

УДК 616.6-002-022-053.2

**Т.В. Буднік**

## Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):57-70; doi 10.15574/SP.2019.104.57

**For citation:** Budnik TV. (2019). Microbial inflammatory diseases of the urinary system in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 57-70. doi 10.15574/SP.2019.104.57

Стаття є результатом компіляції сучасних вітчизняних та іноземних джерел стосовно визначальних аспектів мікробно-запальних захворювань сечовивідних шляхів у дітей: поширеність, етіологія, патогенез, діагностичні та терапевтичні алгоритми, рівень їх доказовості. Увагу також приділено питанням профілактики рецидивів інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), реабілітації та диспансеризації пацієнтів.

Відзначено, що ІСШ досить часто зустрічається у дитинстві: 8% дівчаток та 2% хлопчиків мають принаймні один епізод до семирічного віку. Пік віку ІСШ є бімодальним: один пік у грудному віці, а інший — у віці від 2 до 4 років (на момент навчання туалету).

Найпоширенішим збудником залишається кишкова паличка, яка становить приблизно 85% у структурі уропатогенів усіх вікових груп дітей.

Клінічні ознаки та симптоми ІСШ залежать від віку дитини, але всіх дітей із неясною лихоманкою віком від 2 до 24 місяців слід оцінювати на ІСШ. Оцінка дітей старшого віку може залежати від клінічної картини та лабораторних симптомів, як, наприклад, позитивна лейкоцитарна естераза та/або нітритний тест за результатами дипстик-тесту; піурія щонайменше 10 лейкоцитів у полі зору при мікроскопії; бактеріурія при культуральному дослідженні.

Фізіологічні механізми, що протистоять ІСШ, включають кислотність і вільний пасаж сечі, своєчасне спорожнення сечового міхура, неушкоджені сечостатевої та уретральної сфінктери, а також повноцінні імунологічні та слизові бар'єри. Порушення будь-якого з цих механізмів формує схильність до ІСШ.

Ниркові паренхіматозні дефекти діагностують у 3–15% дітей протягом одного-двох років від першої діагностованої ІСШ. Останнім часом більшість авторів схиляються думки, що рубцювання паренхіми унаслідок ІСШ відбувається у пацієнтів із дисплазією ниркової тканини та на тлі міхурово-сечоводного рефлюксу (МСР).

Підвищена швидкість формування резистентності кишкової палички зробила амоксицилін неприйнятним для емпіричного лікування ІСШ у більшості дітей. Препаратами вибору на сьогодні є цефалоспори та нітрофурані для нижніх відділів урологічного тракту.

Профілактичні курси антибіотиків не знижують ризик наступних епізодів ІСШ, навіть у дітей із легким та помірним МСР.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** мікробно-запальні захворювання, сечова система, діти.

### Microbial inflammatory diseases of the urinary system in children

**T.V. Budnik**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is the result of a compilation of modern domestic and foreign sources regarding the determining aspects of microbial-inflammatory diseases of the urinary tract in children: prevalence, etiology, pathogenesis, diagnostic and therapeutic algorithms, their level of evidence. Attention is also drawn to the issues of prevention of recurrent urinary tract infection (UTI), rehabilitation and clinical examination of patients.

It is noted that UTI is quite common in childhood: 8% of girls and 2% of boys have at least one episode by the age of seven. Peak age is bimodal, one peak at infancy and the other peak from 2 to 4 years (at the time of toilet training).

The most common pathogen is *E. coli*, which is approximately 85% in the structure of uropathogens of all age groups of children.

The clinical signs and symptoms of UTIs depend on the age of the child, but all children with an unclear fever between the ages of 2 and 24 months should be evaluated for UTIs.

Assessment of older children may depend on the clinical picture and laboratory symptoms. For example, positive leukocyte esterase and/or nitrite test according to the dipstick test; pyuria of at least 10 leukocytes in the field of view under microscopy and bacteriuria in culture.

Physiological mechanisms that counteract the UTI include acidity and free passage of urine, timely emptying of the bladder, intact urogenital and urethral sphincters, as well as complete immunological and mucosal barriers. The abnormality of any of these mechanisms shapes the predisposition to UTI.

Renal parenchymal defects are diagnosed in 3–15% of children within one to two years of the first diagnosed UTI. Recently, most authors think that parenchymal scarring due to coronary artery disease occurs in patients with renal dysplasia and with a background of Vesicoureteric Reflux (VUR).

The increased rate of *E. coli* resistance formation has made amoxicillin unacceptable for the empirical treatment of UTI in most children. So the drugs of choice today are cephalosporins and nitrofurans for the lower parts of the urological tract.

Preventive courses of antibiotics do not reduce the risk of subsequent episodes of UTI, even in children with mild and moderate VUR.

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** microbial-inflammatory diseases, urinary system, children.

### Мікробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы у детей

**Т.В. Буднік**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Статья является результатом компиляции современных отечественных и иностранных источников по определяющим аспектам микробно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у детей: распространенность, этиология, патогенез, диагностические и терапевтические алгоритмы, уровень их доказательности. Внимание также уделено вопросам профилактики рецидивов инфекции мочевыводящих путей (ИМП), реабилитации и диспансеризации пациентов.

Отмечено, что ИМП довольно часто встречается в детстве: 8% девочек и 2% мальчиков имеют по крайней мере один эпизод до семилетнего возраста. Пик возраста ИМП является бимодальным: первый пик регистрируется в грудном возрасте, второй — в возрасте от 2 до 4 лет (на момент обучения туалету).

Самым распространенным возбудителем остается кишечная палочка, которая составляет примерно 85% в структуре уропатогенов всех возрастных групп детей.

Клинические признаки и симптомы ИМП зависят от возраста ребенка, но всех детей с неясной лихорадкой в возрасте от 2 до 24 месяцев следует оценивать на предмет ИМП. Оценка детей старшего возраста может зависеть от клинической картины и лабораторных симптомов: например,

положительная лейкоцитарная эстераза и/или нитритный тест по результатам дипстик-теста; пиурия не менее 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии; бактериурия при культуральном исследовании.

Физиологические механизмы, противостоящие ИМП, включают кислотность и свободный пассаж мочи, своевременное опорожнение мочевого пузыря, неповрежденные мочеполовые и уретральные сфинктеры, а также полноценные иммунологические и слизистые барьеры. Нарушение любого из этих механизмов формирует склонность к ИМП.

Почечные паренхиматозные дефекты диагностируют у 3–15% детей в течение первых двух лет от впервые диагностированной ИМП. В последнее время большинство авторов склоняются к мысли, что рубцевание паренхимы вследствие ИМП происходит у пациентов с дисплазией почечной ткани и на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР).

Повышенная скорость формирования резистентности кишечной палочки сделала амоксициллин неприемлемым для эмпирического лечения ИМП у большинства детей. Препаратами выбора на сегодня являются цефалоспорины и нитрофураны для нижних отделов урологического тракта.

Профилактические курсы антибиотиков не снижают риск последующих эпизодов ИМП, даже у детей с легкой и умеренной степенью ПМР.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** микробно-воспалительные заболевания, мочевая система, дети.

## Вступ

Сечовидільна система — одна із найчастіших локацій мікробно-запального процесу у дітей різного віку (рівень доказовості 2a) [1,31]. У медичній літературі широко використовується термін «інфекція сечовивідних шляхів» (ІСШ), під яким розуміють мікробно-запальний процес у сечових шляхах (мисці, сечоводі, сечовому міхурі, уретрі) без залучення паренхіми нирок [32].

Статистика показує, що на першому році життя частіше від ІСШ потерпають хлопчики, співвідношення хлопчиків до дівчаток становить 1,5:1,0 [9], з другого року життя і протягом усього дитинства дівчатка страждають на це захворювання частіше (табл. 1). У структурі загальної захворюваності дітей ІСШ займає 2–3 місце, поступаючись інфекціям верхніх дихальних шляхів та кишковим інфекціям. Поширеність ІСШ у структурі дитячої нефрологічної захворюваності становить близько 80% [23].

У клінічній практиці проблема ІСШ не втрачає своєї актуальності і гостроти через складність діагностики, дискутабельність терапевтичної тактики та вторинної профілактики. Ці питання досить часто викликають певні труднощі у практикуючих лікарів. Останніми роками міжнародними товариствами неодноразово переглядалися рекомендації в нефро-урології, у тому числі дитячій. Нашу увагу привернув британський протокол ведення дітей із ІСШ — NICE 2018, у якому спостерігається досить персоніфікований підхід до пацієнта ще на амбулаторному етапі з урахуванням віку,

статі, попередньої терапії, стратифікації факторів ризику [22].

На сьогодні відомо, що рекурентний перебіг ІСШ призводить до формування різного характеру ускладнень у пацієнта із розвитком хронічного захворювання нирок (ХЗН) та становленням хронічної ниркової недостатності (ХНН). Прогресування ІСШ із розвитком склерозу може відбуватись на тлі дисплазії ниркової тканини і рефлюксу, призводити до розвитку артеріальної гіпертензії та необхідності в нирковозамісній терапії (рівень доказовості 2) [27].

Отже, узгоджений міждисциплінарний підхід є основою для своєчасної діагностики і лікування ІСШ у дітей.

## Термінологія

**Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ)** — мікробно-запальне ураження органів сечової системи без уточнення топічного рівня ураження. Треба уникати такої трактовки стану, якщо дозволяють діагностичні дані пацієнта. Як діагноз ІСШ може існувати лише перший епізод, надалі треба докласти всіх можливих діагностичних зусиль, щоб визначитись із локалізацією мікробно-запального процесу.

**Пієлонефрит (ПН)** — неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним вогнищевим ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, чашечок та миски.

**Цистит** — неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

**Безсимтомна бактеріурія (ББ)** — бактеріурія без клінічної маніфестації, зазвичай перебігає приховано, є випадковою знахідкою при диспансерному огляді дітей, не потребує антибактеріальної санації [1].

**Рекурентна ІСШ** — передбачає повторні епізоди інфекції:

- 2 або більше епізодів ІСШ з гострим пієлонефритом / інфекцією верхніх сечових шляхів, або
- 1 епізод ІСШ з гострим пієлонефритом / інфекцією верхніх сечових шляхів плюс

Таблиця 1

Частота ІСШ у дітей в різні вікові періоди та залежно від статі

Вік	Частота, %	Стать (хл./дівч.)
Новонароджені недоношені	3,0	1,5:1,0
Новонароджені доношені	1,0	1,5:1,0
Дошкільний	1,5–3,0	1:10
Шкільний	1,2–2,5	1:10–30
Юність	3,0–5,0	1:30–50

- один або більше епізодів ІСШ з циститом / інфекцією нижніх сечових шляхів, або
- 3 чи більше епізодів ІСШ з циститом / інфекцією нижніх сечових шляхів [10,22].

**Атипова ІСШ** – інфекція сечових шляхів із наявністю наступних ознак та їх комбінації:

- III ступінь активності (що відповідає важкому перебігу) у дитини менше 5 років;
- поганий відтік сечі;
- збільшення об'єму живота або сечового міхура;
- підвищений креатинін;
- септицемія;
- відсутність клінічної відповіді на лікування антибіотиками протягом 48 годин;
- етіологічним чинником є інший патоген, не кишкова паличка [22].

### Епідеміологія

Як уже зазначалося, захворюваність ІСШ у дітей залежить від статі і віку. На першому році життя, переважно в перші 3 міс., ІСШ частіше розвиваються у хлопчиків (3,7%), ніж у дівчаток (2%); надалі ці показники змінюються і становлять 3% у дівчаток і 1,1% у хлопчиків [9].

ІСШ є найчастішою причиною лихоманки неясного генезу у хлопчиків у віці до 3-х років. Клінічні прояви ІСШ у грудних дітей та раннього віку можуть варіювати від лихоманки до симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також симптомів з боку верхніх і нижніх відділів сечових шляхів (СШ).

Ризик ІСШ протягом перших 10 років життя становить 1% для хлопчиків і 3% для дівчаток [23]. У шкільному віці приблизно 5% дівчаток і до 0,5% хлопчиків мають, як мінімум, один епізод ІСШ.

Частота ББ становить 0,7–3,4% у новонароджених, 0,7–1,3% у дітей до 3-х міс. і 0,2–0,8% у хлопчиків і дівчаток дошкільного віку [9]. Поширеність бактеріурії, що супроводжується клінічними симптомами (симптомна бактеріурія), становить 0,14% у новонароджених і потім збільшується до 0,7% у хлопчиків і до 2,8% у дівчаток у віці до 6 місяців. Загальна частота рецидивів ІСШ в неонатальному періоді становить 25% [23].

### Етіологія

Найчастіше збудниками ІСШ у дітей є грамнегативні бактерії, головним чином кишкової групи. Із них *E. coli* (кишкова паличка) відповідальна за розвиток 90% усіх епізодів ІСШ [12,29]. Грампозитивні мікроорганізми (зокре-

ма ентерококи і стафілококи) виділяються у 5–7% випадків. Нозокоміальні інфекції характеризуються широким спектром агресивних збудників, таких як *Klebsiella*, *Serratia* і *Pseudomonas spp.* Стрептококи груп А і В відносно часто зустрічаються серед збудників ІСШ у новонароджених. Зараз спостерігається тенденція до більш частого виділення *S. saprophyticus* при ІСШ у дітей, хоча роль цього мікроорганізму залишається дискусійною [35].

### Патогенез і фактори ризику

Сучасні уявлення стосовно стерильності СШ спростовані та протилежні тим, що були ще 5–7 років тому. Сечові шляхи у здорової дитини нестерильні, доведено існування уробіома та визначальна роль його захисної функції в ініціації запального процесу в урологічному тракті та його хронізації [24].

Найчастішим механізмом розвитку інфекції є ретроградний висхідний шлях проникнення збудників з іншого біотопа, як правило із ШКТ [15]. Нозокоміальне інфікування і залучення СШ у процес у результаті системної інфекції зустрічаються рідше [15].

Найбільш частими причинами ІСШ у дітей є обструкція і функціональні порушення СШ. Сінехії у дівчаток, фімоз у хлопчиків сприяють розвитку ІСШ [20] (рівень доказовості 2 а). Ентеробактерії кишкової флори колонізують препуціальний мішок, поверхню залоз і дистальний відділ уретри. Серед них є патогенні штами *E. coli*, що експресують Р-фімбрії, за допомогою яких бактерії прикріплюються до внутрішнього шару шкіри крайньої плоті і клітин уроепітелія [21].

Розвитку ІСШ може сприяти широкий спектр вроджених аномалій, що призводять до обструкції СШ, таких як клапани уретри, обструкції мисково-сечоводного сегмента або необструктивного застою сечі (наприклад, при синдромі «сливового живота», міхурово-сечоводного рефлюксу (МСР)). Не менш значущою причиною ІСШ є зрощення статевих губ і хронічний запор [17].

Функціональні порушення сечовипускання у практично здорових дітей можуть супроводжуватися рідкісним випорожненням сечового міхура, якому сприяють такі звичні дії, як сидіння зі схрещеними ногами і сидіння навпочіпки [30]. Нейрогенна дисфункція сечового міхура (при *spina bifida*, дисінергії сфінктера сечового міхура тощо) може сприяти скупченню залишкової сечі у сечовому міхурі та вторинному МСР [32].

*Молекулярний патогенез розвитку та персистенції ІСШ*

ІСШ починається тоді, коли *E.coli*, ймовірно, колонізувавши періуретральну зону флорою шлунково-кишкового тракту [5], піднімається до сечовипускального каналу за невизначеним механізмом. Діставшись до сечового міхура, *E.coli* зв'язується з поверхневими епітеліальними (фасетними) клітинами типу 1, що залежить також від наявності пілі [12]. Певна кількість прилеглих бактерій потім інтерналізується у фасетні клітини [29]. Динаміка процесу, ймовірно, залежить від нормального кругообігу апікальних мембранних сегментів у цих клітинах [4]. Протидіючи цій ключовій патогенній активності, клітини епітелію сечового міхура проводять активне вигнання інтерналізованих *E.coli*. Останні дані показують, що *E.coli* здатні нейтралізувати лізосому, і що цю нейтралізацію відчуває білок лізосомальної мембрани, який називається муколіпіном TRP-каналу 3 (TRPML3), який здатен спрямовувати екзоцитоз ліпосом із *E.coli* [18]. Через чіткий механізм активації Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) за допомогою інтерналізованої *E.coli* відбувається специфічна активація рецептор-асоційованого фактора TNF 3 (TRAF3). Це забезпечує його взаємодію з гуанін-нуклеотидним фактором обміну, який спрямовує активність комплексу екзоцити на вигнання внутрішньоклітинних бактерій [19].

Використовуючи не повністю визначені стратегії, *E.coli* може отримати доступ до цито-

плазми епітеліальної клітини сечового міхура, після чого розвиваються клональні, подібні до біоплівки, маси, що називаються внутрішньоклітинними бактеріальними спільнотами (ВБС) [25]. Як частина відповіді господаря, поверхневі фасетні клітини значною мірою відшаровуються [14], вивільняючи ВБС в сечу та виводячи з організму тисячі бактерій. Клітини, що містять ВБС, спостерігалися у сечі інфікованих жінок та дітей, що підтверджує їх клінічну значущість [26].

В експерименті на мишачих моделях було показано, що через 16–24 год. від ініціалізації інфекції деякі штами *E.coli* у складі ВБС набувають резистентності до нейтрофілів ниткоподібної морфології та виходять з ВБС, згодом повторно проникаючи в епітеліальні клітини сечового міхура [15]. Деякі з цих бактерій продовжуватимуть заражати епітелій сечового міхура, утворюючи неактивні внутрішньоклітинні резервуари, які уникають імунного кліренсу та протистоять системному лікуванню антибіотиками [20,21,28]. Ці стійкі ВБС можуть активуватись на не визначені в даний час сигнали і викликати клінічно поширений цистит.

Зв'язок між ураженням паренхіми нирок та ІСШ є суперечливим. Механізм розвитку ІСШ при обструктивній нефропатії очевидний, однак більш стійкі зміни в нирках розвиваються за наявності МСР [11].

Для склерозу нирок необхідні такі компоненти, як МСР, внутрішньонирковий рефлюкс та ІСШ. Усі ці фактори повинні впливати одночасно в ранньому дитячому віці, коли зростаюча нирка особливо чутлива до інфекції паренхіми. У більш пізньому віці наявність бактеріурії, мабуть, не має відношення до прогресування існуючих або появи нових склеротичних змін у нирках. Ще одним сприяючим чинником є «ниркові рубці», що являють собою дисплазію ниркової тканини, яка розвивається ще у внутрішньоутробному періоді [17,21].

**Класифікація**

Робочою класифікацією ІСШ для українських лікарів є та, що була переглянута та затверджена на II Національному з'їзді нефрологів України (Харків, 2005) (рис. 1) [1].

ІСШ у дітей також можна класифікувати, як перший епізод, рецидив, або реінфекцію, а також за ступенем важкості (неважкі – I ступінь активності і важкі – II та III ступінь активності).

Рецидивні ІСШ підрозділяють на три групи [1,30]:

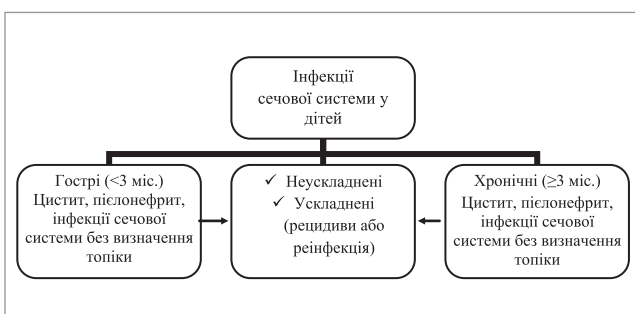


Рис. 1. Класифікація інфекції сечовивідних шляхів у дітей

Таблиця 2

**Клінічна класифікація ІСШ у дітей**

Важкі ІСШ	Неважкі ІСШ
Лихоманка >39°C	Невелике підвищення температури тіла
Неодноразова блювота	Збережена можливість прийому рідини всередину
Сепсис	Активна запального процесу, обумовлена інфекцією
Виразна дегідратація	Незначна дегідратація
Низька комплаентність	Висока комплаентність

Таблиця 3

**Класифікація пієлонефриту у дітей**

Клінічна форма	Характер процесу	Активність	Стадія (за DMSA)	Стан функції нирок
Необструктивний Обструктивний	Гострий Хронічний: — хвилеподібний — латентний	Активна стадія (I, II, III ступінь) Часткова клініко-лабораторна ремісія Повна клініко-лабораторна ремісія	Інфільтративна Склеротична	Без порушення функції нирок З порушенням функції нирок Хронічна ниркова недостатність

Таблиця 3

**Класифікація ускладненого пієлонефриту у дітей**

Форма	Перебіг	Активність	Функція нирок
Ускладнений (вторинний, обструктивний)	Гострий Хронічний а) рецидивний б) латентний	Активна стадія Часткова клініко-лабораторна ремісія Повна ремісія	Збережена Порушена Хронічна ниркова недостатність

- недозволена інфекція: субоптимальні дози антибіотиків, недотримання режиму лікування, синдром мальабсорбції, резистентні збудники;
- персистенція збудника: може бути обумовлене формуванням вогнища персистоючої інфекції у сечових шляхах; може знадобитися хірургічне втручання або медикаментозне лікування для усунення порушеної функції;
- реінфекція: кожен епізод являє собою нове інфікування представниками мікрофлори періуретрального простору, промежини або прямої кишки.

З клінічної точки зору ІСШ слід розподіляти на неважкі і важкі, оскільки важкість симптомів до певної міри визначає терміновість і обсяг необхідного обстеження та лікування (табл. 2).

**Важкі ІСШ**

Важкі ІСШ характеризують наявність лихоманки ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), погане загальне самопочуття,

невпинне блювання і помірна або виразна дегідратація [11,22].

**Неважкі ІСШ**

У пацієнта з неважкою ІСШ може спостерігатися тільки незначне підвищення температури тіла, при цьому він може пити і приймати ліки всередину. Дегідратація відсутня або виражена незначно. Дитина готова дотримуватися режиму лікування. При передбачуваній низькій комплаєнтності пацієнта слід вести так, як з важкою ІСШ [22].

**Класифікації пієлонефриту (ПН) (табл. 3) та ускладненого пієлонефриту (табл. 4) у дітей були запропоновані О.Ф. Возіановим, В.Г. Майданником, І.В. Багдасаровою та затверджені на XI з'їзді педіатрів України в 2004 році.**

ПН вважається гострим при тривалості його перебігу до трьох місяців. При хронічному ПН можливий розвиток хронічної ниркової недо-

Таблиця 5

**Критерії постановки діагнозу ІСШ**

Нозологія	Клінічний симптом	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання за відсутності проявів протягом останнього місяця	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ Кількість колоніє-утворюючих одиниць (КУО) $\geq 10^{3-4}/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^4/\text{мл}$
Ускладнені ІСШ	Різноманітні комбінації вищенаведених симптомів за наявності факторів ризику	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^{4-5}/\text{мл}$
Безсимптомна бактеріурія	Немає клінічних симптомів	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^3/\text{мл}$ у 2-х культурах, взятих з інтервалом у 24 години
Рекурентна ІСШ	Як мінімум, 3 епізоди неускладненої ІСШ, що підтверджені посівами протягом останніх 12 місяців. Тільки для дівчаток, що не мають структурних або функціональних порушень	Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ КУО $\geq 10^4/\text{мл}$

статності, тому в діагнозі вказується стадія хронічного захворювання нирок (ХЗН) [10].

Рецидив ПН документується за наявності клініко-лабораторних симптомів захворювання, того самого етіологічного збудника, що й при попередньому епізоді, і трактується як незакінчена інфекція (унаслідок нераціонального лікування, резистентного до антибіотика збудника) або як персистенція (відокремлене вогнище бактеріовиділення). Виявлення іншого етіологічного чинника при бактеріологічному дослідженні сечі свідчить про реінфекцію [1,11].

### Діагностичні критерії

Критерії постановки діагнозу ІСШ запропоновані ЕАУ у 2008 р. й зберігають свою клініко-діагностичну актуальність (рівень доказовості 1, 2) (табл. 5) [10].

Отже верифікація **цистити** відбувається (рівень доказовості 1) за наявності клінічних критеріїв – біль при сечовипусканні, дизурія та лабораторних критеріїв – бактеріурія  $\geq 10^{3-4}$  КУО/мл, лейкоцитурія  $\geq 10$  в 1 мкл, еритроцитурія (у тому числі термінальна) [1].

Верифікація **пієлонефриту** відбувається (рівень доказовості 1, 2) за наявності клінічних критеріїв: підвищення температури тіла ( $\geq 37,2^\circ\text{C}$ ), інтоксикація (блідість шкіри, періорбітальний ціаноз, нудота, блювота), біль у животі або попереку та лабораторних критеріїв:

- у сечі: у середній порції ранкової сечі бактеріурія  $\geq 10^4$  КУО/мл, лейкоцитурія  $\geq 10$  в 1 мкл, позитивний тест на естеразу лейкоцитів (при визначенні лейкоцитів тест-смужкою), рН сечі  $>6,5$ , мікропротеїнурія (хибна – за рахунок лейкоцитурії і справжня – за рахунок протеїну Тамма–Хорсфалла), позитивний тест на нітрити (окрім процесу, викликаного ентерококом і стафілококом), підвищення N-ацетіл- $\beta$ -глюкозамінідази;
- у крові: підвищення ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка понад 20 мкг/мл (або вище, відповідно до методики дослідження).

Швидкість діагнозу ІСШ пов'язана з труднощами одержання зразків сечі без контамінації. Чим молодша дитина, тим вищий ризик забруднення сечі. У дітей першого року проводять збір сечі в пакет-сумку (bag collection) чи ловлять струмінь сечі в контейнер (clean-catch). У старших дітей можуть бути отримані зразки середнього струменя сечі без контамінації (як у дорослих).

Верифікація **ББ** відбувається за відсутності клінічних проявів захворювання: бактеріурія  $\geq 10^5$  КУО/мл без лейкоцитурії (рівень доказовості 2) із лейкоцитурією  $\geq 10$  в 1 мкл (рівень доказовості 1) [1,22]. ББ часто виникає на тлі преморбідного фону: цукровий діабет, тривала імуносупресія, вагітність, інструментальні втручання на органах сечової системи, ІСШ в анамнезі.

### Прояви і симптоми ІСШ

Симптоми ІСШ у дітей неспецифічні і можуть відрізнятися залежно від віку та ступеня важкості захворювання. Епідидимоорхіт зустрічається рідко. За наявності у хлопчика болю та ознак запалення у калитці слід запідозрити перекут яєчка [35].

Симптоми ІСШ у новонароджених вкрай неспецифічні, без чіткої локалізації. У маленьких дітей ІСШ можуть проявлятися симптомами з боку ШКТ, такими як блювота і діарея. У перші кілька тижнів життя у 13,6% дітей з лихоманкою має місце ІСШ [24,27]. Дуже рідко ІСШ може проявлятися септичним шоком. З другого року життя у дитини з ІСШ з'являються ознаки прискороеного сечовипускання, дизурія, біль у надлобковій ділянці, животі або спині з/без підвищення температури тіла.

Малоймовірно, що скринінг немовлят на ББ сприятиме запобіганню склеротичних змін у нирках, пов'язаних насамперед з нирковою дисплазією [29]. Майже третина дітей з ІСШ має супутні урологічні порушення, які ускладнюють прогноз захворювання. Отже, бажано вже після другого епізоду ІСШ у дівчаток і першого епізоду у хлопчиків проводити комплексне нефрологічне обстеження, у т.ч. із залученням інвазивних інструментальних досліджень без контрастування та із контрастуванням, в окремих випадках [8]. Метою обстеження є виключення обструкції сечовідних шляхів (СВШ), МСР і функціональних порушень сечовипускання – нейрогенний сечовий міхур (НСМ). Проте це не стосується випадків ББ [8,24]. Необхідність проведення сканування з ДТПА чи МАГ-3 визначається результатами УЗД, зокрема за підозри на наявність обструкції.

Склерозування нирки внаслідок хронічного пієлонефриту у дітей розвивається дуже рано у разі поєднання ІСШ із внутрішньонирковим рефлюксом, або із МСР. Іноді склерозування нирки починається ще внутрішньоутробно і обумовлено її дисплазією [17]. Незважаючи на

Клініко-лабораторні критерії активності пієлонефриту у дітей

Ознака	Ступінь активності		
	I	II	III
Температура тіла	нормальна чи субфебрильна	< 38,5°C	> 38,5°C
Симптоми інтоксикації	відсутні чи незначно виражені	помірно виражені	значно виражені
Лейкоцитоз, 10 <sup>9</sup> /л	<10	11-14	>15
ШОЕ, мм/год	<15	16-24	>25
C-реактивний білок	-/+	++	+++/++++

рідкість цього стану, воно призводить до важких віддалених наслідків, таких як артеріальна гіпертензія та хронічна ниркова недостатність.

**Важкість стану** документується за наявності гіпертермії (понад 39°C), блювоти, важкої дегідратації або неготовності дитини виконувати призначення в повному обсязі. Критерії ступеня активності мікробно-запального процесу при пієлонефриті показано в табл. 6.

### Діагностика ІСШ

#### • Фізикальне обстеження

Необхідно провести обстеження на предмет виявлення фімозу, зрощення статевих губ, ознак пієлонефриту, епідіміорхіту і *spina bifida* (наприклад, пігментна пляма з волоссям у ділянці крижів). Відсутність лихоманки не виключає наявності інфекційного процесу.

#### • Лабораторні тести

Для підтвердження діагнозу ІСШ у дітей необхідне отримання позитивного результату культурального дослідження сечі [1,22]. Для бактеріологічного дослідження зразок сечі слід збирати з дотриманням відповідних умов [35]. Позитивним результатом вважається наявність у сечі уропатогенів у концентрації >10<sup>5</sup> КУО/мл. У дітей віком до 3-х років збір сечі може виявитися невдалим, тому, враховуючи наявність високого ризику контамінації зразка, пропонуються різні методи забору матеріалу [33].

#### • Збір сечі

##### Надлобкова пункція сечового міхура

Надлобкова пункція сечового міхура є найчутливішим методом, навіть незважаючи на те, що сеча може бути отримана в 23–99% випадків [33].

##### Катетеризація сечового міхура

Катетеризація сечового міхура також є методом з високою чутливістю, навіть незважаючи на існуючий ризик інфікування нозокоміальними мікроорганізмами [24].

*Поліетиленовий пакет, що прикріплюється до статевих органів*

У проспективних дослідженнях була виявлена висока частота хибнопозитивних результатів при цьому методі збору сечі (85–99%)

[33]. Метод може бути корисним при негативному результаті культурального дослідження, при цьому прогностична цінність позитивного результату становить 15% [24]. Найкращими, для об'єктивності результату, способами отримання зразка сечі у дітей до 2-х років, але з певними ризиками ускладнень та низько комплаєнтними з боку батьків, є надлобкова пункція і катетеризація сечового міхура. Оптимальним є метод вільного уловлювання струменя сечі. У дітей старшого віку, які здатні контролювати роботу зовнішнього сфінктера, можливим і надійним способом отримання матеріалу для культурального дослідження є середня порція сечі [1,10].

#### • Кількісна оцінка бактеріурії

Кінцева кількість бактерій у сечі прямо залежить від методу її збору, діурезу, умов зберігання і транспортування зразка. Клінічно значущою бактеріурією вважається кількість уропатогенів >10<sup>5</sup> КУО/мл і залежить від клінічної ситуації [1,11].

Наявність піурії (>10 лейкоцитів у полі зору) і бактеріурії у свіжому зразку вільного сечовипускання надійно підтверджує клінічний діагноз ІСШ [22].

У хлопчиків при отриманні зразка сечі за допомогою катетеризації сечового міхура позитивним результатом культурального дослідження вважається кількість уропатогенів >10<sup>4</sup> КУО/мл. У таких випадках доцільно повторно провести бактеріологічне дослідження сечі або оцінити наявність інших ознак ІСШ, таких як піурія, нітри-ти в сечі або інші біохімічні маркери [10]. Виділення уропатогенів у концентрації >10<sup>5</sup> КУО/мл із зразка вільного сечовипускання або поліетиленового пакету вважається позитивним результатом бактеріологічного дослідження [33] (табл. 7).

#### Інші біохімічні маркери

Наявність деяких біохімічних маркерів у зразку сечі дозволяє встановити діагноз ІСШ [15]. Найбільш часто використовуваними маркерами є нітри-ти та естераза лейкоцитів, які зазвичай визначаються разом за допомогою тест-смужок.

Таблиця 7

**Діагностична кількість патогенів при культуральному дослідженні залежно від методу отримання зразка, КУО/мл**

Надлобкова пункція сечового міхура	Катетеризація сечового міхура	Середня порція сечі при вільному сечопуску
Будь-яка кількість колоній	Мінімум 10 ідентичних колоній, або >10 <sup>5</sup> КУО/мл	>10 <sup>4</sup> КУО/мл за наявності клінічних симптомів >10 <sup>5</sup> КУО/мл за відсутності клінічних симптомів

**• Нітриди**

Нітриди є продуктом руйнування нітратів у результаті метаболізму бактерій, зокрема грамнегативних мікроорганізмів. При ІСШ, викликаних грамположитивними бактеріями, цей тест може бути негативним [6,22]. Тест на визначення нітритів має наступні обмеження:

- не всі уропатогени відновлюють нітрати до нітритів (наприклад, *P. aeruginosa*, ентерококи);
- навіть за наявності нітритпродукуючих мікроорганізмів результати тесту можуть бути негативними через короткий час перебування сечі в сечовому міхурі при високому діурезі і розведенні сечі (наприклад, у новонароджених).

Тест на визначення в сечі нітритів має невелику чутливість – лише 45–60%, але при цьому характеризується високою специфічністю – 85–98% [6,22].

**• Лейкоцитарна естераза**

Естераза лейкоцитів виробляється лейкоцитами. Тест на визначення естерази лейкоцитів має чутливість 48–86% і специфічність 17–93% [1,6,10].

Комбінація тестів на визначення нітритів й естерази лейкоцитів підвищує чутливість і специфічність, проте пов'язана з ризиком отримання хибноположитивних результатів [6]. Аналіз сечі за допомогою тест-смужок дозволяє швидко і надійно виключити ІСШ за умови негативних результатів визначення нітритів й естерази лейкоцитів. При позитивних результатах останніх, їх краще підтвердити в поєднанні з клінічними симптомами і даними мікроскопії сечі та культурального дослідження [22].

**Бактеріурія без піурії може виявлятися в таких випадках:**

- бактеріальна контамінація;
- колонізація (безсимптомна бактеріурія);
- отримання зразка сечі ще до розвитку запальної реакції.

У таких випадках з метою уточнення ситуації рекомендується повторити аналіз сечі через 24 години. Навіть у дітей з лихоманкою і позитивними результатами культурального дослідження сечі відсутність піурії може поставити під сумнів діагноз ІСШ. У таких випадках слід припустити ББ на тлі супутнього вогнища інфекції, що обумовлює лихоманку. Бактеріурія без піурії виявляється приблизно в 0,5% зразків сечі. Цей показник дуже чітко відповідає передбачуваній частоті ББ у дітей (рівень доказовості 2a) [1,11].

**Піурія без бактеріурії може бути обумовлена:**

- неадекватною антимікробною терапією ІСШ;
- уролітіазом або стороннім тілом;
- інфекціями, викликаними *Mycobacterium tuberculosis* або урогенітальними мікроорганізмами, наприклад *Chlamydia trachomatis*.

Таким чином, ні бактеріурія, ні піурія не можуть вважатися надійними показниками для встановлення діагнозу ІСШ або його виключення. На їх інтерпретацію можуть впливати інші фактори, такі як ступінь зневоднення, метод збору сечі, спосіб центрифугування, об'єм для розчинення клітинного осаду та суб'єктивність оцінки [11]. Проте, за даними Landau та співавт. [22], піурія у дітей з лихоманкою є ознакою гострого пієлонефриту.

Враховуючи всі ці обставини, у дітей раннього віку кожний із зазначених тестів окремо (піурія, бактеріурія або тест на визначення нітритів) має невелике діагностичне значення для ІСШ [11,16] (рівень доказовості 3).

Натомість діагностична цінність позитивного результату мікроскопії, пофарбованого за Грамом мазка, у поєднанні з піурією становить 85% (рівень доказовості 2b) [1,16]. У дітей старшого віку піурія в поєднанні з позитивним тестом на визначення нітритів служить більш надійним показником для діагностики ІСШ. При цьому діагностична цінність позитивного результату становить 98%. Виявлення >10 лейкоцитів/мм<sup>3</sup> та >5x10<sup>4</sup> КУО/мл патогенів у катетеризованому зразку сечі має діагностичне значення для ІСШ у дітей із лихоманкою і дозволяє провести диференціальну діагностику між інфекцією і контамінацією [35].

**С-реактивний білок**

Незважаючи на неспецифічність визначення С-реактивного білка у дітей із лихоманкою і бактеріурією, цей показник допомагає прове-



сти диференціальну діагностику між пієлонефритом та іншими причинами бактеріурії. Клінічно значущим вважається підвищення рівня цього показника  $>20$  мкг/мл.

#### ***N*-ацетил- $\beta$ -глюкозамінідаза сечі**

Даний показник є маркером ушкодження ниркових каналців. Рівень *N*-ацетил- $\beta$ -глюкозамінідази підвищується при ІСШ, що супроводжується лихоманкою, і може бути надійним тестом для діагностики, незважаючи на те, що він також підвищується і при МСР [1,17].

#### **Методи візуалізації сечовивідних шляхів**

Метод візуалізації в нефро-урології, так званий «золотий стандарт», повинен бути економічно виправданим, безболісним, безпечним, з мінімальним рівнем або без опромінення і здатним виявляти будь-які значущі структурні аномалії. Існуючі методи візуалізації не відповідають усім зазначеним вимогам.

#### **• Ультразвукове дослідження**

Завдяки своїй безпеці, швидкості проведення і високій точності УЗД широко використовується у дітей для виявлення структури і розмірів паренхіми і збиральної системи нирок. Цей метод дослідження є суб'єктивним, не дає інформації про функції нирок. Проте УЗД інколи дозволяє виявляти склеротичні зміни в нирках, хоча і не так добре, як сканування з технецієм  $^{99m}$  DMSA (рівень доказовості 2a) [1,10]. Екскреторна урографія повинна бути методом «резерву» і застосовуватися тільки в тих випадках, коли отримані при УЗД знімки вимагають уточнень структури (рівень доказовості 2a) [8].

#### **• Радіонуклідні дослідження**

Технецій  $^{99m}$  DMSA являє собою радіофармпрепарат, який зв'язується з базальною мембраною клітин проксимальних ниркових каналців, при цьому половина введеної дози визначається в корковому шарі нирок через 6 годин. Цей метод дозволяє виявити функціонуючу ниркову тканину і поставити точний діагноз склерозу коркового шару (ділянки зниженого накопичення радіофармпрепаратів вкажуть на втрату функції). ІСШ впливає на захоплення технецієм  $^{99m}$  DMSA клітинами проксимальних ниркових каналців, що виглядає як вогнищеві дефекти накопичення в нирковій паренхімі. Дефекти накопичення у формі зірки в паренхімі нирок можуть вказувати на гострий пієлонефрит. Вогнищеві дефекти накопичення в корковій речовині зазвичай говорять про хронічне ураження або ділянку склерозу (рівень доказовості 2a) [1,8]. Вогнища склерозу

або рівномірне зниження накопичення технеція  $^{99m}$  DMSA (зменшення ниркової паренхіми) прийнято вважати ознакою рефлюкс-нефропатії (РН) [35]. Проте деякі автори [32] стверджують, що виразні склеротичні зміни в нирках можуть розвиватися незалежно від наявності/відсутності РН. За іншими даними [32,35], сканування з технецієм  $^{99m}$  DMSA має 100% специфічність і 80% чутливість при виявленні вогнищ склерозу.

Сканування з технецієм  $^{99m}$  DMSA може допомагати в ранній діагностиці гострого пієлонефриту. На першому тижні захворювання характерні зміни виявляються приблизно у 50–85% дітей. Мінімальні дефекти накопичення в паренхімі, тобто вогнища незначно зниженої функціональної активності ниркової тканини, можуть зникати після проведення антимікробної терапії. Однак дефекти накопичення, що зберігаються понад 5 місяців, слід вважати вогнищами склерозу (рівень доказовості 2a) [1,10].

Сканування з технецієм  $^{99m}$  DMSA вважається більш чутливим методом виявлення склеротичних змін у нирках, ніж екскреторна урографія або УЗД, однак вимагає опромінення дитини.

#### **Цистографія**

#### **• Традиційна мікційна цистографія**

Мікційна цистографія (МЦ) є найбільш широко застосовуваним методом рентгенологічного дослідження нижніх відділів СШ, особливо за наявності МСР. Цей метод вважається обов'язковим для дітей першого року життя, що перенесли ІСШ. Основними недоліками МЦ є ризик інфікування, необхідність ретроградного заповнення сечового міхура і можливий несприятливий вплив променевого навантаження на дитину [1,24].

МЦ є обов'язковим методом дослідження у дітей з ІСШ і лихоманкою, навіть за відсутності змін на УЗД. МЦ слід проводити тільки після атаки пієлонефриту у період ремісії, при повторній плановій госпіталізації. У 23% таких дітей виявляють МСР [27].

#### **• Ультразвукове дослідження сечового міхура із контрастуванням**

УЗД сечового міхура з використанням контрастних речовин, що проводиться під час сечовипускання, було запропоновано як метод діагностики МСР, що не супроводжується променевим навантаженням [1]. Для визначення ролі цього нового методу в діагностиці ІСШ необхідне проведення додаткових досліджень.

• **Додаткові методи візуалізації**

Екскреторна урографія залишається цінним методом оцінки стану СШ у дітей, однак її застосування при ІСШ залишається спірним, крім окремих випадків. Основними недоліками цього методу у дітей є ризик розвитку небажаних лікарських реакцій, пов'язаних із застосуванням контрастної речовини, і променеве навантаження [10]. По мірі технічного удосконалення МРТ роль екскреторної урографії знижується [22].

• **Уродинамічне дослідження**

При підозрі на порушення сечовипускання (наприклад, нетримання сечі, наявність залишкової сечі, потовщення стінок сечового міхура) слід розглянути питання про проведення уродинамічного дослідження з урофлоуметрією, відеоцистометрією, включаючи дослідження з вимірюванням тиску потоку та електроміографією.

**Консультації суміжних спеціалістів:** гінеколога, уролога, оториноларинголога, невролога та інших фахівців показані у конкретному випадку за необхідністю.

Отже, в діагностиці ІСШ корисним є наступний алгоритм обстеження (рис. 2) [12].

**Лікування ІСШ у дітей має чотири основні мети:**

1. Усунення симптомів захворювання та ерадикація збудника при гострому епізоді.
2. Профілактика склеротичних змін у нирках.
3. Профілактика рецидивів ІСШ.
4. Корекція супутніх урологічних порушень.

Основним принципом лікування є індивідуальний підхід [7].

*Режим фізичного навантаження*

Активна стадія — ліжковий режим до зменшення симптомів інтоксикації, надалі — кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури.

Період ремісії — загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, виключенням переохолодження.

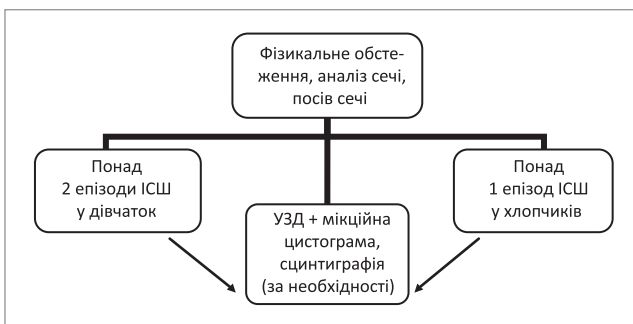


Рис. 2. Алгоритм обстеження дітей при ІСШ

*Дієтоterapia*

- Лікувальне харчування: стіл 5, при порушенні функції нирок — стіл 7а, 7.
- Обмеження солі — за наявності порушення функції нирок / артеріальної гіпертензії.

- Обмеження м'яса — при порушенні функції нирок.

*Вживання рідини*

- Рекомендоване водне навантаження з розрахунку 25–50 мл/кг/добу (достатність питного режиму оцінюється за величиною вікового діурезу) під контролем своєчасного опорожнення сечового міхура (не рідше 1 разу на 2–3 години).
- Прийом рідини обмежується при порушенні функції нирок, гіпертензії, обструктивних уропатіях.
- Питний режим включає німецький чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (із сухофруктів), молочні продукти, фітотерапію. При лужній реакції сечі показано збільшення кислих валентностей — морси, напої з журавлини, брусниці, тощо [24].

**Антибактеріальна терапія**

*Лікування першого епізоду циститу у дітей:*

- протимікробна терапія за даними локальної чутливості 5 діб: препарати першого вибору — цефалоспорини 2–3 генерації, нітрофурани (вік за інструкцією), сульфаметаксозол/триметроприм (лише за результатами чутливості);
- гострий цистит слід лікувати, щоб уникнути можливих ускладнень;
- парентеральне введення препаратів та антибіотикопротифілактика повторних епізодів є невиправданими [2,13].

*При рецидиві циститу:*

- консультація гінеколога або уролога;
- мікційна цистограма;
- уретроцистоскопія;
- визначення урогенітальних збудників (IgG до *Ureapl. urealiticum*, *Chlamid. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *hominis*, *Trichom. vaginalis*);
- лікування тривалістю 7 діб (ротація антибактеріального засобу) + урологічна вакцинація;
- у разі підтвердження урогенітального чинника препаратами антибактеріального вибору можуть бути: в лікуванні *Ureapl. urealiticum* — рокситромицин, кларитромицин протягом 7–10 діб; *Chlamid. trachomatis* — азитромицин — 7 діб; *Mycoplasma*

*genitalium (hominis)* — кларитромицин 7 діб; *Trichom. vaginalis* — орнідазол або наксоджин 5–7 діб [1,22].

**Лікування безсимптомної бактеріурії:** проводиться лише вагітним та пацієнтам, що готуються до оперативного втручання на уrogenітальному тракті.

Вагітним дозволено застосування фосфоміцину 3 г одноразово протягом 1–3 днів, азитромицину — одноразово, амоксицилін/клавуланат (при коковій флорі) — 7 днів, або цефалексин 125 або 250 мг — 7 діб із культуральним контролем після закінчення курсу [11].

**Лікування ІСШ без визначення титру (рівень доказовості А):**

- 7 днів цефалоспориної 2–3 генерації;
- обструкція та дисфункція сечового міхура повинні бути діагностовані (виключені) спеціалістом;
- за наявності енурезу показано призначення антидіуретичного гормону [1,24].

**Лікування пієлонефриту (рівень доказовості 1,2):**

- Стартова емпірична терапія триває 10–14 діб.
- За відсутності результатів посіву сечі та антибіотикограми слід пам'ятати, що препарат емпіричної терапії повинен:
  - діяти на збудника, що найчастіше зустрічається;
  - не бути нефротоксичним;
  - мати переважно бактеріцидний ефект;
  - забезпечувати терапевтичні концентрації у нирковій паренхімі та сечі [22,24].
- Препаратами першого ряду є цефалоспориної переважно III покоління (цефуроксим, цефтріаксон (бажано із сульбактамом), цефотаксим, цефтазидім, цефоперазон, цефіксим, цефтібутен) [11].
- Антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчастої терапії однієї групи: цефотаксим, цефтріаксон, цефоперазон, цефтазидім 3–4 дні і потім цефуроксим або цефексим 7–10 діб (за наявності вагітності — всього 14 діб) [2].
- «Захищені пеніциліни» (амоксицилін/клавуланат, амоксицилін/сульбактам) лише за даними індивідуальної чутливості та у пацієнтів з можливим Gr+ агентом (діти раннього віку). Альтернативою у цьому випадку можуть стати аміноглікозиди в комбінації з ампіциліном або амоксициліном/клавуланатом (рівень доказовості 2a) [22].
- Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом у стаціонарі (паренте-

ально із переходом на пероральний прийом препаратів, можливо — в межах однієї групи, через 1–2 доби після нормалізації температури), через рот — при амбулаторному лікуванні (із 2-го місяця життя).

- Застосовуються вікові дози з відповідною корекцією за наявності порушення функції нирок.
- При збереженні інтоксикації, гіпертермії, сечового синдрому понад три доби проводять заміну препарату (з урахуванням чутливості).
- До альтернативних препаратів відносять цефалоспориної IV покоління.
- Комбіновані препарати — цефтріаксон/сульбактам (сульбактомакс), цефоперазон/сульбактам.
- Аміноглікозиди (нетроміцин, амікацин, гентаміцин, тобраміцин).
- Окрім того, виділяють антибактеріальні препарати резерву — карбапенеми, уреїдопеніциліни, глікопептиди.
- При супутній уrogenітальній інфекції використовуються відповідні препарати — орнідазол, нітроїмідазоли, макроліди.
- Комбінована антибактеріальна терапія призначається:
  - при септичному перебігу захворювання;
  - для розширення діапазону антимікробної дії, особливо за відсутності можливості визначення збудника;
  - при пієлонефриті, викликаному резистентними мікробними асоціаціями або уrogenітальними інфекціями;
  - полірезистентності збудника [30].

При лікуванні ІСШ у дітей не рекомендується застосовувати короткі курси антибактеріальної терапії, тому її тривалість зазвичай становить 5–7 днів при циститі і більше при пієлонефриті (ступінь рекомендацій А). У важких випадках, що супроводжуються блювотою і дегідратацією, показана госпіталізація дитини

Таблиця 7

**Критерії предсепсису у дітей (Ю.Ф. Ісаков, Н.В. Белобородова, 2001)**

Ознака	Параметр ознаки
Температура тіла	>37,2°C або <35,2°C
Тахіпноє	>вікової норми
Тахікардія	>вікової норми
Гіпервентиляція	p CO <sub>2</sub> <32 мм рт.ст.
Лейкоцити периферичної крові	>12,0x10 <sup>9</sup> /л або <4,0x10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофіли периферичної крові	>10%

і проведення стартової парентеральної антибактеріальної (ступінь рекомендацій А) разом із адекватною інфузійною терапією [1,2,22].

За наявності ознак предсепсису, антибактеріальна терапія першої доби проводиться у половинній дозі з метою профілактики інфекційно-токсичного шоку [1,10]. Предсепсис у дітей встановлюється за наявності двох або більше діагностичних ознак запалення та відсутності вогнища бактеріовиділення (табл. 7).

#### **Критерії ефективності лікування**

**Циститу:** ліквідація клінічних проявів (2–3 доба), нормалізація аналізів сечі (3–4 доба), відсутність бактеріурії (2–3 доба).

**Пієлонефриту:** покращання клінічного стану (2–3 доба), відсутність бактеріурії (3–4 доба), нормалізація аналізів сечі (4–5 доба).

**Критерії ефективності антибактеріальної терапії:** відсутність рецидивів, переходу гострого пієлонефриту в хронічний, розвитку хронічної ниркової недостатності, збереження функції нирок, тривалість та якість життя [1,35].

#### **Профілактика повторних епізодів ІСШ**

Найчастіше рецидиви захворювання спостерігаються в перші місяці після закінчення лікування. У таких дітей є високий ризик рубцювання нирок, особливо за наявності МСР [14].

Існує небагато прагматичних стратегій для зменшення ризику рецидиву ІСШ у дітей. Обрізання знижує ризик ІСШ у хлопчиків, але включає хірургічне втручання. Немає достатніх доказів для підтримки профілактики журавлиною у дітей або пробіотиками. Профілактика антибіотиками має незначні переваги, але підвищує стійкість до антибіотиків та не показана після першого чи другого епізоду ІСШ у здорових дітей [34]. У дітей з уродженими аномаліями розвитку антибіотикопрофілактика зменшує рецидиви, але не знижує ризик рубців на паренхімі [13].

Проста гігієна, наприклад, протирання у дівчаток промежини у напрямку спереду назад, може сприяти уникненню потрапляння бактерій у отвір уретри [14]. Режим спорожнення сечового міхура кожні 2–3 години та уникнення запорів важливі для запобігання функціональної дисфункції сечового міхура та кишечника [17,22].

Профілактичне застосування антибіотиків не знижує ризик подальших ІСШ навіть у дітей з легким або помірним МСР [35]. Натомість перспективним напрямком у вторинній профілактиці ІСШ слід розглядати застосування повноцінних курсів урологічної вакцинації [13]. У рекомендаціях Європейської асоціації урологів (2018) розглядається можливість застосування

2-місячної антибіотикопрофілактики у пацієнтів після загострення пієлонефриту. У дітей оптимальними засобами для низькодозової антимікробної профілактики рецидивів є нітрофурани та триметоприм за умови збереженої чутливості [28].

#### **Реабілітація та диспансеризація хворих, що перенесли ІСШ**

При досягненні ремісії хворий обстежується в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно. Амбулаторно оглядається педіатром 1–2 рази на місяць в перший рік та щоквартально — надалі (за можливості — нефрологом не рідше 1 разу на 6 місяців) [1].

Під час огляду звертається увага на:

- регулярність обстеження у ЛОРа, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано — 1 раз на 6 місяців);
- дотримання рекомендацій стаціонару;
- загальний стан та фізичний розвиток дитини;
- адекватність питного режиму;
- артеріальний тиск;
- наявність сечового синдрому;
- функціональний стан нирок;
- виникнення побічних ефектів та ускладнень терапії;
- усунення чинників, що провокують погіршення стану (хронічні вогнища інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження);
- психологічну реабілітацію, профорієнтацію підлітків;
- профілактику небажаних статевих контактів підлітків.

Після завершення програми лікування розширюється режим — дозволяється відвідання школи (при хронічному пієлонефриті — у міжепідемічний період та при сприятливій метеоситуації) зі звільненням від фізкультури або обмеженням занять на снарядах, на вулиці в холодну пору року.

Дошкільнятам не рекомендується постійне відвідання дитячих колективів у зв'язку з ризиком приєднання дитячих та вірусних інфекцій, що можуть спровокувати рецидив пієлонефриту [24,35].

Можливе лікування в умовах місцевих нефрологічних санаторіїв у період ремісії (загальнозміцнюючий ефект).

За необхідності лікування інтеркурентних інфекцій, соматичної патології слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів.

Планова вакцинація проводиться за графіком профілактичних щеплень [1], але не раніше, ніж

через місяць від початку ремісії, з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі), на фоні гіпоалергенної дієти та, в деяких випадках, в умовах стаціонару. Реакція Манту проводиться за графіком. Збереження стійкої ремісії протягом року після перенесеного циститу, трьох років після епізоду гострого пієлонефриту і п'ятих років після останнього загострення хронічного пієлонефриту (при виключенні рубцювання за результатами DMSA) дозволяє констатувати одужання [22].

### Висновки

Мікробно-запальні захворювання сечовидних шляхів поширені в дитинстві.

Клінічна діагностика ІСШ ненадійна, мікроскопія зразка сечі є необхідною, натомість збір сечі без котамінації є складною процедурою для дітей, особливо раннього віку.

Застосування скринінгових тест-смужок на визначення лейкоцитарної естерази та нітриту може бути інформативним до отримання культурального результату дослідження.

Своєчасне лікування ІСШ може запобігти ускладненням, як у ранніх термінах (сепсис), так і у віддаленій перспективі (рубцювання нирок). Останні дані вказують на сприятливий прогноз у випадку неускладненої інфекції.

Поширеність антибактеріальної резистентності зростає, що ускладнює емпіричний вибір антибактеріального засобу та прогноз захворювання, вимагає моніторингу локальної чутливості та швидкої точності у діагностиці ІСШ.

Міжнародні керівництва не мають однозначних рекомендацій відносно методів збору сечі, тривалості антибактеріальної терапії, візуалізуючих критеріїв ушкодження нирки.

Необхідні цілеспрямовані дослідження для відповіді на відкриті запитання задля забезпечення клінічно й економічно ефективного ведення дітей з ІСШ.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. MOZ Ukrainy (2008). Pro zatverdzhennia protokolu likuvannia ditei z infektsiinyu sechovoi systemy i tubulointerstytialnym nefrytom. Nakaz No 627 vid 03.11.2008 <http://www.moz.ua> [МОЗ України (2008). Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ №627 від 3.11.2008. <http://www.moz.ua>].
2. Pyrih LA, Ivanov DD, Kushnirenko SV. (2011). Stupinchata terapiia pielonefrytu. Inf. lyst MOZ Ukrainy z problemy Pediatriia. 2;246 [Пиріг ЛА, Іванов ДД, Кушніренко СВ. (2011). Ступінчаста терапія пієлонефриту. Інф. лист МОЗ України з проблеми Педіатрія. 2;246].
3. Anderson GG et al. (2003). Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*.301: 105–107.
4. Bishop BL et al. (2007). Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med*.13: 625–630.
5. Chen SL et al. (2013). Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. *Sci Transl Med*. 5: 184ra160.
6. Cyriac J, Holden K, Tullus K. (2017). How to use urine dipsticks. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.102: 148–54. doi:10.1136/archdischild-2015-309083
7. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL et al. (2013). Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*.190: 222–7. doi:10.1016/j.juro.2013.01.069
8. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T et al. (2016). Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*.14: 1047–63. doi:10.1080/14787210.2016.1236685
9. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM et al. (2014). The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 33: 595–9. doi:10.1097/INF.0000000000000225
10. Guidelines on the Management Urinary and Mail Genital Tract Infections European Association of Urology (2008, March): 116.
11. Guidelines on the Management Urinary Tract Infections European Association of Urology. (2018, March).
12. Hannan TJ et al. (2012). Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*.36: 616–648
13. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W et al. (2017). Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: a systematic review. *Pediatrics*.139: e20163145. doi:10.1542/peds.2016–3145
14. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK et al. (2014). Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 370: 2367–76. doi: 10.1056/NEJMoa.1401811
15. Justice SS et al. (2004). Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*.101: 1333–1338
16. Kaufman J, Knight AJ, Bryant PA et al. (2019). Liquid gold: the cost-effectiveness of urine sample collection methods for young precontinent children. *Arch Dis Child*. doi:10.1136/archdischild-2019-317561
17. Keren R, Shaikh N, Pohl H et al. (2015). Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*.136: e13–21. doi:10.1542/peds.2015-0409
18. Miao Y et al. (2015). A TRP channel senses lysosome neutralization by pathogens to trigger their expulsion. *Cell*.161: 1306–1319.
19. Miao Y et al. (2016). Ubiquitination of innate immune regulator TRAF3 orchestrates expulsion of intracellular bacteria by exocyst complex. *Immunity*.45: 94–105
20. Mulvey MA et al. (2001). Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*.69: 4572–4579
21. Mysorekar IU, Hultgren SJ. (2006). Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA*.103: 14170–14175
22. NICE Resource impact report: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management (CG54): National Institute for Health and Care Excellence. 2018

23. O'Brien K, Edwards A, Hood K et al. (2013). Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. *Br J Gen Pract.* 63:e156–64. doi:10.3399/bjgp13X663127
24. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. (2017). Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 13: 567–73. doi:10.1016/j.jpurol.2017.07.018
25. Robino L et al. (2014). Intracellular bacteria in the pathogenesis of Escherichia coli urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis.* 59: e158–e164.
26. Rosen DA et al. (2007). Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 4: e329.
27. Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T et al. (2011). Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics.* 128: 840–7. doi:10.1542/peds.2010-3520
28. Schilling JD et al. (2002). Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on recurrent bacteriuria and bacterial persistence in mice infected with uropathogenic Escherichia coli. *Infect Immun.* 70: 7042–7049
29. Schwartz DJ et al. (2011). Population dynamics and niche distribution of uropathogenic Escherichia coli during acute and chronic urinary tract infection. *Infect Immun.* 79: 4250–4259.
30. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM et al (2014). Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 168: 893–900. doi:10.1001/jama.pedia-trics.2014.637
31. Shaikh N, Morone NE, Bost JE et al. (2008). Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 270: 302–8. doi:10.1097/INF.0b013e31815e4122
32. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management, clinical guideline CG54. United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence. 2017.
33. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X et al. (2007). To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics.* 119: e1288–93. doi:10.1542/peds.2006-2392
34. Williams G, Craig JC. (2011). Cochrane Kidney and Transplant Group Long-Term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 39(1). doi:10.1002/14651858.CD001534.pub3
35. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. (2005). Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 18: 417–22. doi:10.1128/CMR.18.2.417-422.2005

## Відомості про авторів:

**Буднік Тетяна Василівна** — к.мед.н, доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>  
 Стаття надійшла до редакції 16.08.2019 р., прийнята до друку 01.12.2019 р.



## Dear Colleagues,

We are glad to inform you about the upcoming Pediatric Event entitled **19<sup>th</sup> World Congress on Clinical Pediatrics** in April 27-28, 2020 at Prague, Czech Republic

This event aims to provide participants working in Pediatric medicine with a venue in maintaining cutting-edge knowledge and skills in their fields including Pediatrics, Neonatology, Autism, Pediatric Cardiology, Clinical Pediatrics, Breast Feeding, Pediatric Oncology and Pediatric Nursing and other related disciplines. More importantly, we aim to promote Pediatric medicine, its practice and advancement in the region.

Abstracts are invited and are accepted in either oral or poster presentation formats. In this conference, we will have online submissions and online registrations, managed by a professional company. Please check the website for abstract submission details, including deadline for submissions.

**Clinical Pediatrics Congress** will also include scientific exhibition, where leading companies will display state-of-the-art products that have found clinical acceptance with particular relevance to the delivery of quality patient care.

*For more information please visit <https://clinicalpediatrics.pediatricconferences.com/>*