

УДК 616.64-008.87-053.2-085.281

Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей*

(Пособие для врачей)

Н.А. Коровина¹, И.Н. Захарова¹, Л.С. Страчунский², А.Н. Шевелев²,
И.А. Эйдельштейн², О.И. Кречикова², А.В. Папаян³, М.П. Фаязова³, С.Н. Зоркин⁴,
К.С. Абрамов⁴, Л.В. Козлова⁵, В.В. Бекезин⁵, Т.В. Дружинина⁵, А.А. Вялкова⁶,
В.А. Гриценко⁶, Н.Е. Марусина⁷, А.А. Ахунзянов⁷, Е.Д. Агапова⁸, Б.Ю. Фокина⁹,
Л.Ю. Паслова⁹, Б.Б. Мильнер⁹

¹Кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

²НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

³Кафедра педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической академии, Санкт-Петербург

⁴Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

⁵Кафедра госпитальной педиатрии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

⁶Кафедра педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии, Оренбург

⁷Детский медицинский центр, Казань

⁸Областная детская больница, Иркутск

⁹Областная детская больница, Нижний Новгород

В пособии изложена тактика выбора антимикробных препаратов при внебольничных инфекциях мочевой системы у детей на основе результатов многоцентрового исследования резистентности основных уропатогенов «АРМИД-1», проведенного в нескольких регионах России.

Пособие предназначено для педиатров, детских урологов.

Ключевые слова: инфекции мочевой системы, педиатрия, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность.

Guidelines on Antibacterial Therapy of Urinary Tract Infections in Children

N.A. Korovina¹, I.N. Zakharova¹, L.S. Stratchounski², A.N. Shevelev², I.A. Edelstain²,
O.I. Kretchikova², A.V. Papayan³, M.P. Fayazova³, S.N. Zorkin⁴, K.S. Abramov⁴, L.V. Kozlova⁵,
V.V. Bekezin⁵, T.V. Druzhinina⁵, A.A. Vyalkova⁶, V.A. Gritcenko⁶, N.E. Marusina⁷, A.A. Akhunsyanov⁷,
E.D. Agapova⁸, B.Yu. Fokina⁹, L.Yu. Paslova⁹, B.B. Milner⁹

Контактный адрес:

Алексей Николаевич Шевелев

Эл. почта: shevelev@antibiotic.ru

* Рекомендовано Министерством здравоохранения Российской Федерации, Научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Российской медицинской академией последипломного образования.

¹ Department of Pediatrics, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

³ Department of Pediatrics, Saint-Petersburg Academy of Pediatrics, Saint-Petersburg

⁴ Scientific Center of Childrens Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

⁵ Department of Pediatrics, Smolensk State Medical Academy, Smolensk

⁶ Department of Pediatrics, Orenburg State Medical Academy, Orenburg

⁷ Republican Pediatric Clinical Hospital, Kazan

⁸ Regional Children Clinical Hospital, Irkutsk

⁹ Regional Children Clinical Hospital, Nizhni Novgorod

In the present guidelines the tactics of the choice of antibiotics in community-acquired urinary tract infections in children are presented. The guidelines are based on the results of multicentre study of antimicrobial resistance of the most common

uropathogens «ARMID-1» in different regions of Russia.

For pediatricians and urologists.

Key words: urinary tract infections, pediatrics, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance.

Введение

Инфекции мочевой системы (ИМС) – широко распространенные болезни в детском возрасте (около 18 на 1000 детского населения) [1]. Лечение ИМС бывает успешным не у всех больных. В ближайшие 3 мес после первого эпизода ИМС рецидивируют у большей части пациентов, в связи с чем нередко требуется проведение повторных курсов антибактериальной терапии. От того, насколько правильно выбрана стартовая антимикробная терапия ИМС, зависят в конечном итоге эффективность лечения и прогноз болезни.

Большое количество потенциально эффективных химиопрепаратов и возрастные ограничения к применению фторхинолонов, являющихся основными антимикробными препаратами выбора у взрослых, нередко затрудняют их рациональный выбор.

Начало болезни часто приходится на первый год жизни и, как правило, протекает в виде острого пиелонефрита. В период новорожденности ИМС преимущественно регистрируются у мальчиков (до 3%), затем к году частота их снижается до 1–2%.

Заболеемость ИМС у мальчиков в дошкольном возрасте со-

ставляет не более 0,5%, а в период пубертата – 0,1%. У девочек частота ИМС с возрастом увеличивается: на 1-м году – 2,7%, в дошкольном возрасте – 4,7%, в школьном возрасте варьирует от 1,2 до 1,9% [2]. В возрасте от 2 до 15 лет среди заболевших преобладают девочки в соотношении 6–10 к одному.

ИМС – воспалительный процесс в мочевой системе без специального указания на этиологию, локализацию (мочевые пути или почечная паренхима) и определения его характера.

