

А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Инфекция мочевыводящих путей у детей

Контактная информация:

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49, e-mail: tsygin@nczd.ru

Статья поступила: 10.08.2010 г., принята к печати: 08.11.2010 г.

Несмотря на многочисленные исследования, подходы к инфекции мочевых путей в детском возрасте остаются противоречивыми. Появление новых клинических, микробиологических данных, прогресс диагностических методов дают основания для периодической переоценки существующих принципов. В лекции дан обзор современных положений по данной проблеме.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

Согласно существующему определению, инфекция мочевыводящих путей (ИМП) — это рост микроорганизмов в мочевыводящих путях или почках, способный привести к воспалительному процессу той или иной локализации с соответствующими клиническими проявлениями.

В качестве клинических форм ИМП рассматриваются [1]:

- острый пиелонефрит;
- цистит;
- уретрит;
- уросепсис;
- асимптоматическая бактериурия.

К редчайшим формам ИМП можно отнести карбункул почки и апостематозный нефрит. Относительно условно с педиатрической практикой можно ассоциировать простатит.

В соответствии с локализацией процесса, **пиелонефрит** характеризуется микробно-воспалительным поражением почечной паренхимы и чашечно-лоханочной системы. Характерна наиболее яркая симптоматика, как правило с фебрильной лихорадкой, ухудшением общего самочувствия. У грудных детей возможна дегидратация с нарушением перфузии почек и азотемией.

Пиелонефрит может носить рецидивирующий характер, поэтому необходим целенаправленный поиск предрасполагающих факторов. Неоспоримое ранее положение, что пиелонефрит может принимать хроническое течение, многими исследователями в настоящее время подвергается сомнению на основании того, что для хронического процесса основным критерием служит персистенция микробного присутствия. В условиях же

современной высокоэффективной антимикробной терапии эрадикация бактерий из мочевой системы достигается достаточно быстро, и повторные эпизоды активности связаны с реинфицированием, а не с активацией персистирующей инфекции. Возникающее при этом пиелонефритическое сморщивание почек — результат повторных атак пиелонефрита и процессов, ассоциированных с сопутствующим пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), который может вызывать не только транспорт ретроградных бактерий в почку, но и тканевое повреждение за счет заброса стерильной мочи через почечные сосочки в паренхиму.

Цистит у детей, независимо от возраста (кроме первого года жизни), встречается чаще пиелонефрита, особенно у пациентов мужского пола. Как правило, характерная картина дизурии с максимальной выраженностью в конце акта мочеиспускания служит достаточным диагностическим признаком.

Уретрит в детском возрасте встречается нечасто и его диагностика основывается на изменениях со стороны дистальной части уретры.

Уросепсис — всегда острый процесс, характеризующийся развитием бактериемии с входными воротами в мочевыводящих путях и обнаружением типичного для ИМП микроорганизма. Наиболее характерно его развитие у новорожденных и грудных детей с аномалиями развития мочевыводящей системы.

Асимптоматическая бактериурия — присутствие в моче микроорганизмов в патологическом титре (10^5 КОЕ в мл мочи, выделенной при самостоятельном мочеиспус-

A.N. Tsygin

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Urinary tract infections in children

Despite years of investigations an approach to urinary tract infections in children remains controversial. A new data from clinical, microbiology studies together with a progress in diagnostic methods has brought a basis for a reevaluation of main principles. The lecture contains a review of up to date information upon that issue.

Key words: urinary tract infections, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment.

нии) без клинических симптомов воспаления и без лейкоцитурии. Антибактериальной терапии не требуется, за исключением выявления асимптоматической бактериурии у реципиентов почечного трансплантата или при высевах бактерий, расщепляющих мочевины у пациентов с риском нефролитиаза.

