

И.Л. Чащина¹, В.К. Таточенко¹, М.Д. Бакрадзе^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова

Место цефалоспоринов в терапии инфекций мочевыводящих путей у детей

Контактная информация:

Чащина Ирина Леонидовна, врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21, e-mail: irinchashchina@yandex.ru

Статья поступила: 20.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

Проблема эффективной диагностики и лечения острых инфекций мочевых путей (ИМП) остается актуальной в связи с большой распространенностью указанной нозологии и ростом антибиотикорезистентности. Необходимость применения антибактериальных препаратов при лечении острых ИМП у детей не вызывает сомнений. При этом продолжительность курса антибактериальной терапии, а также способ введения препарата остаются дискуссионными. Назначение антибактериальной терапии длительными курсами не позволяет добиться желаемого эффекта, а длительность лихорадки как клинического маркера воспаления существенно не различается при назначении оральных и парентеральных форм антибиотиков. Эффективность терапии острой инфекции мочевых путей у детей младшего возраста зависит не от стартового способа введения антибактериального препарата, а от дозы, обеспечивающей достижение минимальной подавляющей концентрации препарата. Препаратами выбора у пациентов с острой ИМП являются как защищенные аминопенициллины, так и цефалоспорины II и III поколения. Однако у детей с острой ИМП, получавших антибактериальную терапию в предшествующий заболеванию период, а также при подозрении на обструктивную уропатию, наименее вероятным возбудителем является токсинпродуцирующая кишечная палочка, обладающая высокой степенью резистентности к аминопенициллинам, в т. ч. защищенным. Следовательно, препаратами выбора у данной категории детей должны являться антибиотики из группы цефалоспоринов II–III поколений.

Ключевые слова: острая инфекция мочевых путей, антибиотикорезистентность, рациональная терапия, оральные антибиотики.

Инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций в амбулаторной практике педиатра наряду с инфекциями верхних дыхательных путей и составляют 18 случаев на 1000 детского населения (М. С. Игнатова, 2001). По данным зарубежных авторов, инфекциями мочевых путей страдает приблизительно 5% лихорадящих младенцев и около 2% детей раннего возраста [1]. По данным нашей клиники, за несколько лет среди детей в возрасте от 1 года до 3 лет, госпитализированных по поводу

лихорадочного заболевания, дети с инфекциями мочевых путей составили 12,2%, а среди больных с бактериальной инфекцией — самую большую группу — 40% [2].

Острый неосложненный цистит — наиболее распространенный вариант ИМП у девочек в возрасте 2–6 лет. Классическими симптомами являются: рези при мочеиспускании, частое мочеиспускание, императивные позывы, гематурия, лейкоцитурия, бактериурия, фебрильная лихорадка. Макрогематурия при остром цистите — неблагоприятный прогностический признак, ука-

I.L. Chashina¹, V.K. Tatochenko¹, M.D. Bakradze^{1, 2}¹ Scientific Research Center of Children's Health RAMS, Moscow² Sechenov First Moscow Medical University

The role of cephalosporins in urinary tract infections treatment in children

The problem of effective diagnosis and treatment of acute urinary tract infection (UTI) remains relevant in connection with a high prevalence of this nosology and the growth of antibiotic resistance. The need to use of antibiotics in the treatment of acute UTI in children has no doubt. At the same time there are different opinions on duration, and route of administration of the antibiotics. It is not always possible to achieve the desirable effect after a long courses of antibiotic therapy, and duration of fever as a clinical marker of inflammation, was not significantly different in the appointment of oral and parenteral antibiotics. The effectiveness of treatment of acute urinary tract infections in young children depends not on the way of administration but on the dose that ensures the achievement of the minimum inhibitory concentration of the drug. Drugs of choice in patients with acute UTI are: inhibitor-protected aminopenicillins and cephalosporins of II and III generation. However, in children with acute UTI who received antibiotic therapy previously, as well as in suspected obstructive uropathy, the most likely causative agent is toxin-producing *E. coli*, which has a high degree of resistance to aminopenicillins, including protected. Therefore, the drugs of choice in this category of children should be the antibiotics of the cephalosporin group II–III generation.

