

Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения

А.А. Вялкова¹, В.А. Гриценко²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;

²Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment

A.A. Vyalkova¹, V.A. Gritsenko¹

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

²Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

Представлены современные данные об этиологии и патогенетических механизмах формирования ренальной инфекции у детей. Описаны клинические особенности течения инфекции мочевой системы. Обсуждены критерии диагностики, основывающиеся на данных комплексных исследований, подтверждающих источник инфицирования органов мочевой системы и структурно-функциональные критерии изменения тубулоинтерстициальной ткани почек с вовлечением чашечно-лоханочной системы, кровеносных и лимфатических сосудов почек. Предложен этиологический подход к диагностике и лечению с учетом патогенетических механизмов формирования инфекции мочевой системы и морфофункциональный подход к прогнозированию течения и выбору тактики ведения детей с ренальной инфекцией.

Ключевые слова: дети, ренальная инфекция, пиелонефрит, органы мочевой системы, диагностика, лечение.

Для цитирования: Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 99–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108

The paper gives an update on the etiology and pathogenetic mechanisms for developing renal infection in children. It describes the clinical features of urinary tract infection. The diagnostic criteria based on the data of comprehensive studies confirming the source of urinary tract infection, as well as structural and functional criteria for changes in tubulointerstitial tissue, by involving the pyelocaliceal system and renal blood and lymph vessels are discussed. The authors propose an etiologic approach to diagnosis and treatment in terms of the pathogenetic mechanisms of urinary tract infection and a morphofunctional approach to predicting the course and to choosing the management tactics for children with renal infection.

Key words: children, renal infection, pyelonephritis, organs of the urinary system, diagnosis, treatment.

For citation: Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 99–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108

Инфекция мочевой системы — одна из наиболее актуальных проблем педиатрии и нефрологии. Ренальная инфекция (пиелонефрит) — неспецифическое микробно-воспалительное заболевание с первичным преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани почек, вовлечением чашечно-лоханочной системы, кровеносных и лимфатических сосудов [1–4]. При постановке диагноза следует доказать наличие структурных и функциональных изменений тубулоинтерстициальной ткани почек [5–9].

Все ли мы знаем о возбудителе пиелонефрита?

Ведущим лабораторным критерием инфекции мочевой системы является бактериурия, в том числе изолированная [5]. При клинико-микробиологической оценке данных бактериологического исследова-

ния мочи бактериурия трактуется как признак инфекции органов мочевой системы только после установления вида и биологических свойств урофлоры. Комплекс биологических особенностей инфекционного фактора, реализующего его «иммунорезистентность» и персистенцию в организме хозяина, является составным компонентом патогенного потенциала возбудителей пиелонефрита [4, 10] и определяется по маркерам вирулентности и персистентным свойствам (антилизоцимная, антикомплемментарная, антиинтерцидная активность), свидетельствующим о патологическом характере бактериурии.

Разработана патогенетически обоснованная клинико-микробиологическая классификация бактериурии (рис. 1), позволяющая определить ее клиническое значение при инфекции мочевой системы и выделить варианты бактериурии: рецидивирующая, являющаяся маркером инфицирования органов мочевой системы; персистирующая и эпизодная («транзиторная»), которая выявляется однократно и не требует лечения [11].

Имеется несоответствие степени бактериурии и выраженности клинической симптоматики инфекции мочевой системы. Доказано, что при развитии

© А.А. Вялкова, В.А. Гриценко, 2017

Адрес для корреспонденции: Вялкова Альбина Александровна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, зав. кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии Оренбургского государственного медицинского университета 460014 г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

Гриценко Виктор Александрович — д.м.н., проф., зав. лабораторией клеточного симбиоза Института клеточного и внутриклеточного симбиоза 460000 г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

гноино-воспалительных заболеваний почек (апостематозный нефрит или абсцесс/ карбункул почки) бактериурия может отсутствовать. При этом изолированная бактериурия низкой/средней/высокой степени имеет важное клиническое значение и часто наблюдается у пациентов с нарушением колонизации кишечника. Частота встречаемости и степень бактериурии коррелируют с выраженностью дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза.

Мониторинг видовой принадлежности уроизолатов микроорганизмов позволяет оценить эффективность терапевтических и профилактических мероприятий, в том числе осуществить контроль за сменой вида возбудителя. При этом анализ антибиотикограммы возбудителя требуется для выбора антибактериальной терапии и перехода от эмпирической к персонализированной схеме лечения препаратом(ами) этиотропно-го антибактериального действия.

Клиническое значение бактериурии — современный взгляд

Приоритетными возбудителями пиелонефрита являются энтеробактерии, энтерококки; при гнойно-воспалительных заболеваниях — золотистые стафилококки. Минорные уробактерии — коагулазоотрицательные стафилококки, псевдомонады и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии и грибы рода *Candida*. Всегда ли микроорганизмы, которые высеваются из мочи, являются возбудителями пиелонефрита? Нет, так как некоторые микроорганизмы транзитивно пребывают в уротракте. Оценка комплекса факторов патогенности и персистенции позволяет с высокой вероятностью доказать причастность выделенного микроорганизма к развитию данного заболевания. Пиелонефрит нередко вызывается ассоциацией микроорганизмов: из мочи изолируются ассоциации энтеробактерий с анаэробными бактериями, которые потенцируют патогенность/вирулентность друг друга.

Неосложненные инфекции мочевой системы более чем в 95% случаев вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто (60–87,3%) из семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *P. Mirabilis*) и реже (40–13,7%) *S. saprophyticus* и др. [12]. При **осложненных инфекциях** мочевой системы чаще встречаются *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, грибы. Карбункул почки (кортикальный абсцесс) в 90% случаев вызывается *S. aureus*. Основными возбудителями апостематозного пиелонефрита, абсцесса почки с локализацией в медулярном веществе являются *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

Воснове патогенеза пиелонефрита лежат паразитогостальные взаимоотношения, характер которых зависит от состояния иммунобиологической реактивности (восприимчивости) и биоагрессивного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов. Инфицирование при пиелонефрите преимущественно лимфогематогенное, реже — восходящее.

