Некоторые парентеральные АБ препараты для эмпирической терапии ИМП у детей (ААР, 2011)

АБ препараты	Дозировка
Цефтриаксон	75 мг/кг 1 раз в сутки
Цефотаксим	150 мг/кг в сутки в 3-4 приема
АБ препараты	Дозировка
Цефтазидим	100–150 мг/кг в сутки в 3 приема
Гентамицин	7.5 мг/кг в сутки в 3 приема
Тобрамицин	5 мг/кг в сутки в 3 приема
Пиперациллин	300 мг/кг в сутки в 3-4 приема

Таблица 19

Некоторые пероральные АБ препараты для эмпирической терапии ИМП у детей (ААР, 2011)

АБ препараты	Дозировка
Амоксициллин/клавуланат	20–40 мг/кг в сутки в 3 приема
Триметоприм-сульфаметоксазол	6–12 мг/кг триметоприма и 30-60 мг/кг сульфаметоксазола в сутки в 2 приема
Сульфизоксазол	120–150 мг/кг в сутки в 4 приема
Цефподоксим	10 мг/кг в сутки в 2 приема
Цефпрозил	30 мг/кг в сутки в 2 приема
Цефуроксим аксетил	20–30 мг/кг в сутки в 2 приема
Цефалексин	50–100 мг/кг в сутки в 4 приема

АБ терапия пиелонефрита у детей в возрасте старше 2 лет (табл.20). У больных пиелонефритом старше 2 лет при назначении антибактериальной терапии используют метод ступенчатой терапии. Её суть состоит в том, что в первые 2-4 дня лечения антибиотики назначают внутривенно (или внутримышечно), а затем в течение 10-12 дней используют пероральные антибактериальные препараты (Jones et al., 2007; Montini et al., 2011). Параллельно проводят регидратацию — орально или парентерально в режиме дезинтоксикации. Санация мочи наступает через 24-36 ч после начала антибактериальной терапии.

Следует помнить, что у больных пиелонефритом старше 2 лет часто имеет место значительное разнообразие возбудителей и частые микробные ассоциации, а также полирезистентность уропатогенов.

После получения результатов чувствительности бактериального посева при необходимости производят смену антибактериального препарата. Повторный посев мочи берут на 5—7-й день от улучшения. При неэффективности лечения в течение 3 дней необходимо повторить анализ мочи и посев.

АБ терапия пиелонефрита у детей старше 2 лет

Клинические особенности	Антибактериальная терапия		Примечание
	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	
Острое течение	«Защищенные» пенициллины: - амоксициллин/ клавуланат ЦФ III поколения: - цефотаксим - цефтриаксон - цефтазидим - цефиксим - цефтибутен ЦФ II поколения: - цефуроксим натрия -цефуроксим аксетил	Аминогликозиды: - амикацин - нетилмицин - гентамицин ЦФ IV поколения: - цефепим - цефпиром	Используется метод ступенчатой терапии
Хроническое рецидивирующее течение; III-II степень активности.	ЦФ III поколения: - цефотаксим - цефтриаксон - цефтазидим Уреидопенициллины: - тикарциллин/ клавуланат - пиперациллин/ тазобактам	ЦФ IV поколения: - цефепим Карбопенемы: - меропенем Фторхинолоны	Используется метод ступенчатой терапии. Значительное разнообразие возбудителей и частые микробные ассоциации. Полирезистентность возбудителей Заболевания.
Хроническое рецидивирующее или латентное течение; I степень активности.	«Защищенные» пенициллины: - амоксициллин/ клавуланат - ампициллин/ сульбактам ЦФ II поколения: - цефуроксим аксетил	ЦФ III поколения: - цефотаксим - цефтриаксон - цефтазидим - цефиксим - цефтибутен ЦФ IV поколения: - цефепим	Лечение в амбулаторных условиях. Часто пероральная АБ терапия.

Дозировки АБ препаратов для парентеральной и пероральной терапии пиелонефрита у детей представлены в табл.21 (Saadeh, Mattoo, 2011).

Таблица 21

Дозировки АБ препаратов для парентеральной и пероральной терапии пиелонефрита у детей (Saadeh, Mattoo, 2011)

Антибиотик	Дозировка
Парентеральные препараты	
Ампициллин	100 мг/кг в сутки в 4 приема
Цефотаксим	100-200 мг/кг в сутки в 3 приема
Цефтриаксон	50-100 мг/кг в сутки в 2 приема
Цефепим	100 мг/кг в сутки в 2 приема
Гентамицин	7,5 мг/кг в сутки в 3 приема
Пероральные препараты	
Цефдинир	14 мг/кг в сутки в 2 приема
Амоксициллин-клавуланат	25-45 мг (амоксициллин)/кг в сутки в 2-3 приема
Ципрофлоксацин	20-30 мг/кг в сутки в 2 приема

АБ терапия сочетанного течения пиелонефрита и цистита. При сочетанном течении пиелонефрита и цистита для обеспечения достаточных концентраций антибактериальных препаратов в паренхиме почек и моче необходимо назначать комбинированную терапию. При I-II степени активности острого и хронического необструктивного пиелонефрита рекомендуется назначать амоксициллин/клавуланат (амоксиклав, аугментин) или цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор) в комбинации с фосфомицином трометамолом, к которому как свидетельствуют клиничко-бактериологические исследования, а также литературные данные высоко чувствительности практически все выделенные штаммы уроинкультур (Л.С. Страчунский, Н.А. Коровина, 2002). Вместо фосфомицина можно использовать нитрофураны (фурагин, фурадонин) (табл.22).