Пиелонефрит – неспецифический, острый или хронический очагово-деструктивный или очагово-гранулематозный микробно-воспалительный процесс в интерстициальной ткани почек с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почек.

Первичный пиелонефрит – микробно-воспалительный процесс в почечной паренхиме, когда, несмотря на применение современных методов исследования, не удается выявить факторы и условия, способствующие фиксации микроорганизмов и развитию воспаления в тубулоинтерстициальной ткани почек.

Вторичный пиелонефрит развивается на фоне аномалии или порока развития, дисэмбриогенеза почечной ткани, метаболических нарушений, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Форма пиелонефрита обычно устанавливается после получения результатов полного клинико-лабораторного и инструментальных методов исследований.

Показания к применению метода

Острый цистит внебольничного происхождения.

Острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита внебольничного происхождения.

Противопоказания к применению метода

Нозокомиальные ИМС.

ИМС, вызванные специфическими возбудителями, – гонококками, микобактериями, хламидиями, микоплазмами.

Описание метода

С февраля 2000 г. по январь 2001 г. в 8 лечебно-профилактических учреждениях 7 городов России (рис. 1) обследовано 607 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет с внебольничными инфекциями



Рис. 1. Города России, в которых проводилось исследование «АРМИД-1»

верхних и нижних отделов мочевой системы, у которых при бактериологическом исследовании мочи был выделен возбудитель в диагностическом титре ($\geq 10^5$ КОЕ/мл).

Среди детей с внебольничными ИМС девочки составили 71,5%, мальчики – 28,5%. Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рис. 2.

Основным диагнозом у пациентов с внебольничными ИМС являлся *хронический пиелонефрит* (53,0%). Второе место по частоте занимал диагноз «*инфекция мочевой системы*» (18,7%), третье – *острый пиелонефрит* (13,1%). Диагнозы «острый цистит», «хронический цистит» и другие установлены у 15,2% детей (рис. 3).

У обследованных детей наиболее частыми предрасполагающими факторами развития внебольничных ИМС являлись пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие аномалии развития, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и гидронефроз.

Определение чувствительности

Определяли чувствительность выделенных микроорганизмов к следующим антимикробным препаратам:

- пенициллинам (ампициллину, амоксициллину и амоксициллин/клавуланату);
- цефалоспорином (II поколения – цефуроксиму, III поколения – цефотаксиму, цефтриаксону, цефоперазону, цефтазидиму,

- цефтибутену, IV поколения – цефепиму);
- карбапенемам (меропенему);
- аминогликозидам (гентамицину, нетилмицину, амикацину);
- хинолонам и фторхинолонам (налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину);
- нитрофуранам (нитрофурантоину);
- комбинации триметоприма и сульфаниламидов (ко-тримоксазолу);
- фосфомицину.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли методом разведения в агаре Мюллера–Хинтон (BBL, США) согласно рекомендациям *Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам* (NCCLS, США).

Суточные культуры микроорганизмов разводили в стерильном физиологическом растворе до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду и наносили на чашки с антибиотиками автоматическим инокулятором «Multi-point Inoculator» (Mast Diagnostics Ltd, Великобритания). Результаты интерпретировали в соответствии с рекомендациями и критериями NCCLS (2001) [3].

Контроль качества определения чувствительности проводили параллельно с тестированием исследуемых возбудителей с помощью штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212.

Возбудители внебольничных ИМС

Результаты исследования показали, что ИМС в подавляющем большинстве случаев вызывается одним видом микроорганизма. Определение в образцах нескольких видов бактерий чаще всего объясняется нарушениями техники сбора и транспортировки материала. В то же время мик-

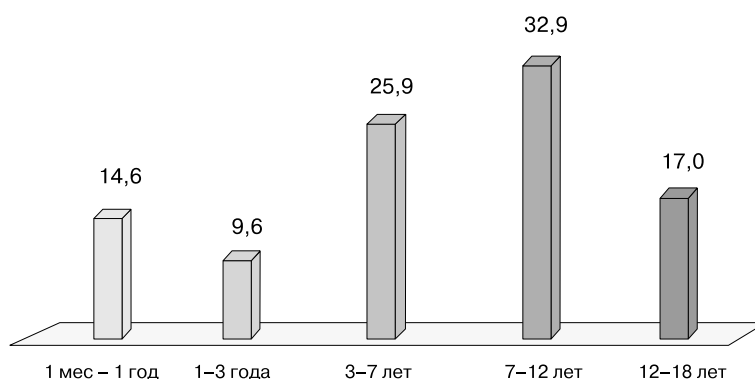


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту, %

робные ассоциации могут выявляться при хроническом течении уроренальной инфекции.

Согласно полученным данным (рис. 4), основными возбудителями внебольничных ИМС в России являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (80,6%), главным образом *E. coli*, которая обнаруживалась в 53,0% случаев и варьировала от 41,3 до 83,3% в различных клинических центрах.

