

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ**Г.Ф. Хасанова**

Ташкентская медицинская академия

БОЛАЛАРДАГИ СИЙДИК ЙЎЛЛАРИ ИНФЕКЦИЯСИНИ ДАВОЛАШ ХУСУСИЯТЛАРИ**Г.Ф. Хасанова**

Тошкент тиббиёт академияси

FEATURES OF TREATMENT OF INFECTIONS OF URINARY TRACT AT CHILDREN**G.F. Khasanova**

Tashkent medical academy

Основной принцип доказательной медицины требует, чтобы при любом инфекционном заболевании топическая диагностика была на первом месте. Однако, в связи с тем, что для ряда заболеваний характерны разнообразные клинические проявления, множество форм течения (в том числе легкие или abortивные), не всегда возможно идентифицировать зону поражения. К тому же при многих инфекционных заболеваниях в процесс довольно часто вовлекаются другие органы и системы. Этим объясняется тот факт, что приходится ставить более обобщающие диагнозы. Например, диагноз «инфекция мочевыводящих путей» было бы правильнее рассматривать как временный, который в ходе проведения диагностических мероприятий трансформируется в конкретную нозологическую форму. Но тем не менее диагноз «инфекция мочевых путей» был включен в «Международную классификацию болезней» (МКБ-10, Женева, 1995 г.) в качестве самостоятельной нозологической формы. У детей данное заболевание встречается довольно часто и занимает второе место после инфекций дыхательных путей. Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) встречается чаще у девочек, чем у мальчиков. Частота заболеваемости увеличивается с возрастом и у тех и у других, но у мальчиков отмечается один ранний пик заболеваемости — в периоде новорожденности, а у девочек два пика: в возрасте от 3 до 6 лет и в начале половой жизни.

Для детей характерно увеличение длительности заболевания вследствие более частой хронизации микробно-воспалительного процесса. Еще одним неблагоприятным моментом является преобладание осложненной инфекции мочевых путей, обусловленной врожденными изменениями строения мочевыводящих путей и, следовательно, нарушением уродинамики. Эти варианты патологии служат предпосылками для возникновения и прогрессирования таких осложнений, как нефрогенная гипертензия, хроническая почечная недостаточность (ХПН) и других. В 43% случаев причиной ХПН являются обструктивные уропатии.

Выделяют следующие разновидности ИМП:

- инфекции верхних мочевых путей (острый и хронический пиелонефрит) и инфекции нижних мочевых путей (уретрит, цистит). Так как при инфекции верхних мочевых путей в процесс вовлекается почечная паренхима, возможно развитие нефросклероза;
- в зависимости от причин развития — неосложненную и осложненную форму ИМП. Осложненная форма ИМП у детей развивается, как правило, при врожденных пороках развития органов мочеполовой системы (МПС);
- по уровню поражения мочевого тракта ИМП - пиелонефриты, циститы, уретриты;
- в зависимости от проявления клинической симптоматики — бессимптомные и симптоматические ИМП;
- по характеру клинического течения — спорадические и рецидивирующие ИМП;
- в зависимости от вида возбудителя — ИМП бактериальной, вирусной, микотической, невыясненной этиологии.

Очень важно установить характер ИМП не только для того, чтобы понять, на каком уровне идет воспаление, определить прогноз и исход болезни, но и для того, чтобы решить,

можно ли ограничиться амбулаторным лечением и назначением пероральных препаратов, или показано стационарное лечение и парентеральное применение антибиотиков.

На первом этапе основной диагностики ИМП являются данные анализов мочи. Лейкоцитурия не всегда свидетельствует об ИМП. Иногда встречаются диагностические ошибки, обусловленные отсутствием лабораторного подтверждения, т.е. определением возбудителя при посеве мочи или ошибочной трактовкой неправильно собранных анализов.

Существует три способа сбора анализа мочи:

- мочу для анализа собирают в чистый мешок либо берут среднюю («чистую») порцию струи мочи;
- забор мочи для анализа осуществляют путем катетеризации уретры;
- забор мочи для анализа осуществляют посредством надлобковой аспирации.

