

## Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления

В.И. Кириллов<sup>1</sup>, Н.А. Богданова<sup>1</sup>, С.Л. Морозов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

## Non-antibacterial alternative measures for urinary tract infection in children. Part 1. Suppression of the microbial initiation of the inflammation

V.I. Kirillov<sup>1</sup>, N.A. Bogdanova<sup>1</sup>, S.L. Morozov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;

<sup>2</sup>Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

У детей с инфекцией мочевых путей рассматривается возможность проведения альтернативных мероприятий помимо антибактериальной терапии, которая в последние годы становится недостаточной из-за неуклонного роста антибиотикорезистентности, а также в связи с созданием условий для заселения урогенитального тракта уропатогенами. Постоянно расширяющаяся номенклатура антибиотиков, оказывающих цитотоксическое воздействие на почечную ткань, значительно повышает вероятность нефротоксического действия препаратов. Нормализация уродинамики и биоценоза слизистых, а также «рецепторная терапия» и восстановление муцинового слоя обычно в сочетании с той или иной долей этиотропного воздействия дают благоприятный лечебный и профилактический эффект.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевой системы, лечение, восстановление биоценоза и муцинового слоя, рецепторная терапия, антимикробная резистентность.

**Для цитирования:** Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 106–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-106-112

The possibility to carry out the alternative measures for the children with the urinary tract infection is considered in addition to the antibiotic therapy, which has become insufficient in recent years due to the steady growth of the antibiotic resistance as well as owing to the creation of the conditions for population of the urogenital tract with the uropathogenic bacteria. Constantly expanding range of the antibiotics, which provides a cytotoxic effect on the kidney tissue, significantly increases the likelihood of the nephrotoxicity of the drugs. The normalization of the urodynamics and biocenosis of the mucous membranes, as well as so-called receptor therapy and mucin layer recovery usually in combination with some etiotropic influence renders the favorable medical and preventive effect.

**Key words:** children, urinary tract infection, treatment, biocenosis and mucin layer recovery, receptor therapy, antimicrobial resistance.

**For citation:** Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Morozov S.L. Non-antibacterial alternative measures for urinary tract infection in children. Part 1. Suppression of the microbial initiation of the inflammation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 106–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-106-112

За последние годы накоплен большой опыт в лечении различных вариантов инфекций мочевой системы, включая почечную локализацию воспаления — пиелонефрит. Несмотря на обычно быстрое купирование острых проявлений инфекции, остается высокая вероятность рецидивов, что в сочетании с функциональными или органическими нарушениями уродинамики обуславливает стабильно высо-

кую частоту пиелонефрита в структуре хронической болезни почек [1]. На фоне современных методов лечения инфекций мочевой системы, где доминирующие позиции занимают этиотропные (антибактериальные) средства, частота диагностируемых различными методами почечных рубцов после острого пиелонефрита достигает 50%, даже несмотря на неотложно начатое лечение [2]. Таким образом, складывается ситуация, когда быстрая санация мочи (в течение 24 ч) и купирование клинической симптоматики под влиянием антибиотиков еще не свидетельствуют о таких же темпах ликвидации ренального воспаления, создавая предпосылки для формирования последующего нефросклероза.

Воздействие антибиотикотерапии на этиотропную флору при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы создает все возрастающую угрозу развития антимикробной резистентности не только госпитальных, но и внебольничных штаммов [3],

© Коллектив авторов, 2018

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

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

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

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

чувствительность которых к стандартно применяемым антибиотикам нередко находится за пределами целесообразности их использования, что, в свою очередь, вызывает необходимость применения новых и, как правило, более дорогих препаратов с нередко повышенным уровнем побочных эффектов. По данным ВОЗ, наблюдается ежегодное увеличение нагрузки на здравоохранение в связи с ростом числа случаев резистентных к антибиотикам инфекций (включая инфекции мочевой системы), в том числе с септициемией и летальными исходами, а также в связи с дополнительными расходами на лечение подобных пациентов [4]. Ввиду опасности полной потери чувствительности бактерий к антибиотикам разрабатываются мероприятия по сдерживанию резистентности возбудителей, направленные на снижение антибиотического прессинга [5].