Клинико-микробиологическая классификация бактериурии



Рис. 1. (Составлено авторами).

Выявлены особенности патогенеза пиелонефрита как эндогенного микробно-воспалительного заболевания и общие ключевые звенья, которые определяют соответствующие этапы развития заболевания и стадийность клинических признаков патологии (см. таблицу). На **преморбидном этапе** происходит формирование в макроорганизме источников патогенов; действие различных экзо- (химические, физические, биологические, психоэмоциональные) и эндогенных (гормональный дисбаланс, иммунодефицит, нейрогенные расстройства) факторов на организм ребенка вызывает нарушение его иммунобиологических барьеров. На **этапе транслокации** патогены, преодолевая защитные рубежи макроорганизма и используя свои биоагрессивные свойства (инвазии, импедины), транслицируются за пределы исходного биотопа и по лимфатической и/или кровеносной системам диссеминаруют в органы и ткани мочевой системы макроорганизма.

Указанные этапы являются доклинической стадией. Однако при тщательном сборе анамнеза выявляются признаки, отражающие наличие эндогенных источников возбудителей и неблагоприятных факторов, способных активировать процесс транслокации. Симптомы **продромального периода** болезни (субфебрильная температура, признаки эндогенной интоксикации и др.) ассоциированы с ответом макроорганизма на транслокацию патогенов и обусловлены частичным их разрушением и гибелью. Длительность преморбидного этапа варьирует в широком временном диапазоне (от нескольких дней до нескольких лет). Этап транслокации не всегда заканчивается развитием заболевания и носит в ряде случаев абортный характер. Выжившие при транслокации патогены инфицируют органы мочевой системы за счет имеющихся адгезинов, образуя вторичные очаги вегетирования возбудителей — **этап колонизации**. Качественный и количественный «мозаицизм» распределения в тканях макроорганизма рецепторов к разным патогенам и наличие у отдельных возбудителей конечного набора адгезинов в совокупности

Таблица. Механизмы уропатогенности микроорганизмов (в соответствии с их участием в патогенезе эндогенных уроинфекций)

Этап патогенеза уроинфекций	Функции механизмов уропатогенности	Ведущие механизмы уропатогенности
Пребывание уропатогенов в исходном биотопе (преморбидный этап)	Формирование источника уропатогенов (кишечник)	Метаболические особенности; биоцины и резистентность к ним; Адгезины
Миграция уропатогенов в органы мочевой системы (этап транслокации)	Прорыв иммунобиологических барьеров макроорганизма	Инвазины; импедины
Заселение уропатогенами мочевой системы (этап колонизации)	Приспособление к условиям мочевой системы	Адгезины; импедины
Инициация воспалительного процесса в органах мочевой системы (этап альтерации)	Репродукция уропатогенов с повреждением тканей	Токсины и другие гистоповреждающие субстанции; импедины
Переживание уропатогенов в мочевой системе (этап персистенции)	Сохранение жизнеспособности уропатогенов	Импедины; адгезины

детерминируют специфику «тропизма» конкретных патогенов к определенным органам и тканям [13, 14]. Фиксация патогенов на поверхности клеточных мембран (без или с проникновением внутрь клеток) способствует активной репродукции возбудителей и выработке ими гистоповреждающих субстанций (токсины, ферменты, продукты метаболизма), сочетающихся с деструкцией ткани органа и инициацией со стороны макроорганизма воспалительной реакции — **этап альтерации**, который проявляется клинической картиной **периода разгара болезни**.

Колонизация патогенами мочевой системы может не сопровождаться выраженным морфофункциональным нарушением и манифестацией пиелонефрита. Возможна длительная бактериурия или изолированная бактериурия (признак бактериальной колонизации органов мочевой системы) при отсутствии клинических симптомов воспалительной патологии почек и уротракта.

При благоприятном исходе патогены элиминируются из очага инфекции (**этап санации**), наступает выздоровление с инволюцией клинической симптоматики. В ряде случаев освобождения пораженного органа от патогенов не происходит, паразитирование возбудителей в тканях принимает затяжной торпидный характер (**этап персистенции**), а микробно-воспалительный процесс в мочевой системе приобретает хроническое (латентное или рецидивирующее) течение.

При стрессовых ситуациях и нарушении иммунобиологических барьеров макроорганизма энтеробактерии (чаще эшерихии) транслоцируются в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносное русло с развитием бактериемии и гематогенной диссеминацией кишечных палочек. На этапе транслокации, контактируя с клеточными и гуморальными эффекторами иммунитета (в том числе лизоцимом, системой комплемента, фагоцитами), часть микроорганизмов погибает, а образующиеся продукты разрушения бактерий (элементы их клеточной стенки —

липополисахариды и др.) вызывают интоксикацию организма. Клинические симптомы патогенетически связаны с многочисленными (пирогенным, кахектическим и т.п.) эффектами липополисахарида. Наиболее грозными проявлениями эндотоксинемии служат изменения системного кровообращения (снижение артериального давления) и нарушение микроциркуляции в паренхиматозных органах (вплоть до развития «шокового органа»).

Вследствие эндотоксикоза и иммуносупрессивного действия бактериальных липополисахаридов наблюдается снижение колонизационной резистентности макроорганизма, провоцирующее чрезмерное накопление в кишечнике эшерихий, что повышает вероятность транслокации бактерий в мезенхимальные лимфатические узлы и портальное кровеносное русло [14]. В результате формируется первый **«порочный» патогенетический круг**, обеспечивающий возможность длительного сохранения потенциально патогенных *E. coli* в кишечнике (продлонгация преморбидного этапа) и способствующий их гематогенной диссеминации в макроорганизме (переход к этапу транслокации).

Сохранившие жизнеспособность эшерихии инфицируют органы мочевой системы (этап колонизации). Локализация очагов эшерихиозной инфекции и частота их встречаемости зависят от многих факторов, в том числе структурно-функционального состояния органов мочевой системы, наличия *locus minoris resistentia* за счет снижения эффективности систем антибактериальной защиты.

