

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Научно-методический центр Минздрава РФ  
по мониторингу антибиотикорезистентности  
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии  
Смоленской государственной медицинской академии  
Российская медицинская академия последипломного образования

"УТВЕРЖДАЮ"

Председатель Секции по педиатрии

Ученого совета Минздрава РФ

профессор  Балева Л.С.

"23" сентября 2002 г., протокол № 5

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ  
ВНЕБОЛЬНИЧНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ  
У ДЕТЕЙ

Пособие для врачей

Пособие разработано в Научно-методическом центре Минздрава РФ по мониторингу антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, г. Смоленск и кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования, г. Москва.

### **Авторский коллектив:**

Коровина Н.А., Захарова И.Н. —  
Кафедра педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования, г. Москва;

Страчунский Л.С., Шевелев А.Н., Эйдельштейн И.А., Кречикова О.И. —  
НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск;

Папаян А.В., Фаязова М.П. —  
Кафедра педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии, г. Санкт-Петербург;

Зоркин С.Н., Абрамов К.С., Катосова Л.К. —  
Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва;

Козлова Л.В., Бекезин В.В., Дружинина Т.В. —  
Кафедра госпитальной педиатрии Смоленской государственной медицинской академии, г. Смоленск;

Вялкова А.А., Гриценко В.А. —  
Кафедра педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии, г. Оренбург;

Марусина Н.Е., Ахунзянов А.А. —  
Детский медицинский центр, г. Казань;

Агапова Е.Д. —  
Областная детская больница, г. Иркутск;

Фокина Б.Ю., Паслова Л.Ю., Мильнер Б.Б. —  
Областная детская клиническая больница, г. Нижний Новгород

### **Рецензенты:**

Теблочева Л.Т. — профессор, д. м. н., зав. кафедрой детских болезней Московского медико-стоматологического университета.

Длин В. В. — профессор, д. м. н., ведущий научный сотрудник Отдела наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ.

В пособии представлена 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.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевой системы (ИМС\* ) – широко распространенные заболевания в детском возрасте (около 18 случаев на 1000 детского населения) [1], причем лечение ИМС бывает успешным не у всех больных. В течение ближайших трех месяцев после первого эпизода ИМС рецидивирует у большей части пациентов, в связи с чем, нередко требуется проведение повторных курсов антибактериальной терапии. От того, насколько правильно выбрана стартовая антимикробная терапия ИМС, зависит в конечном итоге эффективность лечения и прогноз заболевания. Наличие большого количества потенциально эффективных химиопрепаратов, а также возрастные ограничения к применению фторхинолонов, которые являются основными антимикробными препаратами выбора у взрослых, нередко затрудняют их рациональный выбор.

Начало заболевания часто приходится на первый год жизни и, как правило, протекает в виде острого пиелонефрита. В периоде новорожденности ИМС преимущественно регистрируются у мальчиков (до 3%), затем к году происходит снижение их частоты до 1-2%. Заболеваемость ИМС у мальчиков в дошкольном возрасте составляет не более 0,5%, а периоде пубертата – всего 0,1%. У девочек частота ИМС с возрастом увеличивается (на 1 году – 2,7%; в дошкольном возрасте – 4,7%; в школьном возрасте составляет 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 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 исследования.

\* В урологической литературе также используется термин инфекция мочевыводящих путей (ИМП)

## 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).

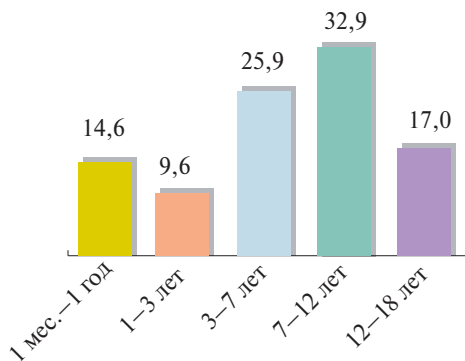
## ОПИСАНИЕ МЕТОДА

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 месяца до 18 лет с внебольничными инфекциями верхних и нижних отделов мочевой системы, у которых при бактериологическом исследовании мочи был выделен возбудитель в диагностическом титре ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл).