При использовании двух последних способов риск загрязнения мочи (ложноположительные результаты) минимален, хотя эти способы являются инвазивными. Если явные клинические признаки ИМП отсутствуют, то положительные посевы необходимо подтвердить результатами анализов, взятых путем катетеризации уретры или надлобковой катетеризации. При взятии мочи в мешок диагностическая точность положительных посевов составляет у грудных детей 7,5%, в то время как при взятии на анализ средней порции струи мочи точность этого показателя зависит от возраста: 42% — у детей до 1,5 лет и 71% — у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет. Взятую на анализ мочу необходимо либо немедленно исследовать и взять на посев, либо поместить в морозильную камеру для предотвращения бактериального роста. Содержание более чем 105 колониеобразующих единиц на миллилитр принято считать пороговым критерием диагностики. При положительных результатах посева диагностическая точность данного метода составляет 80% (однократный посев) и 96% (повторный высеv). Хотя посев мочи является более точным методом, он не может обеспечить срочность диагностики. В связи с этим лечение изначально основывается на данных обычных анализов, но тем не менее посев мочи необходимо сделать как можно быстрее. Подобная тактика сводит к минимуму ошибки диагностики, связанные с бактериальным размножением и разрушением клеточных элементов.

Условно-патогенные бактерии микрофлоры кишечника семейства *Enterobacteriaceae* играют ведущую роль в инфицировании мочевых путей. В 80—90% случаев внебольничной неосложненной ИМП встречается кишечная палочка. Так, у пациентов с острым пиелонефритом в 80% случаев выделяют штаммы *E.coli* O — 8, 12, 6, 2, 75, 4, 1; K — 1, 2, 3, 5, 12, 13. Монофлора характерна для острого и первичного хронического пиелонефрита. В 10—20% случаев заболевание вызывается синегнойной палочкой, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococci*, *Staph. aureus*, *Staph. saprophiticus*, грибами, вирусами, а также ассоциацией из двух и более возбудителей с проявлением полирезистентности к антибиотикам. Такой спектр возбудителей в основном характерен для осложненной ИМП и ее рецидивов, а также для внутрибольничной инфекции, особенно у детей, перенесших инструментальные исследования, манипуляции или оперативные вмешательства на органах мочевой системы.

Результаты последних исследований, показали, что у данной группы больных в 49% случаев при инфекции мочевой системы выделяются *Escherichia coli*, в 10,6% — *Proteus* spp., в 10,6% — *Klebsiella* spp., в 10,6% — *Enterobacter* spp., в 4,3% — *Morganella morganii*, в 6,4% — *Enterococcus faecalis*. В 8,5% случаев были выделены другие микроорганизмы, встречавшиеся с частотой менее 1%: *S. epidermidis* (0,8%), *S. pneumoniae* — 0,6%, *Acinetobacter* spp. — 0,6%, *Citrobacter* spp. — 0,3%, *S. pyogenes* — 0,3%, *Serratia* spp. — 0,3%.

У стационарных больных бактериальный спектр возбудителей инфекций мочевой системы отличается от такового у острых амбулаторных больных, что обусловлено длительностью инфекционного процесса, частой госпитализацией в стационары и локальными особенностями циркулирующей в этих стационарах микрофлоры. Результаты проведенных нами исследований показывают, что у данной группы больных значительно (до 26,4%) снижается этиологическая значимость кишечной палочки за счет увеличения и/или присоеди-

нения таких проблемных возбудителей, как *Pseudomonas aeruginosa* (22,9%), *Enterococcus faecium* (2,2%), коагулазонегативные стафилококки (2,6%), неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter* spp. — 4,4%, *Stenotrophomonas maltophilia* — 1,2%) и др. (рис.1). Чувствительность этих возбудителей к антибактериальным препаратам часто непредсказуема, так как зависит от таких факторов, как особенности циркулирующих в данном стационаре внутрибольничных штаммов микроорганизмов; замена собственной микрофлоры внутрибольничными штаммами; инфицирование мочевыводящей системы в результате диагностических и лечебных манипуляций.