Результаты клиничко-бактериологических исследований свидетельствуют, что все основные возбудители пиелонефрита (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) являются чувствительными к фосфомицину. Сравнительно низкая резистентность (6,0-6,1%) отмечена только у *Proteus spp.* и *Enterobacter spp.* (Н.А. Коровина и соавт., 2002). В целом частота выделения штаммов уropатогенной *E.coli*, устойчивой к фосфомицину, составляет 0,7-1,0% с колебаниями между различными регионами от 0 до 1,5%.

Таблица 22

АБ терапия у детей при сочетанном течении пиелонефрита и цистита

Антибактериальная терапия		Примечание
Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	
Амоксициллин/клавуланат + фосфомицин или Цефалоспорины II + фосфомицин (или нитрофураны)	ЦФ III + фосфомицин или Аминогликозиды + фосфомицин Фторхинолоны	Прием жидкости не менее 1,5 л в сутки. Поддержание низкого рН мочи (клюква, брусника и др.).

Фосфомицина трометамол обладает бактерицидным действием в отношении почти всех грамотрицательных (включая синегнойную палочку) и грамположительных бактерий, стафилококка (золотистого, эпидермального) и стрептококков (сапрофитного, фекального).

Фосфомицина трометамол является структурным аналогом фосфоэнол пирувата. Инактивирует пируваттрансферазу (N-ацетил-глюкозамино—3-о-энолпирувил-трансферазу), необратимо блокирует конденсацию уридиндифосфат-N-ацетил-глюкозамина с фосфоэнолпируватом, подавляет синтез УДФ-N-ацетилмурамовой кислоты, ингибируя таким образом начальный этап образования пептидогликана клеточной стенки бактерий.

К нему отсутствует перекрестная резистентность, что предотвращает появление резистентных штаммов. Активные формы препарата экскретируются с мочой. Особенностью препарата являются его антиадгезивные свойства, препятствующие адгезии бактерий к эпителиальным клеткам мочевой системы.

С учетом фармакокинетических особенностей фосфомицин целесообразно применять только при остром цистите. Это единственный препарат, который назначают у детей одной дозой, так как его высокая концентрация в моче сохраняется в течение 3-х суток (Н.А. Коровина и соавт., 2002). Однако с учетом того, что довольно часто течение пиелонефрита сопровождается возникновением цистита (или наоборот), то фосфомицин может использоваться именно в такой клинической ситуации (Warren et al., 1999; Gupta et al., 2011).

Фосфомицина трометамол назначают детям старше 1 года внутрь в дозе 1,0 г однократно, старше 5 лет - 2,0 г однократно. Длительность терапии обычно 7 дней (Н.А. Коровина и соавт., 2002). При

приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ и диссоциирует на фосфомицин и трометамол. Биодоступность 34–65% (прием пищи понижает биодоступность). Стах достигается через 2–2,5 ч. Не связывается с белками плазмы. $T_{1/2}$ из плазмы через 4 ч. Не метаболизируется. Распределяется по органам и тканям, высокие концентрации создаются в почках, предстательной железе, стенке мочевого пузыря и др. МПК в моче сохраняется на протяжении 24–48 ч. Выводится в неизменном виде, преимущественно почками, путем клубочковой фильтрации, 18–28% — кишечником.

Клиническая эффективность фосфомицина трометамола исследована у больных острым циститом. Больные принимали препарат однократно по 3 г после мочеиспускания перед сном. После приема одной дозы фосфомицина (3 г) степень выраженности клинических проявлений заболевания снизилась у всех больных острым циститом. Посев мочи, произведенный на 7 день после приема фосфомицина, выявил отсутствие роста флоры у всех больных острым циститом.

АБ терапия асимптоматической бактериурии. У младенцев и детей состояние с наличием бактериурии (часто более 105 КОЕ/мл) без лейкоцитурии и клинических проявлений обозначается понятием асимптоматической бактериурией (АБУ). При этом они имеют низкий риск развития пиелонефрита (Saadeh, Mattoo, 2011). АБУ обычно вызывается низко вирулентными уропатогенами, что приводит к колонизации, но не к инфекции. Они могут даже защитить мочевой тракт от вторжения бактерий, имеющих более высокую вирулентность (Beetz, Westenfelder, 2011). Было показано, что частота пиелонефритических эпизодов выше у девочек, которые лечились при бессимптомной бактериурии, чем у тех, кто не лечился, несмотря на бактериурии (Hansson et al., 1989a). В большинстве случаев АБУ спонтанно исчезает через несколько недель или месяцев, существенно не влияя на частоту формирования рубцов в почках (Sedberry-Ross, Pohl, 2008; Saadeh, Mattoo, 2011).

АБУ у пациентов без сопутствующих уропатией, дисфункция мочевого пузыря или наличия пиелонефритических эпизодов, по мнению Beetz и Westenfelder (2011), не нуждается в антибактериальной терапии вообще. Если антибактериальная терапия становится необходимой по другим причинам, например наличие отита или пневмонии, поскольку может возникнуть симптоматическая ИМП вследствие появления более опасного уропатогена (Hansson et al., 1989b).