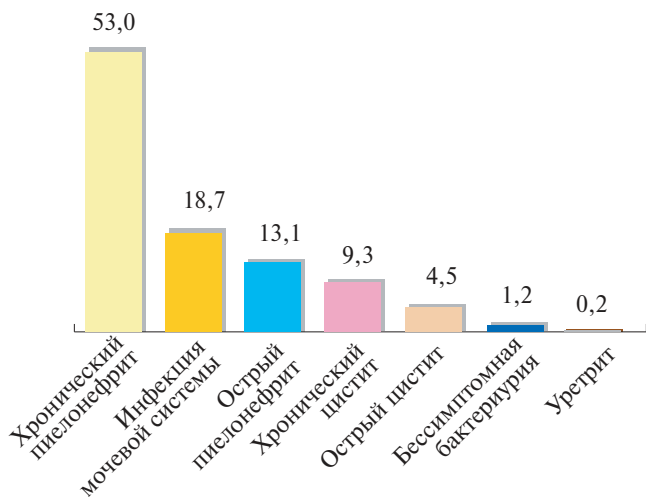
**Рис. 1. Города, в которых проводилось исследование "АРМИД–1"**

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



**Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту (%)**

Основным диагнозом у пациентов с внебольничными ИМС являлся хронический пиелонефрит (53,0%). Второе место по частоте занимал диагноз "инфекция мочевой системы" (18,7%), а третье — острый пиелонефрит (13,1%). Другие диагнозы (острый цистит, хронический цистит и др.) были установлены у 15,2% детей (рис. 3).



**Рис. 3. Структура диагнозов у пациентов с внебольничными ИМС (%)**

У обследованных детей наиболее частыми предрасполагающими факторами являлись пузырно-мочеточниковый рефлюкс, другие anomalies развития, а также нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и гидронефроз.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Проводилось определение чувствительности выделенных микроорганизмов к следующим антимикробным препаратам:

- пенициллинам (амоксициллину и амоксициллину/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-тримоксазол);
- фосфомицину.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) были определены методом разведения в агаре Мюллера-Хинтон (BBL, США) согласно рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США).

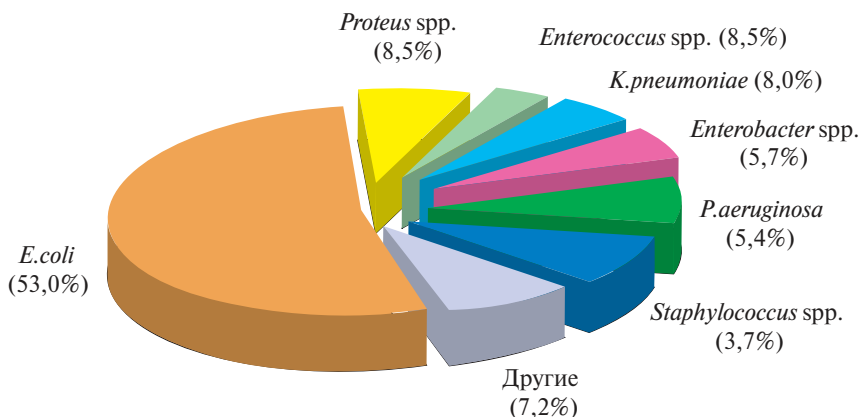
Суточные культуры микроорганизмов разводили в стерильном физиологическом растворе до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду и наносили на чашки с антибиотиками автоматическим инокулятором Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics Ltd., Великобритания). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями NCCLS (2001) [3].

Контроль качества определения чувствительности проводился 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, микробные 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 (с колебаниями от 41,3% до 83,3% в различных клинических центрах).



**Рис. 4. Структура возбудителей внебольничных ИМС у детей в России.**

Другие уропатогены выделялись значительно реже. Так, *Proteus spp.* был обнаружен у 8,5%, *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% детей.

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 проведения регулярного регионального микробиологического мониторинга.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИМС

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

### Аминопенициллины

Выявлен очень высокий уровень резистентности (51,5%) *E.coli* к ампициллину. 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  $\beta$ -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*, *Enterobacter* spp. поскольку эти микроорганизмы обладают природной резистентностью к ним.