Формирующийся второй **«порочный» патогенетический круг** обеспечивает циркуляцию потенциально патогенных *E. coli* внутри макроорганизма по замкнутой траектории (кишечник—портальная венозная система—печень—желчь—кишечник), поддерживая и углубляя имеющиеся дисбиотические нарушения и обуславливая бактериальную колонизацию проксимальных отделов пищеварительного тракта.

Энтеробактерии, стафилококки и энтерококки — наиболее частые возбудители неспецифической инфекции мочевой системы. Совокупный удельный вес энтеробактерий (с доминированием среди них *E. coli*), энтерококков (преимущественно *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*) и стафилококков (главным образом *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*) в таксономической структуре этиологических агентов неспецифических уроинфекций достигает 90–95% и ассоциирует с развитием пиелонефрита, цистита, *S. aureus* — апостематозного нефрита, карбункула почек, а *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* — воспалительной патологии дистальных отделов мочевыделительной системы — уретрита и цистита. Подобная закономерность связана с видовыми особенностями факторов уропатогенности указанных возбудителей, обуславливающих характер взаимодействия бактерий с макроорганизмом и определяющих специфику патогенеза инициируемых заболеваний [15].

Важную роль в формировании уропатогенного потенциала бактерий играют импедины, которые участвуют в обеспечении выживания возбудителей при контакте с эффекторами иммунитета во внутренней среде макроорганизма и их внутриклеточного паразитирования за счет персистентных свойств (антилизоцимная активность, антиинтерцидная активность, антикомплементарная активность, являющиеся информативными критериями уропатогенных вариантов *E. coli*) [16, 17].

S. saprophyticus, обладающий высокой степенью гидрофобности своей поверхности и адгезинами, представленными гемагглютинином и поверхностно-ассоциированным протеином, способен эффективно прикрепляться к эпителию уротракта, а за счет наличия у него капсулоподобной структуры с антифагоцитарными свойствами — слайма (slime) может успешно противостоять клеточным эффекторам иммунитета макроорганизма. Для данных стафилококков характерна уреазная активность, обеспечивающая их ферментативную адекватность условиям обитания при колонизации уротракта и, возможно, способствующая камнеобразованию. *S. saprophyticus* лишен прочих факторов патогенности, обнаруживаемых у представителей рода *Staphylococcus*, что дает основание рассматривать его в качестве уропатогена с превалированием факторов колонизации над факторами альтерации. Бактерии вида *S. aureus* при отсутствии факторов колонизации, специфичных по отношению к уроэпителию, обладают широким спектром факторов инвазивности (гиалуронидаза, фибринолизин) и цитотоксичности (гемолизины, лейкоцидин), позволяющих им не только преодолевать иммунобиологические барьеры, вызывая бактериемическое состояние, но и повреждать ренальную паренхиму при проникновении в почки.

Особо важное патогенетическое значение отводит- ся стафилококковому энтеротоксину типа В (СЭВ),

специфично взаимодействующему с дигалактозилкерамидом (рецептором на клетках проксимальных канальцев нефрона) и нарушающему клеточный метаболизм фосфатидилхолина, что приводит к развитию СЭВ-индуцированной гликопатологии и облегчает последующую колонизацию почечной ткани стафилококками и/или другими инфекционными агентами. Формированию стафилококковых микроабсцессов в корковом веществе почек способствует незавершенный характер поглощения данных бактерий «непрофессиональными» фагоцитами. Этот феномен и возможность длительного сохранения золотистых стафилококков в почечной ткани определяются наличием у них импединов, представленных как персистентными свойствами (антилизоцимная, антикомплементарная активность), так и способностью к инактивации иммуноглобулинов путем их Fc-рецепторного связывания протеином А, что обеспечивает защиту *S. aureus* от ряда гуморальных и клеточных эффекторов противоинфекционной резистентности хозяина. Среди механизмов уропатогенности у *S. aureus* факторы альтерации и персистенции преобладают над факторами колонизации.

S. saprophyticus и *S. aureus* относятся к двум разным типам уропатогенов. Первый за счет факторов колонизации реализует преимущественно контактно-уриногенный путь инфицирования дистальных отделов мочевого тракта (уретра, мочевого пузыря), а второй, обладающий факторами инвазии, альтерации и персистенции, способен гематогенно проникать в почки, инициировать развитие абсцессов (апостематозный нефрит) и персистировать в почечной ткани.

Структуру уропатогенного потенциала кишечных палочек — возбудителей инфекции органов мочевой системы (определенные О—К—Н-серовары эшерихий, объединенные в группу *E. coli* Urinari Tract Infection) также формируют разнообразные факторы [15]. Уропатогенные варианты *E. coli* характеризуются сниженной ферментацией некоторых сахаров (лактозонегативность), свойством связывать конго-красный, узким спектром колициночувствительности, полиантибиотикорезистентностью, наличием адгезинов к энтероцитам и, как следствие, способностью к длительному обитанию в кишечнике (преморбидный этап). Эффективность транслокации эшерихий из кишечника в кровь, а затем в почки обеспечивается их устойчивостью к гуморальным и клеточным механизмам противоинфекционной защиты макроорганизма, в частности за счет проявления серорезистентности и антифагоцитарных свойств. На этапе бактериальной колонизации функцию прикрепления *E. coli* к тубулярному эпителию выполняют фимбриальные и нефимбриальные адгезины: I типа, PAP-пили, S, X, маннозрезистентные гемагглютинины (MRHA). В альтерации колонизируемых тканей существенное значение принадлежит синтезу *E. coli* гемолизина, цитотоксинов и других гистоповреждающих субстанций. Персистирование эшерихий в ор-

генах мочевой системы связано с их способностью продуцировать аэробактин, образовывать капсульные структуры (K1-антиген), изменять антигенный состав поверхности, ингибировать факторы защиты хозяина, в частности лизоцим (антилизоцимная активность) и иммуноглобулины (продукция IgA-протеаз), трансформироваться в L-формы.

