

УДК 615.281:616-056

БУДНІК Т.В., МОРДОВЕЦЬ Є.М.

Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Відділення дитячої нефрології ДМЛ № 1, м. Київ, Україна

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ПОРТРЕТА ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В ДІТЕЙ м. КИЄВА ТА КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Резюме. У статті наведено результати ретроспективного аналізу видового складу мікробних збудників інфекції сечової системи за результатами посіву сечі в активну стадію захворювання та їх чутливості до антибактеріальних препаратів різних класів у дітей (переважно з пієлонефритом), які перебували на нефрологічному ліжку Київської ДМЛ № 1 у період 2009–2014 рр. Показано незмінно високу чутливість (94,1 %) та низьку резистентність (3,2 %) штамів кишкової палички до сучасного похідного нітрофурану — фуразидину К (Фурамаг) порівняно з іншими класами антибактеріальних засобів. Отримані результати збігаються з міжнародними літературними даними та дозволяють рекомендувати цей препарат як засіб емпіричного вибору в лікуванні неускладненої інфекції сечової системи в дітей.

Ключові слова: інфекція сечової системи, кишкова паличка, антибіотикорезистентність, діти.

Вступ

Інфекції сечової системи (ІСС) у педіатричній практиці є актуальною проблемою, по-перше, через свою поширеність — 56 : 1000 дитячого населення [1, 10], по-друге, через необхідність емпіричного вибору антибіотика чи протимікробного засобу з гарантованою бактерицидною дією відносно збудника захворювання. На сьогодні такий вибір для лікаря-практика на території України стає непростим, бо в умовах зростаючої кількості стійких штамів уропатогенів до терапії антибіотиками немає моніторингу їх резистентності до найбільш вживаних класів антибіотиків.

Головною задачею при лікуванні ІСС у дітей, чи то циститу, чи то пієлонефриту, залишається ліквідація мікробно-запального процесу в сечових шляхах та нирковій паренхімі. Недостатня ефективність антибактеріальної (АБ) терапії може призвести до персистуючого перебігу інфекційного процесу з подальшими несприятливими наслідками у вигляді формування ниркових рубців і навіть хронічної ниркової недостатності, у тому числі в дорослому віці.

Отже, стає нагальним створення територіальної системи моніторингу мікробіологічного портрета патологічних збудників із визначенням їх чутливості та резистентності до антибактеріальних препаратів різних класів, а також перегляд терапевтичних схем ІСС з урахуванням напрацьованих даних.

У даний час встановлено, що за наявності певних чинників розвиток пієлонефриту в дітей обумов-

лений насамперед кишковою паличкою; рідше — клебсієлою, синьогнійною паличкою, протеєм, цитробактерами та іншими мікробами; значно рідше інфекція сечової системи викликається стафілококом і стрептококом (Ігнатова М.С., Коровіна Н.А., 1989; Маркова І.В. зі співавт, 1994; Мултих І.Г., 1994) [4]. За даними Р. Stroppini et al. (1989), у дітей з інфекцією сечової системи грамнегативна флора висівається в 91,6 % випадків, а грампозитивні мікроорганізми є етіологічним фактором у 8,4 % хворих. Begue et al. (1988), вивчаючи мікробний пейзаж сечі в 106 дітей віком від одного місяця до 14 років з гострим пієлонефритом, показали, що *E.coli* висівається у 86,6 % хворих, *Proteus* spp. — у 8 % випадків, *Klebsiella pneumoniae* — менше ніж у 2 % пацієнтів. Грампозитивні коки виявляються тільки в 3,6 % хворих на гострий пієлонефрит. За даними П.К. Яцика (1988), у хворих з хронічним обструктивним пієлонефритом значно частіше, ніж у хворих на гострий пієлонефрит, зустрічається *Klebsiella pneumoniae* (у 18,7 % хворих), *Str.faecalis* (у 12,5 % пацієнтів), *Pseudomonas aeruginosa* (в 6,2 %) [6].

Однак позитивні результати бактеріологічного дослідження сечі, навіть у пік активності ІСС, вдається отримати не завжди. Так, за даними А.В. Терещенко (1991), О.Л. Тиктинського (1984), тільки в 75,7 % хворих на пієлонефрит при посіві сечі ви-

© Буднік Т.В., Мордовець Є.М., 2016

© «Почки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

являвся причинний мікроорганізм, а за даними Г.В. Калугіної (1993), лише у 42 % хворих ідентифікується збудник. Відсутність висіву мікробів може бути пов'язана з переходом бактерій у L-форми й протопласти, які при пієлонефриті у дітей зустрічаються в 17 % випадків (Ігнатова М.С., Коровіна Н.А., 1982) [5].

Крім того, на сьогодні в реалізації ІСС є актуальними мікст-збудники, у тому числі й у дітей. Найчастіше мають місце асоціації *E.coli* з внутрішньоклітинними урогенітальними організмами (*M.hominis*, *U.urealiticum*, *Chl.trachomatis*) чи асоціації урогенітальних збудників [3]. Не слід також забувати й про найпростіших, вони можуть стати причиною ІСС у підлітків, які ведуть статеве життя. Для ідентифікації згаданих збудників необхідне проведення дослідження імуноферментним методом (ІФА) та/чи за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Отже, сьогодні важче, ніж будь-коли раніше, еліминувати інфекцію, викликану супермікроорганізмами чи мікст-асоціаціями різних класів збудників. Ця проблема посилюється тим, що розробки нових антимікробних препаратів мінімальні. В емпіричному виборі антибактеріального лікування ІСС українські лікарі можуть поки що орієнтуватися на результати масштабних міжнародних епідеміологічних досліджень, таких як SMART 2009–2010 рр., ARES 2005–2006 рр., DAPMIC 2010–2011 рр. та ін. [2]. За критеріями, прийнятими міжнародними співтовариствами (IDSA, EAU, AUA), антибіотики та антимікробні препарати, рівень резистентності уропатогенів до яких перевищив 10–20 %, не можуть розглядатися як засоби емпіричного вибору для терапії ІСС [12].

Метою нашого дослідження було вивчення видового спектра збудників ІСС у дітей, їх чутливості до широко вживаних антибіотиків та поширення резистентних штамів.

Матеріали і методи

До дослідження було залучено штами бактерій, висіяні в активну стадію захворювання в клінічно значимому титрі, відповідно до рекомендацій EAU, $> 10^5$ КУО/мл із сечі хворих на хронічний цистит, гострий та хронічний пієлонефрит, які перебували на стаціонарному лікуванні в нефрологічному відділенні ДМЛ № 1 м. Києва упродовж 2009–2014 рр. Вік дітей, які увійшли до дослідження, становив від 1 міс. до 17 років.

Ідентифікація збудників відбувалася в бактеріологічному відділі лабораторії дитячої міської лікарні № 1 м. Києва із застосуванням загальноприйнятих методів посіву сечі на живильні середовища. Оцінка чутливості культури до антибіотиків та проти-мікробних засобів проводилася шляхом серійного розведення в бульйоні Мюллера — Хінтона (BBL, США) [8]. Для контролю якості було використано культури *E.coli* ATCC 25922, *Ent.faecalis* ATCC 29212,

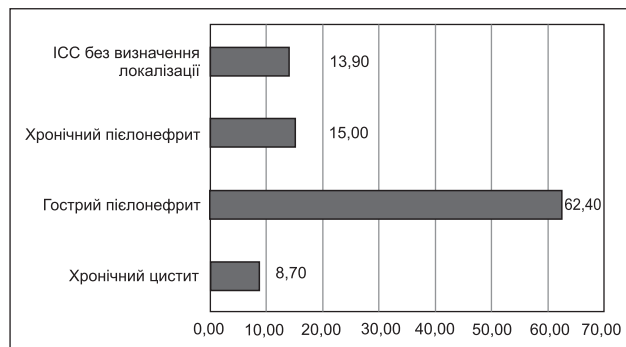


Рисунок 1. Структура ІСС за нозологією, %

Kl.pneumoniae ATCC 13883, *Acinetobacter anitratus* ATCC 43498, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Proteus mirabilis* ATCC 29245. Чутливість виділеної флори оцінювали до ампіциліну, амоксициліну, цефуроксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину та фуразидину К (Фурамагу).

Результати дослідження було проаналізовано з використанням методу варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних параметрів (у відсотках). Первинна база опрацьована в Excel, статистична обробка отриманих результатів здійснювалась за допомогою ліцензійного пакета Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

Вивченню підлягали 2211 штамів, які було виділено від 91 хлопчика (4,1 %) та 2120 дівчаток (95,9 %). Серед хлопчиків до 7 років найбільш поширеним був гострий пієлонефрит, а в абсолютній більшості хлопців старшого віку мав місце хронічний пієлонефрит в активній стадії захворювання на тлі уродженої аномалії розвитку сечової системи. У дівчаток превалював гострий неускладнений пієлонефрит в активній стадії захворювання.

Розподіл хворих за нозологією був таким: хворі із хронічним циститом становили 13,4 % (192), із гострим пієлонефритом — 61 % (1380), із хронічним пієлонефритом — 12,4 % (332), з ІСС без визначення локалізації запалення — 13,2 % (307) (рис. 1).

Escherichia coli була виділена у 1153 (52,14 %) хворих контингенту спостереження, *Enterococcus faecalis* — у 147 (6,7 %), *Klebsiella pneumoniae* — у 44 (2 %), *Acinetobacter anitratus* — у 27 (1,2 %), *Enterobacter cloacae* — у 12 (0,5 %), *Proteus mirabilis* — у 10 (0,46 %), а у 818 (37 %) дітей бактеріальна флора взагалі не була типована (рис. 2).

За літературними даними, в останні роки намітилася тенденція до зниження відсотка мікроорганізмів, типованих із сечі хворих на ІСС. Позитивні результати бактеріологічного дослідження сечі не завжди вдавалося отримати й раніше (Терещенко А.В., 1991; Тиктинський О.Л., 1984 [6]; Калугіна Г.В., 1993). Відсутність висіву мікробів може бути пов'язана з переходом бактерій у L-форми та протопласти (Ігнатова М.С., Коровіна Н.А., 1982 [5, 7]). У наш час така тенденція може бути пояснена,

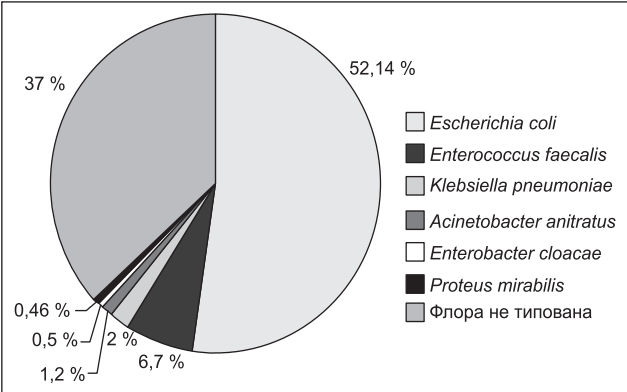


Рисунок 2. Видовий склад збудників ІСС, %

зокрема, іншим етіологічним чинником у реалізації ІСС, таким як урогенітальний збудник, що ідентифікується ІФА-дослідженням та ПЛР.

Та на сьогодні більшість авторів пояснюють факт відсутності бактеріальної ідентифікації ІСС перебуванням уропатогенів у стані біоплівки [11]. Отже, з'являється все більше даних щодо такої форми життєдіяльності мікроорганізмів, й те, що більшу частину часу патогени перебувають саме в стані біоплівки, унеможливує їх бактеріальну ідентифікацію шляхом посіву сечі на стандартні живильні середовища.

Найбільший практичний інтерес має оцінка чутливості та резистентності *Escherichia coli* до традиційно вживаних антибактеріальних препаратів, бо саме *Escherichia coli* домінує в етіологічній структурі ІСС (табл. 1).

Високочутливими вважалися штами культури, якщо діаметр відсутності зони росту становив ≥ 20 мм, помірно чутливими — 16–18 мм та стійкими до впливу антибактеріального препарату — із зоною без росту ≤ 15 мм.

Як бачимо з табл. 1, більшість штамів *E.coli* були високочутливими до фуразидину К — 94,1 % (1084), далі за чутливістю по спадній: ципрофлоксацин — 89 % (1027), цефтазидим — 64,8 % (747), цефуроксим — 57 % (657), найменшою була кількість штамів *E.coli*, високочутливих до амоксициліну — 30,1 %.

Мінімальною була кількість штамів *E.coli*, резистентних до фуразидину К — 3,2 % (37), далі по зростаючій: ципрофлоксацин — 7,1 % (81), цефтазидим — 30 % (346), цефуроксим — 33,7 % (388), максимальна — до амоксициліну 59,7 % (688).

Динаміка чутливості кишкової палички до фуразидину К в дітей з інфекцією сечової системи у нашому дослідженні виявилася майже сталою протягом 6 років, тобто практично незмінною, вона перебувала в діапазоні 93,2–94,6 % (рис. 3).

Резистентність же штамів кишкової палички до фуразидину К (Фурамаг) у цих пацієнтів була в діапазоні 2,59–2,8 %, тобто була визначена як низька, що дозволяє рекомендувати препарат як засіб емпіричного вибору в монотерапії циститу та в складі комплексної терапії інфекції сечових шляхів і пієлонефриту для підсилення етіотропної бактерицидної дії.

За критеріями, прийнятими міжнародними співтовариствами (IDSA, EAU, AUA), антибіотики та

Таблиця 1. Результати оцінки чутливості виявлених штамів *E.coli* до деяких антибактеріальних препаратів

АБ-препарат	Високочутливі штами, % (абс.)	Помірно чутливі штами, % (абс.)	Резистентні штами, % (абс.)
Амоксицилін	30,1 (347)	10,2 (118)	59,7 (688)
Цефуроксим	57 (657)	9,4 (108)	33,6 (388)
Цефтазидим	64,8 (747)	5,2 (60)	30 (346)
Ципрофлоксацин	89 (1027)	3,9 (45)	7,1 (81)
Фуразидин К (Фурамаг)	94,1 (1084)	2,7 (32)	3,2 (37)

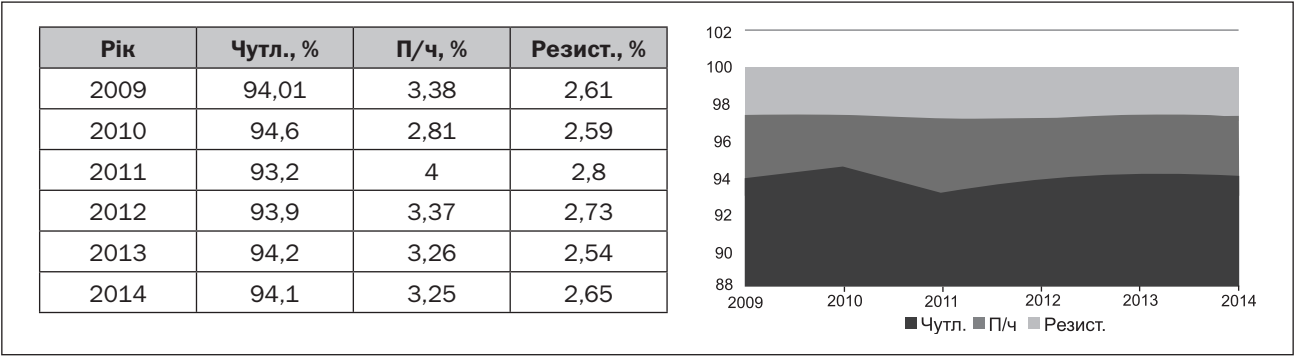


Рисунок 3. Динаміка чутливості кишкової палички до похідних нітрофурану (фуразидин К) у дітей з ІСС за останні 6 років (2009–2014 рр.)

антимікробні препарати, рівень резистентності уропатогенів до яких перевищив 10–20 %, не можуть розглядатися як засоби емпіричного вибору для терапії інфекцій сечовивідних шляхів.

З вищенаведеного ми розуміємо, що антибактеріальні препарати групи амоксициліну не можуть розглядатися як засоби емпіричного вибору для антибактеріальної терапії ІСС. А також має місце тенденція росту числа антибіотикорезистентних штамів до цефалоспоринів як 2-ї, так і 3-ї генерації.

До фторхінолонів зберігають високу чутливість більшість уропатогенів, але дитячий вік (до 18 років) є офіційним протипоказанням до застосування фторхінолонів. Це протипоказання засноване на результатах експериментальних досліджень, у яких хінолони (не тільки фторовані) викликали артропатію в молодих тварин. Припускають, що вона може бути пов'язана як з порушеннями відкладення колагену, так і зі змінами функції хондроцитів [9].

До самих фторхінолонів стійкість розвивається відносно повільно, бо для її виникнення необхідні множинні мутації в декількох генах [12]. Проте поширення використання цих препаратів, так само як і антибіотиків інших груп, асоціюється зі зростанням рівня резистентності до них.

Не бажаючи стимулювати використання фторхінолонів у педіатрії і разом з тим усвідомлюючи необхідність їх призначення в певних ситуаціях, Міжнародне товариство хіміотерапії розробило в 1993 р. рекомендації, згідно з якими фторхінолони можуть бути застосовані в окремих випадках, коли неефективні дозволені до застосування в педіатрії антибіотики. Такими ситуаціями можуть бути також випадки ІСС з ускладненим перебігом чи резистентності патогенних штамів до цефалоспоринів.

Отже, як за літературними даними, так і за напрацьованими нами у практиці результатами, використання нітрофуранових препаратів як засобів емпіричної терапії неускладненої ІСС та профілактичної терапії пієлонефритів на сьогодні є раціональним та максимально ефективним, оскільки забезпечує бактеріальну санацію більшості збудників.

Вони ефективні щодо грампозитивних і грамнегативних мікробів, у ряді випадків затримують ріст мікроорганізмів, стійких до антибіотиків і сульфамідів. Препарати цієї групи прямо діють на цитоплазматичну мембрану, а також порушують синтез рибосомних білків мікробів. Рідкісний розвиток резистентності до нітрофуранів мікробної флори, низька токсичність зробили їх незамінними для лікування інфекцій сечової системи в дітей.

В Україні представником сучасного покоління нітрофуранів є Фурамаг® (OlainFarm). Цей препарат був розроблений майже 20 років тому в Інституті органічного синтезу АН Латвії на основі калієвої солі фурагіну в поєднанні з магнію карбонатом основним у співвідношенні 1 : 1. У Латвії офіційно Фурамаг зареєстрований до використання у 1998 році, в Україні — у 2001 р.

Магнію карбонат основний, що входить до складу препарату, перешкоджає перетворенню в кислому середовищі шлунка фурагіну розчинного у фурагін погано розчинний. Оптимізована таким чином лікарська форма набула властивостей більш повного всмоктування препарату в тонкій кишці й підвищення біодоступності Фурамагу в 3 рази порівняно із фурагіном. Це дозволяє отримувати лікувальний ефект, використовуючи менші дози, і в результаті різко скоротити число побічних ефектів. Фурамаг виводиться нирками, у сечі створюються високі концентрації діючої речовини, що перевищують бактеріостатичні концентрації більше ніж в 50 разів. У крові та тканинах концентрація препарату порівняно невелика, що пов'язано зі швидким виділенням. Максимальна концентрація в крові зберігається від 3 до 8 годин, у сечі виявляється за 3–4 години. На сьогодні показано, що Фурамаг діє бактерицидно, а також має антиоксидантний ефект, стимулює імунітет, активуючи систему комплементу й фагоцитарну активність лейкоцитів, не діє на сапрофітну флору в шлунково-кишковому тракті і не викликає дисбіозу [13, 14]. На відміну від фурагіну Фурамаг випускається в капсулах, що дозволяє усунути гіркий смак препарату, уникнути забарвлення порожнини рота.

Висновки

1. За результатами нашого дослідження, у більшості випадків ІСС серед дітей Києва та області зберігається висока чутливість штамів *E.coli* до фуразидину К (Фурамаг) — 94,1 % та до ципрофлоксацину — 89 % випадків.

2. Частота стійкості провідного уропатогену (*E.coli*) залишається на невисокому рівні до фуразидину К (Фурамаг) — 3,2 % та ципрофлоксацину — 7,1 %. Оскільки фторхінолони можуть бути застосовані в дітей лише в окремих випадках, коли неефективні дозволені до застосування в педіатрії інші антибіотики чи протимікробні засоби, Фурамаг залишається оптимальною рекомендацією для емпіричної терапії неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів у дітей.

3. Ми також рекомендуємо призначення Фурамагу в складі етіотропної комбінованої антибактеріальної терапії пієлонефритів з ускладненим чи тяжким перебігом для забезпечення вірогідного бактерицидного ефекту та розширення спектра дії.