Key words: acute urinary tract infection, antimicrobial resistance, rational therapy, oral antibiotics.

зывающий на возможность рецидивов и требующий некоторых особенностей в лечении [3].

Дети младшего возраста не могут четко описать характер дизурии, поэтому в педиатрической практике часто используется термин «цистоуретрит». Некоторые авторы подчеркивают, что уретрит — заболевание специфической природы, передающееся половым путем, и поэтому должно рассматриваться отдельно от инфекции мочевых путей [4].

Острый осложненный цистит чаще наблюдают у взрослых, а у детей — при наличии иммунодефицитных состояний, метаболических нарушений, анатомических дефектов (чаще у мальчиков), нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [4]. Об осложненном цистите следует думать при сохранении или возобновлении симптомов в течение 7 дней. Разграничение этих двух нозологий необходимо в связи с различной длительностью терапии.

Пиелонефрит — инфекционное воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки. Клиническими проявлениями являются фебрильная лихорадка, интоксикация, боли в животе и/или пояснице, лейкоцитурия и лейкоцитоз, бактериурия, повышение остро-фазовых белков крови. У новорожденных, склонных к диссеминации бактериального процесса, симптомы малоспецифичны: субнормальная или слегка повышенная температура, апатия, анорексия, потеря массы тела или плоская весовая кривая; интоксикация проявляется серым колоритом кожных покровов [4].

Хронический пиелонефрит — длительно текущий воспалительный процесс на фоне аномалий развития органов мочевого выделения, обструктивных уратий, приводящий к фиброзированию и деформации чашечно-лоханочного аппарата и паренхимы почек (пиелонефротическое сморщивание).

Острая лобарная нефрония (*acute lobar nephronia*), или острый очаговый пиелонефрит (фокальный бактериальный нефрит) — острая бактериальная паренхиматозная инфекция, поражающая одну или более ренальных долей [5]. Клинические и лабораторные признаки сходны с острым пиелонефритом или абсцессом почки [6]. Дифференциальная диагностика проводится посредством ультразвукового сканирования, подтверждается компьютерной томографией с контрастным усилением [7].

Асимптоматическая бактериурия обычно обнаруживается при проведении диспансеризации или обследовании в связи с субфебрилитетом, протекающим без каких-либо жалоб и симптомов со стороны мочевого тракта. Асимптоматическая бактериурия диагностируется при обнаружении роста в моче более 10^5 КОЕ/мл одного и того же микроорганизма, по крайней мере, в двух посевах, собранных с соблюдением правил асептики, при отсутствии каких-либо изменений со стороны органов мочевого выделения и наружных половых органов [8]. В клинической практике отсутствуют достоверные критерии риска формирования инфекции мочевых путей в случаях длительной и/или массивной асимптоматической бактериурии [9, 10].

Острое воспалительное заболевание мочевых путей в педиатрии — одна из инфекционных болезней, представляющая диагностические трудности, особенно у детей раннего возраста, ввиду недостаточно характерной клинической картины. Часто причиной госпитализации таких больных является только лихорадка без каких-либо других симптомов [4]. По данным нашей клиники, среди детей, госпитализированных с лихорадкой без видимого очага инфекции, у 31% в дальнейшем была диагностирована инфекция мочевых путей [1]. Подавляющее большинство имело первый эпизод ИМП, из них 90% составили дети в возрасте до 1,5 лет.

В настоящее время диагноз «инфекция мочевых путей» принято ставить в тех случаях, когда при посеве 1 мл мочи отмечается рост более 10^5 колоний бактерий. Однако по рекомендациям Европейской ассоциации урологов [11], менее выраженная бактериурия также клинически значима, даже если моча не собиралась уретральным катетером. Так, согласно этим рекомендациям, бактериурия $\geq 10^3$ КОЕ/мл в средней порции мочи при самостоятельном мочеиспускании свидетельствует о неосложненном цистите. Бактериурия $\geq 10^4$ в средней порции мочи указывает на неосложненный пиелонефрит. При получении мочи с помощью надлобковой пункции мочевого пузыря любая степень бактериурии считается патологической.