Среди энтерококков наиболее частым возбудителем инфекции мочевой системы и уросепсиса выступает *E. faecalis* (серовары 2 и 4), доля которого составляет 75% всех уроизолатов энтерококков. Существенный вклад в выживание энтерококков на этапах транслокации и персистенции вносит их резистентность к бактерицидным системам хозяина, которая связана с экспрессией ими персистентных свойств (антилизоцимная, антикомплемментарная активность) и синтезом сialовых кислот, препятствующих активации комплемента, предотвращающих фиксацию на поверхности бактерий его C3-фрагмента и снижающих эффективность фагоцитоза. Адгезивность энтерококков к уроэпителию обеспечивается липотейхоевыми кислотами и адгезинами гликопротеиновой природы, определяющими D-маннозо- и D-глюкозозависимую, а также интегринопосредованную адгезию.

Гистоповреждающее действие энтерококков на этапе альтерации и их персистирование в органах мочевой системы обусловлены продукцией гемолизинов, цитолизинов, супероксид аниона, а также синтезом биологически активных пептидов и компонентов липотейхоевых кислот, модифицирующих реактивность иммунитета макроорганизма. Длительное пребывание энтерококков в кишечнике человека обусловлено высокой степенью гидрофобности бактериальной поверхности и присутствием на ней адгезинов. Этому же способствует характерная для уропатогенных энтерококков выраженная устойчивость к большинству применяемых антибиотиков, включая фторхинолоны и ванкомицин.

Факторы риска развития пиелонефрита — экзо- и эндогенные условия, увеличивающие вероятность возникновения заболевания, неблагоприятного его течения, исхода и «причастность» к реализации конкретных этапов патогенеза микробно-воспалительного процесса, которые сгруппированы в 5 блоков:

- факторы, обеспечивающие появление и накопление в биотопах тела человека потенциально патогенных микроорганизмов и тем самым участвующие в формировании эндогенного источника возбудителей;
- факторы, ослабляющие иммунобиологические барьеры, интенсифицирующие процесс транслокации патогенов из исходного биотопа в кровеносную систему макроорганизма и приводящие к развитию бактериемии, гематогенной диссеминации возбудителей и инфицированию различных органов;

- факторы, способствующие фиксации патогенов в инфицированных органах и тканях и облегчающие их колонизацию возбудителями;
- факторы, благоприятствующие возникновению в органах и тканях инфекционно-воспалительного процесса и потенцирующие его;
- факторы, обуславливающие снижение эффективности механизмов санации органов и создающие условия для персистенции в них патогенов.

Среди указанного наиболее важное значение для развития эндогенных инфекций у детей имеют иницирующие факторы: аномалии развития органов мочевой системы (особенно с нарушением уродинамики), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уrolитиаз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; местные и общие иммунодефицитные состояния; нарушения лимфо- и гемодинамики почек и органов малого таза, а также моторики органов желудочно-кишечного тракта; дисбактериоз кишечника; стрессовые воздействия. При этом вероятность развития эндогенных инфекций у детей возрастает, если у ребенка присутствует сочетание нескольких факторов риска.

Таким образом, возбудителями пиелонефрита как эндогенной инфекции являются комменсальные варианты бактерий разных видов, которые принадлежат к разряду потенциально патогенных. Они способны длительное время обитать в различных биотопах тела человека и при определенных ситуациях транслироваться во внутреннюю среду макроорганизма, инфицируя его органы и ткани. В фенотипическом плане такие бактерии отличаются от представителей нормальной микрофлоры человека по комплексу факторов патогенности, что можно использовать в клинической практике для идентификации возбудителя соответствующей патологии. В то же время для реализации возбудителями своего патогенного потенциала и развития заболевания требуются дополнительные условия (эндо- и экзогенные факторы риска), присутствие источника потенциальных патогенов (нарушение микроэкологии кишечника), провоцирующих транслокацию патогенов во внутреннюю среду; наличие иницирующих морфофункциональных факторов, иммунодефицитного состояния, облегчающих бактериальную колонизацию инфицированной ткани, способствующих развитию в ней воспалительной реакции с явлениями альтерации, благоприятствующих персистенции возбудителей и хронизации патологического процесса.

Обострение пиелонефрита — это реинфицирование почки (как ключевой этап патогенеза), это очередное развитие инфекционно-воспалительного процесса в почке(ах), индуцированное «новой» интервенцией инфекционных агентов в пораженный орган из эндогенных источников возбудителей (главным образом из кишечника). В процесс могут вовлекаться как те же возбудители, которые вызвали

предыдущее обострение (в том случае, когда при переходе в ремиссию не произошла санация почки, но не было достигнуто полной эрадикации патогена из организма, и он продолжал вегетировать в кишечнике), так и другие уропатогенные бактерии. Доказана возможность внутриклеточной персистенции энтеробактерий в уроэпителии и стромальных клетках интерстиция, а при определенных условиях они способны активироваться, интенсивно размножаться и проявлять свои биоагрессивные потенции.

Появление бактериурии — результат транслокации бактерий в стерильные почки с последующим их удалением (вымыванием) с мочой. Но если есть стойкий дисбиоз кишечника, то бактерии систематически могут попадать в органы мочевой системы. Длительность бактериурии и ее исчезновение определяются функционированием клиренсных механизмов макроорганизма (уродинамика, иммунная защита) и биопротектом микроорганизмов (факторами колонизации/адгезии).

Задачи диагностики:

- установить нозологический диагноз и уточнить стадию болезни;
- выявить сопутствующие заболевания и осложнения;
- оценить факторы риска развития и прогрессирования, прогноз;
- разработать тактику этиотропной, патогенетической и нефропротективной терапии, тактику диспансерного наблюдения с учетом индекса альбуминурии, отношения альбумин:креатинин, отношения белок:креатинин, отношения цистатин С:креатинин.

Клиническая диагностика пиелонефрита включает анализ генеалогического и медико-биологического анамнеза с оценкой наличия патологии почек у кровных родственников, течения беременности у матери и определением ведущего комплекса факторов, влияющего на формирование инфекции мочевой системы. Наличие патологии почек в семье является основанием для выполнения клинического скрининга, сонографического исследования почек и мочевого пузыря.