Этиологические факторы. Возбудителями ИМП являются преимущественно бактерии, колонизирующие желудочно-кишечный тракт (табл.). Основным является *Escherichia coli*, вирулентность которой обусловлена наличием на клеточной мембране характерных фимбрий, способствующих адгезии к эпителиальной поверхности мочевыводящих путей. Помимо этого, бактерии способны образовывать так называемую биопленку (biofilm), покрывающую их колонии и препятствующую действию антибиотиков. Ряд факторов, например белок Тамм-Хорсфалла, присутствующий в моче, могут разрушать эту биопленку.

Исследования спектра возбудителей ИМП выявляют определенные региональные особенности, которые следует учитывать при выборе терапевтической тактики и проводить периодический микробиологический мониторинг. В последнее время при амбулаторной и госпитальной ИМП наметилась тенденция к росту частоты высева бактерий, ранее относившихся к нозокомиальной группе и отличающихся антибиотикорезистентностью.

Практическое значение имеет степень бактериурии (количество колоний-образующих единиц (КОЕ) в миллилитре мочи), зависящая от метода сбора мочи для бактериологического исследования. При естественном мочеиспускании патологическим титром считается присутствие 10^5 КОЕ/мл, при сборе мочи способом катетеризации — 1000 КОЕ/мл, при получении мочи методом надлобковой пункции патологической считается любая бактериурия. Очень важно получить мочу для бактериологического исследования до назначения антибиотика, поскольку уже через два часа шансы обнаружить бактериурию существенно уменьшаются.

Наряду с ИМП бактериального происхождения известен факт энтеровирусной этиологии циститов. Особо тяжело может протекать кандидозная инфекция у детей раннего возраста на фоне продолжительных курсов антибиотиков. Возможно формирование грибковых конгломератов в лоханках («fungus ball»), что требует чрескожной нефростомии с ирригацией раствором амфотерицина В и системного применения флуконазола.

Патогенез. Микробная инвазия происходит преимущественно восходящим путем с проникновением микроорганизмов через уретру. Наличие пузырно-мочеточникового

рефлюкса (ПМР) является фактором риска дальнейшего восходящего продвижения бактерий с инвазией ими почечной паренхимы и лоханок. Нормальное строение мочевыводящего тракта и адекватный ток мочи обеспечивают «вымывание» проникших бактерий, формируя важный защитный механизм, нарушение которого при рефлюксе и/или дисфункции мочеиспускания создает существенный фактор риска развития ИМП.

Другим фактором риска является дисфункция кишечника с нерегулярным его опорожнением, способствующим транслокации кишечной флоры в мочевыводящие пути.

Микробное воспаление в почках приводит к классическому воспалительному процессу, проходящему стадии экссудации, альтерации и репарации, который заканчивается формированием интерстициального фиброза в очаге поражения (так называемый пиелонефритический рубец). В момент активности воспалительного процесса в почках (острого пиелонефрита) характерны лихорадка, недомогание, тот или иной эквивалент болевого синдрома, обезвоживание, повышение СОЭ, С-реактивного белка. Это отличает данную форму от цистита, когда при удовлетворительном общем состоянии преобладают дизурические явления, поллакиурия.

Процесс сморщивания почки вследствие атак пиелонефрита, если это происходит на фоне ПМР, можно классифицировать как рефлюкс-нефропатию, имеющую 4 степень выраженности. Гистологически в почках при этом описывается процесс, именуемый феноменом тиреоидизации, когда появляется сходство почечного интерстиция с тканью щитовидной железы за счет утраты нормальной архитектоники вследствие склероза и дистрофии канальцев. Может наблюдаться сегментарный или глобальный склероз клубочков, что проявляется протеинурией при крайних степенях рефлюкс-нефропатии.

Значимую роль в развитии ИМП могут сыграть ятрогенные факторы — главным образом, внутримышечные манипуляции.

Роль дисфункции иммунной системы в патогенезе ИМП, несмотря на интенсивное изучение отечественными нефрологами, остается неясной, а в связи с тем, что частота первичного иммунодефицита в популяции крайне мала, поиск иммунной составляющей как фактора риска у данного конкретного пациента представляется бесперспективным.