Топическая диагностика бактериального воспаления необходима для обоснования длительности антибактериальной терапии. Инфекции мочевых путей классифицируют по уровню поражения, наличию или отсутствию осложняющих факторов (обструктивные и необструктивные), по месту возникновения инфекции (внебольничная и нозокомиальная), характеру инфекционного процесса (острая, рецидивирующая, хроническая и др.). К неосложненным (необструктивным) ИМП относят только цистит и острый пиелонефрит без структурных уратий и неврологических нарушений (незаторможенный мочевой пузырь и т.д.). Обструктивные уратии (мочекаменная болезнь, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, уретриты, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) — прерогатива урологов.

Считается, что инфекции мочевых путей являются восходящими (преимущественно энтеробактерии): из области уретры, когда уропатогены достигают нижних или более высоко расположенных мочевых путей. Инфекции могут возникать также гематогенным (бактериемия, сепсис), *per continuitatem* (при внутрибрюшных поражениях) или лимфогенным (кишечный лимфатический дренаж) путем. Чаще гематогенно распространяется стафилококк. При этом возникает карбункул почки (субкапсульный абсцесс). Другие возбудители при гематогенном распространении — кандиды и микобактерии туберкулеза [12]. По данным наших наблюдений, у пациентов с явно гематогенным путем инфицирования (острый очаговый пиелонефрит, острый кортико-медуллярный пиелонефрит, карбункул почки) в посевах мочи и крови выделялись *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae* (кишечная палочка значительно чаще).

Согласно данным ESGNI (European Study Group on Nosocomial Infection), основным патогеном, вызывающим инфекцию мочевых путей, является *E. coli* (35,6%), реже встречаются *Enterococcus spp.* (15,8%), *Candida spp.* (9,4%), *Klebsiella spp.* (8,3%), *Proteus spp.* (7,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,9%). В России 80% случаев неосложненных острых ИМП вызывает *E. coli*, *Proteus spp.* — 8,2%, *Klebsiella spp.* — 3,7%, *Staphylococcus saprophyticus* — 3%, *Enterobacter spp.* — 2,2%, *Pseudomonas aeruginosa* — 0,7% [13]. В наших наблюдениях *E. coli* была выявлена у 70% пациентов педиатрических отделений с инфекциями мочевых путей и у 32% — урологических отделений (осложненные ИМП). Структура возбудителей ИМП у детей, госпитализированных в педиатрическое и урологическое отделения Научного центра здоровья детей РАМН, представлена в табл. 1.

Преобладание кишечной палочки в качестве основного возбудителя острых инфекций мочевых путей в большей мере связано с наличием у нее факторов патогенности, в частности Р-фимбрий. К тому же она обладает высокой способностью вырабатывать устойчивость к антибиотикам, получать соответствующие гены

Таблица 1. Структура возбудителей инфекций мочевых путей у детей

Возбудитель	АРМИД-1	Урология	Педиатрическое отделение
<i>E. coli</i>	53%	31,8%	70%
<i>Klebsiella spp.</i>	8%	9,4%	8,4%
<i>Enterococcus spp.</i>	8,5%	14,2%	3,6%
<i>Proteus spp.</i>	8,5%	17,7%	10,8%
<i>Enterobacter spp.</i>	5,7%	2,2%	
<i>P. aeruginosa</i>	5,4%	21,2%	2,4%
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,7%		3,6%
Другие	7,2%	3,5%	1,2%

Таблица 2. Чувствительность возбудителей инфекций мочевых путей у детей

Антибиотик	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ампициллин	50%	12%	
Амоксициллин/ клавуланат	95%	87%	67%
Цефазолин	73%	79%	0%
Цефтриаксон	96%	90%	75%
Цефотаксим	100%	75%	71%
Цефтибутен	100%	100%	75%
Цефуроксим	90%	87%	0%
Цефоперазон/ сульбактам	100%	100%	100%
Цефтазидим		83%	82%
Цефепим		83%	100%
Амикацин	97%	100%	89%
Гентамицин	85%	92%	82%
Имипенем	100%	100%	94%

через плазмиды от микробов других видов. Существует и природная резистентность к некоторым пенициллинам [14]. Фактором персистенции *E. coli* является антиинтерфероновая активность, которая выявляется у 58,7% штаммов кишечной палочки [14].