Учитывая роль ангиотензина в процессах фиброобразования почек при пиелонефрите в эксперименте было изучено влияние эналаприла (Moridaira et al., 2003). Установлено, эналаприл значительно и статистически достоверно снижал (на 74%) уровень экспрессии TGF β 1, на 28% уровень экспрессии TNF- α , а также снижает (на 52%) объем кортикального интерстиция в пораженной почке (Moridaira et al., 2003). Кроме того, эналаприл значительно и статистически достоверно снижал отложения эндотелина в пораженной почке.

Dalirani et al. (2011) установили, что витамин А способен предупреждать рубцевание почек после острого пиелонефрита. Участники группы исследования получали цефтриаксон и витамин А, а больные в контрольной группе получали только цефтриаксон. Цефтриаксон назначали в дозе 75 мг/кг в течение 10 дней внутривенно. Витамин А вводили по 25000 ЕД пациентам до 1 года и по 50000 ЕД детям старше 1 года в течение первых 3 дней приема внутримышечно. По данным авторов, если базовые DMSA сканирования были сопоставимы между двумя группами с точки зрения наличия рубцов в почках ($P=0,53$), то повторное DMSA сканирование выявило значительные изменения в прогрессировании рубцовыми поражениями почек в контрольной группе по сравнению с пациентами, получавшими витамин А и антибиотик ($P < 0,001$) (Dalirani et al., 2011).

На этом основании авторы сделали вывод о том, что витамин А может быть использован в сочетании с другими препаратами в лечении острого пиелонефрита у детей с целью предупреждения поражения почек и формирования фиброзных рубцов.

Очень интересные результаты были представлены недавно о роли стероидов в предупреждении рубцевания почек после острого пиелонефрита (Huang et al., 2011). Под наблюдением авторов находилось 18 больных с острым пиелонефритом, которые получали антибиотики и метилпреднизолон (по 1,6 мг/кг в сутки в течение 3 дней), также 65 детей, получавших антибиотики и плацебо каждые 6 часов в течение 3 дней. Все дети получали эмпирически парентерально антибиотики в течение 3 дней: цефалотин (по 100 мг/кг в сутки каждые 6 ч или гентамицин (по 5 мг/кг в сутки каждые 12 ч). Последующие DMSA сканирования, выполненные как минимум 6 месяцев после выписки из стационара, показали значительное уменьшение количества и степени рубцов у пациентов в группе, получавших метилпреднизолон по сравнению с теми, кто получал плацебо (Huang et al., 2011). Так, у 33,3% детей, получавших метилпреднизолон были выявлены рубцы в почках по сравнению с 63,9% в группе плацебо ($P < 0,05$). По мнению авторов, применение метилпреднизолон при остром пиелонефрите уменьшает рубцевание почек.

ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ. Предметом острых дискуссий до настоящего времени остается вопрос о принципах противорецидивной терапии и ее эффективности у детей, больных пиелонефритом. Единой точки зрения в клинической педиатрии по этой проблеме нет. Нередко высказываются противоположные мнения. При этом в предлагаемых рекомендациях длительность противорецидивной терапии колеблется от 1-2 нед до 4-5 лет (В.И. Наумова и соавт., 1979; В.П. Ситникова и соавт., 1981; А.Ф. Возианов и соавт., 2002; М.С. Игнатова, 2011; Fischer et al., 1967; Holland et al., 1082).

Ранее была показана возможность применения для противорецидивного лечения пиелонефрита препарата бисептол, который характеризуется широким антимикробным спектром (П.А.Калтыянис, 1985). Как известно, бисептол (котримоксазол) это сложный препарат, в состав которого входят синтетический химиотерапевтик триметоприм и сульфонамид сульфаметоксазол в пропорции 1:5. Препарат обладает бактерицидным эффектом, который проявляется благодаря синергизму действия обоих компонентов, отдельно действующих бактериостатически. Механизм действия бисептола связан с торможением бактериального синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза тимидина, пуринов и в окончательном результате нуклеиновых кислот. Следует отметить, что оба компонента препарата влияют на разные этапы этого синтеза. Сульфаметоксазол тормозит образование дигидрофолиевой кислоты, путем блокады, на основе антагонизма встроения парааминобензойной кислоты (ПАБК) в частицу фолиевой кислоты. Триметоприм тормозит редуктазу дигидрофолиевой кислоты, не позволяя осуществлять синтез тетрагидрофолиевой кислоты (Г.Я. Кивман и соавт., 1982). Такой двухэтапный механизм действия бисептола повышает его эффективность, противодействуя возникновению лекарственной устойчивости.

Бисептол характеризуется широким антимикробным спектром. Препарат активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий. Одновременно следует иметь в виду значительные колебания в степени чувствительности к бисептолу клинических штаммов аэробных грамотрицательных бактерий. За последние годы регистрируется рост числа штаммов, устойчивых к препарату, что непосредственно связано с его широким, часто бесконтрольным, применением в клинической практике более 30 лет. Бисептол активен в отношении грамположительных кокков

с наибольшей активностью в отношении стафилококков, а также в отношении ряда типичных внутриклеточных патогенов. Такой широкий антимикробный спектр бисептола может служить основой для его применения при пиелонефрите у детей.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности различных схем противорецидивной профилактики пиелонефрита у детей.