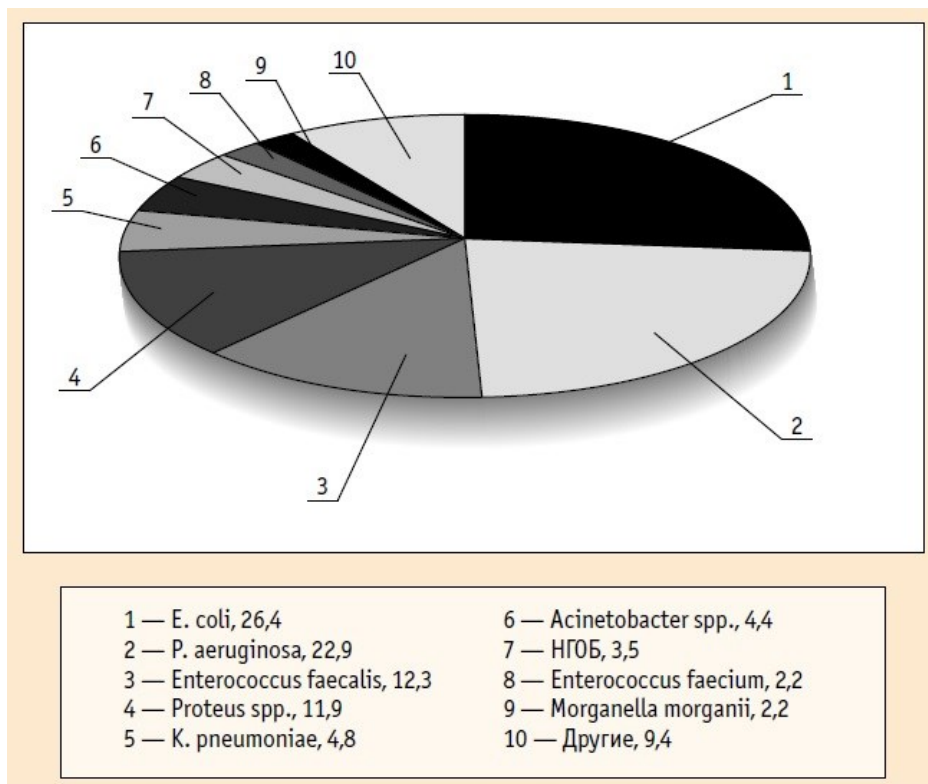


Рис.1. Микробный спектр возбудителей ИМВП у стационарных больных (%)

Лечение ИМП преследует две основные цели: быстрый и эффективный ответ на терапию и профилактика рецидивов у каждого отдельного пациента, а также предотвращение формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или как минимум предотвращение ее дальнейшего роста. Выбор антибактериального препарата обусловлен следующими факторами:

- высокой чувствительностью возбудителя к препарату;
- способностью антибиотика проникать в пораженные органы и создавать там терапевтические эффективные концентрации;
- наименьшей токсичностью препарата по сравнению с другими, обладающими той же антимикробной активностью и создающими такие же терапевтические концентрации;
- отсутствие противопоказаний назначения конкретного препарата конкретному пациенту.

При лечении амбулаторных больных руководствуются принципом эмпирического назначения антибактериальных препаратов. Этот принцип учитывает данные мониторинговых исследований основных уропатогенов и их антибиотикочувствительности, которые периодически проводятся в каждом конкретном регионе. Препаратами выбора являются ингибиторзащищенные бета-лактамы, аминопенициллины и оральные цефалоспорины II и в ряде случаев III поколения.