В составе хромосом энтеробактерий есть гены, кодирующие β-лактамазы классов А и С [15]. У *E. coli* и *Proteus mirabilis* продукция хромосомных β-лактамаз класса С или не определяется, или минимальна. Они обладают природной чувствительностью ко всем β-лактамным антибиотикам, кроме природных и полусинтетических. Эти микроорганизмы чувствительны к цефалоспорином I поколения, но высокая резистентность не позволяет рассматривать эти препараты как средства эмпирического лечения соответствующих инфекций. Препаратами выбора при выявлении вышеуказанных возбудителей служат ингибиторзащищенные пенициллины или цефалоспорины II–IV поколений [16].

Klebsiella spp., *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus* также продуцируют в незначительном количестве хромосомные β-лактамазы, но класса А. У перечисленных выше возбудителей наибольшая чувствительность определяется к ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспорином II–IV поколений, монобактамам и карбопенемам [12].

Частота выделения чувствительных микроорганизмов среди *E. coli* к оральным формам антибактериальных препаратов, рекомендуемых для лечения инфекций мочевых путей, приведены в табл. 2. Как видно из представленных данных, наибольший процент резистентности отмечается у кишечной палочки к ампициллину (33,1%) и ко-тримоксазолу (19,4%), наименьший — к цефтибутену, нитрофурантоину и фосфомицину (0%).

Enterobacter spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* — типичные госпитальные патогены, возбудители осложненных ИМП, одна из наиболее сложных групп для лечения β-лактамами антибиотиками (у этих микроорганизмов индуцибельная продукция хромосомных β-лактамаз класса С). Индукторами являются аминопенициллины, цефалоспорины I поколения, в меньшей степени — цефалоспорины II поколения. Карбопенемы относятся к сильным индукторам, но их высокая природная активность позволяет использовать эти препараты в терапии инфекций, вызванных перечисленными выше бактериями. К низкоиндуцирующим относят: цефалоспорины III–IV поколений, монобактамы, карбокси- и уреидопенициллины [12].

Данные о показателях чувствительности флоры у детей с инфекциями мочевых путей за последнее десятилетие претерпели значительные изменения. Если в конце 90-х гг. кишечная палочка была чаще всего чувствительна к амоксициллину, который и был препаратом первого выбора, то сейчас, по нашим данным, к нему чувствительны всего 48,5% ее штаммов. К цефалоспорином сохраняется высокая чувствительность (от 96,1% к цефуроксиму до 100% к цефтибутену). Устойчивость *E. coli* к цефалоспорином III поколения остается в пределах 5% для внебольничных ИМП (по нашим данным, 4% в педиатрических отделениях и 9% — в урологических). Показатели чувствительности основных возбудителей ИМП у детей педиатрического отделения Научного центра здоровья детей РАМН представлены в табл. 2.

Особенности современного микробного спектра инфекции мочевых путей и чувствительности флоры определяют выбор препаратов. Очевидно, что амоксициллин больше не является препаратом первого выбора. В качестве начальной терапии при развитии неосложненного острого пиелонефрита Европейской ассоциацией урологов (2011 г.) у взрослых рекомендовано использовать фторхинолоны или цефалоспорины III поколения курсами по 7–10 дней. К альтернативным препаратам относятся аминогликозиды и амоксициллин/клавуланат. При тяжелых формах инфекции мочевых путей эмпирическую терапию рекомендовано начинать парентерально в течение 2–4 дней, а затем перорально после стабилизации состояния больного и достижения лабораторной ремиссии.

