

# Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей

В.И. Кириллов, Н.А. Богданова

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

## Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

В обзоре представлены данные о недостатках антимикробных мероприятий, с которыми связываются дефекты эффективности лечения инфекций мочевой системы, — высокая вероятность рецидивов заболевания, стабильная доля вторичного пиелонефрита среди причин хронической почечной недостаточности. Уязвимость подобного подхода заключается в ускорении темпов приобретения уропатогенами резистентности к современным антибиотикам, которые, кроме того, дают ряд побочных эффектов, в том числе включающихся в патогенез инфекций мочевой системы. Трудности проведения адекватной этиотропной терапии также связаны с некоторыми субъективными факторами, в значительной мере затрудняющими персонализированную диагностику возбудителей патологии.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевой системы, антимикробная резистентность, побочные эффекты, биофильм, бактериурия, верификация возбудителей.

**Для цитирования:** Кириллов В.И., Богданова Н.А. Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 32–37. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–32–37

The review gives data on shortcomings in the antimicrobial measures that are associated with the defects in the effective treatment of urinary system infections, such as the high risk of disease relapses and the stable proportion of secondary pyelonephritis among the causes of chronic renal failure. The vulnerability of this approach is to accelerate the rate of acquiring the resistance of uropathogens to the currently available antibiotics that may also have a number of side effects, including those involved in the pathogenesis of urinary tract infections. Difficulties in conducting adequate causal therapy are also associated with some subjective factors that largely hamper the personalized diagnosis of diseases of causative agents.

**Key words:** children, urinary tract infection, antimicrobial resistance, side effects, biofilm, bacteriuria, verification of causative agents.

**For citation:** Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 32–37 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–32–37

Инфекция мочевой системы различной локализации относится к весьма частым заболеваниям детского возраста с встречаемостью в общей популяции на протяжении многих лет 1–2% у мальчиков и 3–8% у девочек [1, 2]. Она имеет явную тенденцию к нарастанию в последнее время [3, 4] со склонностью принимать рецидивирующее течение у 35–50% пациентов [5, 6]. Характерная особенность в виде стойких повреждений почек после острых проявлений их воспаления (по данным сканирования с димеркаптосукциновой кислотой — DMSA) [7, 8] с вероятностью формирования новых «рубцов» после повторных атак пиелонефрита объясняет реальный вклад вторичных вариантов патологии на фоне функциональных и механических нарушений уродинамики в структуру причин хронической почечной недостаточности у детей [9, 10].

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Кириллов Владимир Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Богданова Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Указанные эпидемиологические исследования входят в противоречие с кажущейся простотой проблемы, когда этиология известна, патогенез в определенной мере понятен, диагностика и лечение достаточно разработаны, а актуальность совершенствования медицинского обслуживания пациентов с инфекцией мочевой системы не снижается, что в большой мере следует связать с бытующим упованием на центральное место этиотропной терапии. Это во многом соответствует ситуации с беспрецедентным общемировым суммарным ростом инфекционной патологии в конце XX века, несмотря на мощную индустрию производства и неограниченного использования антибиотиков [11]. С позиций необходимости комплексного подхода к лечению заболеваний недооценка патогенетический мероприятий как раз и чревата получением неудовлетворительных результатов (см. рисунок).

Одним из основных недостатков этиотропного лечения является быстрое развитие поли- и панрезистентности уропатогенов, достоверно уступающее темпам создания и внедрения в практику новых антибиотиков. Чувствительность подавляющего большинства современных возбудителей инфекции мочевой системы к антибиотикам ниже 80% или не-

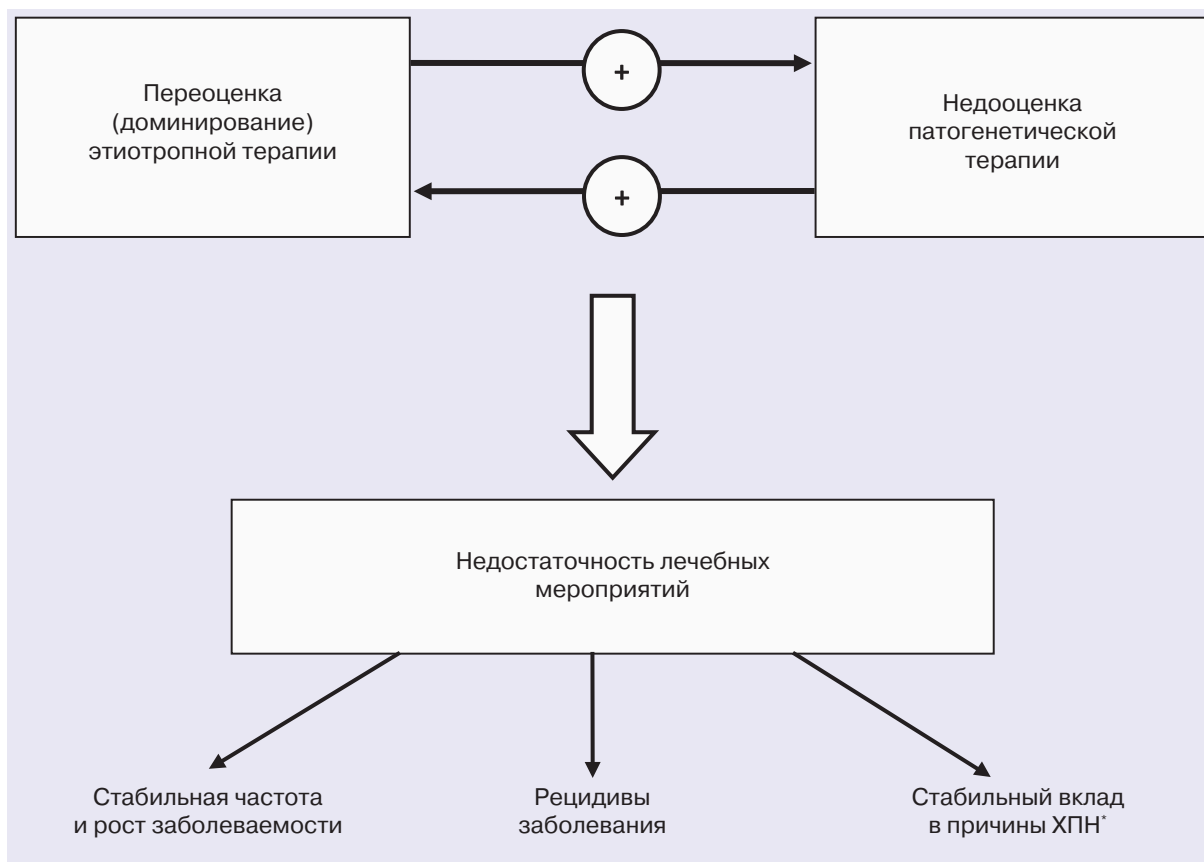
уклонно приближается к этому значению — критическому в отношении эффективности применения препарата [12–15]. Эта проблема приобретает глобальный характер, создавая угрозу конца эры эффективной антибактериальной терапии [16–18]. В определенной мере к сдерживающим эти негативные процессы относятся мероприятия по управлению антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship), в том числе Российские национальные рекомендации, включающие деэскалационный подход, ограничение отдельных групп препаратов с комбинированием или их чередованием, изменением дозировок и др. [16, 19].

Другая группа недостатков этиотропной терапии связана с побочным действием антибиотиков в виде дисбиоза нижних мочевых путей и кишечника. Нарушение биоценоза нижних мочевых путей (прежде всего лактобацилл) открывает путь для ретроградного инфицирования [20] и колонизации микроорганизмами уретры в прелюдии инфекции мочевой системы [21]. Подобная вероятность событий подтверждена исследованиями S.Hansson и V.Jodal [22], позволившими сделать вывод об увеличении риска развития обострений пиелонефрита у детей, получавших пенициллины (элиминирующие молочнокислые микробы) по поводу интеркуррентных заболеваний.

Заслуживает внимание очень частое у детей с хроническим пиелонефритом (несомненно неоднократно получавших антибактериальную терапию) подавление бифидобактерий и лактобацилл с одновременным ростом числа микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* в кишечнике [23, 24], который способен становиться источником транслокации микробов в органы мочевой системы [25]. С устранением нормальной флоры кишечника (особенно характерным для цефалоспоринов и аминогликозидов) связано и другое неблагоприятное последствие антибиотикотерапии в виде замедления темпов созревания иммунной системы, в частности из-за недостаточности переориентации ответа с Т-хелперов 2-го типа на Т-хелперы 1-го типа [26].

В контексте упомянутого кишечного дисбиоза возникает критическое отношение к набирающей силу тенденции замены инъекционного введения антибиотиков на их энтеральный прием [27, 28], опасное не только стерилизацией сапрофитной флоры, но и наблюдаемым при подобном применении препаратов наиболее быстрым формированием резистентных штаммов к «защищенным» пенициллинам и цефалоспорином 3-го поколения, т.е. к тем препаратам, целесообразность перорального использования которых как раз и обсуждается.

Побочные действия антибактериальной терапии включают иммунодепрессивный эффект (не только



**Рисунок Проблема терапии инфекций мочевой системы.**

\*ХПН — хроническая почечная недостаточность.

вследствие вышеупомянутых механизмов) традиционно используемых в лечение инфекции мочевой системы препаратов (цефалоспоринов, уросептиков) [29, 30]. Нефротоксичность антибиотиков, наиболее известная в отношении аминогликозидов с проапоптическим действием на проксимальные каналы [31], касается также  $\beta$ -лактамов препаратов [32].

В контексте эффективности этиотропных мероприятий нельзя обойти вниманием методику длительного применения малых доз антимикробных препаратов с целью предотвращения рецидивов воспаления, среди наиболее частых причин проведения которой в педиатрической практике является именно рецидивирующая инфекция мочевой системы [33]. Определенная эйфория по поводу данной профилактики, впервые предложенной почти 40 лет назад и получившей развитие в дальнейшем, главным образом у детей с радиологически нормальными почками [34, 35] в последние годы пошла на спад. В настоящее время накоплено достаточное количество рандомизированных проспективных исследований по вопросу о целесообразности ее использования в отношении снижения риска рецидивов инфекции мочевой системы и постпиелонефритического рубцевания почек, особенно у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, дисфункциями мочеиспускания и аномалиями развития мочевого тракта [36, 37].

По большому счету трудно ожидать позитивных результатов профилактики инфекции мочевой системы без учета патогенетической составляющей, тем более в случаях явных уродинамических расстройств. С этих позиций нельзя не согласиться с мнением о главенстве купирования этих нарушений в качестве противовеса злоупотреблению антибиотиками [23]. Кроме того, известна способность субтерапевтических доз антибиотиков вызывать формирование мутантов, устойчивых к препаратам [38], хотя темпы формирования резистентности к используемым для профилактики инфекции мочевой системы уросептикам пока еще достаточно низки [39].

Вторая большая группа недостатков, связанных с проведением этиотропной терапии, включает трудности идентификации истинных возбудителей инфекции мочевой системы даже в тех случаях, когда соблюдаются все необходимые правила сбора мочи (не говоря уже о нереальности их соблюдения в младенческом возрасте). Во-многом это обусловлено несовершенством стандартного бактериологического анализа. Расширенное микробиологическое исследование с набором из 9 питательных сред позволяет при остром пиелонефрите идентифицировать значительно больший (почти в 2 раза) видовой состав, правда, как правило, в виде микстинфекции. Масс-спектрометрический анализ (MS-анализ) значительно ускоряет обнаружение микробов, но только при высокой ( $\geq 10^5$  КОЭ/мл) бактериурии [40].

Еще большие возможности для определения микробного спектра мочи открывают небактериологические подходы, в частности метод секвенирования, позволяющий получить практически полный портрет ДНК всего одной клетки и обеспечивающий поэтому высокие диагностические показатели на основе минимального количества материала для исследования при отсутствии необходимости культурального выращивания [41]. Указанное преимущество представляет большую ценность, так как большинство микробов (по некоторым оценкам, до 99%) существуют в строго определенных условиях, например в симбиозе с другими представителями микрофлоры и не обладают способностью к лабораторному размножению.

С другой стороны, использование более чувствительных процедур для идентификации микрофлоры способно создать дополнительные сложности в интерпретации полученных данных, прежде всего связанные с дилеммой уротропности или уропатогенности обнаруженных бактерий. В частности, имеет место низкий уровень доказательности роли в развитии инфекции мочевой системы многих анаэробов, аэробных неферментизирующих грамотрицательных палочек, выявленных в моче, в связи с крайне редкой встречаемостью (около 1%) у пациентов или, напротив, весьма высокой частотой (9–36–91%) обнаружения у здоровых индивидумов (как резидентов мочевых путей, бессимптомное носительство) [15, 42, 43].

Значительно затрудняют идентификацию возбудителя инфекции мочевой системы все возрастающие случаи стерильных посевов, достигающие 47% [15, 44], а также неоднозначные мнения по поводу диагностических количественных критериев бактериурии. Доминирующей точкой зрения является пригодность классического критерия инфекции мочевой системы  $\geq 10^5$  КОЕ/мл только при колибациллярном инфицировании [45]. В случае клинической картины инфекции мочевой системы и лейкоцитурии этот показатель может быть снижен до  $\geq 10^2$  КОЭ/мл, а при обнаружении протей, клебсиеллы, синегнойной палочки имеет диагностическое значение любое количество колоний [46, 47].

Следует отметить, что при определении количественных критериев истинной бактериурии возникает опасность переоценки ее значимости ввиду возможности контаминации мочи в уретре, где вегетируют практически все возможные возбудители инфекции мочевой системы. Напротив, в начальном этапе инфекции мочевой системы, при большом приеме жидкости (бактериурия разведения), а также при медленном росте ряда микробов может наблюдаться «малая бактериурия» с недооценкой ее степени [47]. Малая бактериурия имеет большее значение для подтверждения инфекции мочевой системы у мальчиков, так как контаминация мочи для них нетипична. Неоднозначная диагностическая ситуация

возникает при микстинфекции с ростом 2 и более бактерий [48], когда достаточно сложно определиться в инициаторе воспаления.

Важной причиной трудностей идентификации возбудителей инфекции мочевой системы, которая, возможно, объясняет не только вышеуказанные бактериологические недостатки, но и в конечном счете, несовершенство этиотропной терапии, является способность уропатогенов образовывать биопленки — матрикс из полимерных веществ, внутри которых накапливаются микроорганизмы с повышенной вероятностью мульти- и панрезистентности к антибиотикам (в связи с живучестью при их разведении, в десятки раз превышающем минимальную подавляющую концентрацию), как правило, не совпадающие с планктонной флорой [44, 49, 50].

Подтверждениями несовершенства подхода к определению возбудителя инфекции мочевой системы по результатам бактериологического анализа мочи являются факты высокой частоты (до 50%) несовпадений определяемой чувствительности к антибиотикам с результатами клинической эффективности, отмеченные еще в 1973 г. при остром пиелонефрите у взрослых [51]. Напротив, применение препарата, не действующего *in vitro* на выделенный штамм, абсолютно не исключает санирования или излечения пациентов с пиелонефритом или неосложненной инфекцией мочевой системы [51, 52].

Возможные неудачи в лечении инфекции мочевой системы с помощью, казалось бы, целесообразного препарата находят объяснение в результатах исследований, показавших далеко не полное соответствие выделяемой из мочи микрофлоры инициаторам почечного воспаления. В частности, колибациллярный или иной грамотрицательный характер бактериурии сопровождается выделением стафилококка из пиелонефритического очага у взрослых с осложненным течением мочекаменной болезни [53], а совпадение микрофлоры лоханочной мочи (из пиелостом или стентов) и полу-

ченной при мочеиспускании у детей с обструктивным пиелонефритом обнаружено лишь в 22% случаев [54]. Кроме того, на модели экспериментального восходящего пиелонефрита показано отсутствие высева кишечной палочки из пораженной почки [55].

Позициям доминирующих в современных протоколах лечения инфекции мочевой системы мероприятий, направленных главным образом (если не исключительно) на предполагаемые микробные факторы, в большей степени противоречит сопоставимая эффективность приема уросептиков и плацебо при неосложненной инфекции мочевой системы [56], а также результаты пилотного исследования, продемонстрировавшего отсутствие необходимости применения антибиотиков для излечения от острого цистита в случае монотерапии растительными средствами [57].

В педиатрической практике показаны статистически незначимые различия в длительности клинико-лабораторных признаков инфекции мочевой системы в группах детей с отсроченным назначением антибиотиков (или их не получавших из-за отсутствия согласия на лечение) и на стандартной терапии [58].

Таким образом, этиотропная направленность терапии инфекции мочевой системы наталкивается на ряд существенных сложностей, связанных с недостаточностью верификационных возможностей определения возбудителя заболевания, с высокими темпами формирования резистентности бактерий к антибиотикам, опережающими создание одобренных для применения в медицинской практике новых препаратов, их коллатеральным повреждающим действием. На разрешение этих проблем способны повлиять не только мероприятия по управлению антибиотикорезистентностью, стоящие на повестке дня в отечественной и зарубежной практике [19, 59], но и изменение стратегии лечения инфекции мочевой системы в виде сбалансированности этиологических и патогенетических составляющих.

*Конфликт интересов не представлен.*

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатова М.С.* Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ 2004; 6: 2: 127–132. (Ignatova M.S. Pathology of urinary tract in children (new aspects). Nefrologiya i dializ 2004; 6: 2: 127–132. (in Russ.))
2. *Winberg J., Bollgren L., Kallenius G. et al.* Clinical pyelonephritis and focal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention and prognosis. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 801–814.
3. Федеральная служба государственной статистики Росстат. 2016; <http://www.gks.ru>. (Federal service of state statistics Rosstat. 2016; <http://www.gks.ru>. (in Russ.))
4. *Bhat R.G., Katy T.A., Place F.C.* Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29: 3: 637–653.
5. *Winberg J., Bergstrom T., Jacobsson B.* Mortality, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int* 1975; Suppl: S101–S106.
6. *Nuutinen M., Uhari M.* recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1: 69–72.
7. *Garin E.H., Campos A., Homsy Y.* Primary vesico-ureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 2: 249–256.
8. *Silva J.M.P., Diniz J.S.S., Silva A.C.S. et al.* Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1285–1292.
9. *Молчанова Е.А., Валов А.Л., Каабак М.М.* Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ 2003; 5: 1: 64–68. (Molchanova E.A., Valov A.L., Kaabak M.M. The first results of keeping chronic renal failure registry for children in Russia. Nefrologiya i dializ 2003; 5: 1: 64–68. (in Russ.))



10. Хрущева Н.А., Макарова Ю.В., Маслов О.Г. и др. К вопросу об эпидемиологии и структуре хронической почечной недостаточности у детей Свердловской области (тезисы). *Нефрология и диализ* 2007; 9: 3: 263–264. (Khrushova N.A., Makarova Yu.V., Maslov O.G. et al. About of epidemiology and structure of chronic renal failure in children of Sverdlovsk region (Abstr. (in Russ.)). *Nefrologiya i dializ* 2007; 9: 3: 263–264. (in Russ.))
11. Учайкин В.Ф., Зверев В.В. Роль инфекции в соматической патологии у детей. *Вестник РАМН* 2000; 11: 40–47. (Uchaykin V.F., Zverev V.V. Role of infection in somatic pathology of children. *Vestnik RAMN* 2000; 11: 40–47. (in Russ.))
12. Сафина А.И. Дифференцированный подход к антибактериальной терапии пиелонефрита у детей г. Казани с учетом течения заболевания и возраста. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 3: 253–261. (Safina A.I. Differential approach to antibacterial therapy of pyelonephritis in children from Kazan according the disease and age. *Nefrologiya i dializ* 2004; 6: 3: 253–261. (in Russ.))
13. Вялькова А.А., Данилова Е.И., Гриценко В.А. Региональный регистр и особенности антибиотикорезистентности возбудителей хронического пиелонефрита у детей. V Российский конгресс по детской нефрологии. Сборник тезисов. Воронеж, 2006; 47–48. (Vialkova A.A., Danilova Ye.I., Gritsenko V.A. The regional register of features and drugresistance of causal agents in children with chronic pyelonephritis (abstr. (in Russ.)). Russian congress for Pediatric Nephrology. Voronezh, 2006; 47–48. (in Russ.))
14. Летифов Г.М., Каплиева О.В., Бурова И.Я. и др. Изменчивость этиологической структуры и антибиотикочувствительность уропатологической флоры при пиелонефрите у детей. *Медицинский вестник Юга России* 2012; Приложение: 50. (Letifov G.M., Kaplieva O.V., Burova I.Ja. et al. The variability of antibioticosensibility of uropathogens for pyelonephritis in children. *Meditsinskij vestnik YUga Rossii* 2012; Suppl: 50. (in Russ.))
15. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М 2014; 62. (Antimicrobial therapy and prophylaxis of renal infections, urinary tract infections and male genital tract infection: Russian national recommendations. Moscow 2014; 62. (in Russ.))
16. Вагенлехнер Ф.М.Е., Набер К.Г. Лечение инфекций мочеполовой системы: настоящее и будущее. *РМЖ* 2009; 17: 9: 655–660. (Wagenlehner F.M.E., Naber K.G. Treatment of urinary tract infections: presence and future. *RMZH* 2009; 17: 9: 655–660. (in Russ.))
17. Возрастающая угроза антимикробной резистентности. Возможные меры. ВОЗ, 2013; [http://apps.who.int/iris/bistrem/10665/44812/16/9789244503188\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bistrem/10665/44812/16/9789244503188_rus.pdf). (The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. WHO, 2013; [http://apps.who.int/iris/bistrem/10665/44812/16/9789244503188\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bistrem/10665/44812/16/9789244503188_rus.pdf) (in Russ.))
18. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. *РМЖ* 2014; 3: 238. (Kozlov R.S. Problem of antibiotic resistance in pediatrics. *RMZH* 2014; 3: 238. (in Russ.))
19. Стратегия и тактика применения антимикробной средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В.Яковлева. М: ООО «Компания БОРГ-ЭС» 2012; 92. (Strategies and tactics of antimicrobial therapy in medical department of Russia. Russian national recommendations. Saveljev V.S., Gelfand B.R., Yakovlev S.V. (Eds). Moscow: ООО «Compania BORGES», 2012; 92. (in Russ.))
20. Winberg J., Herthelius-Elman M., Mollby R., Nord C.E. Pathogenesis of urinary tract infection-experimental studies of vaginal resistance to colonization. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 5: 509–514.
21. Bollgren I., Winberg J. The periurethral aerobic bacterial flora in girls highly susceptible to urinary infections. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 81–87.
22. Hansson S., Jodal V. Treatment of other infections in patients with untreatment asymptomatic bacteriuria (Abstr). XXI Ann Meet Europ Sos Paediatric Nephrol. Budapest, 1987; F5.1.3.
23. Лукьянов А.В., Долгих В.Г., Турица А.А. Инфекции мочевой системы у детей — от Вальтера Бирка до наших дней. *Нефрология и диализ* 2006; 8: 3: 272–277. (Lukjanov A.V., Dolgikh V.T., Turitsa A.A. Urinary tract infection in children — from Walter Birk to now. *Nefrologiya i dializ* 2006; 8: 3: 272–277. (in Russ.))
24. Мельникова М.В., Федосов Е.Ф., Авдеева Т.Г. Характеристика микрофлоры препуциального мешка, кишечника и мочевых путей при баланопоститах у детей. Рос конгресс по детской нефрологии. Воронеж, 2006; 146–147. (Melnikova M.V., Fedosov E.F., Avdeeva T.G. Microbial characterization of prepuccial sac, gut and urinary tract for balanopostitis in children (Abstr). Russian Congress for pediatric nephrology. Voronezh, 2006; 146–147. (in Russ.))
25. Вялькова А.А., Бухарин О.В., Гриценко В.А. и др. Современное представление об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. Актуальные проблемы нефрологии. Мат. научно-практической конференции. Оренбург, 2001; 32–47. (Vialkova A.A., Bukharin O.V., Gritsenko V.A. et al. Modern view of aetiology for inflammatory disease of urinary organs in children. Actual problems of nephrology. Orenburg, 2001; 32–47. (in Russ.))
26. Nagler-Anderson R., Walker W.A. Механизмы управления реактивностью к пищевым антигенам. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. М: ООО «Нью Информ» 2005; 78–89. (Nagler-Anderson R., Walker W.A. The stewardship mechanisms of reactivity to food antigens. Allergic disease in children and environment. Moscow: ООО «Nestle Fud» 2005; 78–89. (in Russ.))
27. 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.
28. Montini G., Tofso A., Lucchetta P. et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis children: multicentre randomised non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 25: 335–386.
29. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунотерапия. М: «Наука» 1994; 260. (Zemskov A.M., Karaulov A.V., Zemskov V.M. Combinatorial immunocorrection. Moscow: Nauka 1994; 260. (in Russ.))
30. Горемыкин В.И., Протопопов А.А., Егорова И.А. и др. Дезадаптирующие факторы в индивидуализации программ лечения пиелонефрита у детей. III Ежегодный нефрологический семинар. СПб 1995; 77–78. (Goremikin V.L., Protoporov A.A., Egorova I.A. Disadaptation in personal programs treatment for pyelonephritis in children. III Annual nephrological seminar. SPb 1995; 77–78. (in Russ.))
31. El-Mouedden M., Guy Lauret G., Mingot-Leclercq M. et al. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3: 665–675.
32. Smoyer W.E., Kelly C.J., Kaplan B.S. Tubulointerstitial nephritis. *Pediatric Nephrology*. M.A. Holliday, T.M. Barrat, E.D. Avner (Eds). Baltimore: Williams and Wilkins 1994; 890–907.
33. Smith J., Finn A. Antimicrobial prophylaxis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 388–392.
34. Smellie J.M., Gruneberg R.N., Leahey A., Atkins W.S. Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: clinical aspects. *Br Med J* 1976; 2: 2003–2006.
35. Lohr J.A., Nunley D.H., Howards S.S., Ford R.F. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics* 1977; 59: 562–565.
36. Morton S.C., Shekelle P.G., Adams J.L. et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 129–138.
37. Mattoo T.K. Evidence for and against urinary prophylaxis in vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2379–2382.

38. Drlica K. Antibiotic resistance: can we beat the bugs? Drug Disco Today 2001; 14/6: 714–715.
39. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infection? *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1: 5–13.
40. Бекмурзаева Г.Б., Османов И.М., Захарова И.Н. и др. Перспективный метод диагностики инфекции мочевой системы. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 4: 198–199. (Bekmurzaeva G.B., Osmanov I.M., Zakharova I.N. et al. Prospective method for diagnosis of urinary tract infection. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60: 4: 198–199. (in Russ.))
41. Maxam A.M., Gilbert W.A. A new method of sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 560–564.
42. Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С. и др. Сравнительный анализ микробного спектра мочи, исследованного при стандартном и расширенном микробиологическом исследовании при остром пиелонефрите. Рациональная фармакотерапия в урологии. М 2012; 51–52. (Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ibishev H.S. et al. Evaluation of urinary microbial spectrum studied by standart and spread microbiological analysis in acute pyelonephritis (Abstr). *Rational pharmacotherapy in urology*. Moscow 2012; 51–52. (in Russ.))
43. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. Guidelines on urinary and male genital tract infections. *European Association of urology*, 2013; 84.
44. Сиякова Л.А., Жуховицкий В.Г., Сухина М.А., Штейнберг М.Л. Роль биопленкообразующих возбудителей в этиологии и патогенезе рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Рациональная фармакотерапия в урологии. М 2012; 103–104. (Sinjakova L.A., Zhuhovitskij V.G., Suhina M.A., Shtejnberg M.L. Role of biofilm-forming bacteriums in aetiopathogenesis of recurrent lower urinary tract infections. *Rational pharmacotherapy in urology*. Moscow 2012; 103–104. (in Russ.))
45. Длин В.В., Османов И.М., Корсунский А.А., Малкоц А.В. Пиелонефрит. В кн.: Инфекция мочевой системы у детей. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л.Чугуновой, А.А.Корсунского. М.: «М-Арт» 2011; 133–174. (Dlin V.V., Osmanov I.M., Korsunskij A.A., Malcotch A.V. Pyelonephritis. In: *Urinary tract infection in children. Guidebook for medical practitioners*. V.V. Dlin, I.M.Osmanov, O.L.Chugunova, A.A.Korsunsky (Eds). Moscow: ООО «М-Арт» 2011; 133–174. (in Russ.))
46. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. и др. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей. М: «Литтерра» 2006; 895. (Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Shilov E.M. et al. *Rationale for drug therapy in nephrology: a guidebook for medical practitioners*. M: Litterra 2006; 895. (in Russ.))
47. Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей. *Нефрология и диализ* 2000; 2: 4: 340–347. (Franz M., Horl W.H. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. *Nefrologiya i dializ* 2000; 2: 4: 340–347. (in Russ.))
48. Топтун М.Д., Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Анализ спектра возбудителей инфекций мочевых путей у детей на амбулаторном этапе. Материалы конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2013; 140–141. (Toptun M.D., Vasilevskiy I.V., Skepyjan E.N. Etiology spectrum for urinary tract infections in children on ambulatory stage. *Congress «Innovative technologies in pediatrics and children's surgery»*. Moscow 2013; 140–141. (in Russ.))
49. Петухова И.Н. Роль биопленок в хронизации мочевых инфекций. *Урология сегодня* 2013; 24: 2: 2–4. (Petuhova I.N. Role of biofilm for chronic urinary infections. *Urologia today* 2013; 24: 2: 2–4. (in Russ.))
50. Tapiainen T., Hanni A.M., Salo J. et al. Escherichia coli biofilm formation and recurrences of urinary tract infection in children. *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 33: 1: 111–115.
51. Пытель А.Я., Голигорский С.Д. Избранные главы нефрологии и урологии. Л: «Медицина» 1973; 300. Pitel A.Ja., Goligorskij S.D. The diverse chapters of nephrology and urology. L: «Meditsina» 1973; 300.
52. Ferry S.A., Holm S.E. Stenlund H. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of piv-mecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 49–57.
53. Шабад А.Л., Гусев Б.С., Соловьев Н.К., Кузнецов В.М. Аллергено-рентгенографический провокационный тест как метод диагностики хронического пиелонефрита. *Урол и нефрол* 1987; 2: 15–19. (Shabad A.L. Gusev B.S., Soloviev N.K., Kuznetsov V.M. Allergen-renographic provocative test us method of dianosies for chronic pyelonephritis. *Urol i nefrol* 1987; 2: 15–19. (in Russ.))
54. Кириллов В.И., Тебloeва Л.Т., Алексеев Е.Б. и др. Идентификация возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей. *Педиатрия* 1997; 6: 8–13. (Kirillov V.I., Tebloeva L.T., Alekseev E.B. et al. The aetiology identification of urinary tract infections in children. *Pediatriya* 1997; 6: 8–13. (in Russ.))
55. Зайкова Н., Длин В., Петрович В. и др. Динамика патологических изменений в паренхиме почек при инфицированном и неинфицированном пузырно-мочеточниковом рефлюксе у крыс. *Клин нефрология* 2011; 5: 64–71. (Zajkova N., Dlin V., Petrovich V. et al. Dynamics of pathologic changes in renal parenchyma for infective and non-infective vesicoureteral reflux in rats. *Clinicheskaya Nefrologia* 2011; 5: 64–71. (in Russ.))
56. Christiaens T.C., De Meyere M., Verchraegen G. et al. Randomised controlled trial of nitrofurantion versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 729–734.
57. Прилепская Е.А., Зайцев А.В. Инфекции нижних мочевыводящих путей: альтернативный подход к терапии. *РМЖ* 2014; 29: 2108–2110. (Prilepskaya E.A., Zaitsev A.V. Lower urinary tract infections: alternative therapy. *RMZH* 2014; 29: 2108–2110. (in Russ.))
58. Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю. Альтернативные подходы к лечению инфекций мочевой системы у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 4: 205–206. (Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Nikitina S.Yu. Alternative approaches to treatment of urinary tract infections in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60: 4: 205–206. (in Russ.))
59. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program of enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–177.

Поступила 20.09.2016  
Received on 2016.09.20