Другие уропатогены выделялись значительно реже. Так, *Proteus* spp. был обнаружен у 8,5% детей, *Enterococcus* spp. – у 8,5%, *K. pneumoniae* – у 8,0%, *Enterobacter* spp. – у 5,7%, *P. aeruginosa* – у 5,4%, *Staphylococcus* spp. – у 3,7%.

У 7,2% больных выявлялись следующие микроорганизмы, которые обычно редко встречаются в клинической практике: *Morganella morganii* – 2,0%, *Klebsiella oxytoca* – 1,7%, *Citrobacter freundii* – 1,1%, *Serratia marcescens* – 0,8%, *Acinetobacter lwoffii* – 0,5%, *Acinetobacter baumannii* – 0,3%, *Citrobacter diversus* – 0,2%, *Streptococcus pyogenes* – 0,2%, *Flavobacter* spp. – 0,2%, *Candida kruzei* – 0,2%.

Структура уропатогенов отличалась в различных регионах России. Более высокая частота выделения *K. pneumoniae* наблюдалась в Санкт-Петербурге (12,3%), *Enterococcus* spp. – в Иркутске и Казани (соответственно 22,9 и 13,5%), что указывает на необходимость регулярного регионального микробиологического мониторинга.

Резистентность основных возбудителей внебольничных ИМС

Характеристика резистентности бактерий, выделенных у детей с внебольничными ИМС, представлена в табл. 1 и на рис. 5, 6.

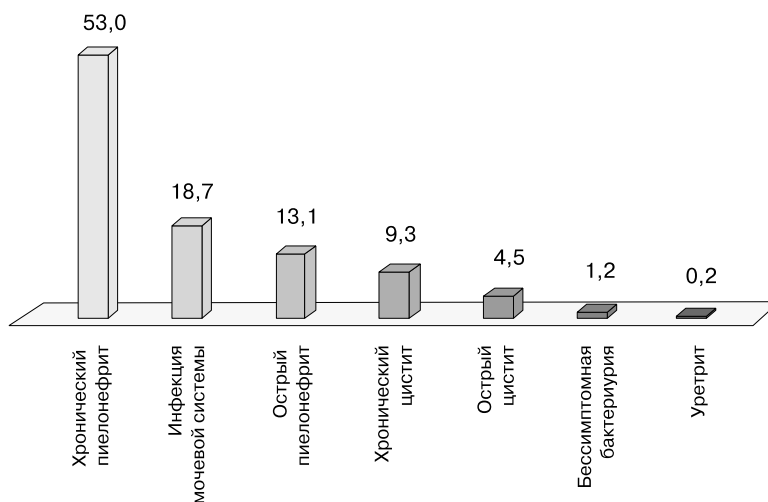


Рис. 3. Структура диагнозов у пациентов с внебольничными ИМС, %

Аминопенициллины

Выявлен очень высокий уровень резистентности *E. coli* к ампициллину – 51,5%. Эти данные полностью применимы к амоксициллину, который является производным ампициллина и не имеет микробиологических преимуществ по сравнению с ним в отношении уропатогенов, так как оба антибиотика разрушаются β -лактамазами грамотрицательных бактерий.

Исходя из полученных данных

ампициллин и амоксициллин не могут в настоящее время рассматриваться как препараты выбора для эмпирической терапии внебольничных ИМС у детей. Их применение возможно только при условии чувствительности к ним уропатогена, выделенного у ребенка. Аминопенициллины также не должны использоваться для лечения ИМС, вызванных *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp., поскольку эти микроорганизмы обладают природной резистентностью к ним.

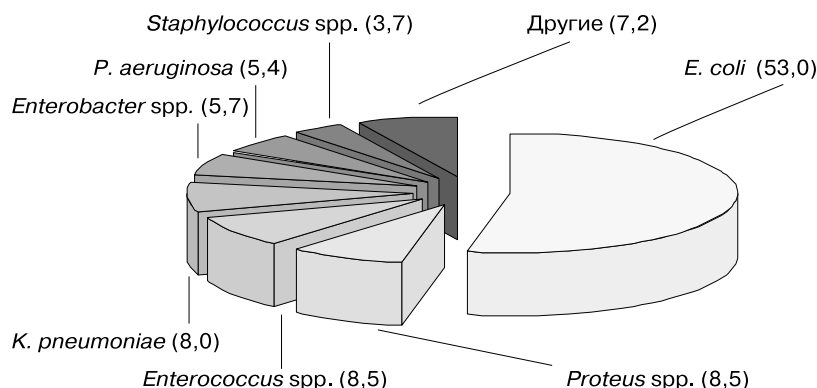


Рис. 4. Структура возбудителей внебольничных ИМС у детей в России, %

Таблица 1. Резистентность к антибиотикам основных возбудителей внебольничных ИМС у детей в России в 2000–2001 гг., %