Клиника. У детей раннего возраста острый пиелонефрит может проявиться лишь неспецифическими симптомами инфекционно-воспалительного процесса с лихорадочным состоянием, в то время как старшие дети могут жаловаться на боли в пояснице или животе. Данные боли

Таблица. Микробный спектр возбудителей при амбулаторной и госпитальной инфекции мочевыводящих путей

Вид микроорганизма	% у амбулаторных больных (Rubin, 1988)	% у стационарных больных (Rubin, 1988)	ARMID Россия, 2002 (амбул.) [2]
<i>Escherichia coli</i>	89,2	52,7	53,0
<i>Proteus mirabilis</i>	3,2	12,7	8,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,4	9,3	8,4
<i>Enterococci</i>	2,0	7,3	8,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,8	4,0	5,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,4	6,0	5,4
<i>Proteus</i> (кроме <i>P. mirabilis</i>)	0,4	3,3	—
<i>Serratia marcescens</i>	0,0	3,3	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,6	0,7	3,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0,7	—

в любом случае следует дифференцировать с мышечными, или относящимися к желудочно-кишечному тракту, и их оценка вне данных лабораторного и визуализационного исследования неправильна.

У маленьких детей на фоне острой воспалительной реакции могут отмечаться нарушения электролитного состава, но гиперазотемия и олигурия характерны только для случаев уросепсиса или при сочетании пиелонефрита с двусторонней обструкцией или выраженным обезвоживанием.

Физикальное обследование имеет своей целью выявить возможные факторы, служащие причиной дисфункции мочевыводящих путей, например *Spina bifida*, обнаружить признаки воспаления дистального отдела уретры или иные аномалии развития, оценить общее развитие. При этом интерпретация болевых проявлений и в частности симптома поколачивания* должна быть осторожной из-за возможной иррадиации болей и общего неблагополучия ребенка.

В любом случае требуется оценка частоты, объема и болезненности мочеиспусканий, показателей гидратации и гемодинамики, цвета и запаха мочи.

Лабораторное исследование. Диагноз ИМП можно поставить при сочетании лейкоцитурии и бактериурии. Лейкоцитурия носит, как правило, нейтрофильный характер. Какой бы ни была клиническая симптоматика, в отсутствие этих показателей она не должна трактоваться как неоспоримый признак ИМП. В большинстве случаев достаточно общего анализа мочи. Проба Каковского–Аддиса затратна и не дает дополнительной информации, так же как и проба Нечипоренко.

Микробиологическое исследование имеет ключевое значение, методы сбора мочи на посев упомянуты выше. Материал должен быть доставлен в лабораторию и нанесен на питательные среды в кратчайшие сроки, не позднее 2 часов после его получения.

В общем анализе крови в пользу возможного воспаления с локализацией в почечной ткани свидетельствуют нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ. Лейкопения требует исключения септического процесса. Существенную информацию могут дать показатели С-реактивного белка и прокальцитонин-тест.

Исследование клеточного и гуморального иммунитета не должно быть рутинным и требует строгих показаний.

Визуализационные исследования могут оказать большую помощь в локализации воспалительного процесса и в выявлении аномалий строения почек и мочевыводящих путей. Первым и наиболее доступным методом является **ультразвуковое исследование (УЗИ)**. При обнаружении дилатаций чашечно-лоханочной системы возникают основания для исключения ПМР, который встречается примерно в половине случаев острого пиелонефрита у детей до 1 года. Если пиелозктазия сохраняется через два месяца после купирования атаки пиелонефрита, должна быть выполнена **микционная цистоуретрография** [3, 4] (рис. 1). Некоторые руководства рекомендуют проводить ее всем детям в возрасте до 2 лет с острым пиелонефритом через 1,5–2 месяца после ликвидации активных проявлений. В других возрастных группах она показана при рецидивирующем течении ИМП и при упорном сохранении пиелозктазии.