Целесообразность ограничительных мер показана на примерах неосложненных инфекций мочевой системы у взрослых, когда в параллельных группах, получавших антибиотики или плацебо, наблюдались сравнимые результаты лечения [6, 7]. При подобной патологии у детей длительность активных проявлений заболевания оказалась одинаковой как в случае раннего использования антибиотиков, так и при отсроченном их назначении [8]. В пилотном исследовании у женщин с острым неосложненным циститом продемонстрирована высокая эффективность монотерапии растительными препаратами (только в 3,4% случаев потребовалось назначение антибиотиков), несмотря на сохраняющуюся у половины пациентов бактериурию [9]. Все же в настоящий момент для лечения осложненных инфекций мочевой системы и пиелонефрита альтернативы антибактериальным препаратам не существует.

Резистентность современных уропатогенов к антибиотикам, а также вполне возможное на их фоне сохранение ренального воспаления вызывает необходимость поиска альтернативных (помимо антибактериальных) средств с учетом активной позиции в отношении противодействия индуцирующим инфекции мочевой системы агентам [10]. К кругу указанных возможностей можно отнести меры, **направленные на подавление микробной инициации воспаления**, т.е. препятствующие контакту инфицирующих уротропов с Toll-подобными рецепторами (TLR-4) на эпителии мочевого тракта (оставляя их в качестве планктонной флоры), а также методы, **минимизирующие последствия этого воздействия** (см. рисунок).

**Нормализация уродинамики.** Вариантом первой группы мероприятий является нормализация уродинамики с целью «вымывания» бактерий, принимая во внимание значительную роль уростаза в развитии, рецидивировании и прогрессировании воспалительных заболеваний органов мочевой системы с возможным исходом в нефросклероз [11].

Применение повышенного водного режима, растительных препаратов, стимулирующих диурез, а также в случае нейрогенных расстройств мочеиспускания, медикаментов, направленных на их ликвидацию, приводит к ускорению излечения и снижению частоты рецидивов инфекции мочевой системы любой локализации [12, 13]. На основании контролируемых исследований в двух группах детей с различными вариантами инфекций мочевой системы показано, что периодическое назначение растительного препарата Канефрон® Н в периоде ремиссии заболевания сопровождалось выраженным уменьшением количества остаточной мочи (по данным ультразвукового исследования) со снижением частоты обострений заболевания на протяжении 6-месячного наблюдения [13].

В случае консервативно неустрашимого уростаза при обструктивных вариантах пиелонефрита проводится хирургическое вмешательство в целях восстановления пассажа мочи. Тем не менее урологические операции по поводу врожденных аномалий развития мочевой системы и тяжелых вариантов пузырно-мочеточникового рефлюкса, несмотря даже на обычно ранние возрастные сроки их проведения, в ряде случаев не исключают рецидивирование инфекций мочевой системы, дальнейшего снижения почечной функции и прогрессирования нефросклероза [14], что, как предполагается, во многом связано с неполностью устраненными нарушениями уродинамики [15].

Необходимо подчеркнуть, что мероприятиям по ликвидации уростаза как основополагающего фактора развития инфекций мочевой системы не уделяется достаточного внимания. В то же время применение препаратов (в том числе растительного происхождения), улучшающих уродинамику, само по себе является важным лечебным фактором при инфекциях мочевой системы.

**Восстановление биоценоза.** Положение о восходящем пути инфицирования, хотя и не является единственной точкой зрения, тем не менее послужило основанием для рассмотрения возможной роли в развитии воспалительных процессов в органах мочевой системы уропатогенов уретры, из-за утраты последней резистентности, в том числе в виде дефицита индигенной флоры [16], среди представителей которой наиболее изучены лактобациллы. В экспериментальных исследованиях показано, что пенициллины и цефалоспорины, нарушая биоценоз уретры, способствуют колонизации нижних мочевых путей за счет распространения фекальных штаммов с параллельным значительным снижением адгезии индигенной флоры к уротелию [17]. Эти данные созвучны наблюдениям у детей, ранее получавших пенициллины по поводу респираторной инфекции, у которых зарегистрирован повышенный риск развития острого пиелонефрита [18].

Нет ясного представления о видовом составе микробиома мочевых путей, с которым связаны

элиминирующие патогенную флору свойства. Так, в исследованиях J. Winberg и соавт. [17] показано, что свежая вагинальная жидкость с индигенной флорой от здоровых обезьян обладает гораздо большей способностью подавлять рост кишечных палочек, имеющих фимбри, по сравнению с лактобациллами.

В этой связи заслуживает внимания смена парадигмы в понимании так называемой бессимптомной бактериурии. Кишечные палочки при бессимптомной бактериурии ослабляют вирулентные фенотипы, демонстрируя комменсальные взаимоотношения по аналогии с похожими взаимоотношениями на других слизистых [19]. Этот защитный эффект бессимптомной бактериурии продемонстрирован у взрослых, когда в группе без ее лечения наблюдалась в 4,5 раза меньшая частота обострений инфекции мочевой системы по сравнению с пациентами, получающими антибактериальную терапию.

Указанная закономерность перекликается с более ранними наблюдениями у детей с бессимптомной бактериурией, получавшими по поводу интеркуррентных заболеваний антибиотики, которые санировали мочу, но увеличивали риск развития инфекции мочевой системы. Веские данные о протективной

роли бессимптомной бактериурии явились обоснованием для исключения необходимости ее лечения в клинической практике.

С учетом весьма возможной роли дисбиоза мочевых путей в патогенезе восходящего инфицирования разрабатываются методики по восстановлению нормального микробного баланса с помощью лактобацилл, введение которых в экспериментальных условиях подавляет рост кишечной палочки [17] либо предотвращает ретроградное инфицирование чашечно-лоханочной системы, индуцированное *Pr. mirabilis* [20]. Показана также высокая антагонистическая способность *L. plantarum* в отношении синегнойной палочки и клебсиеллы *in vitro*.

Первые исследования по клиническому применению лактобацилл в виде инстилляций в сочетании с метронидазолом продемонстрировали профилактическую эффективность у женщин с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей [21]. Впоследствии результаты многоцентровых исследований не позволили дать однозначной оценки протективной роли одного из представителей лактобацилл — *L. crispatum* у той же категории пациентов [22]. Нам представляется в большей степени целесообразным применение ограничительных мер по препаратам,



Рисунок. Альтернативные лечебные мероприятия при инфекциях мочевой системы.

Figure. The alternate treatment of uric system infections.

элиминирующим сапрофитную флору, по сравнению с искусственными процедурами воссоздания нормального микробиома.

Другим нозоареалом использования принципа нормализации биоценоза является кишечник, прежде всего исходя из наблюдений о значительно большей частоте по сравнению с общей популяцией нарушений состава микрофлоры этой системы [23], а также близости видовых и персистирующих характеристик, спектра антибиотикорезистентности копро- и уропатогенных энтеробактерий у детей с инфекциями мочевой системы [24]. Кроме того, у новорожденных с кишечными инфекциями в 70% случаев зарегистрирована клинически значимая бактериурия с совпадением уро- и копрокультур до 44%.

Патогенетическая связь инфекций мочевой системы с дисбиозом кишечника в качестве причины развития интестинальной уропатогенной флоры (как основного источника инфицирования почек и уроногенного тракта гематогенным путем или транзитом фекальных бактерий через промежность в уретру [17]) создала предпосылки для применения мероприятий, направленных на нормализацию микробиома данного резервуара с профилактической и лечебной целью. Данный подход важен с позиций влияния естественной флоры кишечника (источника сигналов TLR-4) на «переориентацию» врожденного иммунитета с Т-хелперного-2 (Th2) — ответа на Th1 [25]. Кроме того, степень воздействия на интестинальные бактерии антибиотиков и резистентность к ним уропатогенов находятся в обратной зависимости.

Ввиду транслокации микроорганизмов из кишечника при его дисбиозе, особенно в случае копростазы, предложен комплексный подход к лечению хронического первичного пиелонефрита у взрослых, учитывающий нарушения желудочно-кишечного тракта и включающий применение пре- и пробиотиков. Та же группа препаратов оказывает стимулирующее влияние на кишечную бифидо- и лактофлору с уменьшением дисбиотического действия антибиотиков при инфекциях мочевой системы у детей. Пионерское исследование у детей с хроническим пиелонефритом, в большинстве случаев сочетающимся с кишечным дисбиозом, показало, что назначение пре- и пробиотиков в активной стадии заболевания и ремиссии (в случае сохранения нарушений) сопровождалось положительной динамикой микробиологических показателей, достижением эубиоза в 87% случаев на фоне более трехкратного ускорения ликвидации клинической симптоматики и снижением риска повторных рецидивов по сравнению с референтной группой [23].

В плане возможностей воздействия на инициацию воспаления заслуживают внимания антиадгезивные мероприятия, направленные на предотвращение контакта уропатогенов с эпителием прежде всего нижних

отделов мочевых путей. Рецидивирующие инфекции мочевой системы, как правило, сопровождаются повышением адгезивных свойств уротелия (как и других эпителиальных клеток) за счет нарастания экспрессии TLR-4, реагирующих на липосахариды колибациллярной флоры [27]. Предотвращение экспериментального восходящего инфицирования почек и мочевого пузыря при обработке *E. coli* сахаридными аналогами, специфичными для уротелия, явилось еще одним свидетельством целесообразности антиадгезивной тактики лечения в клинических условиях.

**«Рецепторная терапия».** К ней следует отнести применение клюквы, используемой на протяжении очень длительного времени в качестве лечения «мочевых проблем». Как показано *in vitro*, клюквенный сок ингибирует прикрепление MS- и MR-фимбрий к эукариотам и даже синтетическим поверхностям за счет повреждения данных адгезинов [28]. Данный продукт снижает колонизацию энтеробактериями уже на уровне кишечника. Как оказалось, основной механизм действия клюквенного сока по подавлению связи несущих MR-фимбрии уропатогенов с маннозоподобными остатками эпителия связан с так называемыми проантоцианидинами. Эти соединения ингибируют адгезию к уротелию *E. coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis*, т.е. основных этиологических факторов инфекций мочевой системы.

Анализ 10 клинических исследований с участием 1049 пациентов показал, что компоненты клюквы, содержащие не менее 36 мг проантоцианидинов, в целом достоверно снижали частоту рецидивов на протяжении одного года наблюдения [29]. Сравнительные данные по использованию экстракта клюквы или триметоприма не обнаружили значимых различий в частоте рецидивов инфекций мочевой системы в анализируемых группах. В то же время при приблизительно одинаковой эффективности препаратов клюквы и низких доз антибактериальных средств следует сделать выбор в пользу первых, хотя бы во избежание развития резистентных к антибиотикам штаммов микробов. Необходимо отметить, что эффективность экстрактов клюквы и ее таблетированных форм в качестве профилактики инфекций мочевой системы касается не всего многообразия возрастных и клинических групп с указанной патологией и поэтому целесообразность их включения в существующие протоколы в настоящее время широко обсуждается [31].

Соотносительно с данной группой альтернативных мероприятий целесообразно обратить внимание на другой вариант фитотерапии с использованием препарата Канефрон® Н, сообщения о дозозависимом эффекте которого в виде подавления адгезии уропатогенных *E. coli* к эпителию мочевого пузыря появились сравнительно недавно [30]. Подобные свойства входящих в препарат компонентов согласуются с клиническими результатами, полученными



у взрослых пациентов с острым циститом, когда назначение Канефрон® Н позволило добиться выздоровления, как правило, без привлечения антибиотиков [9].

Таким образом, применение растительных средств, как отражение тенденции к переходу к натуральным препаратам, показало целесообразность их использования при инфекциях мочевой системы, главным образом в профилактических целях, что послужило основанием для включения в качестве альтернативных мероприятий продуктов клюквы и Канефрона® Н в Федеральные клинические рекомендации [10].

**Восстановление муцинового слоя.** Нормальный уротелий синтезирует мукополисахариды, или гликозаминогликаны (гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, гепарансульфат) в виде защитного слоя, который препятствует адгезии бактерий [32]. Кроме того, указанные гликозаминогликаны препятствуют контакту отвечающих за чувствительность мочевого пузыря нервных окончаний собственной пластинки эпителия с ионами калия, а также связывают супероксидные молекулы.

Экспериментальная дефицитность гликозаминогликанов восстанавливается с помощью такого гепариноида, как полисульфат пентозана, что дало основание для предположения об обратимости подобных нарушений. Указанные обстоятельства явились причиной разработки с 2004 г. нового подхода к профилактике возрастных инфекций мочевой системы с применением гликозаминогликанов [33]. Суммарные результаты исследования были оформлены к 2012 г. Как оказалось, препараты гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, используемые внутривезикулярно на протяжении 6 мес, приводят к 10–13 кратному снижению частоты рецидивов в год на одного пациента. В России зарегистрирован препарат из высокоочищенного гиалуроната натрия, инстилляции которого нивелируют острые проявления рецидивирующего цистита и уменьшают вероятность обострений заболеваний.

Препараты, направленные на восстановление муцинового слоя, пока не нашли применения в педиатрической практике из-за инвазивности их использования и достаточной эффективности антибактериальной терапии циститов, по крайней мере, на уровне ликвидации острых проявлений. Тем не менее они имеют определенные долгосрочные перспективы в качестве альтернативных методов профилактики инфекций мочевой системы.

В контексте взаимоотношений «инфекция–уротелий» нельзя не упомянуть об антибактериальном эффекте эпителиальных клеток мочи здоровых детей по отношению к уропатогенным *E. coli*, который реализуется только при прямом контакте с бактериями и нивелируется антиадгезивными соединениями [34]. При рецидивирующих инфекциях мочевой системы, включая пиелонефрит, подобный эффект эпителия мочи в значительной степени

снижается и частично восстанавливается *in vitro* препаратами, повышающими внутриклеточный аденозинмонофосфат, возможно, за счет стимуляции «респираторного взрыва».

С учетом представленных сведений можно предположить гипотезу о разнонаправленных реакциях уротелия на инфицирующие микроорганизмы. В норме адгезия потенциальных возбудителей стимулирует иммунный ответ, направленный на предотвращение воспаления, или придавая ему абортный характер подобно тому, что происходит при бессимптомной бактериурии. У детей с рецидивирующей инфекцией мочевой системы подобный контакт, по-видимому, «вреден», активируя провоспалительную реакцию, и поэтому антиадгезивные мероприятия в указанных обстоятельствах вполне целесообразны.

В плане воссоздания местной защиты урогенитального тракта заслуживают внимания антимикробные протеины, самыми изученными из которых являются субсемейства  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензин с конститутивным и индуцибельным механизмами действия.  $\alpha$ -Дефензин 1–3, 5 и  $\beta$ -дефензин экспрессируются в эпителии мочевого пузыря, мочеточника, дистальных отделах канальцев и собирательных трубочек и/или присутствуют в моче. Эти антимикробные протеины активны в отношении *E. coli* (в наибольшей степени), а также протей и синегнойной палочки [35], в том числе штаммов, резистентных к классическим антибиотикам, и характеризуются отсутствием или крайне медленным развитием устойчивости к их действию.

Исходя из указанных данных антимикробные протеины можно отнести к кандидатам для создания эффективных лекарственных средств с противомикробным и, возможно, с иммуномодулирующим действием. В настоящее время ведутся работы по созданию и применению синтетических и рекомбинантных дефензинов, а также изучению возможностей их получения из фитотерапевтического сырья или стимуляции синтеза с помощью растительных экстрактов.

Таким образом, мероприятия, направленные на предотвращение микробной инициации воспаления в мочевой системе в качестве альтернативных подходов, на том или ином уровне клинической доказательности продемонстрировали свою целесообразность, главным образом как профилактической меры. Они в основном касаются воспалительных процессов в нижних отделах мочевого тракта, что не снижает их значимости в связи с предпочтительно восходящим характером инфицирования органов мочевой системы. Особое преимущество альтернативного подхода в детской практике заключается в возможности минимизации антибиотической нагрузки, принимая во внимание неблагоприятное влияние подобных препаратов на развитие и функционирование иммунной системы, а также весьма высокую вероятность формирования микробной резистентности уже на самых ранних этапах антибиотикотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(2): 363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1.
- Doganis D., Sifas K., Mavrikou M., Issaris G., Martirosova A., Perperidis G. et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; 120(4): 922–928. DOI: 10.1542/peds.2006-2417.
- Chen P.C., Chang L.Y., Lu C.Y., Shao P.L., Tsai I.J., Tsau Y.K. et al. Drug susceptibility and treatment response of common urinary tract infection pathogens in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(6): 478–483. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.07.011.
- Возрастающая угроза антимикробной резистентности. Возможные меры. ВОЗ, 2013. <http://apps.who.int/iris/bistrem110665144812/16/97892445503188-rus.pdf> [The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. WHO 2013. <http://apps.who.int/iris/bistrem110665144812/16/97892445503188-rus.pdf>]
- Стратегия и тактики применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М: ООО «Компания БОРГЭС» 2012; 92. [Strategies and tactics of antimicrobial therapy in medical departments of Russia. Russian national recommendations. V.S. Savelyev, B.R. Gelfand, S.V. Yakovlev (eds). Moscow: ООО «Компания BORGES» 2012; 92. (in Russ)]
- Ferry S.A., Holm S.E. Stenlund H., Lundholm R., Monsen T.J. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of piv-mecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25(1): 49–57. DOI: 10.1080/02813430601183074.
- Bleidorn J., Gagyor L., Kochen M.M., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Medicine* 2010; 8: 30–37. DOI: 10.1186/1741-7015-8-30.
- 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 perinatal i pediatri* 2015; 60(4): 205–206. (in Russ)]
- Naber R., Stendl H., Abramov-Sommariva D., Es Koetter H. Non-antibiotic herbal therapy of un complicated lower urinary tract infections in women – a pilot study (Abstr). 61 st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Muenster. *Planta Medica* 2013; 79: 1140.
- Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. Под ред. О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкар, А.А. Камалиева, Т.С. Перепановой. М 2015; 64. [Antimicrobial therapy and prophylaxis of renal infections, urinary tract infections and male genital tract infections. Russian national Recommendations. O.I. Apolihin, D.Yu. Pushkar, A.A. Kamalov, T.S. Perepanova (eds). Moscow 2015; 64. (in Russ)]
- Vega P.J.M., Pascual L.A. High-pressure bladder an underlying factor mediating renal damage in the absense of reflux. *Brit J Urol* 2001; 87(4): 581–584.
- Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. М-холинолитики в предоперационной подготовке у детей с обструктивными уропатиями. Педиатрич фармакол 2008; 5(6): 62–66. [Zorkin S.N. Gusarova T.N., Borisova S.A. M-cholinolytics in preoperative preparation of children with obstructive uropathies. *Pediatrich farmacol* 2008; 5(6): 62–66. (in Russ)]
- Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений. *Вопр соврем педиатр* 2011; 10(4): 100–104. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Urinary infection in children: pathogenical disorders and their correction for the prophylaxis of exacerbation. *Vopr sovrem pediatri* 2011; 10(4): 100–104. (in Russ)]
- Shreedar B., Yeung Ch. The natural history of transient urodynamic abnormality of infancy with high-grade primary vesicoureteral reflux: follow-up to early childhood. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 218–219.
- Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Москалева Н.Г. Интермиттирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. М: ОАО «Издательство “Медицина”» 2004; 136. [Lopatkin N.A., Pugachev A.G., Moskalova N.G. Intermittent vesicoureteral reflux in children. Moscow: “Meditsina Publishers” 2004; 136. (in Russ)]
- 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)]
- 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.
- Marild S., Jodal V., Mangelius L. Medical history among children with acute pyelonephritis compared to controls. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 511–515.
- Salvador E., Wagenlehner F., Köhler C.D., Mellmann A., Hacker J., Svanborg C., Dobrindt U. Comparison of symptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes. *Infect Immun* 2012; 80(2): 668–678. DOI: 10.1128/IAI.06191-11.
- Fraga M., Scavone P., Zunino P. Preventive and therapeutic administration of an indigenous *Lactobacillus* sp. strain against *Proteus mirabilis* ascending urinary in a mouse model. *Antonie Van Leeuwen-hock* 2005; 88(1): 25–34.
- Anukam K.C., Osazuwa E., Osemene G.I., Ehigiagbe F., Bruce A.W., Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microb Infect* 2006; 8(12–13): 2772–2776. DOI: 10.1016/j.micinf.2006.08.008.
- Stapleton A.E., Au-Yeung M., Hooton T.M., Fredricks D.N., Roberts P.L., Czaja C.A. et al. Randomised placebo-controlled phase 2 trial of *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevent of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(10): 1212–1217. DOI: 10.1093/cid/cir183.
- 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. [Vialkova A.A., Gritsenko V.A., Danilova E.I., Sedashkina O.A. Justification of clinical and microbiological approaches to pyelonephritis recurrence treatment and prevention in children. *Pediatrich farmacol* 2009; 6(2): 94–98. (in Russ)]
- Кириллов В.И., Тებлоева Л.Т., Алексеев Е.Б. Идентификация возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей. *Педиатрия* 1997; 6: 8–13. [Kirillov V.I., Tebloeva L.T., Alekseev E.B. The identification of infectious agents for urinary tract infections in children. *Pediatriya* 1997; 6: 8–13. (in Russ)]
- Sudo N, Sawamura S.A. TanaKa K., Aiba Y., Kubo C., Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739–1745.

26. Кузьмин М.Д., Титов Р.В., Кузьмин А.М. Комплексный подход к лечению хронического первичного пиелонефрита. Тезисы научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии». М 2015; 19–21. [Kuzmin M.D., Titov R.V., Kuzmin A.M. Complex approach to treatment of chronic primary pyelonephritis. The- ses of the scientific-practical conference: «Rational phar- macotherapy in urology». Moscow 2015; 19–21. (in Russ)]
27. Перепанова Т.С. Проблема лечения и профилактики рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Роль иммунопрофилактики. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология 2014; 54: 4–16. [Perepanova T.S. Problems of treatment and profilactic for lower urinary tract infections. Role of immunoprophilactic. Effectivnaja farma- coterapija. Urologia i Nephrologia 2014; 54: 4–6. (in Russ)]
28. Liu Y., Black M.A., Caron L., Camesano T.A. Role of cran- berry juice on molecular scale surface characteristics and ad- hesion behavior of Escherichia coli. Biotechnol Biong 2006; 93(2): 297–305. DOI: 10.1002/bit.20675.
29. Jepson R.G., Williams G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
30. Kunstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperac- tivity. Poster 28 th Annual Congress of European Association of Urology (EUA). Mailand 2013; 112.
31. Guidelines on urological infections. EUA 2015; 88.
32. Ruggieri M.R., Levin R.M., Hanno P.M., Witkowski B.A., Gill H.S., Steinhardt G.F. Defective antiadherence activity of bladder extracts from patients with recurrent urinary tract infection. J Urol 1988; 140: 157–159.
33. Constantinides C., Manousakas T., Nikoioponlos P. Stanitsas A. Prevention o recurrent bacterial cystitis by intravesical admin- istration of hyaluronic acid: pilot Study. Brit J Urol Intern 2004; 93(9): 1262–1266.
34. Mannhardt W., Becker A., Putzer M., Bork M., Zepp F., Hacker J., Schulte-Wissermann H. Host defense within the urinary tract. I Bacterial adhesion initiates an uroepithelial defense mechanism. Pediatr Nephrol 1996; 10(5): 568–572.
35. De Smet K., Contreras R. Human antimicrobial peptides: de- fensins, cathelicidins and histatins. Boitechnol Letters 2005; 27: 1337–1347.

Поступила 20.10.17

Received on 2017.10.20

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие кон- фликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

**Уважаемые коллеги!**

26–28 апреля 2018 г. в г. Казани состоится Международная школа ESPN/IPNA «Современные проблемы нефрологии детского возраста».

В программе школы лекции ведущих ученых детских нефрологов Европы, США и России, разборы сложных клинических случаев.

**Место проведения:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, Актальный зал КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Организаторы:**

- Европейское общество детских нефрологов (ESPN)
- Международная ассоциация детских нефрологов (IPNA)
- ТОО «Творческое объединение детских нефрологов»
- Министерство здравоохранения Республики Татарстан
- Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
- Казанский государственный медицинский университет
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Участие в школе только по предварительной регистрации.  
 Подробная информация о школе и условиях участия на сайте мероприятия:  
<http://espnkazan2018.ru/>