Под нашим наблюдением находилось 275 детей, больных пиелонефритом. У 66,9 % больных течение заболевания было хроническим, в том числе у 16% латентным, у 50,9% рецидивирующим. У 29,9% больных пиелонефрит верифицирован как вторичный. Большинство детей (75,6%) было в возрасте 4-12 лет. Длительность заболевания к началу обследования у 46,5% детей составляла 1- 3 года. Верификацию диагноза пиелонефрита проводили на основании данных клинического, лабораторно-биохимического, термографического, рентгенорадиологического и урологического исследования по общепринятым критериям (В.Г. Майданник, 2005).

Больные получали противорецидивную терапию, включавшую антибактериальные и антигистаминные препараты, а также фитотерапию. Антибактериальные препараты назначали с учетом чувствительности к ним микрофлоры мочи и ее pH. Для коррекции реакции мочи в период приема антибактериальных препаратов использовали соответствующую диету. Для подкисления мочи употребляли такие продукты, как белый хлеб, твердый сыр, печень, говядину, ветчину, крупы, лимонный сок. Для ошелачивания мочи рекомендовали употреблять в пищу следующие продукты: картофель (особенно запеченный или сваренный в «мундире»), свиное сало, свежие яблоки, капусту, арбузы, тыкву, морковь, молоко, минеральную воду (Боржоми, Славянская, Нафтуса).

В период между курсами антибактериальной терапии применяли фитотерапию, используя следующие сборы (по схеме чередования): сбор №1 - зверобой, лист брусники, крапива, кукурузные рыльца; сбор № 2 - лист толокнянки, почечный чай, плоды шиповника, спорыш; сбор № 3 - хвощ полевой, березовые почки, корень солодки, тысячелистник; сбор № 4 - плоды можжевельника, листья шалфея, цветы ромашки, трава золототысячника.

Динамическое наблюдение за больными включало клиническое, лабораторно-биохимическое и бактериологическое исследование. Интенсивность реакции ацетилирования оценивали по активности N-ацетилтрансферазы, инактивирующей изониазид после приема тест-дозы 10 мг на 1 кг массы тела. Концентрацию изониазида в суточной моче определяли на полярографе 1.P-7e (Чехия). Связывающую способность альбумина сыворотки крови определяли по методике С.И. Чегера (1975), а его конформационные изменения - по методике Г.В. Троицкого и соавт. (1986). Для определения модифицированной формы сывороточного альбумина электрофореграммы обрабатывали 10% трихлоруксусной кислотой и этанолом. Адгезивность эпителиальных клеток определяли по Schaeffer et al. (1983). Адгезивную способность эпителиальных клеток оценивали по коэффициенту адгезивности (процент эпителиальных клеток, имеющих на своей поверхности прикрепленные бактерии) и среднему показателю адгезии (среднее количество микробов, прикрепившихся к одной эпителиальной клетке, при условии подсчета не менее 25 клеток и не более 5 клеток в одном поле зрения микроскопа).

Первоначально для профилактики рецидивов пиелонефрита мы использовали прерывистое назначение антибактериальных препаратов (АБ) по схеме чередования на 7-10 дней каждого месяца в течение 6 месяцев (1-я группа). Оценка эффективности данной схемы показала (табл.23), что рецидивы заболевания, как правило, возникали в течение первых 3 месяцев после

выписки детей из стационара. В связи с этим в дальнейшем антибактериальные препараты назначали по схеме чередования на 7-10 дней каждого месяца, но в течение 3 месяцев после окончания основного курса лечения (2-я группа). Через 6 месяцев после выписки из больницы полная клинико-лабораторная ремиссия (ПКЛР) сохранялась у 44 (78,6%) детей 1-й группы и у 97 (82,8 %) детей 2-й группы, что свидетельствовало об отсутствии преимущества 6-месячного прерывистого назначения химиопрепаратов перед 3-месячным ($P > 0,05$). Спустя 1 год полная клинико-лабораторная ремиссия сохранялась у 36 (64,3 %) детей 1-й группы и у 86 (73,5 %) детей 2-й группы. Средняя частота рецидивов заболевания в этих группах на фоне противорецидивного лечения составляла соответственно 0,32 и 0,24 случаев в год на 1 больного.

В последнее время в литературе появились сообщения об эффективности лечения таких больных с помощью малых доз химиопрепаратов, в частности бисептола (триметоприма-сульфаметоксазола).

Мы применили бисептол как средство химиопрофилактики рецидивов пиелонефрита у 52 больных (у 30 с латентным, у 22 с рецидивирующим течением заболевания). Препарат назначали однократно на ночь в дозах, составляющих 1/4-1/2 суточной, непрерывно в течение 3 мес. Бисептол, как средство противорецидивной профилактики пиелонефрита, оказался эффективным у 27 (90%) больных с латентным течением заболевания и только у 13 (59,1%) больных с рецидивирующим течением (табл.23). При этом только у 2 больных с вторичным хроническим пиелонефритом сохранялась частичная клинико-лабораторная ремиссия в течение 1 года.

Таблица 23

Эффективность разных схем антибактериальной профилактики рецидивов и реинфицирования при пиелонефрите у детей

Метод антибактериальной профилактики	ПКЛР через 6 мес, %	ПКЛР через 12 мес, %	Количество рецидивов на 1 больного
АБ препараты по схеме чередования на 7-10 дней каждого мес, 6 мес (n=56)	78,6	64,3	0,32
АБ препараты по схеме чередования на 7-10 дней каждого мес, 3 мес (n=116)	82,8	73,5	0,24
Бисептол по 1/4 -1/2суточной дозы однократно на ночь, 3 мес (ТМП 2-4 +СМК 10-20 мг/кг/сут) (n=52)	94,2*	90,0*	0,11*

Примечание: Звездочкой (*) обозначены статистически достоверные различия ($P < 0,05$).