Показания к **экскреторной урографии** при остром пиелонефрите весьма ограничены. Она не должна выполняться при отсутствии пиелозктазии на УЗИ до проведения микционной цистоуретрографии и при наличии

Рис. 1. Микционная цистоуретрография. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс V степени

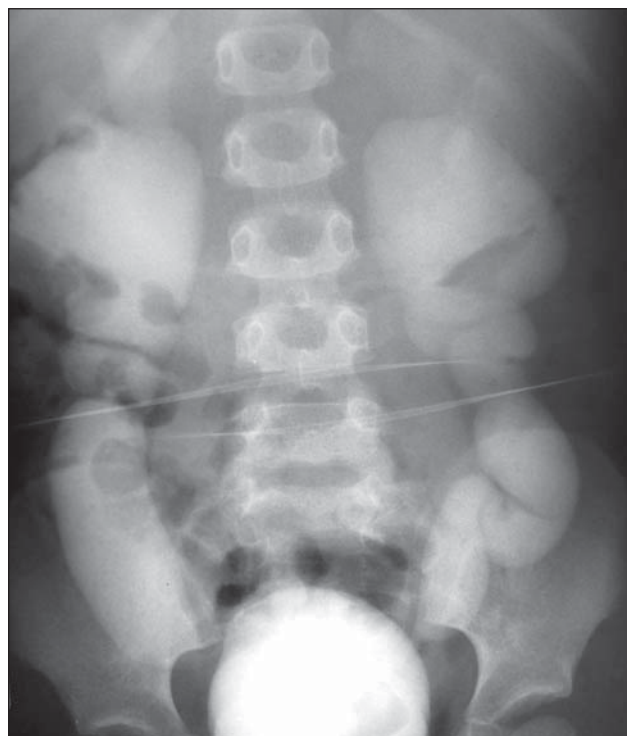
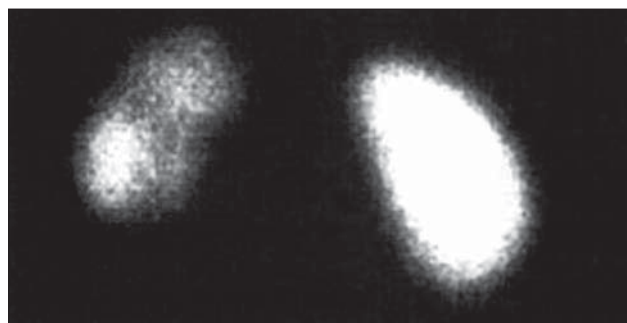


Рис. 2. Статическая скintiграфия с ^{99}Tc -DMSA.

Рефлюкс-нефропатия II степени слева (вид сзади)



ПМР, объясняющего дилатацию чашечно-лоханочной системы. Пожалуй, единственным показанием к экскреторной урографии является подозрение на нерезорбсующий мегауретер или выраженное расширение чашечно-лоханочной системы в отсутствие ПМР.

Радионуклидные исследования заняли значительную нишу при обследовании детей с пиелонефритом [5]. **Статическая нефроскintiграфия** с ^{99}Tc -DMSA (димеркаптоянтарной кислотой) является «золотым стандартом» в диагностике рефлюкс-нефропатии и рекомендуется всем детям с подтвержденным ПМР через 6 месяцев после купирования активности пиелонефрита, поскольку в этот период исчезают острые проявления и визуализируемый дефицит почечной паренхимы соответствует очагам сморщивания (рис. 2). По сравнению с экскреторной урографией данный метод более чувствителен для выявления почечных повреждений, но для того, чтобы дифференцировать острые изменения от хронических, он должен быть применен в соответствующую фазу заболевания.