Критерии инфекции мочевой системы с поражением тубулоинтерстициальной ткани почек

Для ренальной инфекции характерна гетерогенность клинических проявлений. У большинства пациентов заболевание выявляется случайно в связи с маломанифестным или латентным течением [18, 19].

Манифестные варианты течения ренальной инфекции характеризуются симптомами: *гипертермия выше 38°C* (эндогенная интоксикация) характерна для острого пиелонефрита, осложненной формы хронического пиелонефрита; *болевой синдром* поясничной локализации иррадирует по ходу мочеточников и в паховую область, в бедро с соответствующей стороны; *при вторичной форме пиелонефрита*

отмечаются клиничко-параклинические признаки заболевания, вызвавшего развитие тубулоинтерстициальной болезни почек (уролитиаз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, аномалии органов мочевой системы с нарушением уродинамики и др.); *артериальная гипертензия* в дебюте болезни наблюдается редко, но при прогрессировании тубулоинтерстициальных болезней почек развивается у 100% пациентов; *пиурия (бактериурия, нейтрофильная лейкоцитурия)* имеется у всех больных, *микропротейнурия* — у большинства. Отсутствие клинических проявлений ренальной инфекции у ребенка не означает отсутствия паренхиматозных и/или тубулярных поражений почек.

Диагноз пиелонефрита основывается на данных комплексных исследований, подтверждающих инфицирование органов мочевой системы патогенной урофлорой, источник инфицирования, наличие структурно-функциональных изменений тубулоинтерстициальной ткани почек, форму и фазу заболевания. Структурные изменения почек оцениваются по эхографическим показателям, нарушению внутрипочечной гемодинамики (доплерография, цветное доплеровское картирование) и их сочетанию с нарушением тубулярных функций (концентрационной, ацидо-аммонийногенеза, гипераминиоацидурия, фосфатурия, изменения рН мочи); по показаниям проводится нефросцинтиграфия.

На I этапе диагностика включает: сбор анамнеза (выявление факторов риска, в том числе наследственных, медико-биологических, инфекционных, аллергологических) и данных клинического обследования ребенка. *Лабораторные исследования* для выявления микробно-воспалительного процесса в почках и оценки его активности: общепринятые — клинический анализ крови, общий анализ мочи; специальные — посев мочи и кала на флору с определением биомаркеров патогенности уробактерий (биологических свойств возбудителя), антибиотикограмма, анализ мочи по Нечипоренко (при минимальных изменениях в общем анализе мочи), кал на дисбактериоз.

На II уровне амбулаторного этапа диагностики проводят консультацию педиатра-нефролога, по показаниям — детского уролога (уролога-андролога); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря + микционная цистиграфия показаны при наличии более двух эпизодов инфекции мочевой системы у девочек и более одного эпизода у мальчиков; осуществляют определение солей в общем анализе мочи, биохимический анализ мочи (суточная экскреция белка, оксалатов, уратов, кальция, фосфора, показателей нестабильности цитомембран), биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, калий, натрий).

Показания к срочному ультразвуковому исследованию: всем детям с лихорадкой (если нет улучшения от лечения в 1-е сутки); септическое состояние; выраженный болевой синдром; гематурия; снижение диуреза; азотемия; в остальных случаях — в течение 1–2 мес после эпизода инфекции мочевой системы.

На III уровне диагностики показаны специальные методы обследования детей с хроническим течением заболевания. Особое значение имеют специальные исследования для выявления ренального поражения: эхографические (УЗИ почек и мочевого пузыря), доплерографические (в режиме цветового доплеровского картирования); рентгеноконтрастные (в том числе с контрастированием сосудов — ангиографические); эндоскопические (цистоскопия); уродинамические (урофлоуметрия), радиоизотопные (используются широко при изолированной гематурии — лейкоцитурии, признаках инфекции мочевой системы). При прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек — нефросцинтиграфия в периоде стихания активности; суточный мониторинг артериального давления; оценка суточной экскреции белка, микроальбуминурии.

Сроки проведения динамической и статической нефросцинтиграфии при прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек: для исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса и других аномалий — в течение 6 мес после первого эпизода инфекции, для поиска рубцов в почке и определения степени нефросклероза — не ранее 6 мес после стихания инфекции мочевой системы [20].

Микционная цистография показана:

- **детям до 3 лет:** мальчикам после первого, девочкам — после второго эпизода ренальной инфекции в связи с высокой вероятностью пузырно-мочеточникового рефлюкса [21];
- **детям 3–7 лет** при рецидивирующем течении инфекции мочевой системы и изменениях по данным УЗИ или динамической нефросцинтиграфии, в случае отягощенного по пузырно-мочеточниковому рефлюксу или рефлюкс-нефропатии семейного анамнеза (САКУТ — врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей);
- **детям старше 7 лет** при выраженных изменениях верхних отделов мочевой системы, при ранее выявленных нарушениях уродинамики.

При отсутствии эффекта от «традиционной терапии» назначают специальные микробиологические (на хламидии, микоплазмы, грибы), вирусологические (методом полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа) и цитологические исследования. По показаниям — определение чувствительности организма: лейкоцитарный индекс интоксикации; средние молекулы.

Для оценки функционального состояния почек при пиелонефрите определяют показатели функ-

ции канальцев почек: рН мочи, уровень титруемой кислотности, суточную экскрецию аммиака; проводят пробу Зимницкого, определяют уровень креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора в крови, цистатина С, клиренс эндогенного креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по Шварцу; осуществляют контроль диуреза, ритма спонтанных мочеиспусканий.

Дополнительные инструментальные исследования включают экскреторную урографию в периоде стихания активности — по показаниям (при дилатации мочевыводящих путей — экскреторная урография с фуроосеидовым тестом); радионуклидные исследования — рентгеноконтрастные (в том числе с контрастированием сосудов — непрямая ангиография); радиоизотопные (используются широко при изолированной гематурии — лейкоцитурии); компьютерную томографию по показаниям. Для дифференциальной диагностики необходимы консультации специалистов: уролога, гинеколога, окулиста, оториноларинголога, фтизиатра (по показаниям), генетика (по показаниям), физиотерапевта, клинического иммунолога, стоматолога, невролога.