### Амоксициллин/клавуланат

Основным механизмом развития резистентности *E.coli*, *K.pneumoniae* и ряда других представителей *Enterobacteriaceae* к  $\beta$ -лактамам является продукция  $\beta$ -лактамаз. Большинство  $\beta$ -лактамаз подавляется ингибиторами, из которых наиболее известным является клавуланат (клавулановая кислота).

Комбинация амоксициллина 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 100% соответственно, а к амоксициллину/клавуланату – 3,9% и 11,8%. Необходимо также 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 поколения обладают высокой активностью в отношении *E.coli*. Резистентность не превышала 3,9%, причем не было выявлено резистентных штаммов к цефтазидиму и цефтибутену, а к цефепиму она составляла 0,9%. Цефтазидим, цефтибутен и цефепим были самыми активными среди цефалоспоринов в отношении *K.pneumoniae* и *Proteus* spp.. Наиболее 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 наиболее высокая активность отмечалась у цефтибутена, превосходящая некоторые парентеральные цефалоспорины 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, 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.

## Карбапенемы

Среди всех возбудителей внебольничных ИМС, кроме *P.aeruginosa* (резистентность в 5,9% случаев), устойчивых к меропенему штаммов не выявлено. Определённую озабоченность вызывает выделение в 3,9% случаев штаммов *E.coli* и 34,5% *K.pneumoniae*, вырабатывающих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, которые разрушают пенициллины и цефалоспорины I–III поколения.

Важно отметить, что меропенем действует на кишечные палочки и клебсиеллы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, что делает целесообразным его применение при тяжелых формах ИМС, вызванных полирезистентными микроорганизмами, а также 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 с β-лактамами делает привлекательным их применение при ИМС у детей. Однако, ото-, нефротоксичность и наличие только парентеральных лекарственных форм диктует необходимость их использования 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 использование данных препаратов в качестве эмпирической терапии ИМС у детей, вызванных данными возбудителями. Амикацин в подобных случаях является препаратом выбора, поскольку уровень резистентности к нему составляет 5,9-11,8%.

## Хинолоны

Налидиксовая кислота (нефторированный хинолон) обладает сравнительно высокой активностью в отношении *E.coli*, *K.pneumoniae* и *Proteus* spp. (резистентность 7,0%; 9,8% и 2,0%, соответственно). Однако, уровень резистентности к нему у *E.coli* в два 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 и паренхиме почек), большой кратностью приёма и быстрым развитием перекрестной резистентности к фторхинолонам.

## Фторхинолоны

К ципрофлоксацину были резистентны 2,7% штаммов *E.coli*, 4,5% - *Staphylococcus* spp., 14,0% - *Enterococcus* spp. Среди других представителей семейства *Enterobacteriaceae* резистентных к ципрофлоксацину штаммов выявлено не было. Наиболее высокий уровень резистентности выявлен у *P.aeruginosa* – 20,6%.

Назначение фторхинолонов детям до 14 лет противопоказано. Допускается использование данной группы препаратов при осложненных пиелонефритах, вызванных *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: уровни устойчивости *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *E.coli*, *K.pneumoniae* составили 51,5%, 44,0%, 35,5%, 29,4%, соответственно. Единственным исключением были стафилококки, резистентность которых составила всего 9,1%. Кроме того, эмпирическое применение ко-тримоксазола ограничивают тяжелые аллергические реакции (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-х суток.

## Нитрофурантоин

Нитрофурантоин обладает высокой активностью в отношении *E.coli* (резистентность - 2,1%). Однако, данный препарат значительно менее активен в отношении других грамотрицательных бактерий: резистентность *K.pneumoniae* составляет 27,5%, *Proteus* spp. - 38,0%, *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 только при остром цистите или при вторичном пиелонефрите на фоне аномалий развития мочевой системы с профилактической целью.

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

**Таблица 1. Резистентность (%) к антибиотикам основных возбудителей внебольничных ИМС у детей в России**

Антибиотик	<i>E. coli</i> , n=330	<i>K. pneumoniae</i> , n=51	<i>Proteus spp.</i> , n=50	<i>Enterococcus spp.</i> , n=50	<i>P. aeruginosa</i> , n=34	<i>Enterobacter spp.</i> , n=33	<i>Staphylococcus spp.</i> , 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
Фосфомицин	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.