В связи с тем, что медицинские учреждения существенно различаются по уровню резистентности микроорганизмов, в стационаре гораздо сложнее прогнозировать эффективность антибактериальной терапии ИМП. Антибактериальная терапия ИМП у больных в стационаре должна основываться на данных микробиологической диагностики возбудителя инфекции у каждого конкретного больного и его чувствительности к антибактериальным препаратам, а также на данных непосредственного периодического мониторинга лечебного учреждения, т.е. быть целенаправленной (этиотропной). Следует отметить, что мониторинг дает полную информацию об этиологии госпитальных инфекций и антибиотикочувствительности бактериальной флоры в данном стационаре, что позволяет разрабатывать эмпирическую терапию конкретно для данного лечебного учреждения. Механический перенос рекомендаций, разработанных в другом лечебном учреждении, может не принести желаемого результата или нанести вред.

При лечении ИМП в стационарных условиях в основном применяют ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III и IV поколения, аминогликозиды и карбапенемы. Широкий спектр антимикробной активности, низкая токсичность, хорошая сочетаемость цефалоспоринов III поколения с другими антибактериальными средствами позволило занять этим антибиотикам ведущее место в стационарном лечении ИМП. Но их широкое использование привело к увеличению резистентности в результате продукции бактериями бета-лактамаз.

При выборе антимикробных препаратов для лечения ИМП также необходимо учитывать локализацию инфекции.

Препаратами выбора при инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей (цистита) у детей, с учетом особенностей антибиотикорезистентности основных уропатогенов, а также фармакокинетики и безопасности, являются ингибиторзащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) и пероральные цефалоспорины II—III поколений (цефуроксим аксетил, цефаклор, цефтибутен, цефиксим). Альтернативой являются нитрофурантоин, ко-тримоксазол 1 и фосфомицина трометамол (табл. 1).

Таблица 1.

Пероральные антибактериальные препараты для лечения инфекции нижних мочевых путей

Группа	Международное название
Аминопенициллины	Амоксициллин, ампициллин
Ингибиторзащищенные аминопенициллины	Амоксициллин/клавуланат, Амоксициллин/сульбактам, Ампициллин/сульбактам
Цефалоспорины II поколения	Цефуроксим аксетил
Цефалоспорины III поколения	Цефаклор, цефиксим
Сульфаниламиды	Триметоприм/сульфаметоксазол
Производные нитрофуранов	Нитрофурантоин
Производное фосфоновой кислоты	Фосфомицин трометамол

Препаратами выбора при инфекциях верхних отделов мочевых путей (пиелонефрите) являются ингибиторзащищенные пенициллины и парентеральные цефалоспорины II—IV поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим, цефоперазон, цефепим), к препаратам второго ряда — ко-тримоксазол 1, ампициллин 2 в комбинации с аминогликозидом (гентамицином, нетилмицином, амикацином), карбапенемы (меропенем) (табл. 2).

Таблица 2.

Парентеральные антибиотики для лечения инфекции верхних мочевых путей

Группы	Международное название
Цефалоспорины II поколения	Цефутоксим
Цефалоспорины III поколения	Цефотаксим, цефтриаксон, Цефоперазон, цефоперазон+ сульбактам, цефиксим
Цефалоспорины IV поколения	Цефипим
Аминогликозиды	Нетромицин, амикацин
Карбапенемы	Меропенем

Необходимо особо отметить группу цефалоспоринов, относящихся к β -лактамам. Из всех антимикробных препаратов их назначают наиболее часто благодаря высокой эффективности и низкой токсичности. Структурным сходством цефалоспоринов с пенициллинами обусловлены одинаковый механизм антимикробного действия и случаи возникновения перекрестной аллергии у некоторых пациентов. Значительным преимуществом цефалоспоринов является наличие пероральных форм: цефутоксима аксетила (зинната), цефаклора (цефаклора), цефиксима (панцефа, супракс).