Антибиотик	<i>E. coli</i> , n = 330	<i>K. pneumoniae</i> , n = 51	<i>Proteus</i> spp., n = 50	<i>Enterococcus</i> spp., n = 50	<i>P. aeruginosa</i> , n = 34	<i>Enterobacter</i> spp., n = 33	<i>Staphylococcus</i> spp., n = 22
Ампициллин	51,5	98,0	74,0	НТ	НТ	93,9	НТ
Амоксициллин	51,5	98,0	74,0	НТ	НТ	93,9	НТ
Амоксициллин/ клавуланат	3,9	11,8	2,0	НТ	НТ	90,9	0
Цефуроксим	3,9	23,5	44,0	НТ	НТ	48,5	9,1
Цефотаксим	2,1	19,6	6,0	НТ	НТ	33,3	9,1
Цефтриаксон	2,4	19,6	8,0	НТ	НТ	30,3	9,1
Цефтазидим	0	5,9	0	НТ	5,9	27,3	НТ
Цефоперазон	3,9	21,6	8,0	НТ	29,4	39,4	НТ
Цефтибутен	0	0	0	НТ	НТ	24,2	НТ
Цефепим	0,9	5,9	0	НТ	8,8	12,1	9,1
Меропенем	0	0	0	НТ	5,9	0	0
Гентамицин	9,7	31,4	16,0	38,0	35,3	48,5	36,4
Нетилмицин	5,4	27,5	10,0	НТ	38,2	45,5	0
Амикацин	0	11,8	2,0	НТ	5,9	9,1	9,1
Налидиксовая кислота	7,0	9,8	2,0	НТ	НТ	18,2	НТ
Ципрофлоксацин	2,7	0	0	14	20,6	0	4,5
Нитрофурантоин	2,1	27,5	38,0	0	НТ	42,4	0
Фосфомидин	0	0	6,0	0	НТ	6,1	0
Ко-тримоксазол	35,5	29,4	44,0	НТ	НТ	51,5	9,1

НТ – не тестировались.

Амоксициллин/клавуланат

Основной механизм развития резистентности *E. coli*, *K. pneumoniae* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* к β -лактамам – продукция β -лактамаз. Большинство β -лактамаз подавляется ингибиторами, из которых наиболее известным является клавуланат (клавулановая кислота).

Комбинация амоксицилина с клавуланатом позволяет не только восстановить природную активность пенициллинов против грамотрицательных бактерий и пенициллинорезистентных стафилококков, но и расширить спектр активности аминопенициллинов за счет грамотрицательных бактерий с природной устойчивостью к ним.

Так, например, резистентность *E. coli* и *K. pneumoniae* к ампициллину и амоксициллину составляет 51,5 и 98% соответственно, а к амоксициллину/клавуланату – 3,9 и 11,8%. Необходимо отметить, что в отношении *K. pneumoniae* и *Proteus* spp. амоксициллин/клавуланат был более активен, чем цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон и цефоперазон.

Хорошая активность в отношении основных возбудителей ИМС, высокая концентрация в крови, почках, преимущественное выделение с мочой, низкая токсичность и возможность проведения ступенчатой терапии позволяют использовать амоксициллин/клавуланат в качестве препарата выбора для эмпирической терапии пиелонефрита и острого цистита у детей.

Цефалоспорины

Цефалоспорины II–IV поколений обладают высокой активностью в отношении *E. coli*. Резистентность не превышала 3,9%, причем не выявлено резистент-

ных штаммов к цефтазидиму и цефтибутену.

Цефтазидим, цефтибутен и цефепим были наиболее активными среди цефалоспоринов в отношении *K. pneumoniae* и *Proteus* spp. Максимально высокой активностью против *Enterobacter* spp. обладал цефепим с уровнем резистентности 12,1%, что в 2–3 раза ниже, чем к другим цефалоспорином. В отношении *P. aeruginosa* наиболее активными цефалоспорином были цефтазидим и цефепим.

Из пероральных препаратов высокая активность отмечалась у цефтибутена, превосходившая таковую у некоторых парентеральных цефалоспоринов в отношении ряда грамотрицательных возбудителей.

Однако, применяя цефалоспорины, следует учитывать, что в отличие от амоксициллина/клавуланата они не действуют на энтерококки, которые являются возбудителями внебольничных ИМС в 8,5% случаев.

Многообразие препаратов данной группы требует дифференцированного подхода к их назначению. Цефуроксим можно применять для терапии острого цистита, цефтибутен – для пероральной терапии пиелонефрита.

Цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим и цефепим следует использовать для лечения тяжелых форм внебольничных ИМС. При стабилизации состояния ребенка можно переходить на применение цефтибутена внутрь (ступенчатая терапия). Цефтазидим и цефепим целесообразно назначать при тяжелых формах внебольничных ИМС при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.

