

© Лавренчук О. В., Багдасарова І. В., 2016

УДК: 616.61/63-022.7-056

О. В. ЛАВРЕНЧУК, І. В. БАГДАСАРОВА

## ОЦІНКА МІКРОБНОГО ПРОФІЛЮ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ МІСТА КИЄВА ТА ОБЛАСТІ

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Лавренчук Ольга Василівна

lvi\_lov@meta.ua

**Ключові слова:** інфекція сечової системи, діти, спектр уропатогенів, чутливість і резистентність до антибактеріальних препаратів.

**Key words:** urinary tract infection, children, the spectrum of uropathogens, antimicrobial susceptibility and resistance.

**Резюме.** Швидке зростання набутої резистентності окремих штамів бактерій до антибакте-

ріальних засобів вимагає перегляду підбору емпіричної антибактеріальної терапії у дітей з інфекцією сечових шляхів (ІСС).

Метою роботи було дослідити етіологічну структуру уропатогенної флори та її чутливість до нітрофуранових і антибактеріальних препаратів інших класів у дітей з позаликарняними ІСС у м. Києві та області.

Матеріали та методи. Було обстежено 95 дітей віком від 3 до 17-ти років у відділенні дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» на базі ДКЛ №7 міста Києва протягом 2015-2016 років. Тривалість захворювання пацієнтів становила від 3 місяців до 4-х років.

Результати. Мікробний спектр сечі залежав від форми пієлонефриту, але у всіх хворих переважали ентеробактерії – *E. coli* та *Kl. pneumoniae*. Найбільша кількість резистентних хворих визначена до ампіциліну, ко-тримоксазолу та цефуроксиму – 10.5% пацієнтів з гострим та 17.2% з хронічним пієлонефритом. Найвища чутливість зберігається у всіх хворих до препаратів меронем і гентаміцин – 100% і 94.7% відповідно. У більшості дітей Києва та Київської області висока чутливість до нітрофуранових препаратів: фурамагу – 78.9-75.8%, і 63.8-65.5% до фурагіну. Проведений порівняльний аналіз терапевтичної ефективності препаратів фурамагу та ко-тримоксазол, довів більшу терапевтичну ефективність нітрофуранів за відсутності рецидивів, порівняно з ко-тримоксазолом ( $0$  і  $1.68$ ,  $p=0.021$ ).

Висновки. Серед збудників ІСС у дітей міста Києва і області домінувала грамнегативна ентерофлора – *E. coli* і *Kl. pneumoniae*. Документована висока чутливість до нітрофуранових препаратів, особливо до фурамагу, цефалоспоринів, меронему та гентаміцину. Виявлені високі показники резистентності до препаратів пеніцилінового ряду та ко-тримоксазолу. Застосування препарату фурамаг сприяло більш швидкій, повній і стійкій нормалізації клініко-лабораторних показників у дітей з ІСС.

**ВСТУП.** Інфекція сечової системи (ІСС) є найбільш поширеними інфекціями у дітей віком до 2 років (рівень доказовості ПА), та займають третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючи захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям [4, 5]. Проблема ІСС у дітей залишається однією з найактуальніших в дитячій нефрології, оскільки ця група захворювань займає перше місце в структурі нефропатій, значно випереджаючи розповсюдженість гломерулонефриту та інших уражень нирок дитячого віку.

Згідно статистичним звітам МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи в дітей за останні 5 років в Україні майже не змінилася (10,23-10,34), але відмічається стійка тенденція до зростання патології сечовидільної системи у промислових районах. Аналогічна тенденція відмічалась і з захворюваністю: за даними обстеження 2133 дітей міста Києва віком від 1 до 15-ти років,

симптоматичну ІСС виявлено у 1% випадків, безсимптомна бактеріурія – у 1,2% [4, 5, 6].