* Симптом поколачивания — болезненность при постукивании в области проекции почек. Применяемый в практической медицине термин «симптом Пастернацкого» подразумевает появление изменений в анализе мочи при постукивании в области проекции почек.

Динамическая нефросцинтиграфия с MAG-3 позволяет оценить состояние почечного кровотока и уродинамики. После того, как радиофармпрепарат выделится в мочевой пузырь в достаточном количестве, можно предложить пациенту выполнить мочеиспускание. При этом гамма-камера может зафиксировать обратное поступление изотопа в мочеточник, что расценивается как косвенный признак ПМР. Исследование хорошо подходит для наблюдения за больными с нарушениями уродинамики в процессе длительного наблюдения.

Компьютерная томография редко оказывается необходимой, хотя и дает достаточно детализированное изображение, а в мультиспиральном режиме позволяет оценить состояние сосудов и паренхимы. Лучевая нагрузка при использовании компьютерных томографов предыдущего поколения достаточно высока, доза же ионизированного излучения, которую получает пациент при проведении исследования на современных мультислайсовых томографах — меньше таковой при пребывании человека в летний день на солнце.

Магнитно-резонансная урография не сопряжена с лучевой нагрузкой и может полностью заменить внутривенную урографию, однако, у маленьких детей требует седации для того, чтобы иммобилизовать пациента. Прямым показанием к данному методу является нарушенная почечная функция, когда нежелательно введение йод-содержащих рентгеноконтрастных средств.

Уродинамические исследования. Инвазивные исследования (цистометрия) не показаны в острый период болезни и в большинстве случаев в последующие периоды. При дисфункции мочеиспускания обычно достаточно ведения дневника мочеиспусканий и проведения урофлоуметрии. Если дело не касается истинного нейрогенного мочевого пузыря на фоне спинальных дефектов, данные исследования способствуют определению гипер- и гипорефлекторного типов мочепузырной дисфункции.

Лечение

Антибактериальная терапия является основным патогенетически обоснованным методом. Принцип назначения антибактериального препарата заключается в его соответствии чувствительности микрофлоры мочи, как можно более раннем начале применения и его продолжительности, адекватной локализации и тяжести воспалительного процесса.

В большинстве случаев антибиотик назначается до того, как будут получены результаты посева мочи, что определяет эмпирический характер его выбора. В настоящее время при **амбулаторной ИМП с фебрильным течением** предпочтение отдается препаратам амоксициллин-клавулановой кислоты и цефалоспорином II–III поколений (цефтриаксон, цефепим, цефиксим и др.). В качестве препаратов резерва могут быть применены аминогликозиды, причем гентамицин применяется все реже из-за нефро- и ототоксичности [1, 3].

Препараты из групп карбапенемов и фторхинолоны, имеющие возрастные ограничения к применению, могут быть использованы только при неэффективности перечисленных выше групп или при высеве резистентных к ним микроорганизмов, что встречается, как правило, только у стационарных больных с нарушениями уродинамики и многочисленными предшествующими урологическими вмешательствами и манипуляциями.

Длительность лечения острого пиелонефрита составляет 14 дней. Способ введения антибиотика определяется тяжестью состояния больного. При тяжелом общем состоянии, рвоте и мальабсорбции предпочтителен внутривенный путь введения [6]. Больной должен быть адек-

ватно гидратирован во избежание нефротоксического действия препаратов. После ликвидации лихорадки и нормализации общего состояния возможен перевод на пероральный прием антибиотика, принадлежащего к той же фармакологической группе. В контролируемых исследованиях доказана равная эффективность полностью парентерального курса и курса с переводом на пероральное введение [7]. Более того, опубликованы доказательства в пользу того, что полностью пероральный курс не менее эффективен, чем парентеральный с переводом на пероральное введение [8].

Для лечения **цистита** продолжительность антибактериального курса составляет 5–7 дней. Используются препараты амоксициллина-клавулановой кислоты. Возможно применение нитрофуранов. Сообщалось об эффективности коротких курсов фосфомицина.