При проведении микробиологического анализа мочи необходимо не только выявить наличие бактериурии, но и определить видовую характеристику, а также подтвердить уропатогенный биофильный характер выделенных из мочи микроорганизмов по комплексу патогенных и персистентных свойств, обеспечивающих их состоятельность как истинных возбудителей пиелонефрита (антилизоцимная, антикомплемента, антиинтерцидная активность) [22–25].

Дифференциальный диагноз проводят с абактериальным тубулоинтерстициальным нефритом, циститом, по показаниям — с туберкулезом почки.

Лечение и профилактика инфекции мочевой системы — самый сложный и неоднозначный вопрос в педиатрической нефрологии [26]. Комплексный подход к лечению ориентирован на использование патогенетических, этиологических, клинических характеристик (давности воспаления, степени активности, возраста, локализации патологического процесса), а также изменений в иммунном статусе по адекватным показателям. Акценты в лечении ренальной инфекции должны быть переключены на патогенетические механизмы и этиологический фактор болезни (рис. 2) [22, 27–32]. Подобный подход позволит снизить рецидивирование инфекции мочевой системы, а также вероятность развития и прогрессирования нефросклероза. Основой лечения ренальной инфекции у детей является комбинированная терапия: а) устранение симптомов заболевания и эрадикация возбудителя при остром эпизоде; б) профилактика рецидивов; в) профилактика склеротических изменений в почках; г) коррекция сопутствующих урологических, обменных и других нарушений.

Принципы этиотропной и патогенетической терапии ПМС



Рис. 2. (Составлено авторами).

Лечебные мероприятия при пиелонефрите предусматривают:

- ликвидацию микробно-воспалительного процесса в почках и мочевыводящих путях;
- снижение интоксикации при высокой активности процесса;
- нормализацию уродинамики верхних и нижних мочевыводящих путей;
- повышение иммунологической реактивности организма ребенка;
- нефропротективную терапию;
- преемственное (реабилитационное и противорецидивное) лечение с учетом риска прогрессирования;
- предупреждение рецидива бактериальной инфекции.

Для снижения вероятности транслокации кишечной микрофлоры и реинфицирования проводится коррекция дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза, эрадикация потенциальных возбудителей инфекции мочевой системы из кишечника.

Диетотерапия. Основные принципы диетотерапии: сбалансированность по основным питательным элементам, без ограничений по белку; ограничение экстрактивных веществ, пряностей, маринадов, копченостей, продуктов, обладающих острым вкусом (чеснок, лук, кинза) и содержащих избыток натрия. Назначается стол №5 по Певзнеру. Рекомендован высокожидкостный питьевой режим (до 1,5–2,0 л жидкости в сутки). Функциональное питание включает: компоненты обычного рациона, содержащие естественные биологически активные ингредиенты (пищевые волокна); питание, специально обогащенное биологически активными ингредиентами (пробиотики, антиоксиданты); синтезированные ингредиенты, введенные в продукты питания (пребиотики); к ингредиентам, имеющим функциональные свойства, относят: пищевые волокна, пробиотики, пребиотики, омега-3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, растительные антиоксиданты, витамины, минералы, некоторые аминокислоты и фосфолипиды.

кислоты и фосфолипиды.

Медикаментозная терапия включает: противовоспалительную терапию (в том числе антимикробную), коррекцию нарушений уродинамики, коррекцию дисбиоза кишечника, эрадикацию уропатогенов из кишечника. Для эрадикации потенциальных уропатогенов из макроорганизма требуется использование специальных антибактериальных схем [26, 29]. Только их высокая эффективность позволит обеспечить стойкий положительный клинико-микробиологический результат. Этиотропная терапия – антибактериальная (ступенчатым методом). Назначают «защищенные» пенициллины: амоксициллина/клавуланат, амоксициллина/сульбактам; цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим, цефтибутен. При тяжелом течении – карбапенемы: имипенем, меропенем; цефалоспорины IV поколения (цефепим).

Показания для парентеральной терапии: возраст меньше 3 мес; тяжелое состояние ребенка: выраженная активность инфекционно-воспалительного процесса или клиническое подозрение на сепсис, выраженная интоксикация или дегидратация; диспепсические явления (рвота) и нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте; невозможность приема препаратов внутрь; устойчивость к эмпирическим пероральным антибиотикам. Клинические критерии для перехода на пероральный режим введения: клиническое улучшение и отсутствие лихорадки в течение 24 ч, отсутствие рвоты и обеспечение комплаенса. Смена антибактериального препарата при его неэффективности через 48–72 ч должна основываться на результатах микробиологического исследования и оценке чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам.

Для детей с пиелонефритом рекомендуемый курс лечения антибиотиками зависит от тяжести состояния. Основным критерием продолжительности антибиотикотерапии является бактериальная стадия тубулоинтерстициального поражения почек, длительность которой зависит от преморбидного состояния больного, наличия или отсутствия патогенетических факторов: нарушений уродинамики, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, метаболических нарушений. Показания для длительной антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, три и более рецидива инфекции мочевой системы в год. Используются нитрофурановые препараты – 1/3–1/2 суточной дозы на ночь в течение 1–6 мес.

Показания для иммунокорригирующей терапии пиелонефрита: ранний (главным образом грудной) возраст (период созревания иммунитета); тяжелые (включая гнойные) варианты микробного поражения почек, в том числе отягощенные синдромом полиорганной недостаточности; обструктивные

пиелонефриты (на фоне гидронефроза, мегауретера, рефлюкс-нефропатии), включая пред- и послеоперационный период; длительное (более 1 мес) и рецидивирующее течение инфекции мочевой системы; особенности микрофлоры — высоковирулентный характер (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Hafnia*), полирезистентность к антибиотикам; смешанная флора; непереносимость антибиотиков.

Для профилактики развития и рецидива пиелонефрита необходима коррекция микробиологических нарушений кишечника: организация функционального питания для оптимизации моторно-секреторной деятельности кишечника и нормализации кишечного микробиоценоза; регуляция количественных параметров представителей индигенной флоры кишечного микробиоценоза и др.