Чем же обусловлена терапевтическая эффективность малых доз бисептола и других препаратов при профилактике пиелонефрита у детей? Показано, что однократный прием некоторых химиопрепаратов в дозах, составляющие 1/4-1/2 суточной, создает достаточно высокие их концентрации в течение суток (П.А.Кальтянис, 1985). Согласно полученным нами данным, это может быть обусловлено, прежде всего низким уровнем метаболизма лекарственных средств, поскольку бисептол, как и другие сульфанламидные препараты, превращается в организме в неактивные метаболиты в реакции ацетилирования с помощью N-ацетилтрансферазы. Однако у большинства детей, больных пиелонефритом (78,8%) наблюдаются низкая активность N-ацетилтрансферазы и соответственно медленный тип реакции ацетилирования. Это особенно касается детей с хроническим течением заболевания, поскольку медленный тип реакции ацетилирования был выявлен у 85% из них.

Следовательно, низкая активность N-ацетилтрансферазы способствует более медленному метаболизму ряда химиопрепаратов, поддерживая их концентрации в организме на высоком уровне в течение длительного времени.

Другим важным фактором, влияющим на концентрацию антибактериальных препаратов, является их связывание с белками крови (Г.Я. Кивман и соавт., 1982; Л.И. Холодов, В.П. Яковлев, 1985). Среди белков плазмы эту функцию выполняет в основном сывороточный альбумин, обеспечивающий связывание и транспорт различных эндо- и экзогенных низкомолекулярных веществ, в том числе и лекарственных препаратов (С.И. Чегер, 1975). Связывающая способность альбумина оказывает значительное влияние на фармакокинетику, фармакодинамику и терапевтическую эффективность антибактериальных препаратов, применяемых для лечения заболевания (С.И. Чегер, 1975; Г.Я. Кивман и соавт., 1982; Л.И. Холодов, В.П. Яковлев, 1985). В связи с этим мы сочли необходимым изучить связывающую способность альбумина и его конформационные изменения у детей, больных пиелонефритом.

Определение относительного содержания альбумина в белковых фракциях сыворотки крови показало, что при пиелонефрите перераспределение различных фракций белка не приводит к изменению среднего уровня альбуминов как при остром, так и при хроническом течении заболевания. У больных хроническим пиелонефритом наблюдалась только тенденция к более высокому ($56,3 \pm 0,9\%$), чем при остром течении заболевания ($52,8 \pm 3,4\%$), содержанию альбумина ($P > 0,05$). Однако связывающая способность альбумина у больных пиелонефритом оказалась сниженной по сравнению с таковой у здоровых детей (рис.6; табл.24). Так, у детей, больных острым пиелонефритом, связывающая способность альбумина составляла $0,191 \pm 0,013$ ед. экстинкции (в контроле $0,27 \pm 0,012$ ед. экстинкции; $P < 0,05$), а при хроническом - $0,146 \pm 0,008$ ед. экстинкции ($P < 0,01$). У детей с хроническим пиелонефритом связывающая способность альбумина оказалась достоверно более низкой, чем при остром ($P < 0,01$). Связывающая способность альбумина у больных хроническим первичным и вторичным пиелонефритом не различается ($P > 0,05$). Снижение связывающей способности альбумина у детей с пиелонефритом может быть обусловлено конформационными изменениями, возникающими при синтезе альбумина.

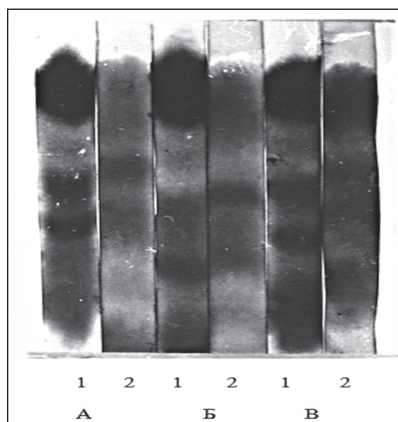


Рис. 6. Электрофореграммы сыворотки крови здоровых детей и больных острым и хроническим пиелонефритом до и после обработки трихлоруксусной кислотой и этанолом
Условные обозначения: А – здоровые дети; Б – больные острым пиелонефритом; В – больные хроническим пиелонефритом; 1 – без обработки; 2 – после обработки ТХУ кислотой и этанолом

Содержание модифицированного альбумина в сыворотке крови у больных пиелонефритом было увеличено в 5-8 раз ($14,5 \pm 2,8\%$, $P < 0,05$) по сравнению с этим показателем у здоровых детей ($2,5 \pm 0,35\%$). Особенно возрастало количество модифицированного альбумина у больных хроническим пиелонефритом с давностью заболевания более 3 лет ($21,3 \pm 2,4\%$; $P < 0,001$).