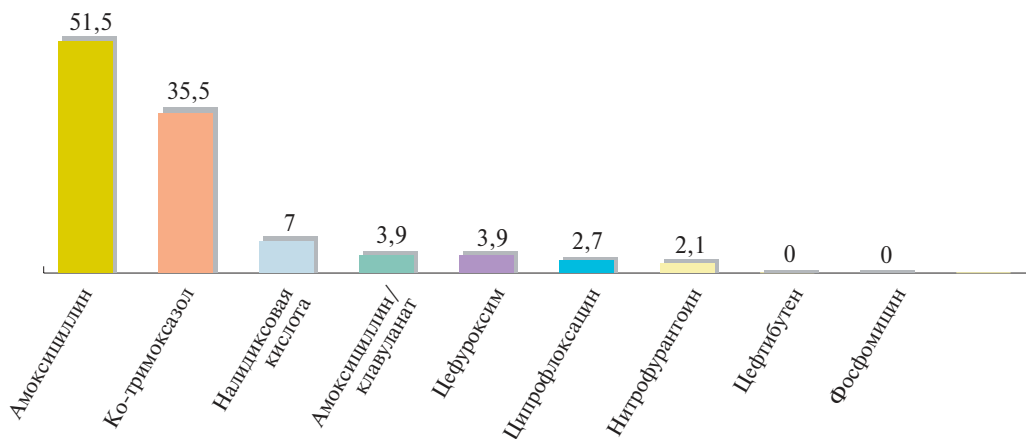


Рис. 5. Резистентность (%) *E.coli* к пероральным антибиотикам

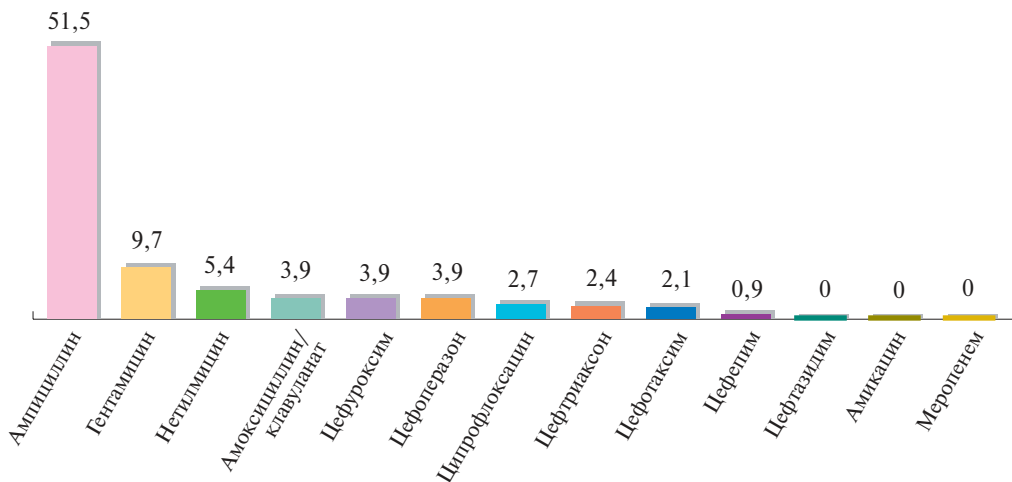


Рис. 6. Резистентность (%) *E.coli* к парентеральным антибиотикам

## **ВЫБОР АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ 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, функции почек, его возраста, предшествующей антибактериальной терапии и аллергологическом анамнезе.

Для детей с циститами предпочтительным является 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 комплаентность пациентов.

Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита. При пиелонефрите следует использовать препараты, обеспечивающие высокие концентрации не только в моче, но и в паренхиме почек. При средне-тяжелом и тяжелом течении пиелонефрита у детей первых 2 лет жизни рекомендуется 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 поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон).

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

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

\*\* Назначается при чувствительности к ампициллину возбудителей пиелонефрита

*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 средне-тяжелой и тяжелой формах заболевания применяется метод ступенчатой терапии — 3-5 дней проводится парентеральная антибактериальная терапия, и при улучшении состояния ребёнка производится переход на пероральный прием.

*Длительность терапии:* при первичном пиелонефрите не менее 14 дней, а при вторичном зависит от характера уродинамических расстройств и клинико-лабораторных показателей. Лечение обычно согласуется с детским хирургом.