Инстилляционный метод введения антибактериальных препаратов не имеет преимуществ перед пероральным из-за недостаточной экспозиции вследствие частых опорожнений мочевого пузыря, а также из-за риска инокуляции нозокоммиальной флоры [1].

Фитотерапия достаточно популярна в нашей стране, хотя контролируемых исследований в этом направлении не имеется. Существуют как способы приготовления отваров лекарственных трав, так и возможности использования готовых лекарственных форм на основе растительного сырья. Данный метод лечения должен быть строго позиционирован по стадии заболевания. Безусловно, нет оснований ожидать эффекта фитопрепаратов при их изолированном применении в активный период инфекционно-воспалительного процесса. Вместе с тем они могут быть с успехом использованы в качестве поддерживающего лечения (после проведенного курса антибактериальной терапии) или профилактики повторных рецидивов. В частности, сообщалось об уменьшении частоты рецидивов ИМП у детей, принимавших после первого ее эпизода комбинированный растительный лекарственный препарат Канефрон Н (Бионорика, Германия), обладающий противомикробным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Профилактический эффект оказался сопоставимым по эффективности с нитрофуранами [9]. В литературе сообщалось также о профилактическом эффекте регулярного употребления клюквенного сока.

Симптоматическая терапия в момент активности ИМП сводится к поддержанию водно-солевого баланса и борьбе с лихорадкой, интоксикацией и болью. В дальнейшем она направлена на обеспечение коррекции мочепузырной дисфункции с помощью антихолинергических препаратов (оксибутинин) при ее гиперрефлекторном типе. Очень важно уделить внимание выработке правильных навыков мочеиспускания и гигиены. Желательно опорожнение мочевого пузыря не реже 1 раза в 2 часа при достаточном приеме жидкости, и перед сном. Важно добиться также регулярного опорожнения кишечника с помощью диеты и, при необходимости, препаратов, нормализующих его моторику [6].

Антимикробная профилактика. Данный метод основан на постоянном применении низких доз антимикробного препарата, обычно 25% от терапевтической дозы, применяемых однократно в день, как правило, на ночь. Обычно для этой цели используются нитрофураны или триметоприм-котримоксазол, реже амоксициллин-клавуланат. В исследованиях, проведенных International Reflux Study in Children в 80-х годах было продемонстрировано, что в отдаленном периоде наблюдений эффективность антимикробной профилактики не уступает хирургическому лечению в плане образования новых очагов сморщивания почек. Многие центры рекомендуют антимикроб-

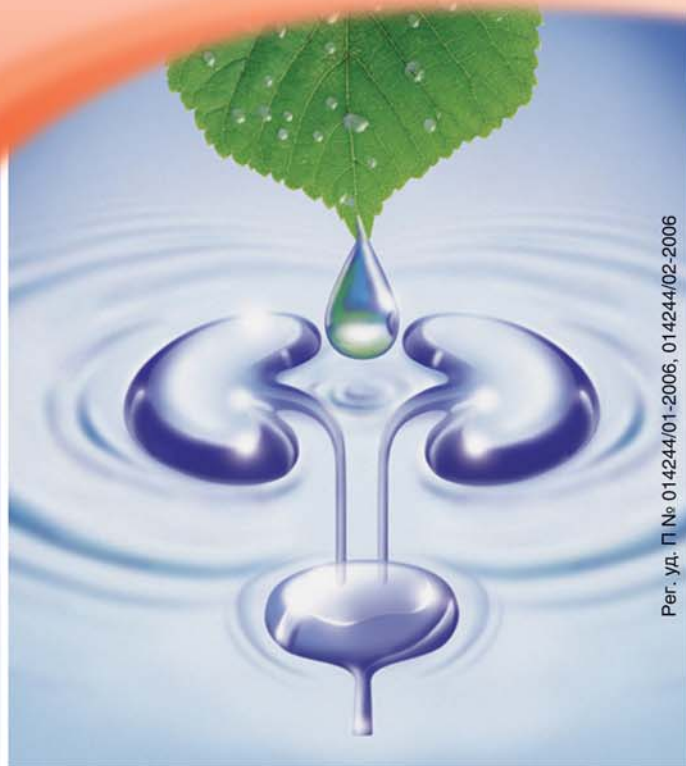
ную профилактику, хотя есть результаты контролируемых исследований, опровергающие ее целесообразность [10]. Исследования в этом плане продолжаются, однако выводы их неоднозначны [11, 12]. По всей видимости, существует достаточно большая категория больных с положительным результатом этого метода.