4. Високий профіль безпеки та хороша переносимість препарату Фурамаг дозволяють використовувати його для курсів протирецидивної терапії, у тому числі тривалих, за необхідності, а також у дітей.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: Багдасарова Інгрета Вартанівна, д.м.н., професор, керівник відділу дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Маменко Марина Євгенівна, д.м.н., проф. каф. педіатрії НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Список літератури

1. Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литте-ра, 2010. — 400 с.
2. Дехнич А.В. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС» // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 2.
3. Иванов Д.Д. Эволюция знаний в антибиотикотерапии ин-фекций мочевой системы // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 7. — С. 13.
4. Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. Лечение за-болеваний почек у детей. — СПб., 1994. — С. 186-192.
5. Мултых И.Г., Молодова Е.А. Возбудители клинически значимых бактериурий // Клин. лаб. диагн. — 1994. — № 5. — С. 44-45.
6. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты. — СПб.: СПбМАПО; Медиа пресс, 1996. — 240 с.
7. Яцык П.К., Сенцова Т.Б., Габиблы Р.Т. Микробиологиче-ские особенности инфекционного процесса у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Урол. и нефрол. — 1988. — № 4. — С. 17-20.

8. Серова Г.А. Инфекция мочевой системы (обзор литера-туры) / Г.А. Серова, С.С. Паунова // Нефрология и диализ. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 86-91.
9. Хоулт Дж. Определитель бактерий Берджи: В 2 т. / Дж. Хоулт, Нью Криг, П. Смит [и др.]. — М.: Мир, 1997. — 800 с.
10. Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции ор-ганов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраст / О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, С.В. Думова // Эффективная фар-макотерапия. Педиатрия. — 2013. — № 4. — С. 38-45.
11. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am. J. Med. — 2002. — 113 (Suppl. 1A). — 5S-13S.
12. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J. Urol. — 2002. — 168 (4 Pt 2). — 1720-2.
13. Wagenlehner F., Naber K.G. Antibiotics and resistance of uropathogens // EAU Update Series. — 2004. — 2. — 125-35.
14. История создания препарата Furamags® / О. Акифьев, АО «Olainfarm».
15. Aidarex Pharmaceuticals LLC. Last revised: 18 January 2014.

Отримано 04.04.16

Отримано у виправленому вигляді: 08.04.16

Прийнято до друку 10.04.16 ■

Будник Т.В., Мордовец Е.М.

Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии
НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Отделение детской нефрологии ДГБ № 1, г. Киев,
Украина

Budnik T.V., Mordovets Ye.M.

Department of Nephrology and Renal Replacement
Therapy of the National Medical Academy of Postgraduate
Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
Pediatric Nephrology Department of Children's City Hospital
№ 1, Kyiv, Ukraine

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПОРТРЕТА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ г. КИЕВА И КИЕВСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме. В статье приведены результаты ретроспективного анализа видового состава микробных возбудителей инфек-ции мочевой системы по результатам посева мочи в активную стадию заболевания и их чувствительности к антибактериаль-ным препаратам различных классов у детей (преимуществен-но с пиелонефритом), которые находились на нефрологиче-ской койке Киевской ДГБ № 1 за период 2009–2014 гг. Пока-заны неизменно высокая чувствительность (94,1 %) и низкая резистентность (3,2 %) штаммов кишечной палочки к совре-менному производному нитрофурана — фуразидину К (Фу-рамаг) по сравнению с другими классами антибактериальных средств. Полученные результаты совпадают с международны-ми литературными данными и позволяют рекомендовать этот препарат в качестве средства эмпирического выбора в лече-нии неосложненной инфекции мочевой системы у детей.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, кишечная палочка, антибиотикорезистентность, дети.

THE RESULTS OF THE STUDY OF MICROBIOLOGIC PATTERN OF THE URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN FROM KYIV AND KYIV REGION

Summary. The article presents the results of a retrospective analysis of the species composition of microbial pathogens of the urinary tract infection according to the results of urine culture and their sensitivity to antibiotics of different classes in children with the active stage of the disease (mainly with pyelonephritis), who were treated in the nephrology unit of Kyiv Children's City Hospital № 1 in 2009–2014. A consistently high sensitivity (94.1 %) and low resistance (3.2 %) of *Escherichia coli* strains to a modern derivative of nitrofurantoin — furazidin K (Furamag) has been shown compared with other classes of antibacterial agents. The findings correspond with the international literature data and allow us to recommend this drug for empiric therapy of uncomplicated infections of the urinary system in children.

Key words: urinary tract infection, *Escherichia coli*, antibacterial resistance, children.