Процесс лечения антибиотиками длителен и зависит от локализации процесса и пути введения препарата. Признаками поражения почечной паренхимы (пиелонефрита) являются высокая температура, болевой синдром, наличие лейкоцитоза, аномалия развития мочевых путей. В этом случае, чтобы свести к минимуму риск поражения почки, необходимо парентеральное введение антибиотиков. Детям раннего возраста (менее 3—6 месяцев) или при выявлении необычных патогенных микроорганизмов также показано парентеральное введение препаратов. Как правило, назначается ступенчатая терапия — в течение 3—5 дней антибиотик вводят парентерально, а затем, при улучшении состояния ребенка, переходят на пероральный прием. При нетяжелых формах ИМП предпочтительнее назначать антибиотики перорально. Длительность лечения при остром цистите составляет 7 дней. В результате проведенных исследований было показано, что увеличение продолжительности курса лечения не оказывает существенного влияния на эффективность, но повышает риск развития нежелательных реакций. У детей, в отличие от взрослых, при лечении цистита не применяют короткие (3-дневные) курсы. Исключение составляет фосфомицина трометамол, который назначают однократно.

При поражении паренхимы почек добиться эрадикации возбудителя гораздо сложнее, чем при поверхностном поражении слизистой оболочки. В связи с этим, при первичном пиелонефрите курс лечения антибиотиками составляет не менее 14 дней, а при вторичном — длительность курса лечения зависит от характера уродинамических расстройств и клинико-лабораторных показателей.

В связи с тем, что у некоторых больных ИМП принимает непрерывно-рецидивирующее течение, помимо проведения курсов лечения антибиотиками используют так называемую антибактериальную профилактику — продолжительный прием низких доз нитрофурантоина, ко-тримоксазола, цефаклора. Ее применение оправдано при возникновении частых рецидивов — более 2 обострений в течение 6 месяцев. Предварительно проводят бактериологическое исследование мочи и определяют чувствительность микрофлоры к антибиотикам.

В последнее время увеличилось число публикаций, посвященных применению фитотерапии для лечения ИМП, в частности таких препаратов, как уроваксом и панавир. Их це-

лесообразно назначать при среднетяжелых и тяжелых формах ИМП или при непрерывно-рецидивирующем течении. Уроваксом активирует способность макрофагов уничтожать бактерии в дозозависимом режиме и обеспечивает защиту против инфекций, вызываемых *E. coli* и *Pseudomonas spp.* Курс лечения составляет 3 месяца. Панавир, наряду с противовирусным действием, обладает иммуномодулирующим действием, повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям и способствует индукции интерферона, оказывая положительное влияние при лечении инфекции мочевыводящих путей, в том числе и вирусного происхождения.

В случае неэффективности антибактериальной терапии больным с часто рецидивирующими эпизодами ИМП необходимо назначить обследования на предмет наличия хламидиоза, трихомониаза, уреаплазмоза, генитального герпеса, вируса папилломы человека. В 40% случаев встречается уреаплазмоз, а у 16% детей старшей возрастной группы — генитальный герпес. Считается доказанным, что Herpes simplex II типа влияет на повышение чувствительности уротелия к неспецифической уропатогенной флоре и способствует развитию суперинфекции при сочетании с *Chlamydia trachomatis in vitro*. В результате обследования больных хроническим уретритом установлено, что вирус папилломы человека и вирус простого герпеса стимулируют выработку цитокинов, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию других инфекционных агентов. Таким образом, сопутствующая хламидийная инфекция персистирует в организме в виде L-форм, которые не дают роста при культуральном исследовании.

Исследования по применению панавира (противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием) показали, что нормализация иммунного статуса происходит в течение одного месяца. Препарат вводится медленно внутривенно струйно по 5,0 мл 0,04 мг/мл раствора. Интервал между первыми тремя инъекциями составляет 48 часов, между последующими двумя — 48—72 часа. Также существует ректальная форма, которой можно полностью заменить парентеральное введение в том случае, если внутривенные инъекции невозможны или нежелательны. При ректальном введении панавир назначают по 200 мкг на ночь в течение 10 дней.