Інфікування нирок і уротракту дитини обумовлене як станом уротракту (наявністю факторів ризику, що сприяють розвитку ІСС), так і біоагресивним потенціалом бактеріальної мікрофлори. До теперішнього часу дискутується питання щодо ролі мікробного фактору в розвитку різних стадій бактеріального запалення [4].

Лікування ІСС має дві основні мети: швидка і ефективна відповідь на терапію та профілактика рецидивів у кожного окремого пацієнта; запобігання формування резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів чи запобігання її подальшого росту. Особливої уваги потребують діти, що страждають на персистуючу ІСС та хронічний, часто рецидивуючий пієлонефрит (ПН) [6, 10].

Всі збудники інфекційних процесів мають схильність до виробки резистентності до антибак-

теріальних препаратів (АБП), що підтверджується інформацією ВОЗ за 2011 рік [1]. Особливо актуальною стала проблема набутої резистентності, це здатність окремих штамів бактерій зберігати життєздатність за рівнем концентрації АБП, що подавляє більшу частину мікробної популяції [3, 9].

Визначальним критерієм ефективності терапії позалікарняних ІСС, як у дорослих так і у дітей, є етіотропний емпіричний вибір АБП.

За даними міжнародної спілки урологів та нефрологів, рівень антибіотикорезистентності збудника в регіоні більше 10-20% є неприйнятним для емпіричного вибору в терапії ІСС. Українські лікарі для вибору емпіричної терапії хворих на ІСС спираються на результати масштабних міжнародних епідеміологічних досліджень по вивченню глобальних тенденцій росту антибіотикорезистентності. Доцільний емпіричний вибір АБП дозволяє виконати моніторинг етіології і антибіотикорезистентності збудників ІСС в конкретній популяції шляхом проведення регіональних досліджень [3].

Нітрофурани відносяться до найстаріших представників АБП, але протягом 60 років рівень резистентності до них залишається незначним. Крім того, вважається, що набута резистентність до цих препаратів зустрічається дуже рідко, а протимікробна ефективність зберігається, навіть, при резистентності до АБП інших хімічних класів. В Україні серед нітрофуранових препаратів найчастіше застосовується фурамаг. Фуразидин К – покращена терапевтична форма фуразидину в комбінації з магнієм карбонатом у співвідношенні 1:1, вироблена в Латвії. Результати порівняльної фармакокінетики довели більш високу концентрацію фурамага в сечі (в 5-6 раз) і стабільну терапевтичну ефективність за меншим дозуванням (150 мг/добу) порівняно з фуразидином (300 мг/добу).

**МЕТА** дослідження: дослідити етіологічну структуру уропатогеної флори та її чутливість до препарату фурамаг і антибактеріальних препаратів інших класів у дітей з позалікарняними ІСС.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Було обстежено 95 дітей віком від 3 до 17 років у відділенні дитячої нефрології ДУ “Інститут нефрології НАМН України” на базі ДКЛ №7 міста Києва протягом 2015-2016 років. Тривалість захворювання пацієнтів становила від 3 місяців до 4-х років, діти були мешканцями міста Києва та Київської області.

За топічним діагнозом хворі розподілялись наступним чином: у 33 (26.6%) діагностовано гострий ПН – у 19 первинний, у 14 – вторинний, хронічний ПН діагностовано у 52 (42.0%) дітей, з них - у 12 (23.0%) первинний, у 35 (67.3%) – вторинний ПН, у 6 (4.8%) хворих діагностовано інтерстиціальний нефрит, у 4 (3.2%) – полікістоз нирок.

Були проаналізовані результати культурального дослідження зразків сечі, зібраних як на фоні ознак активності запального процесу сечової системи (підвищення температури тіла, дизуричні явища, інтоксикація, лейкоцитурія в аналізах сечі)

так і у хворих в стані ремісії, що перебували на черговому плановому обстеженні. Вся інформація про хворих була отримана з медичної документації. Протокол дослідження схвалений і затверджений локальною етичною комісією ДУ “Інститут нефрології НАМН України”.

Мікробіологічні дослідження виконувались в бактеріологічній лабораторії ДКЛ № 7 (свідectво про атестацію № ПТ-476/11 від 20.12.2011 року).

Всім пацієнтам проведено кількісне та якісне дослідження мікробіологічного спектру сечі. Кількісне визначення мікрофлори виконували за Родоманом. Мікробне число визначали по числу колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл досліджуваного зразка. Оцінку мікробного навантаження проводили згідно відповідних стандартів [9,10]. Кількісні показники мікробного навантаження визначали враховуючи наступні градації: істинна бактеріурія (>105 КУО), контамінація (104 -103 КУО), бактерії, виявлені із середовища культивування (до 103), стерильна сеча (бактерії не виявлено). Поряд з кількісним визначенням мікрофлори здійснювали ідентифікацію мікроорганізмів. Крім візуального та бактеріоскопічного спостереження, виявлені мікроорганізми ідентифікували за допомогою типових біохімічних тестів, прийнятих у лабораторній практиці [9,10].

Пацієнти в активній стадії захворювання (30 дітей) емпіричним шляхом були розподілені на 2 групи, по 15 хворих кожна, 1 з лікувальною і профілактичною метою отримувала фуразидин К, 2 – ко-тримоксазол у віковій дозі. Усім хворим проводились лабораторно-інструментальні методи обстеження згідно Приказу МЗ України №365 от 20.07.05 и № 627 от 03.11.2008 до початку лікування, на 14 день терапії та при контрольному обстеженні через 3 місяці в стані ремісії.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм “STATISTICA for Windows S.O.”, “SigmaPlot2000” та непараметричних статистичних підходів - вивчено критерій Колмогорова-Смірнова (критерій континуальних статистик) в поєднанні з точним методом Фішера (критерій дискретних статистик) [2].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Мікробний спектр сечі залежав від форми ПН, але у всіх хворих переважали ентеробактерії – *E. coli* та *Kl. pneumoniae*. У пацієнтів з гострим ПН *E. coli* зустрічалась в 73.6%, а *Kl. pneumoniae* – 21.0% випадків спостереження. Хворим на хронічний ПН була притаманна більша полівалентність висіваємої мікрофлори - *E. coli* висівалась у 41.4% випадків, *Kl. pneumoniae* - 20.7%, *Enterobacter aerogenes* - 6.9%, *Str. epidermidis* - 6.9%, *Proteus spp.* - 3.4% (рис. 1).

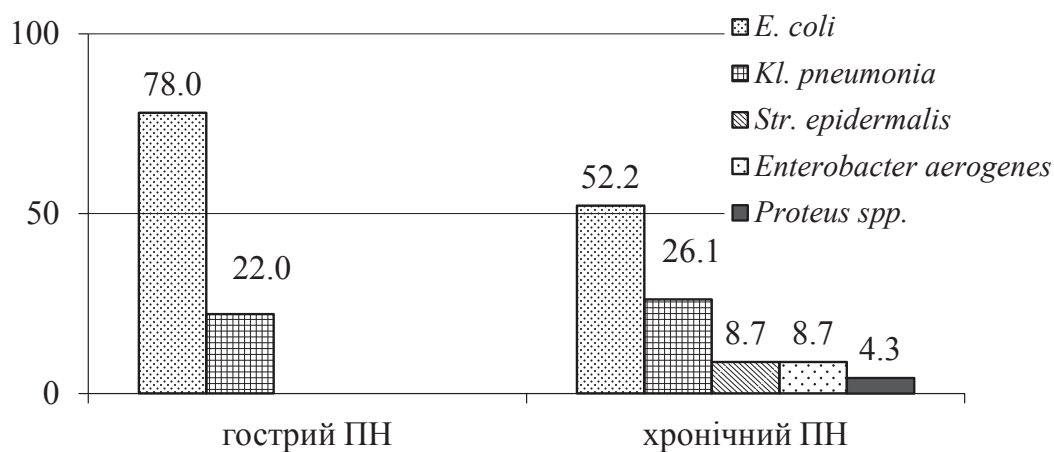


Рис. 1. Мікробний спектр сечі у дітей з гострим та хронічним ПН (%).

Аналіз кількісного визначення мікробного навантаження продемонстрував наявність істинної бактеріурії у хворих на гострий ПН в 33.3% і 34.1% спостережень при хронічному ПН. Контамінація патогенною флорою визначена в 7.4% при гострому і в 14.6% - при хронічному ПН, умовно патогенна флора з середовища збагачення висівалась в 59.3% і 51.2% спостережень, відповідно.

Цікаво відмітити, що у 28.6% дітей з хронічним вторинним ПН в стані доведеної клініко-лабораторної ремісії виявлені мікробні збудники в діагностично вагомій кількості, а при гострому ПН - в 10.5% спостережень. У хворих на хронічний ПН *E. coli* виявлена в 17.6% випадків, а *K. pneumonia*, *St. epidermidis* та гриби роду *Candida* по 11.8% спо-

стережень у контамінаційних значеннях та у 41.2% випадках висівалась умовно патогенна флора з середовища збагачення. Встановлена досить висока кількість збудників в контамінаційних значеннях, а наявність умовно патогенної флори розцінювалась як персистенція мікроорганізмів в сечовій системі, що свідчило про відсутність повної їх елімінації після проведеного лікування та про можливість хронізації гострого і рецидивування хронічного ПН у цих хворих.

Всім пацієнтам в активній стадії захворювання проводився порівняльний аналіз чутливості мікробних збудників сечі до найбільше поширених антибактеріальних засобів, що застосовуються для лікування ІСС. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Чутливість визначених збудників до антибактеріальних засобів (%) у дітей з ІСС: гострий ПН (n=19), хронічний ПН (n=29)

Препарат	Ступінь чутливості					
	відсутня		середня		висока	
	гострий ПН	хронічний ПН	гострий ПН	хронічний ПН	гострий ПН	хронічний ПН
Фуразидин К	5.3	10.3	26.3	20.7	78.9	75.8
Фуразидин	5.3	10.3	31.5	20.7	63.8	65.5
Ампіцилін	10.5	13.8	36.8	31.0	52.6	44.8
Амоксицилін з клавулановою кислотою	5.3	13.8	31.5	20.7	57.9	65.5
Ко-тримоксазол	10.5	6.9	10.5	17.2	68.4	68.9
Триметопрім	-	3.4	15.8	17.2	81.2	79.3
Меропенем	-	-	-	-	100	100
Гентаміцин	-	-	5.3	6.9	94.7	93.1
Цефтріаксон	-	6.9	5.3	17.2	94.7	75.8
Цефуроксим	10.5	17.2	21.0	37.9	68.4	44.8

Як представлено в табл. 1, найбільша кількість резистентних хворих, на теперішній час, визначена до ампіциліну, ко-тримоксазолу та цефуроксиму

– 10.5% пацієнтів з гострим та 17.2% з хронічним ПН. Найвища чутливість зберігається у всіх хворих до препаратів меропенем і гентаміцин – 100% і

94.7% відповідно, через обмежену кількість їх використання. У більшості дітей в Києві та Київській області доведена висока чутливість до нітрофуранових препаратів, особливо до фуразидину К – 78.9-75.8% і 63.8-65.5% до фуразидину. Досить зрозуміло, що у хворих на хронічний ПН чутливість вірогідно нижча до всіх препаратів порівняно з хворими на гострий ПН, через багаторазове лікування антибактеріальними препаратами на попередніх етапах.

Враховуючи загальні тенденції чутливості та резистентності до антибактеріальних препаратів у обстеженого контингенту хворих, був проведений аналіз чутливості і резистентності найбільш поширених мікробних збудників в сечі (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники антибактеріальної чутливості і резистентності найбільш поширених збудників ІСС у дітей (%)**

Антибактеріальні засоби		Збудник				
		E. coli	K. pneumoniae	E. aerogenes	Proteus spp.	S. epidermidis
Кількість		40	18	4	7	4
Фуразидин К	а	-	16.7	-	-	-
	б	77.9	55.6	75.0	100	75.0
Фуразидин	а	-	16.7	-	-	-
	б	77.9	44.4	75.0	100	75.0
Ампіцилін	а	17.5	5.6	25.0	-	25.0
	б	12.5	44.4	75.0	42.9	-
Ко-тримоксазол	а	7.5	5.6	75.0	-	25.0
	б	81.5	91.4	25.0	100	-
Триметопрім	а	-	5.6	-	-	-
	б	95.0	66.7	100	100	100
Меропенем	а	-	-	-	-	-
	б	100	100	100	100	100
Гентаміцин	а	-	-	-	-	-
	б	95.0	100	100	100	100
Цефтріаксон	а	2.5	5.6	-	-	25.0
	б	87.5	94.1	100	100	-

Примітки: 1. а – резистентність;  
2. б – чутливість.

Діти з активним мікробно-запальним процесом в сечовій системі отримували лікування фуразидином К і ко-тримоксазолом до 14 діб у терапевтичній дозі, а за наявності ускладнених форм

ПН – у профілактичній, 1 раз на добу протягом 3-6 місяців. Порівняльний аналіз терапевтичної ефективності препаратів фуразидин К та ко-тримоксазол представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

**Клініко-лабораторні показники у хворих з ІСС в динаміці лікування (%)**

Характеристика	Клінічна група					
	Лікування фуразидин К, n=15			Лікування ко-тримоксазолом, n=15		
	до лікування	10 діб	3 місяці	до лікування	10 діб	3 місяці
Інтоксикація	37.3	-	-	41.2	-	-
Гіпертермія	18.5	-	-	16.3	-	-
Дизурія	48.2	-	-	44.6	1.8	-
Лейкоцитоз (>9,3x10 <sup>9</sup> /л)	73.5	6.2	-	68.3	13.4	-
Прискорення ШЗЕ	82.3	7.2	-	79.1	10.8	-
СРБ>6г/л	54.0	-	-	63.0	5.2	-
Лейкоцитурія	94.8	-	-	97.5	23.2	11.2
Бактеріурія>10 <sup>3</sup> КУО/мл	87.3	-	-	92.1	15.7	11.2



За наведеними в таблиці даними, клініко-лабораторні показники у всіх хворих до початку терапії були практично однакові. Але на 10 день терапії за повної ліквідації синдромів інтоксикації та гіпертермії в обох групах, в 2 групі зберігались дизуричні явища у 1.8% хворих. Збереження запальних змін в лейкоцитарній формулі крові відмічено у 7.2% випадках в 1-й групі, у 16.0% - в 2-й. Сечовий синдром представлений лейкоцитурією та бактеріурією також документовано в 2-й групі на 10-й день терапії. Наявність змін в сечі на 3-му місяці

спостереження, при бактеріоскопічно мікробному збуднику був розцінений як реінфекція запального процесу сечової системи.