Определенную озабоченность вызывает выделение в 3,9% случа-

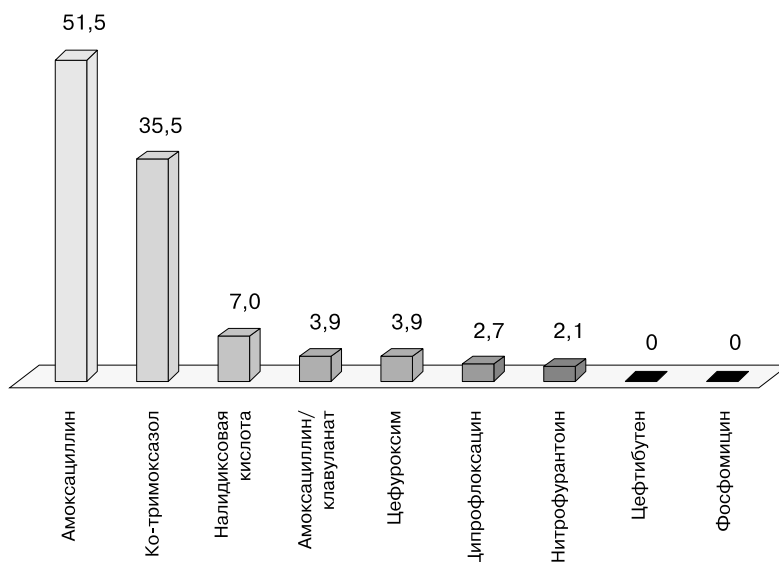


Рис. 5. Резистентность *E. coli* к пероральным антибиотикам, %

ев штаммов *E. coli* и 34,5% *K. pneumoniae*, вырабатывающих β -лактамазы расширенного спектра.

Карбапенемы

Среди всех возбудителей внебольничных ИМС, кроме *P. aeruginosa* (резистентность в 5,9% случаев), устойчивых к меропенему штаммов не выявлено. Следует отметить, что меропенем действует на кишечные палочки и клебсиеллы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра действия. Поэтому целесообразно его применять при тяжелых формах ИМС, вызванных полирезистентными микроорганизмами, и при неэффективности других антимикробных препаратов.

Аминогликозиды

Высокая активность в отношении грамотрицательных бактерий (менее 10% резистентных *E. coli* к гентамицину и нетилмицину, отсутствие резистентных штаммов *E. coli* к амикацину), быстрое бактерицидное действие и отсутствие перекрестной аллергии к β -лактамам обуслови-

вают привлекательность их применения при внебольничных ИМС у детей.

Однако ото- и нефротоксичность и наличие только парентеральных лекарственных форм диктуют необходимость их применения для эмпирической терапии внебольничных ИМС у детей исключительно в условиях стационара. Наиболее безопасным среди современных аминогликозидов считается нетилмицин.

Высокий уровень резистентности к гентамицину и нетилмицину (более 25%) у *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. ограничивает их использование для эмпирической терапии ИМС у детей, вызванных данными возбудителями. Амикацин в подобных случаях является препаратом выбора, поскольку уровень резистентности к нему этих возбудителей составляет 5,9–11,8%.

Хинолоны

Налидиксовая кислота (нефторированный хинолон) обладает сравнительно высокой активностью в отношении *E. coli*,

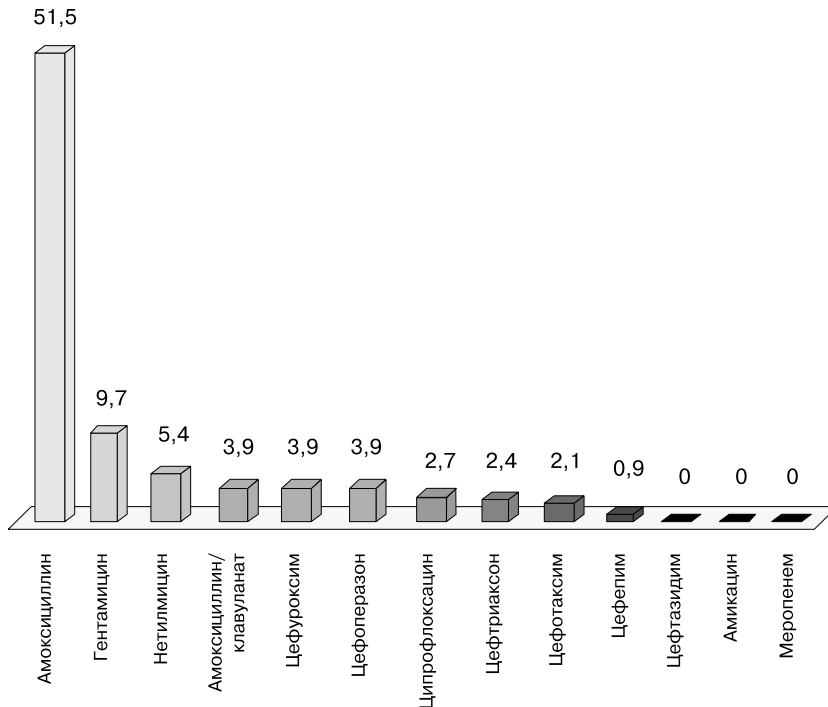


Рис. 6. Резистентность *E. coli* к парентеральным антибиотикам, %

K. pneumoniae и *Proteus* spp. (резистентность 7,0, 9,8 и 2,0% соответственно). Однако уровень резистентности к нему у *E. coli* в 2 раза выше, чем к амоксициллину/клавуланату или цефалоспорином.

Ограниченное клиническое применение налидиксовой кислоты и других нефторированных хинолонов для терапии внебольничных ИМС обусловлено узким спектром активности, особенностями фармакокинетики (не создают терапевтических концентраций в крови), большой кратностью приема и быстрым развитием перекрестной резистентности к фторхинолонам.

Фторхинолоны

К ципрофлоксацину были резистентны: *E. coli* – 2,7% штаммов, *Staphylococcus* spp. – 4,5%, *Enterococcus* spp. – 14%. Среди других представителей семейства *Enterobacteriaceae* резистентных к ципрофлоксацину штам-

мов не выявлено. Наиболее высокий уровень резистентности оказался у *P. aeruginosa* – 20,6%.

Назначение фторхинолонов детям в возрасте до 14 лет противопоказано. Допускается использование данной группы препаратов при осложненных пиелонефритах, обусловленных *P. aeruginosa* или полирезистентными грамотрицательными возбудителями, когда неэффективны другие антибиотики.

Ко-тримоксазол

Ко-тримоксазол, все еще широко рекомендуемый при ИМС, обладает в настоящее время низкой активностью в отношении всех протестированных возбудителей: уровень устойчивости *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae* составил 51,5, 44,0, 35,5, 29,4% соответственно. Единственным исключением были стафилококки, резистентность которых составила 9,1%.

Кроме того, эмпирическое применение ко-тримоксазола ограничивает развитие тяжелых аллергических реакций (синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла), которые развиваются в 12–20 раз чаще, чем при применении других классов антибиотиков [4].

Фосфомицин

Все основные возбудители ИМС (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) были чувствительны к фосфомицину. Сравнительно низкая резистентность (6,0–6,1%) отмечена только у *Proteus* spp. и *Enterobacter* spp.

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 сут.

Нитрофурантоин

Нитрофурантоин обладает высокой активностью против *E. coli*: резистентность – 2,1%. Однако данный препарат значительно менее активен в отношении других грамотрицательных бактерий: резистентность *K. pneumoniae* составляет 27,5%, *Proteus* spp. – 38%, *Enterobacter* spp. – 42,4%.

При назначении нитрофурантоина следует также принимать во внимание фармакокинетические особенности препарата и его переносимость. Вследствие низких концентраций в паренхиме почек он используется с профилактической целью только при остром цистите или при вторичном пиелонефрите на фоне аномалий развития мочевой системы.

Для нитрофурантоина также характерна низкая комплаентность пациентов, обусловленная частым развитием нежелательных лекарственных реакций и необходимостью приема 4 раза в сутки.

Выбор антимикробных препаратов в зависимости от нозологической формы и степени тяжести течения ИМС

Основными задачами терапии ИМС являются:

- быстрое купирование микробно-воспалительного процесса в почечной ткани и мочевых путях;
- предотвращение или сведение до минимума повреждения почечной паренхимы;
- предупреждение рецидивов и связанных с ними осложнений.

Выбор препарата в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладающих возбудителях (в частности *E. coli*), их резистентности в регионе, тяжести состояния пациента, его возраста, функции почек, предшествующей антибактериальной терапии и аллергологического анамнеза.

Для детей с циститами предпочтительно применение пероральных препаратов. При этом необходимо учитывать фармакокинетику антибиотика и использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие (выше МПК возбудителя) концентрации в моче при приеме 1–2 раза в сутки.

Антибиотики с длительным периодом полувыведения (фосфомицин) могут назначаться 1 раз в сутки, что повышает compliance пациентов.

Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита. При пиелонефрите следует использовать препараты, обеспечивающие высокие концентрации не только в моче, но и паренхиме почек. При среднетяжелом и тяжелом течении пиелонефрита у детей первых 2 лет жизни реко-

мендуется госпитализация ребенка в нефрологическое отделение.

Дозы антибиотиков для терапии ИМС у детей приведены в табл. 2.

Острый цистит

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, фосфомицин.

Альтернативные препараты: цефуроксим аксетил, ко-тримоксазол*, нитрофурантоин, налидиксовая кислота.

Путь введения – практически всегда внутрь.

Длительность терапии – 7 дней. Фосфомицин назначается однократно.

Пиелонефрит

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон).

Альтернативные препараты: цефепим, меропенем, амоксициллин, (ампициллин)** в комбинации с аминогликозидами (гентамицин, нетилмицин, амикацин).

Путь введения – парентерально или внутрь в зависимости от тяжести состояния.

При легком течении пиелонефрита (незначительно выраженных симптомах интоксикации) целесообразно назначение пероральных форм, тогда как при среднетяжелой и тяжелой формах болезни применяется метод ступенчатой терапии – 3–5 дней проводится парентеральная антибактериальная терапия. При улучшении состояния ребенка переходят на пероральный прием.

Длительность терапии: при первичном пиелонефрите – не менее 14 дней, а при вторичном – зависит от характера уродинамических расстройств и клинико-лабораторных показателей. Лече-

ние обычно согласуется с детским хирургом.

Назначение фторхинолонов противопоказано детям в возрасте до 14 лет, ко-тримоксазола – в первые 2 мес жизни. В отдельных случаях при осложненных пиелонефритах, вызванных *P. aeruginosa* или полирезистентными грамотрицательными возбудителями, допускается применение фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин).

Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии

Выбор препарата

Выбор препарата без учета спектра активности антибиотика, особенностей его фармакокинетики, нежелательных лекарственных реакций.

При острой ИМС у детей не следует назначать цефалоспорины I поколения, так как они имеют недостаточно высокую активность в отношении грамотрицательной микрофлоры.

Назначение при пиелонефрите нитрофурантоина, нитроксолина, оксолиниевой и пипемидиевой кислот нецелесообразно в связи с тем, что эти препараты не создают терапевтических концентраций в паренхиме почек.

Ампициллин, амоксициллин и ко-тримоксазол в большинстве случаев не могут быть рекомендованы для лечения ИМС из-за высокой резистентности к ним *E. coli*, а ко-тримоксазол также и ввиду риска развития синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла.

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.) у детей, как правило, не применяются. Исключением является тяжелое течение пиелонефрита с выделением из мочи уропатогенов, устойчивых к другим антибиотикам, при отсутствии альтернативных методов терапии.

* В регионах, где резистентность *E. coli* к ко-тримоксазолу ниже 15%.

** При чувствительности к аминопенициллинам возбудителей пиелонефрита; ампициллин применяют только парентерально.

Таблица 2. Дозы антимикробных препаратов для лечения ИМС у детей

Антибиотик	Доза	
	внутри	парентерально
Амоксициллин	30–60 мг/кг/сут в 3 приема	НП*
Ампициллин	НП	50–100 мг/кг/сут в 4 введения внутривенно, внутримышечно
Амоксициллин/ клавуланат	3 мес–12 лет: 20–45 мг/кг/сут в 3 приема	3 мес–12 лет: 20–45 мг/кг/сут в 3 введения внутривенно
Цефуроксим натрия	Старше 12 лет: 0,375–0,625 г 3 раза в сутки НП	Старше 12 лет: 1,2 г 3–4 раза в сутки 50–100 мг/кг/сут в 3–4 введения внутривенно, внутримышечно
Цефуроксим аксетил	30 мг/кг/сут в 2 приема	НП
Цефотаксим	НП	50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения внутривенно, внутримышечно
Цефтибутен	9 мг/кг/сут в 1–2 приема	НП
Цефоперазон	НП	50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения внутривенно, внутримышечно
Цефтриаксон	НП	Старше 1 мес: 20–75 мг/кг/сут в 1–2 введения внутривенно, внутримышечно
Цефепим	НП	Старше 2 мес: 100 мг/кг/сут в 2 введения внутривенно, внутримышечно
Меропенем	НП	Старше 3 мес: 10–12 мг/кг/сут каждые 8 ч внутривенно
Гентамицин	НП	Старше 1 мес: 3–5 мг/кг/сут в 1–2 введения внутривенно, внутримышечно
Нетилмицин	НП	4–6,5 мг/кг/сут в 1–2 введения внутривенно, внутримышечно
Амикацин	НП	15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения внутривенно, внутримышечно
Ко-тримоксазол	Старше 2 мес: 6–8 мг/кг/сут в 2 приема	Старше 2 мес: 6–8 мг/кг/сут в 2 введения внутривенно
Нитрофурантоин	Старше 1 мес: 5–7 мг/кг/сут в 4 приема	НП
Фосфомицина триметамол	Старше 5 лет: 2,0 г однократно	НП

* НП – не применяется.

Режимы введения препарата

Парентеральное введение антибиотиков при остром цистите. Назначение аминогликозидов 3 раза в сутки при равной эффективности и безопасности однократного введения.

Длительность терапии

У детей не применяются короткие (одно- и трехдневные) курсы лечения цистита. Исключение составляет фосфомицин, который используется в виде одной дозы. Увеличение продолжительности терапии более 7 дней при остром

цистите существенно не влияет на эффективность лечения, но увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций.

Заключение

Рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии внебольничных инфекций мочевой системы у детей в России разработаны на основании данных многоцентрового исследования по резистентности основных возбудителей в 2000–2001 гг.

Основными возбудителями внебольничных ИМС у детей являются представители семей-

ства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. и др.).

Выбор антибиотиков для эмпирической терапии основывается на данных о резистентности возбудителей, тяжести состояния пациента, функции почек, возраста, особенностей предшествующей антибактериальной терапии и аллергологического анамнеза.

Учитывая ведущую этиологическую роль *E. coli*, для эмпирической терапии внебольничной ИМС у детей целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поко-

Таблица 3. Антимикробные препараты, рекомендуемые для лечения внебольничных ИМС у детей

Международное название	Торговое название, производитель, регистрационный номер по РЛС–2002
Амоксициллин/клавуланат	Амоксиклав [®] , Lek (Словения), № 012124/01–2000 от 18.07.00 Аугментин [®] , SmithKline Beecham Consumer Healthcare (Великобритания), № 007912 от 25.10.96
Цефуруксим	Зинацеф [®] , GlaxoWellcome (Великобритания), № 009519 от 09.06.97
Цефуруксим аксетил	Зиннат [®] , GlaxoWellcome (Великобритания), № 008779 от 24.02.99
Цефотаксим	Клафоран [®] (Laboratoires Roussel-Diamant, Hoechst Marion Roussel, Франция), № 008945 от 21.05.99 Цефотаксим [®] , Lek (Словения), № 011391/01–1999 от 15.09.99
Цефтриаксон	Лендацин [®] , Lek (Словения), № 008670 от 03.09.98 Роцефин [®] , Hoffmann-La Roche (Швейцария), № 013244/04–2001 от 30.07.01
Цефоперазон	Цефобид [®] , Pfizer International (США), № 008921 от 15.04.99
Цефтибутен	Цедекс [®] , С.И.Ф.И.С.п.А. (Италия), № 013725/01–2002 от 12.02.02
Цефтазидим	Фортум [®] , GlaxoWellcome S.p.A. (Италия), № 009517 от 09.06.97
Цефепим	Максипим [®] , Bristol-Myers Squibb (США), № 009965 от 28.01.98
Меропенем	Меронем [®] , AstraZeneca (Великобритания), № 013294/01–2001 от 09.08.01
Нетилмицин	Нетромицин [®] , Schering-Plough (США), № 013564/01–2001 от 20.12.01
Амикацин	Амикин [®] , Bristol-Myers Squibb (США), № 009372 от 11.04.97 Амикацина сульфат, Синтез АКО (Россия), № 89/377/4
Налидиксовая кислота	Неграм [®] , KRKA, d.d. (Словения), № 011300/01–1999 от 06.08.99
Ципрофлоксацин	Ципробай [®] , Bayer AG (Германия), № 013670/01–2002 от 29.01.02 Ципринол [®] , KRKA, d.d. (Словения), № 008020 от 03.02.97
Ко-тримоксазол	Бисептол [®] , Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa (Польша), № 013420/01–2001 от 16.10.01 Ко-тримоксазол-ICN [®] , Ай Си Эн Лексредства (Россия), № 000700/01–2001 от 10.10.01
Нитрофурантоин	Фурадонина таблетки, Ирбитский химфармзавод (Россия), № 72/270/33
Фосфомицина трометамол	Монурал [®] , Zambon Group S.p.A. (Италия), № 012976/01–2001 от 22.05.01

лений (цефуруксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтибутен, цефепим), карбапенемы (меропенем), аминогликозиды, хинолоны (налидиксовая кислота), нитрофураны (нитрофурантоин) и фосфомицин (табл. 3).

Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) и ко-тримоксазол не следует назначать для эмпирической терапии в связи с высоким уровнем резистентности к ним *E. coli*.

Данное пособие позволяет оценить состояние резистентности к современным антибиотикам основных возбудителей внебольничных инфекций мочевой системы у детей и может являться ориентиром для выбора антибиотиков.

Мониторинг на локальном уровне за антибиотикорезистентностью основных возбудителей внебольничных ИМС у детей, а также предложенная тактика вы-

бора антибиотиков позволят повысить эффективность антибактериальной терапии внебольничных ИМС, сократить применение неактивных антибиотиков и снизить связанные с этим экономические затраты, уменьшить риск селекции и распространенности антибиотикорезистентности.

Литература

- Игнатова М.С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы. Нефрология и диализ 2001; 218-22.
- Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: СОТИС; 1997. 718 с.
- NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 11th Informational Suppl 2001; 21: 73-116.
- Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333: 1600-07.