Основные трудности и недостатки в проведении антибактериальной терапии связаны с увеличением резистентности микробных возбудителей. Постоянная коррекция стратегии проводимой антибиотикотерапии, например ротация (циклическое использование) антибиотиков, является одним из способов ее предупреждения. Также следует избегать избыточного применения антибиотиков одной группы, так как это приводит к селекции штаммов со сходными механизмами резистентности, особенно в условиях стационара, и использовать для ротации антибиотиков альтернативные препараты. К сожалению, следует отметить, что при лечении ИМП у детей антибиотики правильно назначаются лишь в 29,2% случаев, несмотря на то что существует большое количество практических рекомендаций по рациональной антибиотикотерапии. В 37,8% случаев назначаются препараты с неизученной или недоказанной эффективностью и безопасностью (нитроксилин, фуразолидон, метронидазол, тетрациклин, макролиды) и в 30,1% случаев — препараты, к которым сохраняется высокий уровень резистентности основных возбудителей мочевого инфекционного процесса (ко-тримоксазол, ампициллин, амоксициллин).

Использованная литература:

1. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002; №4 (4). С.337—46.
2. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита.

- та у взрослых. Инфекции и антимикроб. тер. 1999; №1(2). С.57—8.
3. Майданник В. Г. Клінічні рекомендації з антибактеріальної терапії пієлонефриту у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2003. № 3. С.16—27.
 4. Майданник В.Г., Бурлай В.Г., Кампи Ю.Ю. Критерии диагностики и антибактериальная терапия пиелонефрита у детей. // Клиническая антибиотикотерапия. 2003. №3. С. 25—32; 2003. № 4. С. 19—21.
 5. Набер К.Г., Бергман Б., Бишоп М.К. и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002; №4(4). С.347—63.
 6. Пак Л.Г., Лурье Л.А.. Уро-Ваксом в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) // Русский медицинский журнал, т. 12, №8, 2004; С.541 — 547.
 7. Переверзев А.С., Россихин В.В., Адаменко А.Н. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике. Здоровье мужчины, 2002. №3. С.1—3.
 8. Сергеева Т.В., Комарова О.В. Инфекция мочевыводящих путей у детей. // Вопр. современ. педиатрии. 2002. №1. С.49—53.
 9. Страчунский Л.С. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных // Материалы международного симпозиума, М., 1999; С.29—32.
 10. Berg U. B., Johansson S. B. Age as a main determinant of renal function damage in urinary tract infection // Arch. Dis. Child.1983. №58. P.963—9.
 11. Bergman D.A., Baltz R.D., Cooley J.R. et al. The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children // Pediatrics 1999; 103(4). P.843—52.
 12. Chiarini F., Pisani S., Gallinelli C., Papi E., Seganti L., Degener A.M., Pierangeli A., Gentile V., Brunori S., Di Silverio F. Simultaneous detection of HPV and other sexually transmitted agents in chronic urethritis // Minerva Urol. Nefrol. 1998 Dec; №50(4). P.225—31.
 13. Deshpande P. V., Verrier Jones K. An audit of RCP guidelines on DMSA scanning after urinary tract infection // Arch. Dis. Child.2001; 84: 324—7.
 14. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eds. J.C.Hardman, L.E.Limbird., 10th ed, New York, London, Madrid, 2001.
 15. Kuang-Yen Lin, Nan-Tsing Chiu, Mei-Ju Chen et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection // Pediatr. Nephrol. 2003; 18 (4). P.362.
 16. Smellie J.M., Ransley P.G., Normand I.C.S. et al. Development of new renal scars; a collaborative study // Brit. Med. J.1985; 290. P.1957—60.
 17. Superti F., Longhi C., Di Biase A.M., Tinari A., Marchetti M., Pisani S., Gallinelli C., Chiarni F., Seganti L. Herpes simplex virus type 2 modulates the susceptibility of human bladder cells to uropathogenic bacteria // Med. Microbiol. Immunol. (Berl). 2001 Sep; 1894. P.201—9.
 18. Larcombe J. Urinary tract infection in children // Brit. Med. J. 1999; 319. P.1173—179.
 19. Sackett D.L., Rosenberg W.M. C., Gray J.A.M. et al. Evidence based medicine: what is it and what isn't // BMJ. 1996. Vol.312. P. 71—2.