Динамічне спостереження за дослідженою групою хворих протягом 12-ти місяців документувало відсутність ранніх рецидивів ІСС в обох групах спостереження. Пізні рецидиви, діагностовані через 2 місяця після закінчення лікування, спостерігались в групі хворих, що лікувались ко-тримоксазолом (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ефективності лікування фуразидином К у дітей з ІСС

Частота рецидивів		$\chi^2$ з виправленням Йетса	ВР (95% ДІ)	ARR	NNT
Лікування фуразидином К: 0 з 15-ти хворих	Лікування ко-тримоксазолом: 4 з 15-ти хворих				
0	1.68	5.3 p=0.021	5.0 (1.2; 32.2)	0.31	3.2

Примітки: 1. ВР – відносний ризик; 3. ARR - absolute risk reduction, зменшення абсолютного ризику;  
2. ДІ – довірчий інтервал; 4. NNT - number needed to treat, кількість хворих, яких необхідно лікувати

Ретельне бактеріологічне обстеження цих хворих виявило наявність того самого збудника, *E.coli* x 10<sup>6</sup> КУЄ/мл, у 53.3% пацієнтів з хронічним вторинним ПН. Визначення чутливості до АБП виявило резистентність до ко-тримоксазолу, якої не було при першому дослідженні. У 26.1% дітей – виділено іншого збудника, порівняно з попереднім дослідженням, що було розцінено як реінфекція мікробно-запального процесу в сечовій системі і потребувало призначення антибактеріального лікування. Мікробіологічне дослідження сечі у 20.6% пацієнтів документувало наявність мікробних збудників в контамінаційній кількості без клінічних ознак загострення захворювання.

Слід зазначити, що за весь період дослідження не спостерігалось побічних дій та ускладнень при застосуванні фуразидину К. У 3 дітей віком від 3 до 4-х років спостерігались труднощі при ковтанні капсули лікарського засобу. Серед дітей, що отримували профілактичне протирецидивне лікування ко-тримаксозолом (5 хворих) протягом 3-х місяців констатовано зниження лейкоцитів периферичної крові - препарат було відмінено.

**ВИСНОВКИ.** Аналіз мікробного спектру збудників ІСС у дітей міста Києва і Київської області свідчив про домінування грамнегативної ентерофлори - *E. coli* і *Kl. pneumoniae*. Документована висока чутливість до нітрофуранових препаратів, особливо до фуразидину К, цефалоспоринів, меропенему та гентаміцину. Виявлені високі показники резистентності до препаратів пеніцилінового ряду та ко-тримоксазолу. Застосування препарату фуразидин К сприяло більш швидкій, повній і стійкій нормалізації клініко-лабораторних показників у дітей з ІСС. Протягом дослідження не спостерігалось побічної дії та ускладнень від вживання препарату фуразидин К. Вищезазначене дає можливість рекомендувати призначення фуразидин К дітям від 3-х років для лікування і профілактики ІСС.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Бюллетень ВОЗ: проблеми антибіотикорезистентності. – 2011. -№ 1. – С. 772
2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Гублер Е. В. – М. : Медицина, 1978. – 269 с.
3. Дехнич А. В. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей “Дармис” / А. В. Дехнич // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 2. – С. 78-83.
4. Иванов Д. Д. Інфекції сечовидільних шляхів у дітей (за матеріалами настанов Європейської асоціації урологів 2012/2013) / Д. Д. Иванов // Дитячий лікар. – 2013. – № 4. – С. 9-12.
5. Захарова И. Н. Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии / И. Н. Захарова // Нефрология и диализ. – 2001. – № 1. – С. 131-139.
6. Майданник В. Г. Оцінка ефективності протирецидивного лікування пієлонефриту у дітей / В. Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 6. – С.43-47.
7. Меньшикова В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меньшикова. - М. : Медицина, 1987. – С. 230-237.
8. Скала Л. З. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л. З. Скала, С. В. Сидоренко. – М. : ТОО "Лабинформ", 1997. – С. 83-94.
9. Супотницький М. В. Механізми розвитку резистентності к антибіотикам у бактерій / М. В. Супотницький // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 4-44.
10. Эрман М. В. Инфекция мочевой системы у детей. Терапия и резистентность / Материалы IV Юбилейной международной конференции АО Olainfarm. – 2012. – С. 28-34.

Надійшла до редакції 29.08.2016 Прийнята до друку 02.08.2016