В периоде реабилитации назначают медикаментозную терапию уросептиками: фурамаг 5 мг/кг в сутки (не более 200 мг/сут) в 2–3 приема, 14 дней, далее в 1 прием суточную дозу на ночь, 14 дней. Фитотерапия проводится по окончании курса уросептиков: используют фитосборы или отвары растений индивидуально

с учетом возраста ребенка, аллергологического анамнеза после консультаций фитотерапевта. Длительность лечения 14–21 день. Назначают канефрон®Н: детям в возрасте до 1 года — 15 капель 3 раза в день; в возрасте 1–5 лет — 20 капель 3 раза в день; детям школьного возраста — 25 капель 3 раза в день или 1 драже 3 раза в день; взрослым — 50 капель 3 раза в день или 2 драже 3 раза в день в течение 4–6–8 нед. Пробиотики (Линекс, Нормобакт) применяются после окончания антибактериальной терапии в возрастных дозах.

Доказано, что ренальная инфекция — модифицируемый фактор развития и прогрессирования хронической болезни почек. Прогноз заболевания и риск прогрессирования пиелонефрита, степень выраженности морфологических изменений и функциональных нарушений почек зависит от характера эндогенных иницирующих (патогенетических) факторов: урологических, метаболических (нарушения жирового, углеводного, минерального обмена), состояния иммунной системы, моторики желудочно-кишечного тракта, полноты клинико-микробиологической ремиссии инфекции мочевой системы и эффективности эрадикации возбудителя из источника инфицирования [5].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС 1997; 396–419 [Papaian A.V., Savenkova N.D. Clinical pediatric nephrology. Spb.: SOTIS 1997; 396–419. (in Russ)]
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Нефрология и диализ 2003; 5: (2): 170–177. [Korovina N.A., Zaharova I.N., Mumladze E.B. Minutes of the diagnosis and treatment of pyelonephritis in children. Nefrologija I dializ 2003; 5: (2): 170–177. (in Russ)]
3. Smellie J.M., Smellie J.M., Barrat T.M. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomized trial. Lancet 2001; (357): 1309–1310.
4. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. В кн. Соматические болезни у детей: руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. Москва, Оренбург 2002; 40–73. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. The role of infection in the development of somatic diseases in children. In: Somatic disease in children: a guide for physicians. M.S. Ignatova (ed.). Moscow, Orenburg 2002; 40–73. (in Russ)]
5. Вялкова А.А. Актуальные проблемы детской нефрологии. Материалы международной школы и Российской научно-практической конференции по детской нефрологии. Оренбург 2010; 386. [Vyalkova A.A. Actual problems of pediatric nephrology. Proceedings of the international school and the Russian scientific-practical conference on Pediatric Nephrology. Orenburg 2010; 386. (in Russ)]
6. Hansson S., Dhamey M., Sigstrom O., Sixt R., Stokland E., Wennerström M. et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. J Urol 2004; 172: 1071.
7. Zorc J.J., Kidoo D.A., Shaw K.N. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 2005; (18): 417–422.
8. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей. Педиатрия 2008; 87: (3): 122–127. [Vyalkova A.A. Actual problems of tubulointerstitial kidney damage in children. Pediatrics. 2008; 87: (3): 122–127. (in Russ)]
9. Вялкова А.А., Хрущева Н.А., Козлова С.Н., Попова Л.Ю., Макарова Ю.Ц., Гурьева Т.П. и др. Современные технологии ранней диагностики и реабилитации больных с патологией почек. М 2007; 108. [Vyalkova A.A., Khrushcheva N.A., Kozlova S.N., Popova L.Yu., Makarova Yu.C., Gur'eva T.P. et al. Modern technologies for early diagnosis and rehabilitation of patients with kidney disease. Moscow 2007; 108. (in Russ)]
10. Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей. Рос педиатр журн 2003; (2): 42–47. [Bukharin O.V., Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Clinical and microbiological study of early diagnosis of pyelonephritis in children. Ros pediatr zhurn 2003; (2): 42–47. (in Russ)]
11. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Бухарин О.В. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии. Рос вестн перинатол и педиатр 1997; (5): 50–56. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Bukharin O.V. Pathogenetic substantiation of clinical and microbiological classification bacteriuria. Ros vestn perinatol I pediatr 1997; (5): 50–56. (in Russ)]
12. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М., Бухарин О.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекции мочевой системы внебольничного происхождения у детей. Пособие для врачей. М 2002; 21. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Gordienko L.M., Bukharin O.V. Practical recommendations for antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections in children origin. Manual for physicians. Moscow 2002; 21. (in Russ)]
13. Бургасов П.Н., Румянцев С.Н. Антимикробный конституциональный иммунитет. Медицина, М 1985; 256 [Burgasov P.N., Rumjanchev S.N. Antimicrobial constitutional immunity. Moscow: Meditsina 1985, 256. (in Russ)]

14. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М., Зорин И.В., Репман М.С. Изолированная бактериурия как симптом инфекции мочевой системы у детей. Журнал «Медицинский вестник Юга России» 2012; приложение: 19. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Zyкова L.S., Gordienko L.M., Zorin I.V., Repman M.S. Zhurnal «Meditsinskij vestnik Uga Rossii» 2012; suppl: 19. (in Russ)]
15. Гриценко В.А., Дерябин Д.Г., Брудастов Ю.А., Бухарин О.В. Механизмы уропатогенности бактерий. Журнал «Микробиология» 1998; (6): 93–97. [Gritsenko V.A., Derjabin D.G., Brudastov Yu.A., Bukharin O.V. Mechanisms of uropathogenic bacteria. Zhurnal «Mikrobiologiya» 1998; (6): 93–97. (in Russ)]
16. Вялкова А.А., Гордиенко Л.М., Громова Г.Г., Ляшенко И.Э., Слюсарева Л.Ю., Бухарин О.В., Гриценко В.А., Брудастов Ю.А. Ранняя диагностика инфекции мочевой системы у детей. Клинико-лабораторные и микробиологические подходы. Метод. рекомендации. Оренбург 2001; 36. [Vyalkova A.A., Gordienko L.M., Gromova G.G., Lyashenko I.E., Slusareva L.Ya., Buharin O.V., Gritsenko V.A., Brudastov Ya.A. Early diagnosis of urinary tract infection in children. Clinical and laboratory and microbiological approaches. Method. Recommendations. Orenburg 2001; 36. (in Russ)]
17. Бухарин О.В., Валышев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УроРАН 2006; 479. [Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gil'mutdinova F.G. Human ecology of microorganisms. Ekaterinburg: UroRAN 2006; 479. (in Russ)]
18. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб 2003; 21–31. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Current concepts of etiology, pathogenesis and early diagnosis of microbial-inflammatory diseases of the urinary system in children. Proceedings of the III Congress of Pediatric Nephrology Russia. Spb 2003; 21–31. (in Russ)]
19. Вялкова А.А., Зорин И.В., Седашкина О.А., Копылов Ю.Н., Беляева М.А., Зыкова Л.С., Гайкова Л.А., Кузнецова В.Н., Зорин А.В., Репман М.С. Биомаркеры ренального поражения при патологии органов мочевой системы у детей. Нефрология 2012; 16: (3): 68–75. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Sedashkina O.A., Kopilov Yu.N., Belyaeva M.A., Zyкова L.S., Gaikova L.A., Kuznetsova V.N., Zorin A.V., Repman M.S. Biomarkers of renal lesion in the pathology of the urinary system in children. Nefrologija 2012; 16: (3): 68–75. (in Russ)]
20. Siomou E., Giapros V., Fotopoulos A., Aasioti M., Papadopoulos F., Serbis A et al. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. Pediatrics 2009; (124): 881–887.
21. Tekgu I.S., Riedmiller H., Hoebeke P., Kocvarad R, Nijman J.M., Radmayr C. et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2012; (62): 534–542.
22. Вялкова А.А., Данилова Е.И., Гриценко В.А., Трубка О.О., Седашкина О.А., Тухватуллина Э.М. Современные подходы к терапии и профилактике рецидивов хронического пиелонефрита у детей. Вopr практич педиатр 2009; (1): 15–20. [Vyalkova A.A., Danilova E.I., Gritsenko V.A., Trubko O.O., Sedashkina O.A., Tuxvatullina E.M. Current approaches to therapy and prevention of relapse of chronic pyelonephritis in children. Vopr praktich pediater 2009; (1): 15–20. (in Russ)]
23. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Терапия и профилактика рецидивов хронического пиелонефрита у детей. Успехи современного естествознания 2009; (2): 33–34. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Treatment and prevention of relapse of chronic pyelonephritis in children. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2009; (2): 33–34. (in Russ)]
24. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Данилова Е.И., Седашкина О.А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. Педиатр фармакол 2009; 6: (2): 94–98. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Danilova E.I., Sedashkina O.A. Rationale for clinical and microbiological approaches to treatment and prevention of relapse of pyelonephritis in children. Peditrich farmakol 2009; 6: (2): 94–98. (in Russ)]
25. Вялкова А.А., Зыкова Л.С., Бухарин О.В., Галлямова Э.М., Мотыженкова О.В., Любимова О.К. Характеристика изолированной бактериурии у детей. Нефрология 2012; 16: (3): 89–92. [Vyalkova A.A., Zyкова L.S., Buharin O.V., Galiamova E.M., Motyzenkova O.V., Lyubimova O.K. Characteristics isolated bacteriuria in children. Nefrologija 2012; 16: (3): 89–92. (in Russ)]
26. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мумладзе Э. Б., Горайнова А. Н. Фармакотерапия инфекции мочевой системы у детей. Часть 1. Антимикробная терапия внебольничной и госпитальной инфекции мочевой системы у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2006; 100. [Korovina N.A., Zaharova I.N., Zaplatnikov A.L., Mumladze E.B., Goraynova A.N. Pharmacotherapy of urinary tract infections in children. Part 1. Antimicrobial therapy of community-acquired and nosocomial urinary tract infections in children. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M 2006, 100. (in Russ)]
27. Игнатова М.С. Детская нефрология. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2011; 696. [Ignatova M.S. Pediatric nephrology. Moscow: ООО Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2011; 696. (in Russ)]
28. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 600. [Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical pediatric nephrology. Spb.: Levsha. Sankt-Peterburg 2008; 600. (in Russ)]
29. Вялкова А.А., Длин В.В., Коровина Н.А., Летифов Г.М. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей. Москва – Оренбург 2010; 252. [Vyalkova A.A., Dlin V.V., Korovina N.A., Letifov G.M. Diagnostic protocols and treatment of diseases of the urinary system in children. Moscow–Orenburg 2010; 252. (in Russ)]
30. Летифов Г.М., Кривоносова Г.П. Характер мочевого синдрома и реакции адаптации в активной фазе пиелонефрита. Актуальные проблемы детской нефрологии. Материалы международной школы и Российской научно-практической конференции по детской нефрологии. Оренбург 2010; 307. [Letifov G.M., Krivonosova G.P. Character bladder syndrome and adaptation response in the active phase of pyelonephritis. Actual problems of pediatric nephrology. Proceedings of the international school and the Russian scientific-practical conference on Pediatric Nephrology. Orenburg 2010; 307. (in Russ)]
31. Летифов Г.М., Кривоносова Г.П. Инфекция мочевой системы у детей: вопросы диагностики, лечения и профилактики. Методические рекомендации. Ростов-на-Дону 2012; 48. [Letifov G.M., Krivonosova G.P. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and prevention. Guidelines. Rostov-na-Donu 2012; 48. (in Russ)]
32. Вялкова А.А., Перепелкина Н.Ю., Архиреева В.А. Специализированная медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы. М: Медицина 2003; 168. [Vyalkova A.A., Perepelkina N.Yu., Arhireeva V.A. Specialized medical care for children with diseases of the urinary system. Moscow: Meditsina 2003; 168. (in Russ)]

Поступила 11.07.16

Received on 2016.07.11

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported