



Эффективность и безопасность антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики инфекций мочевыводящих путей при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей

© Юлия Л. Набока¹, Елизавета М. Котиева¹, Владимир В. Сизонов^{1,2},
Роза А. Родина¹, Михаил И. Коган¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

² Областная детская клиническая больница» [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — актуальная проблема в педиатрической урологии, поскольку он увеличивает риск развития инфекции мочевыводящих путей (ИМП), что может в свою очередь привести к повреждению почек и развитию хронической почечной недостаточности у детей. Зачастую отправной точкой к постановке диагноза «ПМР» служит дебют ИМП. Антибиотикотерапия является основным методом лечения ИМП, а антибиотикопрофилактика используется для предупреждения её рецидивов и инфекционных осложнений у детей, находящихся на лечении ПМР. Однако длительное применение антибиотиков сопряжено со значительными рисками, в том числе вероятностью развития антибиотикорезистентности. В данной обзорной статье рассматриваются эффективность и безопасность существующего на сегодняшний день терапевтического подхода к медикаментозной терапии и профилактике у детей с ПМР. Особое внимание уделяется оптимизации методов ведения таких пациентов, а также современным рекомендациям, направленным на минимизацию рецидивов и улучшение клинических исходов.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс; инфекции мочевыводящих путей; медикаментозная терапия; микробиология; дети

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Раскрытие интересов.** Авторы статьи Юлия Лазаревна Набока, Владимир Валентинович Сизонов и Михаил Иосифович Коган являются членами редакционной коллегии / редакционного совета журнала «Вестник урологии». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Вклад авторов: Ю.Л. Набока, М.И. Коган — концепция исследования, анализ данных, научное редактирование, критический обзор, научное руководство; Е.М. Котиева — разработка дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание статьи; В.В. Сизонов — анализ данных, критический обзор, научное руководство; Р.А. Родина — обзор литературы, сбор данных, анализ данных;

✉ **Корреспондирующий автор:** Елизавета Михайловна Котиева; elizaveta.kotieva@mail.ru

Поступила в редакцию: 31.03.2025. **Принята к публикации:** 09.12.2025. **Опубликована:** 26.02.2026.

Для цитирования: Набока Ю.Л., Котиева Е.М., Сизонов В.В., Родина Р.А., Коган М.И. Эффективность и безопасность антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики инфекций мочевыводящих путей при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей. *Вестник урологии*. 2026;14(1):93-105. DOI: 10.21886/2308-6424-2026-14-1-93-105.

Efficacy and safety of antibiotic therapy and prophylaxis of urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux

© Yulia L. Naboka¹, Elizaveta M. Kotieva¹, Vladimir V. Sizonov^{1,2}, Rosa A. Rodina¹, Mikhail I. Kogan¹

¹ Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russia]

² Rostov Regional Children's Clinical Hospital [Rostov-on-Don, Russia]

Abstract

Vesicoureteral reflux (VUR) is a common condition in paediatric urology that increases the risk of urinary tract infection (UTI), which in turn may result in renal scarring and the development of chronic kidney disease in children. A first episode of UTI is often the trigger for the diagnosis of VUR. Antibiotic therapy remains the mainstay of UTI management, while continuous antibiotic prophylaxis is used to prevent recurrence and infectious complications in children with VUR. However, prolonged antibiotic use is associated with important risks, including the development

of antimicrobial resistance. This review evaluates the efficacy and safety of contemporary antibiotic treatment and prophylactic strategies in children with VUR. Particular emphasis is placed on optimizing patient management and on current guideline-based recommendations aimed at reducing recurrence rates and improving clinical outcomes.

Keywords: vesico-ureteral reflux; urinary tract infections; drug therapy; microbiology; children

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** Authors Yulia L. Naboka, Vladimir V. Sizonov, and Mikhail I. Kogan are members of the Editorial Board of Urology Herald. The article underwent the journal's standard peer-review process by independent experts. The authors declare no other conflicts of interest.

Authors' contribution: Yu.L. Naboka, M.I. Kogan — study concept, data analysis, critical review, scientific editing, supervision; E.M. Kotieva — study design development, literature review, data analysis, drafting the manuscript; V.V. Sizonov — data analysis, critical review, supervision; R.A. Rodina — literature review, data acquisition, data analysis.

✉ **Corresponding author:** Elizaveta M. Kotieva; elizaveta.kotieva@mail.ru

Received: 31.03.2025. **Accepted:** 09.12.2025. **Published:** 26.02.2026.

For citation: Naboka Yu.L., Kotieva E.M., Sizonov V.V., Rodina R.A., Kogan M.I. Efficacy and safety of antibiotic therapy and prophylaxis of urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux. *Urology Herald*. 2026;14(1):93-105. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2026-14-1-93-105.

Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одной из наиболее частых бактериальных инфекций у детей, особенно в сочетании с анатомическими аномалиями мочевыводящих путей, такими как пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) [1]. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс представляет собой патологическое состояние, при котором моча из мочевого пузыря забрасывается ретроградно в мочеточник и почки, что создаёт условия для рецидивирующих ИМП и воспалительных процессов [2]. Одним из ключевых аспектов проблемы является то, что ПМР чаще всего диагностируется у детей после первого эпизода ИМП, что указывает на тесную причинно-следственную связь между этими состояниями. Очень важно своевременно диагностировать и скорректировать ПМР и сопутствующие ему инфекционные состояния во избежание развития хронических почечных осложнений, таких как рубцевание почек, артериальная гипертензия и (в тяжёлых случаях) хроническая почечная недостаточность и рефлюкс-нефропатия [1 – 3].

На сегодняшний день золотым стандартом для определения активного инфекционного процесса и назначения соответствующего лечения перед хирургической коррекцией ПМР является микробиологическая оценка мочи [3]. Уровень бактериурии 10^5 КОЕ/мл и более считается лабораторным подтверждением диагноза ИМП [3]. При микробиологическом исследовании мочи детей с ИМП выявляется широкий спектр патогенов, среди которых наиболее распространены *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., а также дру-

гие грамотрицательные микроорганизмы и *Enterococcus* spp. [1, 4].

Согласно современным Клиническим рекомендациям EAU, пациентам с первичной фебрильной ИМП проводятся визуализирующие исследования (УЗИ почек и мочевого пузыря, микционная цистоуретрография (МЦУГ), радионуклидная цистография), позволяющие оценить наличие, степень рефлюкса и функциональное состояние почек [2 – 6]. При выявлении ПМР проводится сканирование с DMSA [6]. Дальнейшая тактика ведения пациентов с подтверждённым диагнозом «ПМР» на фоне манифестации ИМП осложняется отсутствием чётко регламентированных стандартов как в современных клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) 2024 года, так и в руководствах других стран. Считается, например, что вне зависимости от степени рефлюкса или наличия рубцевания почек всем детям с ПМР вначале проводится длительная антибактериальная терапия (АБТ). При развитии ИМП, сопровождающейся фебрильной температурой, рекомендуется незамедлительно переходить на парентеральное введение антибиотиков [6].

К сожалению, как показывает практика, данная стратегия далеко не всегда приносит желаемый результат. А в совокупности с накопленным клиническим опытом и многочисленными ретроспективными исследованиями вопрос пересмотра некоторых аспектов лечения данных пациентов становится основополагающим. В связи с этим на сегодняшний день сформировалось несколько точек зрения в вопросах терапии детей с первой фебрильной ИМП при ПМР [1, 7]. В частности, мнение педиатров зачастую коренным образом

расходится с таковым хирургов, которые считают, что долгосрочная антибиотико-профилактика (АБП) у пациентов с впервые выявленным ПМР должна применяться избирательно и лишь у детей с высоким риском рецидивов ИМП и осложнений. Ведь патогены, вызывающие ИМП, становятся всё более устойчивыми к широко используемым антибиотикам, что отражается на качестве проводимого лечения, поэтому их многократное назначение в сомнительных случаях ИМП должно быть прекращено [1]. Более того, хирургическая коррекция ПМР и так убирает «почву» для развития инфекционного процесса, поэтому назначать длительное лечение антибиотиками таким пациентам не нужно. Педиатры же, выявив ПМР при эпизоде ИМП, настаивают на незамедлительном переходе к АБП и только по необходимости хирургической коррекции (при ПМР высокой степени в случае несоблюдения режима АБП, прорывных фебрильных ИМП, несмотря на АБП, и при длительно сохраняющемся ПМР) во избежание риска повреждения почек [7]. Данная статья отражает попытку разобраться, опираясь на результаты клинической практики, какой стратегии целесообразнее придерживаться в вопросе терапии детей с первичной ИМП, возникшей на фоне ПМР. Одной из ключевых и дискуссионных тем также представляется вопрос о продолжительности АБП у пациентов с ПМР в контексте предупреждения развития долгосрочных почечных осложнений.

Цель исследования: данная обзорная статья направлена на обобщение и критический анализ данных мировой литературы по подходам к лечению инфекционных состояний перед хирургической коррекцией ПМР, изучение целесообразности и обоснованности АБП ИМП при ПМР у детей, эффективности протективного действия АБП в контексте послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

Алгоритм литературного поиска. Исследование было проведено в соответствии с рекомендациями по предпочтительным элементам отчётности для систематических обзоров и метаанализов [8]. Поиск проводили в библиографической базе данных PubMed с 2005 по 2025 годы (последний запрос 03.02.25) по следующим ключевым

словам на английском языке и их аналогам на русском языке: “vesico-ureteral reflux”, “urinary tract infections”, “drug therapy”, “microbiology”, “children”. Поиск ключевых слов проводили по названиям, аннотациям и в тексте статей. Также использовали инструмент «похожие статьи» и анализ библиографических ссылок связанных работ.

Участники, критерии включения и исключения. При проведении исследования использовали модель критериев включения PICOS (Patients Intervention Comparison Outcome Study type):

P (пациенты) — пациенты с выявленным ПМР I – V степени;

I (сравнимые подходы) — отсутствие / наличие лечения ИМП перед операцией по поводу ПМР, отсутствие / наличие АБП, режимы АБТ и АБП, любая комбинация консервативных методов лечения ПМР;

C (сравнение) — наличие / отсутствие эффекта АБТ первичной неосложнённой ИМП у детей с ПМР, влияние длительности АБП на её эффективность, отсутствие / наличие рецидивов, их частота, тяжесть, сроки развития после начала АБП;

O (исход) — рецидив ИМП на фоне АБТ или АБП; побочные эффекты и осложнения АБТ и АБП ИМП при ПМР;

S (тип изучаемых исследований) — рандомизированные клинические исследования, проспективные и ретроспективные нерандомизированные исследования, статистические обзоры и мета-анализы.

Критерии исключения: отсутствие необходимых данных для оценки исходов. В соответствии с алгоритмом в результате релевантного поиска было найдено и включено в анализ 60 публикаций.

Результаты

Согласно основным международным рекомендациям, терапия ПМР базируется на вариативных стратегиях в зависимости от тяжести ПМР и сопутствующих факторов. У детей без симптомов ИМП и с низкой степенью ПМР в связи с высокой вероятностью спонтанного разрешения рефлюкса можно рассмотреть стратегию наблюдения и мониторинга состояния пациента с выполнением радиологических исследований для оценки рефлюкса и состояния почек [6, 9 – 10]. Подобное развитие событий допустимо только при отсутствии прорывных фебрильных ИМП, которые являются

фактором риска рубцевания почек [10 – 11]. Кроме того, ПМР и дисфункция мочевого пузыря и кишечника (ДМПК) тесно связаны, и около половины пациентов с ПМР также имеет данное патологическое состояние. Поэтому эффективное лечение ДМПК может увеличить вероятность спонтанного разрешения ПМР [10, 12].

Хирургическая помощь показана при ПМР высокой степени в случаях несоблюдения режима АБП, прорывной фебрильной ИМП, несмотря на АБТ или АБП, и симптоматический ПМР, сохраняющийся при длительном наблюдении [5, 13 – 14].

Антибиотикотерапия ИМП при ПМР у детей. По рекомендациям Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP), при установлении диагноза «ИМП» ребёнку непременно следует назначить АБТ в течение первых 48 часов, чтобы предупредить вероятность образования рубцов в почках; препаратами выбора являются бактрим, аугментин или цефалоспорины (цефзим, цефподоксим, цефалексин) в качестве первой линии для лечения неосложнённой детской ИМП [15], некоторые авторы отдают предпочтение цефтриаксону или цефалексину [4].

Независимо от выбранного антибиотика следует учитывать результаты бактериологического посева и индивидуальной антибиотикочувствительности к противомикробным препаратам и при необходимости корректировать АБТ. Это также необходимо ввиду роста устойчивости среди бактерий-возбудителей ИМП к наиболее распространённым эмпирическим антибиотикам (таким как бактрим, аугментин, ампициллин и цефалоспорины I поколения) [4, 16].

Соответственно, в связи с ростом числа патогенов со множественной лекарственной устойчивостью (в том числе микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазу расширенного спектра действия (БЛРС)) как никогда важно придерживаться правил рациональной АБТ [4, 16]. Кроме того, обнаружено, что у младенцев с ПМР даже кратковременный приём антибиотиков изменяет состав микробиоты кишечника (МК) с повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и снижением облигатных представителей здорового биотопа,

таких как *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., что может стать угрозой развития трудно поддающихся лечению ИМП [17].

В свете этого был инициирован поиск иных доступных методов лечения первичной фебрильной инфекции на фоне ПМР.

В исследовании V. Chirico et al. (2023) проводилось сравнение двух подходов к лечению ПМР I – V степени: АБТ и хирургического вмешательства [10]. Всего 140 пациентов (71 мальчик и 69 девочек) получали АБТ. После её окончания у 42 (30%) из них отмечались прорывные фебрильные ИМП, причём чаще встречающиеся у девочек (у 40% из всех случаев прорывных фебрильных ИМП на фоне АБТ), чем у мальчиков (у 20%; $p < 0,05$). Эндоскопическая операция была выполнена 52 пациентам (29 мальчикам и 23 девочкам). У 27 (50%) детей были рецидивирующие фебрильные ИМП после хирургического лечения, из них 14,51% — девочки, 13,49% — мальчики. Из 140 пациентов, находящихся на АБП, у детей в возрасте > 2 лет чаще наблюдались рецидивы фебрильных ИМП, чем у пациентов более младшего возраста (38,5% против 29,9%; $p < 0,05$). Положительный результат бактериологического исследования мочи до АБТ был ассоциирован с более высоким риском рецидива ИМП ($p < 0,05$). По результатам ретроспективного наблюдения, АБТ не решала проблему рубцевания почек в течение периода наблюдения, но в этом аспекте она была эффективнее хирургического вмешательства, особенно у мальчиков с V степенью ПМР и у девочек с III и IV степенями ПМР. Исследователи выделили профиль пациентов с ПМР, хуже всего поддающихся терапии; как при консервативном лечении, так и при хирургическом, ПМР III и V степени чаще осложнялся прорывом фебрильных ИМП и / или рецидивом ПМР по сравнению с ПМР IV степени, безусловно, особую роль в этом играли пациенты с рецидивирующими ИМП до АБТ и ДМПК. Хотя в данном исследовании так и не удалось выявить однозначное преимущество того или иного метода, авторами подчёркивается, что рутинное использование АБТ должно быть персонализированным и его не следует назначать всем пациентам с ПМР, что позволит снизить риск развития устойчивости к антибиотикам и неблагоприятных воздействий на МК [10].

Z. Yang et al. (2024), по результатам

ретроспективного исследования, отметили, что АБТ значительно уступает успеху эндоскопического лечения первичного ПМР [18]. Курс АБТ составлял 7 – 14 дней, препаратами выбора были цефалоспорины I поколения или амоксициллин-клавулановая кислота. Частота разрешения ПМР в группе детей с АБТ составила 50,0% для I степени, 80,0% для II степени, 33,3% для III степени, 20,0% для IV степени и 25,0% для V степени рефлюкса. Хирургическое лечение представляло собой эндоскопическое введение сополимера гиалуроновой кислоты декстрана под устье мочеточника. Частота успешных исходов оперативного вмешательства составила 57,4% (31 / 54); для рефлюкса II степени — 50%, III степени — 68,4%, IV степени — 55,0% и V степени — 45,5%. После повторных инъекций общий показатель успеха увеличился до 64,8% (35 / 54). Таким образом, в случае АБТ исчезновение ПМР наблюдалось у 36,1% исследуемых (у 13 из 36 детей), при инвазивном лечении — у 64,8% (у 31 из 54 детей, перенёсших хирургическое лечение) [18]. Безукоризненность результатов данного исследования спорна в связи с разнородностью групп сравнения; очевидно, что дети с разной степенью рефлюкса по-разному отвечают на тот или иной вид вмешательства.

К сожалению, публикаций по данному вопросу все ещё крайне мало, что требует проведения дополнительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в целях определения групп пациентов, которым было бы эффективно назначение АБТ первичной ИМП на фоне ПМР с учётом всевозможных рисков.

Антибиотикопрофилактика рецидива ИМП при ПМР у детей. Назначение непрерывной АБП (НАБП) преследует цель профилировать повторный прорыв ИМП у детей с ПМР, что может привести к рубцеванию, а затем снижению функции почек [3, 9, 19]. Так, к примеру, ДНМП может существенно усложнить лечение ПМР, повысив риск рецидива инфекций [2, 12, 19], поэтому детям с ДНМП и / или рецидивирующими ИМП, независимо от тяжести ПМР, может быть назначена наряду с регулярным мониторингом и визуализирующим исследованием почечной функции и НАБП [3 – 5, 10, 20]. Обычно рекомендуется назначать антибиотики ежедневно в дозе $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ от стандартной терапевтической. Чаще

всего для профилактики используют триметоприм и сульфаметоксазол (TMP-SMX), амоксициллин и нитрофурантоин [6]. При выборе препаратов важен индивидуальный подход, основанный на конкретных факторах риска (возраст > 6 месяцев, наличие сепсиса, лейкоцитурия > 15×10^9 и изменения на УЗИ почек) [3, 6, 21]. Однако эффективность длительной АБП остаётся вопросом открытым, как, впрочем, и продолжительность рациональной АБП [4, 6, 9, 22 – 24]. Согласно рекомендациям EAU, целесообразно проводить её до тех пор, пока дети не будут приучены к пользованию туалетом и у врача не появится уверенность в отсутствии ДНМП [6], что ввиду отсутствия объективной доказательной базы является довольно дискуссионным. НАБП также является важным компонентом тактики ведения детей перед хирургической коррекцией ПМР. Очевидные показания к профилактическому приёму антибиотиков отсутствуют, а консенсус в целесообразности данной стратегии предоперационного ведения пациентов не найден.

Так ли безоговорочно АБП снижает частоту рецидивов ИМП у пациентов с ПМР? Сторонники НАБП в основном ссылаются на РКИ RIVUR (“Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux”), в котором изучалось использование НАБП для предупреждения рецидивирующих лихорадочных ИМП у пациентов с ПМР в 19 педиатрических центрах США [25]. В исследование RIVUR были включены 607 детей с ПМР I – IV степени, у которых был выявлен ПМР после 1-й (у 91% детей) или 2-й (9%) фебрильной ИМП. Пациенты были рандомизированы для профилактики TMP-SMZ или плацебо и наблюдались в течение 2 лет. В целом было отмечено снижение частоты рецидивирующих фебрильных ИМП при использовании профилактических препаратов на 50% по сравнению с плацебо [4, 25]. При более детальном анализе удалось определить подгруппы детей, в большей или меньшей степени получавших пользу от НАБП [26]. Пациенты с ПМР IV степени и ДМПК, составлявшие менее 1% детей в выборке RIVUR, по-видимому, получили наибольшую пользу от долгосрочной АБП. Далее следует подгруппа детей только с ДМПК (12% выборки RIVUR). В следующую подгруппу вошли дети с ДМПК и любой степенью ПМР или с ПМР IV степени (незави-

симо от наличия / отсутствия ДМПК). Эта подгруппа составила 19% выборки RIVUR. Примечательно, что в подгруппе детей с ПМР III степени, не имевших ДМПК (45% выборки RIVUR), наблюдалась самая низкая эффективность АБП [26].

Из недостатков продолжительной АБП у детей с ПМР исследователи подчёркивают её дороговизну. По некоторым данным, в том числе RIVUR, АБП лишь у детей с ПМР IV степени и ДНМП экономически обоснована в контексте риска развития побочных эффектов или устойчивости к противомикробным препаратам. В остальных случаях (при ПМР I – III степени) данный метод лечения является довольно затратным для пациентов и экономически нецелесообразным [25, 27].

Как и для всех РКИ, неясно, будут ли ожидаемые результаты применимы к реальной клинической практике. В исследовании RIVUR 77% детей получали назначенное консервативное лечение на протяжении, по крайней мере, 75% положенного времени. И 85% детей принимали профилактические антибиотики около половины необходимого времени. Однако на практике зачастую только 40% детей с ПМР придерживались лечения антибиотиками в течение 80% положенного времени, что может снизить статистические показатели эффективности лечения [28]. Необходимо сокращать продолжительность НАБП, чтобы это было применимо к реалиям клинической практики.

Получается, антибиотикопрофилактика лишь в некоторых случаях может снизить частоту рецидивов ИМП, более того, такие её недостатки, как дороговизна и неполная приверженность лечению, ограничивают возможность её долгосрочного применения.

На сегодняшний день накопились убедительные доводы, подвергающие значительной критике текущую стратегию профилактического назначения противомикробных препаратов у детей с ПМР. Имеется внушительное число наблюдений, в ходе которых длительный профилактический приём антибиотиков не позволил избежать рецидива фебрильной инфекции у детей с рефлюксом.

К слову, в рекомендациях EAU подчёркивается минимальная эффективность профилактики или её отсутствие при ПМР низкой степени [6]. В открытом слепом РКИ,

включавшем 100 пациентов с ПМР II – IV степени (30% пациентов из них — с ПМР IV степени), M. Pennesi et al. (2008) после 2 лет наблюдения обнаружили, что АБП неэффективна в предотвращении рецидивов ИМП [29]. В исследовании E.H. Garin et al. (2006), в котором приняли участие 87 пациентов с ПМР, эпизод рецидива ИМП был зафиксирован у семи пациентов в группе профилактики и только у одного в группе наблюдения ($p > 0,05$) [30]. P. Hari et al. (2015) сообщили о наблюдении за 93 детьми (29 девочками и 62 мальчиками) в возрасте от 1 года до 12 лет со II – IV степенью ПМР в течение 1 года [31]. Во время исследования по крайней мере один прорыв ИМП наблюдался у 10 (21,3%) из 47 пациентов, получавших АБП, и у трёх (6,5%) из 46 пациентов, получавших плацебо ($p = 0,02$). По сравнению с группой плацебо в группе, принимавшей антибиотики, риск развития ИМП, таким образом, был выше на 14,8% ($p = 0,03$) [31].

Целесообразность НАБП для предупреждения ИМП у детей грудного возраста с ПМР III – V степени ставится под сомнение и в исследовании W. Morello et al. (2023) [32]. У 64,4% (94 из 146 исследуемых) детей с ПМР, не получавших АБП, рецидив инфекции не наблюдался в течение двухлетнего периода наблюдения. А частота появления новых рубцов на почках и расчётная СКФ существенно не отличалась от показателей 146 детей, принимавших АБП. Как бы то ни было, в группе младенцев, получавших НАБП, первичная симптоматическая ИМП наблюдалась достоверно реже, чем в группе детей без лечения антибиотиками. Учитывая роль инфекционного фактора в развитии осложнений у пациентов с ПМР, авторы отметили всё же, что АБП, бесспорно, изменила микробный состав мочи: *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. чаще встречались у пациентов, не получавших НАБП, в то время как у тех, кто находился на профилактике антибиотиками, наблюдалось повышение антибиотикорезистентности и увеличение частот обнаружения штаммов *Pseudomonas* spp. и других микроорганизмов, не относящихся к порядку *Enterobacterales*. Более того, у 21,2% детей (31 ребёнка) даже на фоне непрерывной АБП произошёл прорыв ИМП [32].

Предотвращает ли АБП развитие рубцов на почках? Ни одно из РКИ, включая RIVUR,

не выявило влияние АБП на образование рубцов [33], возможно, в первую очередь, из-за небольшого числа случаев рубцевания в группах наблюдения. В 2018 г. данный вопрос был рассмотрен в метаанализе, проведённом I.K. Hewitt et al. (2017) [34]. Анализ включал семь РКИ (1427 пациентов), при этом шесть из них (1004 пациента), были ограничены только пациентами с ПМР. Ни в одной работе не выявили достоверных различий в частоте образования рубцов между группами, получавшими профилактику, и группами, не получавшими АБП.

Опираясь на приведённые выше результаты, Американская урологическая ассоциация,EAU и ряд исследователей рекомендуют с осторожностью подходить к назначению НАБП, считая её целесообразной только у детей в возрасте до 1 года с ПМР и фебрильной ИМП в анамнезе, всем пациентам с высокой степенью ПМР (III – V), а также у детей старше 1 года, если у них есть ДНМП и ПМР [2 – 4, 6, 13]. В дальнейшем необходимо провести больше исследований для того, чтобы очертить конкретный круг пациентов, для которых польза от НАБП будет превалировать над полученными в результате неё побочными эффектами и рисками в долгосрочной перспективе.

Приведённые выше исследования заставляют усомниться в эффективности протективного действия АБП в отношении прорыва фебрильной ИМП у детей с ПМР, в связи с чем следует обратить внимание на значительные, экспериментально и клинически подтверждённые риски и побочные эффекты подобной терапии. Некоторые из них будут более прицельно рассмотрены ниже.

Антибиотикорезистентность. В 2001 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила устойчивостью к антибиотикам глобальной проблемой общественного здравоохранения, положив начало программе стратегии сдерживания устойчивости к противомикробным препаратам [35]. Чрезмерное использование противомикробных препаратов в детской урологии, особенно при применении АБП, способствует повышению антибиотикорезистентности, уже давно ставшей глобальной проблемой общественного здравоохранения. По некоторым сведениям, АБП ИМП до 24 раз повышает риск разви-

тия резистентности *E. coli* к TMP-SMX [35]. В связи с этим прорывные ИМП у детей, получающих АБП, обладают исключительной устойчивостью к профилактическим противомикробным препаратам [36 – 39], что в дальнейшем может способствовать увеличению случаев госпитализации по поводу пиелонефрита.

R.E. Selekman et al. (2018) оценили влияние АБП на развитие рецидивирующей ИМП со множественной лекарственной устойчивостью у детей с ПМР [38]. В отобранных РКИ 1299 пациентах в возрасте ≤ 18 лет имели 224 ИМП. Пациенты, получавшие профилактическое лечение, чаще имели инфекцию со множественной лекарственной устойчивостью (33% против 6%, не принимавших АБП, $p < 0,001$) и чаще получали антибиотики широкого спектра действия (68% против 49%, $p = 0,004$). У тех, кто получал АБП, вероятность развития инфекции с множественной лекарственной устойчивостью была в 6,4 раза выше контрольной группы (95% доверительный интервал: 2,7 – 15,6) [38].

Проблема антибиотикорезистентности возбудителей ИМП поднимается исследователями в работе E.D. Kurt-Şükür et al. (2020) [40]. Самым распространённым возбудителем ИМП оказалась *E. coli* (в 83% случаев из 776 эпизодов ИМП), за ней следуют *Klebsiella pneumoniae* (7,5%), *Proteus mirabilis* (5%), *Enterococcus faecalis* (1,4%), *Enterobacter cloacae* (1,4%). Положительный результат на БЛРС наблюдался в 23,5% случаев. Среди 776 эпизодов ИМП резистентность прослеживалась в 62,6% случаев к ампициллину и в 39,8% случаев к ко-тримоксазолу, причём ни один из отмеченных таксонов-возбудителей ИМП не был чувствителен к назначаемым препаратам. По мнению авторов, цефалоспорины III поколения являются препаратами выбора в лечении ИМП, тем не менее первоначальные результаты бактериологического исследования мочи имеют решающее значение из-за высокой частоты положительных результатов на БЛРС. Оглядываясь на глобальную проблему антибиотикорезистентности, исследователи отмечают рост устойчивости микроорганизмов к антибиотическим препаратам даже в течение непродолжительного периода наблюдения в рамках одного года. Особую настороженность вызывали показатели пациентов

с ИМП в возрасте до 12 месяцев, которые хуже поддавались проводимой терапии; в составе их микробиоты мочи чаще всего встречались бактерии, продуцирующие БЛРС (в 28,6% случаев) и *K. pneumoniae* (в 13,5% случаев) [40].

J.N. Lee et al. (2019) оценили влияние чувствительности возбудителей ИМП к профилактическому назначению антибиотиков при прорывных ИМП у 81 ребёнка с первичным ПМР, получающих непрерывную АБП [39]. В общей сложности 64 (79,0%) пациента были младше 6 месяцев, 11 (13,6%) — в возрасте 6 – 12 месяцев и 6 (7,4%) — старше 12 месяцев. Степень ПМР на момент постановки диагноза была от I до V в 1 (1,2%), 6 (7,4%), 25 (30,9%), 23 (28,4%), и 26 случаях (32,1%) соответственно. Возбудителями ИМП были *E. coli* (58,0%), *Enterococcus spp.* (18,5%), *Klebsiella spp.* (8,6%), *Enterobacter spp.* (7,4%), *Proteus spp.* (5,0%) и *Pseudomonas spp.* (2,5%). На основании чувствительности к TMP-SMX 42 пациента (51,9%) были отнесены к группе восприимчивых, а 39 (48,1%) — к группе резистентных к АБП. Было отмечено, что у пациентов второй группы чаще наблюдался рефлюкс высокой степени и в моче в большем количестве присутствовали основные возбудители ИМП, не относящиеся к *E. coli* ($p = 0,044$ и $< 0,001$ соответственно). В течение 24-месячного периода наблюдения у 34 детей (42,0%) была, по крайней мере, 1 внезапная фебрильная ИМП. Среди них прорывная ИМП наблюдалась у 31,0% (13 / 42) детей в восприимчивой группе и у 53,8% (21 / 39) детей в резистентной группе ($p = 0,037$). Впервые выявленные рубцы на почках или усиление рубцевания не наблюдалось в восприимчивой группе и присутствовало у 15,4% (6 / 39) в группе резистентных к АБП детей (хотя разница не была статистически значимой ($p = 0,053$)). Кроме того, спонтанное разрешение ПМР наблюдалось у 42,9% (18 / 42) детей в восприимчивой группе и у 20,5% (8 / 39) детей в резистентной группе в течение двух лет после начала АБП ($p = 0,031$). Итак, многофакторный анализ показал, что, оценив антибиотикорезистентность таксонов, ответственных за развитие ИМП, можно прогнозировать развитие прорыва инфекционного процесса у детей с первичным ПМР, получающих непрерывную АБП [39]. Закономерно рождается вопрос о том, так ли верен существующий подход к назна-

чению стандартной АБП всем детям с ПМР. Ответ очевиден: необходимо рационализировать стратегию использования антибиотических препаратов как минимум с учётом индивидуальной антибиотикорезистентности.

Таким образом, профилактика повышает риск множественной лекарственной устойчивости среди рецидивирующих инфекций. Это имеет важное значение для оценки риска и пользы профилактики, а также подбора эмпирического лечения прорывных инфекций у пациентов с ПМР. Чтобы снизить нерациональное использование антибиотиков широкого спектра действия, обязательно требуется индивидуальное назначение данных препаратов на основе антибиотикограммы.

Дисбиоз. «Нормальная» микробиота играет важнейшую роль в функционировании иммунитета организма, метаболизма и устойчивости к патогенам [35], её дисбаланс может привести к различным заболеваниям [41]. К сожалению, антибиотики, используемые в том числе в урологической практике, не имеют чёткой направленности, и их применение может привести не только к ожидаемым терапевтическим, но и к нежелательным последствиям, поскольку они убивают как патогены мочевых путей, так и облигатные бактерии других биотопов, в частности кишечника [42 – 43]. Это зачастую имеет долгосрочный эффект даже после завершения лечения антибиотиками, и может оказывать краткосрочное и долгосрочное воздействие на здоровье пациента [35, 44].

Противомикробная терапия, вероятно, является основным фактором риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* [45]. У некоторых здоровых людей *C. difficile* естественным образом колонизирует желудочно-кишечный тракт. АБТ способствует дисбактериозу и переходу *C. difficile* в инфекционное состояние, она становится патогеном, продуцирующим токсины, которые затем могут вызывать псевдомембранозный колит. Аналогичным образом антибиотики могут повышать восприимчивость человека к сальмонеллёзу. Коллектив исследователей выявил, что младенцы, получавшие антибиотики, с большей вероятностью были инфицированы *Salmonella* по сравнению с младенцами, не получавшими антибиотики [46].

В исследовании W. Morello et al. (2021) оценивались краткосрочные изменения КМ, индуцированные НАБП у младенцев [17]. Была проанализирована и сравнена структура КМ у 87 младенцев (в возрасте 1 – 5 месяцев) с высокой степенью ПМР, принимавших НАБП (36 человек) в среднем 47 дней (диапазон — 16 – 140 дней) и ранее не подвергавшихся воздействию НАБП (51 пациент). Применение разных классов антибиотиков в группе НАБП было следующим: амоксициллин или амоксициллин + клавулановая кислота — 21 ребёнок (58,3%), триметоприм — 7 (19,4%), пероральные цефалоспорины — 6 (16,7%) и нитрофурантоин — 2 пациента (5,5%). Микробная ДНК была выделена из образцов стула и секвенирована на основе гена 16S рРНК. У всех пациентов КМ состояла преимущественно из Bifidobacteriaceae и Enterobacteriaceae. Сравнительный анализ подгрупп выявил изменения в составе КМ у младенцев, подвергшихся воздействию НАБП, на уровне типа, семейства и рода. КМ, подвергшаяся воздействию НАБП, была обогащена таксонами Enterobacteriaceae и Bacteroidetes, особенно родами Bacteroides и Parabacteroides, и показала тенденцию к увеличению содержания Klebsiella, связываемой с устойчивостью к антибиотикам. Напротив, самым распространённым представителем КМ детей без НАБП был Bifidobacterium. Таким образом, у младенцев с ПМР даже кратковременное воздействие НАБП определенно изменяет состав КМ с увеличением относительного обилия условно-патогенных микроорганизмов и уменьшением доли таксонов, способствующих укреплению здоровья. Соответственно, раннее воздействие низких доз антибиотиков может быть сопряжено с потенциальными долгосрочными клиническими рисками [17].

На сегодняшний день публикаций в соответствующем направлении крайне мало, поэтому наш коллектив авторов подчёркивает актуальность проблемы, отмеченной в рекомендациях Европейской ассоциации урологов о том, что «влияние длительной АБП на МК у детей с ПМР остаётся противоречивым и требует дальнейшего изучения» [6].

Другие побочные эффекты АБП. Имеются единичные исследования, посвящённые связи между антибиотическими препаратами и ожирением у детей [35].

T.A. Ajslev et al. (2011) сообщили, что приём антибиотиков в первые 6 месяцев жизни был связан с последующим риском избыточного веса в детском возрасте [47]. Анализ электронных медицинских карт 64 580 детей в Детской клинике Филадельфии выявил повышенный риск развития детского ожирения, связанный как с приёмом антибиотиков широкого спектра действия, так и с кумулятивным воздействием у тех, кто проходит 4 или более курсов приёма антибиотиков [48]. Однако вторичный анализ данных РКИ, в котором приняли участие 300 детей, получавших профилактические антибиотики, не выявил существенной разницы в увеличении веса по сравнению с контрольной группой [49].

Кроме того, расширилось наше понимание развития микробиома, берущего начало из внутриутробного периода. Точно так же, как существуют определенные этапы взросления ребёнка, по-видимому, существуют определенные этапы развития человеческого микробиома, и воздействие антибиотиков может привести к сбою в этой хрупкой системе и пожизненным изменениям в составе и функционировании МК [50 – 51]. Несколько недавних исследований указывает на связь между детской астмой и воздействием антибиотиков у новорождённых [52 – 53]. Другие исследования демонстрируют связь приёма антибиотических препаратов и развитие воспалительных заболеваний кишечника и целиакии у детей, а также ревматоидного артрита и сахарного диабета I типа [35, 41, 54].

Всеобъемлющее влияние антибиотических препаратов на МК, а также возникающие в результате этого изменения в работе иммунной, пищеварительной, нервной и других систем ещё предстоит изучить. Требуются дальнейшие РКИ по данным вопросам.

Таким образом, рекомендации по назначению АБП довольно противоречивы. В некоторых научных работах подчёркивается неоспоримый вклад АБП в снижение частоты рецидивов ИМП у пациентов с ПМР [19]. В то же самое время другие исследователи указывают на низкий уровень эффективности АБП в отношении терапии ПМР, профилактики его рецидивов и осложнений. Развитие устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам

дополнительно увеличивает риски неблагоприятного прогноза [8, 29]. Следует также учитывать возможные побочные эффекты длительного применения антибиотиков, такие как аллергические реакции, ослабление иммунной системы и инфицирование *Clostridium difficile* на фоне истощения здоровой микробиоты [17]. Поэтому закономерно возникает вопрос о поисках альтернативы непрерывной АБП в лице более безвредных методов.

Обсуждение

РКИ не смогли установить точный «портрет» ребёнка, однозначно нуждающегося в АБП, а также разработать персонализированное лечение и его продолжительность для достижения эффективных результатов.

В нашу эпоху растущей устойчивости бактерий к противомикробной терапии пробиотики имеют большой потенциал в силу своей безвредности и доказанной эффективности. Они чаще всего назначаются для лечения антибиотик-ассоциированной диареи [35]. На сегодняшний день большинство исследований, посвящённых использованию пробиотиков для профилактики ИМП, были проведены на взрослых женщинах, однако они уже доказали свою эффективность [55]. В настоящее время исследования по оценке применения пробиотиков у детей ограничены. Ранее R.O. Darouiche et al. (2005) протестировали местное применение пробиотиков у пациентов с нейрогенным мочевым пузырём, что привело к снижению частоты рецидивов ИМП [56]. Другие исследования пробиотиков с использованием достижений генной инженерии были направлены на коррекцию дисбиоза МК с помощью модифицированных штаммов бактерий. Исследование *in vitro* с использованием модифицированных штаммов бактерий *Lactococcus lactis* для экспрессии и доставки антимикробных пептидов против *Escherichia faecium* показало снижение количества патогенов в 104 раза [57]. Кроме того, были разработаны пробиотики, которые кодируют факторы чувствительности к патогенным штаммам бактерий. При обнаружении патогена пробиотики активируют генетическую программу уничтожения бактерий-мишеней [58]. Некоторые пилотные исследования уже продемонстрировали безопасность и эффективность данного терапевтического

подхода в снижении числа индикаторных *E. coli*, а также в сокращении случаев развития симптоматической ИМП [35, 56].

Было проведено проспективное РКИ для изучения результатов профилактического применения пробиотиков у младенцев с первичным ПМР и часто рецидивирующей ИМП в течение первого года наблюдения [59]. 128 младенцев (в возрасте от 1 недели до 12 месяцев) с первичным ПМР были проспективно рандомизированы в группу лечения пробиотиками ($n = 64$, *Lactobacillus acidophilus*, $1,0 \times 10^8$ КОЕ /г) или антибиотиками ($n = 64$, TMP-SMX, 0,2 мг/кг). В результате частота рецидивов ИМП в группе пробиотиков была несколько ниже, чем в группе антибиотиков (разница не была статистически значимой (32,8% (21 из 64) против 40,6% (26 из 64)) ($p = 0,348$). Возбудители рецидивирующих ИМП, частота разрешения ПМР и развитие рубцевания почек не различались между группами пробиотиков и АБП. Частота антибиотикорезистентности возбудителей при рецидивирующих ИМП была достоверно ниже в группе пациентов, принимавших пробиотики, чем в группе получавших только антибиотика [59]. Данное исследование подтверждает, что пробиотики можно рассматривать как естественную альтернативную схему профилактики ИМП у младенцев с первичной ПМР. Имеет смысл продолжить экспериментальные исследования в этом направлении.

Поиски эффективной терапии и профилактики ИМП привели учёных из Sequoia Sciences Inc. к результатам первого этапа испытаний вакцины, направленной против антигена, присутствующего в *E. coli* [4, 60]. Адъювантная вакцина состоит из белка FimCH и агониста TLR4. FimCH — это природный антиген, присутствующий в пилиях *E. coli* I типа. Пилии I типа помогают бактериям связываться с содержащими олигоманнозу гликопротеидами в мочевом пузыре человека. Исследователи предполагают, что у вакцинированных пациентов вырабатывается IgG-опосредованный иммунный ответ на белки FimCH, проникающие на поверхность слизистой оболочки мочевого пузыря, что предотвратит возникновение рецидивирующих инфекций. Вакцина показала чрезвычайную эффективность, снизив колонизацию кишечной палочкой *in vivo* на 99%. Было одобрено РКИ второй фазы [4, 60].

Таким образом, тактика ведения пациентов с ПМР требует комплексного подхода и выбора верной стратегии для ранней диагностики, мониторинга рецидивов ИМП и своевременного хирургического вмешательства для коррекции ПМР, что на сегодняшний день является камнем преткновения в стандартизации подхода оказания медицинской помощи таким пациентам.

Как следствие, в условиях отсутствия на сегодняшний день регламентированных стандартов следует использовать индивидуальный подход к использованию АБТ и АБП до тех пор, пока не будут разработаны точные руководящие принципы и рекомендации. Для дальнейшего совершенствования лечения необходимы более тщательная идентификация детей с риском рубцевания почек, сравнительные характеристики доступных альтернативных, более безвредных способов консервативного и предоперационного ведения пациентов. В ближайшие годы следует приложить больше усилий для сравнения эффективности и возможных рисков АБТ ИМП в контексте ПМР. Требуется проведение РКИ для сравнения пациентов с ПМР, находящихся под наблюдением с АБП и без неё. Необходимо уделить большее внимание частоте

рецидивов, их тяжести, срокам их развития после начала АБП, а также поиску доступных и безопасных альтернатив длительной АБП.

Заключение

Таким образом, согласно современным клиническим рекомендациям EAU 2024 года, «в литературе по-прежнему представлено мало данных, и они, как правило, имеют низкий уровень убедительности», «в связи с этим по ПМР не представляется возможным дать рекомендации, основанные на исследованиях высокого качества» [6].

Проведённый систематический обзор выявил недостаточную изученность проблемы оптимальных режимов АБП и целесообразности лечения ИМП перед операцией. Однако появляются более убедительные и безопасные альтернативы консервативного лечения детей с первичной фебрильной ИМП на фоне ПМР, а также стратегии дальнейшего ведения пациентов с данной структурно-функциональной аномалией. Тем не менее большинство исследований на сегодняшний день имеет значимую гетерогенность клинического материала, а надёжность их научно-доказательной базы сомнительна.

Список литературы | References

1. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021;147(2):e2020012138. Erratum in: *Pediatrics*. 2022;150(4):e2022059259. DOI: 10.1542/peds.2020-012138
2. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, Koi-kawa Y, Sakai K, Satoh H, Tokunaga M, Naitoh Y, Niimura F, Matsuoka H, Mizuno K, Kaneko K, Kubota M. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J Urol*. 2020;27(6):480-490. DOI: 10.1111/iju.14223
3. Thergaonkar RW, Hari P. Current Management of Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. *Indian J Pediatr*. 2020;87(8):625-632. DOI: 10.1007/s12098-019-03099-9
4. Olson P, Dudley AG, Rowe CK. Contemporary Management of Urinary Tract Infections in Children. *Curr Treat Options Pediatr*. 2022;8(3):192-210. DOI: 10.1007/s40746-022-00242-1
5. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, Rawashdeh YF, Silay MS, Tekgul S, Bhatt NR, Stein R. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021;17(2):200-207. Erratum in: *J Pediatr Urol*. 2021;17(4):598. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.01.037
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. Accessed on June 20, 2025 URL: <https://uroweb.org/guidelines>
7. Hewitt IK, Roebuck DJ, Montini G. Conflicting views of physicians and surgeons concerning pediatric urinary tract infection: a comparative review. *Pediatr Radiol*. 2023;53(13):2651-2661. DOI: 10.1007/s00247-023-05771-x
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
9. Läckgren G, Cooper CS, Neveus T, Kirsch AJ. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? *Front Pediatr*. 2021;9:650326. DOI: 10.3389/fped.2021.650326
10. Chirico V, Tripodi F, Lacquaniti A, Monardo P, Conti G, Ascenti G, Chimenz R. Therapeutic Management of Children with Vesicoureteral Reflux. *J Clin Med*. 2023;13(1):244. DOI: 10.3390/jcm13010244
11. Schwab CW Jr, Wu HY, Selman H, Smith GH, Snyder HM 3rd, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol*. 2002;168(6):2594-2599. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64225-5
12. Meena J, Mathew G, Hari P, Sinha A, Bagga A. Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Toilet-Trained Children With Urinary Tract Infection and/or Primary Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:84. DOI: 10.3389/fped.2020.00084
13. Gnech M, 't Hoen L, Zachou A, Bogaert G, Castagnetti M, O'Kelly F, Quaedackers J, Rawashdeh YF, Silay MS, Kennedy U, Skott M, van Uiter A, Yuan Y, Radmayr C, Burgu B. Update and Summary of the European Association of Urology/European Society of Paediatric Urol-

- ogy Paediatric Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *Eur Urol.* 2024;85(5):433-442.
DOI: 10.1016/j.eururo.2023.12.005
14. Pensabene M, Cimador M, Spataro B, Serra G, Balanza F, Grasso F, Corsello G, Salerno S, Di Pace MR, Sergio M. Intraoperative ultrasound-assisted endoscopic treatment of primary intermediate and high-grade vesicoureteral reflux in children in a long-term follow-up. *J Pediatr Urol.* 2024;20(1):132.e1-132.e11.
DOI: 10.1016/j.jpuro.2023.10.008
15. SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20163026.
DOI: 10.1542/peds.2016-3026
16. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, Jankauskiene A, Litwin M, Mir S, Morello W, Peco-Antic A, Sallay P, Sever L, Simonetti GD, Szczesniak P, Teixeira A, Vidal E, Wuehl E, Mehls O, Weber LT, Schaefer F, Montini G; ESCAPE Study Group; PREDICT Trial. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(6):783-790.
DOI: 10.1007/s00431-014-2459-3
17. Morello W, D'Amico F, Serafinelli J, Turrone S, Abati I, Fiori J, Baskin E, Jankauskiene A, Litwin M, Mir S, Morello W, Zurowska A, Becherucci F, Drozd D, Mekahli D, Krzemien G, La Scola C, Taranta-Janusz K, Mehls O, Schaefer F, Candela M, Montini G. Low-Dose Antibiotic Prophylaxis Induces Rapid Modifications of the Gut Microbiota in Infants With Vesicoureteral Reflux. *Front Pediatr.* 2021;9:674716.
DOI: 10.3389/fped.2021.674716
18. Yang Z, Dai K, Sun X, Tian C, Yuan L, Liu J, Li B, Chung PHY, Wong KKY. Comparison and clinical analysis of antibiotics and endoscopic injection for vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Surg Int.* 2024;40(1):184.
DOI: 10.1007/s00383-024-05780-3
19. Garcia-Roig ML, Kirsch AJ. Urinary tract infection in the setting of vesicoureteral reflux. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-1552.
DOI: 10.12688/f1000research.8390.1
20. Pohl HG, de Winter JP, Milani GP. Vesicoureteral reflux: we have yet to complete our learning. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1381-1382.
DOI: 10.1007/s00431-021-03972-w
21. Chang CL, Yang SS, Hsu CK, Chen CH, Chang SJ. Effectiveness of various treatment modalities in children with vesicoureteral reflux grades II-IV: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2023;7(1):e002096.
DOI: 10.1136/bmjpo-2023-002096
22. Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, Sillén U, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol.* 2010;184(1):280-285.
DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.059
23. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, Shaikh N, Matoo TK, Chesney RW, Matthews R, Gerson AC, Greenfield SP, Fivush B, McLurie GA, Rushton HG, Canning D, Nelson CP, Greenbaum L, Bukowski T, Primack W, Sutherland R, Hosking J, Stewart D, Elder J, Moxey-Mims M, Nyberg L. Rationale and design issues of the Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study. *Pediatrics.* 2008;122 Suppl 5(Suppl 5):S240-50.
DOI: 10.1542/peds.2008-1285d
24. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP; Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1748-1759. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;362(13):1250.
DOI: 10.1056/NEJMoa0902295
25. Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren R, Chesney RW, Moxey-Mims M, Greenfield SP; RIVUR Trial Investigators. The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux. *Pediatrics.* 2013;132(1):e34-45.
DOI: 10.1542/peds.2012-2301
26. Zhao B, Ivanova A, Shaikh N. Antimicrobial prophylaxis for vesicoureteral reflux: which subgroups of children benefit the most? *Pediatr Nephrol.* 2024;39(6):1859-1863.
DOI: 10.1007/s00467-024-06291-y
27. Shaikh N, Rajakumar V, Peterson CG, Gorski J, Ivanova A, Gravens Muller L, Miyashita Y, Smith KJ, Mattoo T, Pohl HG, Mathews R, Greenfield SP, Docimo SG, Hoberman A. Cost-Utility of Antimicrobial Prophylaxis for Treatment of Children With Vesicoureteral Reflux. *Front Pediatr.* 2020;7:530.
DOI: 10.3389/fped.2019.00530
28. Copp HL, Nelson CP, Shortliffe LD, Lai J, Saigal CS, Kennedy WA; Urologic Diseases in America Project. Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: results from a national pharmacy claims database. *J Urol.* 2010;183(5):1994-1999.
DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.036
29. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1489-1494.
DOI: 10.1542/peds.2007-2652
30. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006;117(3):626-632.
DOI: 10.1542/peds.2005-1362
31. Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey RM, Bagga A. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):479-486.
DOI: 10.1007/s00467-014-2943-z
32. Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, Yalcinkaya F, Zurowska A, Puccio G, Serafinelli J, La Manna A, Krzemien G, Pennesi M, La Scola C, Becherucci F, Brugnara M, Yuksel S, Mekahli D, Chimenz R, De Palma D, Zucheretta P, Vajauskas D, Drozd D, Szczepanska M, Caliskan S, Lombet J, Minoli DG, Guarino S, Gulleroglu K, Ruzgijene D, Szmigielska A, Barbi E, Ozcakar ZB, Kranz A, Pasini A, Materassi M, De Rechter S, Ariceta G, Weber LT, Marzuillo P, Alberici I, Taranta-Janusz K, Caldas Afonso A, Tkaczyk M, Català M, Cabrera Sevilla JE, Mehls O, Schaefer F, Montini G; PREDICT Study Group. Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med.* 2023;389(11):987-997.
DOI: 10.1056/NEJMoa2300161
33. Garin EH. Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials? *Pediatr Nephrol.* 2019;34(9):1513-1519.
DOI: 10.1007/s00467-018-4045-9
34. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20163145.
DOI: 10.1542/peds.2016-3145
35. Storm DW, Braga LH, Cooper CS. Continuous Antibiotic Prophylaxis in Pediatric Urology. *Urol Clin North Am.* 2018;45(4):525-538.
DOI: 10.1016/j.ucl.2018.06.001
36. Selekman RS, Shapiro DJ, Copp HL. Antimicrobial exposure and uropathogen resistance: an analysis of individual patient data from RCTs on antibiotic prophylaxis and prevention of UTI. American Urology Association Annual Meeting. New Orleans, LA, May 15-19, 2015.
37. Tasian G, Furth S. Narrowing the focus: what we know (and still don't know) about antibiotic prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(2):214-216.
DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.004
38. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, Pennesi M, Roussey-Kesler G, Hari P, Copp HL. Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20180119.
DOI: 10.1542/peds.2018-0119

39. Lee JN, Byeon KH, Woo MJ, Baek HS, Cho MH, Jeong SY, Lee SM, Ham JY, Ha YS, Kim HT, Yoo ES, Kwon TG, Chung SK. Susceptibility of the Index Urinary Tract Infection to Prophylactic Antibiotics Is a Predictive Factor of Breakthrough Urinary Tract Infection in Children with Primary Vesicoureteral Reflux Receiving Continuous Antibiotic Prophylaxis. *J Korean Med Sci.* 2019;34(21):e156. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e156
40. Kurt-Şükür ED, Özçakar ZB, Doğan Ö, Öztürk M, Karaman M, Çakar N, Güriz H, Yalçınkaya F. The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. *Pediatr Int.* 2020;62(9):1058-1063. DOI: 10.1111/ped.14270
41. Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, Finlay BB. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014;68:217-235. DOI: 10.1146/annurev-micro-091313-103456
42. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 2010;5(3):e9836. DOI: 10.1371/journal.pone.0009836
43. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007;1(1):56-66. Erratum in: *ISME J.* 2013;7(2):456. DOI: 10.1038/ismej.2007.3
44. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-4561. DOI: 10.1073/pnas.1000087107
45. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med.* 1994;330(4):257-262. DOI: 10.1056/NEJM199401273300406
46. Adler JL, Anderson RL, Boring JR 3rd, Nahmias AJ. A protracted hospital-associated outbreak of salmonellosis due to a multiple-antibiotic-resistant strain of Salmonella indiana. *J Pediatr.* 1970;77(6):970-975. DOI: 10.1016/s0022-3476(70)80079-8
47. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(4):522-529. DOI: 10.1038/ijo.2011.27
48. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr.* 2014;168(11):1063-1069. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539
49. Edmonson MB, Eickhoff JC. Weight Gain and Obesity in Infants and Young Children Exposed to Prolonged Antibiotic Prophylaxis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(2):150-156. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3349
50. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, Kau AL, Rich SS, Concannon P, Mychaleckyj JC, Liu J, Houpt E, Li JV, Holmes E, Nicholson J, Knights D, Ursell LK, Knight R, Gordon JI. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science.* 2013;339(6119):548-554. DOI: 10.1126/science.1229000
51. Stefková AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, Tjota MY, Seo GY, Cao S, Theriault BR, Antonopoulos DA, Zhou L, Chang EB, Fu YX, Nagler CR. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(36):13145-13150. DOI: 10.1073/pnas.1412008111
52. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics.* 2011;127(6):1125-1138. DOI: 10.1542/peds.2010-2092
53. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, Almqvist C. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ.* 2014;349:g6979. Erratum in: *BMJ.* 2014;349:g7395. DOI: 10.1136/bmj.g6979
54. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011;60(1):49-54. DOI: 10.1136/gut.2010.219683
55. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1212-1217. DOI: 10.1093/cid/cir183
56. Darouiche RO, Thornby JL, Cerra-Stewart C, Donovan WH, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1531-1534. DOI: 10.1086/497272
57. Geldart K, Borrero J, Kaznessis YN. Chloride-Inducible Expression Vector for Delivery of Antimicrobial Peptides Targeting Antibiotic-Resistant Enterococcus faecium. *Appl Environ Microbiol.* 2015;81(11):3889-3897. DOI: 10.1128/AEM.00227-15
58. Hwang IY, Tan MH, Koh E, Ho CL, Poh CL, Chang MW. Reprogramming microbes to be pathogen-seeking killers. *ACS Synth Biol.* 2014;3(4):228-237. DOI: 10.1021/sb400077j
59. Lee SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(4):609-613. DOI: 10.1007/s00467-014-2988-z
60. Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, Auguste G, Pinkner JS, Burlein J, Barren P, Koenig S, Leath S, Jones CH, Hultgren SJ. Prevention of mucosal Escherichia coli infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science.* 1997;276(5312):607-611. DOI: 10.1126/science.276.5312.607

Сведения об авторах | Information about the authors

Юлия Лазаревна Набока — д-р мед. наук, профессор | Yulia L. Naboka — Dr.Sc.(Med), Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>; nagu22@mail.ru

Елизавета Михайловна Котиева | Elizaveta M. Kotieva

<https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>; elizaveta.kotieva@mail.ru

Владимир Валентинович Сизонов — д-р мед. наук, профессор | Vladimir V. Sizonov — Dr.Sc.(Med.); Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>; vsizonov@mail.ru

Роза Алексеевна Родина | Roza A. Rodina

<https://orcid.org/0009-0004-7701-5064>; rozarodina0208@yandex.ru

Михаил Иосифович Коган — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ | Mikhail I. Kogan — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Hons. Sci. of the Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>; dept_kogan@mail.ru