Метаанализ 23 исследований по определению преимуществ и недостатков различных режимов антибактериальной терапии у детей с ИМП не показал существенных различий между группами больных, получающих оральные (10–14 дней) и парентеральные антибиотики (3 дня), с последующим переходом на оральную терапию в течение 10 дней [17].

Одним из цефалоспоринов третьего поколения для приема внутрь является цефтибутен, обладающий широким спектром антибактериальной активности *in vitro* [18]. Цефтибутен активен в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов и стрептококков и обладает высокой устойчивостью по сравнению с другими цефалоспорином к бактериям, продуцирующим β-лактамазы расширенного спектра, благодаря добавлению карбоксиэтилидиновой группы в 7-ю позицию ациллярной части

бета-цепи [18]. Цефтибутен обладает хорошими фармакокинетическими свойствами — высокой биодоступностью при приеме внутрь, периодом полувыведения 2–3 часа (что превосходит данный показатель у других цефалоспоринов, в т.ч. цефалексина, цефаклора, цефуроксима аксетила), сохраняющей терапевтической концентрацией препарата при приеме внутрь 1–2 раза в сут. Более того, препарат хорошо переносится как взрослыми, так и детьми, вызывает меньшее число желудочно-кишечных расстройств, чем амоксициллин/клавуланат [19].

По сравнению с другими цефалоспоридами (в т.ч. цефалором, цефтазидимом, цефуроксимом и цефалексином), цефтибутен более активен и обладает сходной большей активностью, чем цефиксим и цефотаксим, в отношении энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, кодированные плазмидами. В клинических исследованиях было показано, что цефтибутен в дозе 9 мг/кг/сут у детей один в раз в день эффективен при лечении острых инфекций мочевыводящих путей, как осложненных, так и не осложненных [17].

В Швеции (2008–2009 гг.) на основании рандомизированного открытого многоцентрового исследования была показана бактериологическая и клиническая эффективность и безопасность перорального применения цефтибутена в дозе 9 мг/кг один раз в день у детей в возрасте от 1 мес до 12 лет с первым эпизодом фебрильной инфекции мочевых путей. Кишечная палочка была выявлена в 96% случаев, устойчивости к цефтибутену у нее выявлено не было. Показатели эффективности цефтибутена были значительно выше, чем у ко-тримоксазола в группе сравнения (93 и 83%, соответственно) [18].

В других исследованиях было показано, что цефтибутен хорошо переносится детьми. Нежелательные симптомы наблюдались у 3% пациентов и чаще всего проявлялись легкой диареей, которая развивалась в случае пролонгирования терапии [19]. Прием цефтибутена не оказывает влияния на процесс агрегации тромбоцитов и обмен витамин-К-опосредованные показатели свертывания

крови, что делает возможным его прием у пациентов с очаговым поражением почек, в т.ч. с абсцессами [20].

Наш опыт лечения инфекций мочевых путей (81 ребенок с первым эпизодом и 57 — с рецидивом) также показал необоснованность длительных (более 2 нед) курсов антибактериальной терапии. В качестве стартовых препаратов одинаково эффективны были амоксициллин/клавуланат, парентеральные и оральные цефалоспорины III поколения. Из числа детей, у которых был установлен диагноз «Пиелонефрит», 7 пациентам проводилось лечение оральными препаратами, 14 — ступенчатым методом, 5 — парентерально. И в этой группе пациентов различий в сроках купирования лихорадки не было: у 42% температура нормализовалась в течение суток, у 78% — через 36 часов. Из детей с диагнозом «Инфекция мочевых путей» 21 ребенку проводили лечение перорально, 7 больным — парентерально и 8-ступенчатым методом. Температура нормализовалась через 24 часа у 58% пациентов, через 36 часов — у 78% больных.