Хирургическое лечение ПМР. При ПМР I–II степени оперативное лечение не показано, поскольку частота спонтанного разрешения рефлюкса составляет более 75%. В случаях высоких степеней ПМР, а также при постоянном рецидивировании пиелонефрита с появлением новых очагов сморщивания, несмотря на профилактические меры, выполняется неоимплантация мочеточника по Козну или Леадбеттеру–Политано, либо трансуретральное эндоскопическое вмешательство с введением в область устья мочеточника специальных гелей для формирования валика с целью антирефлюксной защиты [6]. Дальнейшие исследования должны способствовать выработке оптимальной тактики лечения ИМП в детском возрасте, основной задачей которого является предотвращение почечного повреждения с развитием хронической болезни почек. Своевременное выявление факторов риска и эпизодов активности микробно-воспалительного процесса должно осуществляться на основе положений доказательной медицины во избежание гипердиагностики, необоснованного и избыточного лечения и строгой оценки показаний к визуализационным и инвазивным методам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прусманс В. Инфекция мочевой системы. В кн. Детская нефрология / под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с.
2. Stratchounski L., Shevelev A., Korovina N. et al. Resistance of *E. coli* isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CAUTIs) in Russia: Results of multicenter study «ARMID». Proceedings of 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (27–30 September, 2002, San Diego, CA, USA). — P. 253.
3. Цыгин А. Н., Зоркин С. Н., Лучанинова В. Н. К вопросу о протоколе лечения инфекции мочевыводящих путей в детском возрасте // Нефрология и диализ. — 2003; 5 (2): 178–181.
4. Grenier N., Hauger O., Cimpean A., Perot V. Update of renal imaging // Semin. Nucl. Med. — 2006; 36: 3–15.
5. Boubaker A., Prior J. O., Meuwly J.-Y., Bischof-Delaloye Radionuclide Investigations of the Urinary Tract in the Era of Multimodality Imaging // Journal Nucl. Med. — 2006; 47 (11): 1819–1836.
6. Mattoo T. K. Medical management of vesicoureteral reflux // Pediatr. Nephrol. — 2007; 22: 1113–1120.
7. Benador D., Neuhaus T. J., Papazyan J.-P. et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring // Arch. Dis. Child. — 2001; 84 (3): 241–246.
8. Hoberman A., Wald E. R., Hickey R. W. et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children // Pediatrics. — 1999; 104: 79–86.
9. Вознесенская Т. С., Кутафина Е. К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей // Педиатрическая фармакология. — 2007; № 5.
10. Garin E. H., Olavarria F., Garcia Nieto V. et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study // Pediatrics. — 2006; 117: 626–632.
11. Pennesi M., Travan L., Peratoner L. et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial // Pediatrics. — 2008; 121 (6): e1489–94.
12. Hoberman A., Keren R. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children // N. Engl. J. Med. — 2009; 361 (18): 1804–6.

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01-2006, 014244/02-2006

Растительный лекарственный препарат для терапии и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей для взрослых и детей любого возраста

- Повышает эффективность антибиотикотерапии
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Нормализует уродинамику
- Способствует ликвидации микробно-воспалительного процесса
- Хорошо переносится



BIONORICA®
The phytoneering company