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

## **ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ПРИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИМС**

### **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 флоры.

Назначение при пиелонефрите нитрофурантоина, нитроксолина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты нецелесообразно в связи с тем, что препараты не создают терапевтических концентраций в паренхиме почек.

Ампициллин, амоксициллин и ко-тримоксазол не могут быть рекомендованы для эмпирического 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.

### **Режимы введения препарата**

Парентеральное введение антибиотиков при остром цистите; назначение аминогликозидов 3 раза в сутки при равноценной эффективности и безопасности однократного введения.

### **Длительность терапии**

У детей не применяются короткие (однодневные, трехдневные) курсы лечения цистита. Исключением 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 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 семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus* spp. и др.).

При выборе антибиотиков для эмпирической терапии следует опираться на региональные данные по резистентности возбудителей, учитывать тяжесть состояния пациента, функцию почек, возраст, предшествующую антибактериальную терапию и аллергологический анамнез.

Учитывая ведущую этиологическую роль *E.coli*, для эмпирической терапии внебольничной ИМС у детей целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-IV поколения, карбапенемы (меропенем), аминогликозиды, хинолоны (нальдиксовая кислота), нитрофураны (нитрофурантоин) и фосфомицин. 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 ИМС 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 выбора антибиотиков позволят повысить эффективность антибактериальной терапии внебольничных ИМС, сократить применение неактивных антибиотиков и снизить связанные с этим экономические затраты, уменьшить риск селекции и распространения антибиотикорезистентности.



## ЛИТЕРАТУРА

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

**Таблица 2. Дозы антимикробных препаратов для лечения ИМС у детей**

Антибиотик	Доза	
	Внутрь	Парентерально
Амоксициллин	30-60 мг/кг/сут в 3 приема	НП**
Ампициллин	30-50 мг/кг/сут в 4 приема*	50-100 мг/кг/сут в 4 введ., в/в, в/м
Амоксициллин/ клавуланат	3 мес. — 12 лет: 20-40 мг/кг/сут по амоксицилину в 3 приема Старше 12 лет: 0,375-0,625 г 3 раза в сутки	0-3 мес: 60-90 мг/кг/сут в пересчете на весь препарат в 2-3 введения 3-12 мес: 90-120 мг/кг/сут в пересчете на весь препарат в 3-4 введения Старше 12 лет: 3,6-4,8 г/сут в 3-4 введения
Цефуроксим натрия	НП	50-100 мг/кг/сут в 3-4 введ., в/в, в/м
Цефуроксим аксетил	30 мг/кг/сут в 2 приема	НП
Цефотаксим	НП	50-100 мг/кг/сут в 2-3 введ., в/в, в/м
Цефтибутен	9 мг/кг/сут в 1-2 приема	НП
Цефоперазон	НП	50-100 мг/кг/сут в 2-3 введ., в/в, в/м
Цефтриаксон	НП	Старше 1 мес.: 50-75 мг/кг/сут в 1 введ., в/в, в/м
Цефтазидим		30-100 мг/кг/сут в 2-3 введ., в/в
Цефепим	НП	Старше 2 мес.: 100 мг/кг/сут в 2 введ., в/в, в/м
Меропенем	НП	Старше 3 мес.: 10-12 мг/кг каждые 8 ч, в/в
Гентамицин	НП	Старше 1 мес.: 3-5 мг/кг/сут в 1-2 введ., в/в, в/м
Нетилмицин	НП	4-6,5 мг/кг/сут в 1-2 введ., в/в, в/м
Амикацин		15-20 мг/кг/сут в 1-2 введ., в/в, в/м
Ко-тримоксазол	Старше 2 мес.: 6-8 мг/кг/сут в 2 приема	Старше 2 мес.: 6-8 мг/кг/сут в 2 введ., в/в
Нитрофурантоин	Старше 1 мес.: 5-7 мг/кг/сут в 4 приема	НП
Фосфомицина трометамол	Старше 5 лет: 2,0 г однократно	НП

\* — только при отсутствии амоксициллина

\*\* — не применяется

**Приложение: Антимикробные препараты, для лечения внебольничных ИМС у детей**

<b>Международное непатентованное название</b>	<b>Торговые названия, производитель, регистрационный № по РЛС-2002</b>
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 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®, Astra Zeneca (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