Следует сказать, что у детей первых месяцев жизни оральное введение препарата возможно не всегда, что может быть связано с физиологическими особенностями ребенка или обусловлено тяжестью состояния. В этих случаях начало лечения с парентерального препарата с переходом на оральный решает эту проблему. При невозможности постановки венозного катетера мы использовали цефтриаксон внутримышечно с переходом на цефтибутен, что позволило добиться положительного результата у 100% пациентов (нормализация мочевого осадка, санация мочи по результатам посева мочи, снижение температуры тела).

Таким образом, у детей с острым пиелонефритом эффективны схемы терапии, включающие пероральное назначение антибиотиков (цефтибутен, амоксициллин/клавуланат) от 7 до 14 дней, а при невозможности начать лечение с перорального введения препаратов — краткосрочный курс парентерального введения антибиотиков (по 2–4 дня) с переходом на оральное введение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoberman A. Treatment of urinary tract infections // *J. The Pediatr. Infect. Disease.* — 1999; 18: 1020–1022.
2. Бакрадзе М.Д. Новые лечебно-диагностические и организационные технологии ведения детей с острыми лихорадочными заболеваниями. Автореф. дис. ... док. мед. наук. — М., 2009.
3. Аляев Ю.Г., Григорян В.А. Гидронефроз. Пособие для врачей. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. — 128 с.
4. Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике ИМП с позиции доказательной медицины // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2005; 5 (3): 89–92.
5. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. и соавт. Инфекция мочевыводящих путей // *Клинические рекомендации: Педиатрия* / под ред. А.А. Баранова. — М., 2005. — С. 81–96.
6. Klar A., Hurvitz H., Berkun Y. et al. Focal bacterial nephritis (lobar nephronia) in children // *J. Pediatr.* — 1996; 128 (6): 850–853.
7. Kline M.W. Pathogenesis of brain abscess caused by *Citrobacter diversus* or *Enterobacter sakazakii* // *Pediatr Infect. Dis. J.* — 1988; 7 (12): 891–892.
8. Cheng C.H., Chiu C.H. Urinary tract infection in children: incidence of vesicoureteral reflux, imaging studies, and antimicrobial resistance among *E. coli* // *Acta Paediatr Taiwan.* — 2004; 45 (6): 313–314.
9. Lindsay E. Asymptomatic bacteriuria—important or not? // *The New England Journal of Medicine.* — 2000; 343 (14): 1037–1039.
10. Pewitt E.B., Schaeffer A.J. Urinary tract infection in urology, including acute and chronic prostatitis // *Infect Dis. Clin. North. Am.* — 1997; 11 (3): 623–646.
11. Reid G., Bruce A.W. Could probiotics be an option for treating and preventing urogenital infections? // *Medscape Womens Health.* — 2001; 6 (5): 9.
12. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Guidelines on urological infections. In: EAU. Guidelines edition, 2011.
13. Рафальский В.В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек // *Consilium medicum.* — 2006; 8 (4): 5–8.
14. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Клиническое значение и антибактериальная терапия острых циститов // *Клиническая антимикробная химиотерапия.* — 1999; 1 (3): 84–91.
15. Лукьянов А.В. Этиологическая структура инфекций мочевой системы у детей // *Детские инфекции.* — 2005; 3: 19–23.
16. Скала Л., Сидоренко С., Нехорошева А. и соавт. Практические аспекты современной клинической микробиологии. — М.: Триада, 2004. — 310 с.
17. Карпов О.И. Фармакоэкономическая изнанка комплаенса основных препаратов сульфаниламидов // *Трудный пациент.* — 2006; 10: 50.
18. Jones R.E., Barry A.L. The Collaborative Antimicrobial Susceptibility Testing Group. Ceftibuten (7432-S. SCH 39720): comparative antimicrobial activity against 4735 clinical isolates, beta-lactamase stability and broth microdilution quality control guidelines // *European J. of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* — 1988; 7: 802–807.
19. Maild S., Jodal U., Sandberg T. Ceftibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children // *Pediatr Nephrol.* — 2009; 24 (3): 521–526.
20. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2005; (1): CD003772