Связывающая способность альбумина и содержание его модифицированной формы в сыворотке крови детей, больных пиелонефритом ($X \pm m$)

Нозогическая форма	Связывающая способность альбумина, ед. экстинции	Конформационно-измененный альбумин, %
Острый пиелонефрит	0,19±0,013	11,41±1,4
Р	<0,05	<0,001
Хронический пиелонефрит	0,146±0,008	18,3±2,1
обструктивный	0,148±0,006	16,4±1,9
Р	<0,01	<0,001
необструктивный	0,143±0,01	19,6±2,2
Р	<0,01	<0,001
Здоровые дети	0,27±0,012	2,5±0,35

Представленные результаты свидетельствуют о значительном снижении связывающей способности альбумина при хроническом пиелонефрите, что обусловлено, вероятно, увеличением количества конформационно-измененного альбумина в сыворотке крови, синтез которого увеличивается в печени. Кроме того, при длительном хроническом течении пиелонефрита у детей в крови накапливаются продукты метаболизма, транспорт которых осуществляется путем связывания с альбуминами. Это в свою очередь уменьшает связывающую емкость сывороточного альбумина и приводит к увеличению синтеза модифицированного альбумина.

Таким образом, у детей, больных пиелонефритом, наблюдается снижение связывающей способности альбумина в результате возникающих конформационных изменений, что, по-видимому, сказывается на фармакокинетике антибактериальных препаратов, их связывании с альбумином, на концентрации и скорости выведения из организма. Вместе с тем полученные результаты не могут полностью объяснить эффективность малых доз бисептола (триметоприма-сульфаметоксазола) при его применении для противорецидивной профилактики, поскольку к препарату чувствительны только 27,3% штаммов уринокультур, выделенных у больных пиелонефритом. С учетом этого трудно представить, что терапевтическая эффективность препарата обусловлена его бактерицидным или бактериостатическим эффектом. По-видимому, существуют какие-то другие механизмы, позволяющие предотвратить рецидив или реинфицирование органов мочевой системы.

Согласно современным представлениям, инфицирование мочевого тракта и развитие пиелонефрита происходят обычно восходящим путем (М.С. Игнатова, 2011; Roberts, 1983). В этом процессе начальным этапом является адгезия микроорганизмов к эпителиальным клеткам органов мочевой системы (Schaeffer et al., 1979; Roberts, 1983). В связи с этим мы поставили задачу изучить адгезивность эпителиальных клеток здоровых детей и больных пиелонефритом и влияние различных антибактериальных препаратов на нее.

Адгезивную способность определяли на модели клеток буккального эпителия, адгезивность которых, как было показано, имеет очень сильную положительную корреляционную связь ($r=0,86$, $p<0,0001$) с адгезивной активностью эпителиальных клеток мочевых путей. Изучая влияние антибактериальных препаратов на адгезивность эпителиальных клеток, мы использовали их средние терапевтические концентрации. Результаты исследований представлены в табл. 25.

Как показали полученные данные, у больных пиелонефритом адгезивность эпителиальных клеток значительно выше, чем у здоровых детей. Адгезивная способность клеток буккального эпителия не различалась в группах больных с острым и хроническим течением заболевания, с наличием или отсутствием

обструктивных нарушений органов мочевой системы. Высокая адгезивность эпителия может предрасполагать к инфицированию мочевых путей и способствовать возникновению воспалительного процесса.

Кроме того, оказалось, что все изученные антибактериальные препараты угнетают адгезивные свойства эпителиальных клеток, но степень угнетения адгезивности под влиянием различных препаратов была неодинаковой. Наиболее значительно адгезивность снижалась под влиянием карбенициллина динатриевой соли, нитроксолина и бисептола (табл. 25). После инкубации эпителиальных клеток с бисептолом их адгезивность снижалась практически до нуля и только единичные клетки сохраняли эту способность.

Таблица 25

Адгезивность эпителиальных клеток у здоровых детей и больных пиелонефритом и влияние на нее различных антибактериальных препаратов (X m)

Условия определения адгезивности	Число детей	Коэффициент адгезивности, %	Средний показатель адгезии
У здоровых детей	8	4,5±0,3	6,7±0,7
У больных пиелонефритом	24	13,8±0,4	17,4±0,9
P		<0,01	<0,01
После инкубации с антибактериальным препаратом	16	6,9±0,1	9,6±0,8
P1		<0,05	<0,05
карбенициллином	17	6,9±0,1	9,6±0,8
P1		<0,05	<0,05
невиграмоном	16	10,2±0,3	14,5±0,9
P1		>0,05	>0,05
бисептолом	19	3,1±0,2	4,7±0,9
P1		<0,01	<0,01
нитроксолином	17	5,8±0,3	8,4±1,1
P1		<0,05	<0,05
грамурином	17	6,3±0,4	9,3±1,2
P1		<0,05	<0,05

Примечание: P - достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; P1 - по сравнению с больными пиелонефритом.

Таким образом, для противорецидивной профилактики пиелонефрита можно применять бисептол (триметоприм - сульфаметоксазол). Препарат назначают однократно на ночь в малых дозах (1/4-1/2 суточной) непрерывно в течение не менее 3 мес после выписки больного из стационара. Такой метод противорецидивной профилактики показан детям с медленным типом ацетилирования, при латентном течении пиелонефрита и отсутствии обструкции в органах мочевой системы. При этом достаточно высокая концентрация препарата, согласно нашим данным, обусловлена его медленным метаболизмом и низкой связывающей способностью альбумина у больных пиелонефритом, из-за увеличенного уровня конформационно-измененного сывороточного альбумина. Терапевтический эффект бисептола при противорецидивной профилактике объясняется угнетением адгезивных свойств эпителиальных клеток, что препятствует реинфицированию мочевых путей, а не бактерицидным или бактериостатическим действием препарата, к которому были нечувствительными 73,7% штаммов бактерий, выделенных из мочи больных. Больным с рецидивирующим течением хронического пиелонефрита противорецидивное лечение следует проводить прерывистым назначением (на 7-10 дней) химиопрепаратов в течение не более 3 мес. после выписки из стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возіанов О.Ф., Майданник В.Г. Сучасні аспекти класифікації пієлонефриту у дітей. Журн. АМН України. 2004; 10(4):687-699.
2. Возіанов О.Ф., Майданник В.Г., Багдасарова І.В. Сучасні підходи до класифікації пієлонефриту у дітей. Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі: Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України (7-10 грудня 2004 р., Київ).- К., 2004.- С.150-152.
3. Возіанов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста.- К.: Книга плюс, 2002:348.
4. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. Нефрология. 2010; 14(4):63-76.
5. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей. Рос.вестн.перинатол. и педиатрии.1999; (6):34-40.
6. Детская нефрология: Руководство для врачей/ Под ред. М.С. Игнатовой.-3 –е изд., перераб. и доп.- М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011: 696.
7. Кальтянис П.А. Концентрация антибактериальных препаратов в моче при противорецидивном лечении сниженными их дозами детей с пиелонефритом. Педиатрия. 1985; (10):42-44.
8. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии.- СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004.- 240 с.
9. Кивман Г.Я., Рудзит Э.Л., Яковлев В.П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов.- М.: Медицина, 1982: 254.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П.Диагностика и лечение пиелонефрита у детей (пособие для врачей). Нефрология и диализ 2003; 5; 2: 234-238.
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекции мочевой системы внебольничного происхождения.- М., 2002:21.
12. Майданник В.Г., Срибная В.Д. Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы у детей. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2013; 4(1): 112-119.
13. Майданник В.Г. Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы у детей с позиций доказательной медицины. Провизор. 2004; (8):14-17.
14. Майданник В.Г. Ефективність антибактеріальної терапії мікробно-запальних захворювань сечової системи у дітей за результатами систематичних оглядів та мета-аналізу. Український журнал нефрології та діалізу.-2008.- №1(17).-С.51-66.
15. Майданник В.Г. Оцінка ефективності протирецидивного лікування пієлонефриту у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005; (6):43-47.
16. Майданник В.Г. Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей.- К.: Знання України, 2002:156.
17. Майданник В.Г. Эффективность антибактериальной терапии пиелонефрита у детей по данным систематических обзоров и мета-анализа Вопр.практической педиатрии. 2009; 4(2):40-48.
18. Майданник В. Г. Клінічні рекомендації з антибактеріальної терапії пієлонефриту у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2003; (3):16–27.
19. Майданник В. Г., Бурлай В. Г., Кампи Ю. Ю. Критерии диагностики и антибактериальная терапия пиелонефрита у детей. Клиническая антибиотикотерапия. 2003; (3):25–32; 2003; (4): 19–21.
20. Малкоч А.В., Коваленко А.А. Пиелонефрит.- В кн.: Нефрология детского возраста/ Под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова.- М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005.-С.250-282.

21. Наумова В.И., Думнова Г.А., Киракосян Б.Е. Принципы антибактериальной терапии пиелонефрита и цистита у детей. Педиатрия. 1979; (2): 26-30.
22. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология.- СПб.: Питер, 2002:448.
23. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей (Пособие для врачей)/ Под ред. Л.С. Страчунского, Н.А. Коровиной.- М., 2002.- 22 с.
24. Ситникова В.П., Кунакова Н.Ф., Гридина Л.А., Кондратьева Т.Ф. К вопросу о лечении пиелонефрита у детей.Вопр. охр. мат. и детства. 1981; 26(10):32-35.
25. Троицкий Г.В., Борисенко С.Н., Касимова Г.А. Инвертированный метод обработки электрофореграммы для выявления модифицированных форм альбумина. Лаб. дело. 1986; (4): 229-231.
26. Холодов Л.И., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. -М.: Медицина, 1985: 464.
27. Череп С. И. Транспортная функция сывороточного альбумина.- Бухарест, 1975: 185.
28. American Academy of Pediatrics. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Pediatrics. 2011; 128(3):595-609.
29. Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A. et al. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. Scand J Infect Dis 2007;39:671–675.
30. Barza M. et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ 1996;312:338-344
31. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. Int J Antimicrob Agents. 2011;38 (Suppl):42-50.
32. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. Curr Opin Pediatr. 2012; 24(2):205-11.
33. Bloomfield P, Hodson E.M., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. Jan 25 2005;CD003772.
34. Brady P.W., Conway P.H., Goudie A. Length of intravenous antibiotic therapy and treatment failure in infants with urinary tract infections. Pediatrics 2010; 126:196–203.
35. Chen S.-M., Chang H.-M., Tung-Wei Hung T.-W. et al. Diagnostic performance of procalcitonin for hospitalised children with acute pyelonephritis presenting to the paediatric emergency department. Emerg Med J. 2012; May 29. doi:10.1136/emmermed-2011-200808
36. Copp H.L., Shapiro D.J., Hersh A.L. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998–2007. Pediatrics 2011; 127:1027–1033.
37. Dalirani R, Zoshk M.Y., Sharifian M. et al. Role of Vitamin A in Preventing Renal Scarring After Acute Pyelonephritis. Iranian J Kidney Dis. 2011; 5(5):320-323.
38. Fischer R, Richter H.P., Berning H. Erfahrungen bei der Langzeirbehandlung der chronischen Pyelonephritis. Dtsch. med. Wschr. – 1967; 92(45):2065-2070.
39. Gokce I, Alpaya H., Biyikli N., Ozdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. Pediatr Nephrol 2006;21:1327–1328.
40. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52(5):e103-e120.
41. Hansson S., Jodal U., Lincoln K., Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II—effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. BMJ 1989b;298:856–859.
42. Hansson S., Jodal U., Noren L., Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. Pediatrics 1989a;84:964–968.

43. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* Oct 17 2007;CD003772.
44. Holland N.H., Karee M., Duff D., MoRoberts J.W. Antimicrobial prophylaxis in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4(2): 467-474.
45. Huang Y.Y. et al. Adjunctive oral methylprednisolone in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scarring. *Pediatrics* 2011;128, e496–e504.
46. Javor J., Bucova M., Cervenova O. et al. Genetic variations of interleukin-8, CXCR1 and CXCR2 genes and risk of acute pyelonephritis in children. *Int J Immunogenet.* 2012; 00: 1–8.
47. Jones K.V., Jay Baneree J., Boddy S.-A. et al. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. *Clinical Guideline.*- London, 2007:148
48. Kanellopoulos T.A., Salakos C., Spiliopoulou I. et al. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:1131–1137.
49. Klahr S., Morrisey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am.J.Physiol.Renal Physiol.* 2002; 283:861-875.
50. Ladhani S., Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003; 88:444–445.
51. Leroy S., Gervais A. Procalcitonin: A KeyMarker in Children with Urinary Tract Infection. *Adv Urol.* 2011; 7 pages.
52. Leroy S., Fernandez-Lopez A., Nikfar R. et al. Association of Procalcitonin With Acute Pyelonephritis and Renal Scars in Pediatric UTI. *Pediatrics* 2013;131(5):870-879.
53. Lundstedt A.C., Leijonhufvud I., Ragnarsdottir B. et al. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2007; 195(8):1227-1234.
54. Magin E.C., Garcia-Garcia J.J., Sert S.Z. et al. Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:83–86.
55. Marcus N., Ashkenazi S., Yaari A. et al. Non-Escherichia coli versus Escherichia coli community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:581–585.
56. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981;67:392-400.
57. Moffatt M., Embree J., Grimm P., Law B. Shortcourse antibiotic therapy for urinary tract infections in children: a methodological review of the literature//*Am. J. Dis. Child.*- 1988.-Vol.142, N1.-P5761.
58. Montini G., Tullus K., Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med* 2011;365:239-250.
59. Moridaira K. et al. ACE inhibition increases expression of the ETB receptor in kidneys of mice with unilateral obstruction. *Am.J.Physiol.* 2003; 284:209-217.
60. Peco-Antić A., Paripović D., Buljugić S. et al. Antibiotic Resistance of Uropathogens in Newborns and Young Children with Acute Pyelonephritis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(3-4):179-183.
61. Prelog M., Schiefelcker D., Fille M. et al. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical monotherapy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:597–602.
62. Prere M.F., Licznar P., Decramer S., Fayet O. E. coli from urinary tract infections and acute pyelonephritis of children: 1% of strains are resistant to a subset of third generation cephalosporins. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:497–500.
63. Roberts L.A. Pathogenesis of pyelonephritis. *J. Urol.* 1983; 129(6):1102-1106.
64. Saadeh S.A., Mattoo T.K. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:1967–1976.
65. Santoro J.D., Carroll V.G., Steele R.W. Diagnosis and management of urinary tract infections in neonates and young infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2013; 52(2):111-114.

66. Sastre J.B, Aparicio A.R, Cotallo G.D. et al. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1735–1741.
67. Schaeffer A.J, Amundsen S.K, Schmidt L.N. Adherence of E. coli to human urinary tract epithelial cells. *Infect. immun.* 1979; 24(3):753-759.
68. Schaeffer A.J, Jones JoM, Duncan J.L. et al. Adhesion of uropathogenic E.coli to epithelial cells women with recurrent urinary tract infection. *Infection.* 1983; 10(3):186-191.
69. Sheu J.-N., Chang H.-M., Shan-Ming Chen S.-M. et al. The Role of Procalcitonin for Acute Pyelonephritis and Subsequent Renal Scarring in Infants and Young Children. *J Urol.* 2011; 186:2002-2008.
70. Schlappy P, Paunier L, Giendet A. Prophylaxie des infections urinaires récidivantes de l'enfant. Emploi à long terme d'une faible dose de Triméthoprim-Sulfaméthoxazole. *Hel. paediatr. Acta.* 1981; 36(3):241-248.
71. Schmitt C.P. Keimpektrum und Resistenzlage bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007;155:228–233.
72. Sedberry-Ross S., Pohl H.G. Urinary Tract Infections in Children. *Current Urology Reports.* 2008; 9:165–171.
73. Shaikh N, Ewing A.L, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2010;126(6):1084-1091.
74. Shaikh N, Morone N.E, Bost J.E, Farrell M.H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:302–308.
75. Warren J.W, Abrutyn E, Hebel J.R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-758.
76. Williams G, Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* Mar 16 2011;CD001534.
77. Williams G.J, Wei L, Lee A, Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 19 2006;3:CD001534.
78. Zorc J.J, Levine D.A, Platt S.L. et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005;116:644–648.