

УДК 616.6-022+616.62-008.22-009-053.2

БЕЛАН Ю.Б.<sup>1</sup>, МОРОЗОВА Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра детских инфекционных болезней, г. Омск, Россия

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, г. Омск, Россия

## ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**Резюме. Актуальность.** Среди всех заболеваний мочевой системы доминируют микробно-воспалительные поражения, распространенность которых составляет 29 на 1000 человек детского населения. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря приводит к хронизации и рецидивированию инфекций мочевой системы. **Цель исследования.** Изучение этиологического спектра у детей с инфекцией мочевой системы в сочетании с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. **Материалы и методы.** Проведено обследование 434 детей в возрасте от 4 до 15 лет, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в городе Омске с 2008 по 2014 год. Осуществлен бактериологический посев мочи на микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам с использованием *Urin System Plus* (Liofilchem, Италия). Параллельно исследовалась моча на наличие *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus I–II*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* с помощью метода полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Обработка данных проводилась с использованием пакета программ *Statistica 10.0*. **Результаты.** Установлено, что у детей с инфекциями мочевой системы и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в микробном пейзаже мочи доминируют представители семейства *Staphylococcus* в отличие от спектра уропатогенов у пациентов с инфекцией мочевой системы без функциональной обструкции, для которых характерно преобладание *Escherichia coli*. Высокая частота обнаружения цитомегаловирусов в моче свидетельствует о значительном снижении иммунитета у детей с инфекциями мочевой системы и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. **Заключение.** Показанные отличия в микробном пейзаже мочи при инфекции мочевой системы в сочетании с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и без функциональной обструкции необходимо учитывать при подборе адекватной терапии пациентам разных групп, включая иммунокорректирующие подходы.

**Ключевые слова:** инфекция мочевой системы, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Среди всех заболеваний мочевой системы доминируют микробно-воспалительные поражения, распространенность которых составляет 29 на 1000 человек детского населения [2, 7]. Инфекции мочевой системы (ИМС) у детей принимают рецидивирующий характер, чаще всего на фоне нарушения уродинамики нижних мочевых путей [4, 6]. Распространенность нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП) в детской популяции составляет, по данным разных авторов, от 8 до 15 % [1, 10]. НДМП в ряде случаев сопровождается тяжелыми нарушениями уродинамики по функционально-обструктивному типу, приводя наряду с другими факторами к формированию цистита, пиелонефрита, пузырно-мочеточникового рефлюкса [5]. Большие экономические потери в связи с утратой трудоспособности в молодом возрасте, инвалидизация детского и взрослого населения, значительная стоимость лечения больных на всех этапах развития патологического процесса определяют социальную значимость болезней этой группы.

Основными возбудителями внебольничных инфекций мочевой системы в России являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (81 %), главным образом *Escherichia coli*, которая обнаруживалась при проведении исследования по изучению резистентности основных уропатогенов в 53 % случаев (с колебаниями от 41 до 83 % в различных центрах). Высокая частота обнаружения *E.coli* при инфекциях мочевой системы обусловлена тем, что данный возбудитель обладает наибольшим набором факторов вирулентности, облегчающим проникновение и фиксацию ми-

Адреса для переписки с авторами:

Белан Юрий Борисович

E-mail: byb0407@mail.ru

Морозова Татьяна Аркадьевна

E-mail: morozovapdb@mail.ru

© Белан Ю.Б., Морозова Т.А., 2016

© «Актуальная инфектология», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

кроорганизма в мочевых путях [3]. При остром течении микробно-воспалительного процесса *E.coli* в моче обнаруживается чаще, чем при хроническом [8, 9, 11]. Остаются многочисленные вопросы и о роли вирусов при хронических формах инфекции мочевой системы.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение этиологического спектра у детей с инфекцией мочевой системы в сочетании с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе нефрологического отделения БУЗОО ГДКБ № 3, поликлиники № 1 и БУЗОО ДГП № 2 им. В.Е. Скворцова г. Омска с 2008 по 2014 г. В него включали детей в возрасте от 4 до 15 лет с инфекцией мочевой системы и/или НДМП. Критериями исключения были: наличие сопутствующих острых и хронических заболеваний, проведение в течение предшествующих 12 месяцев антибактериального и оперативного лечения органов мочевой системы. НДМП у пациентов подтверждена при помощи комплексного уродинамического обследования — цистоманометрии, профилометрии, урофлоуметрии. Инфекции мочевой системы (пиелонефрит, цистит) диагностировали на основании общего анализа крови, мочи, биохимических анализов крови и мочи, количественных анализов мочи, посева мочи на бактериурию, ультразвуковых и рентгеноконтрастных методов, цистоскопии.

Бактериологический посев мочи на микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам проведен у детей с лейкоцитурией 10 и более с использованием Urin System Plus (Liofilchem, Италия). Диагностически значимой при ИМС считалась бактериурия  $\geq 10^5$  КОЕ [2]. Параллельно исследовалась моча на наличие *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus I–II*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Анализ распределения значений количественных показателей выполнен по Колмогорову — Смирнову. Сравнение категориальных переменных осуществлялось методом Пирсона  $\chi^2$ . Для выявления различий между несколькими независимыми группами на первом этапе применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса, а при статистически значимых результатах в дальнейшем использовался двухвыборочный критерий Манна — Уитни. Оценка зависимости между двумя переменными проводилась с применением коэффициента корреляции Спирмена.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, в наличии письменные информированные согласия родителей пациентов на участие в исследовании.

## Результаты

В исследование было включено 434 ребенка: с НДМП без инфекций мочевой системы (I группа) — 42 пациента, с НДМП в сочетании с инфекцией

мочевой системы (II группа) — 257 человек (пиелонефриты у 68,3 %, циститы у 31,7 %), с инфекцией мочевой системы без НДМП (III группа) — 135 человек (пиелонефриты у 72,1 %, циститы у 27,9 %). Распределение по полу следующее: мальчиков — 83 (19,1 %), девочек — 351 (80,9 %), при этом по группам данные по половому составу отличались: так, в I группе доминировали мальчики (74 %), во II и III группах — девочки (91,5 и 79 % соответственно). Таким образом, у мальчиков нейрогенная дисфункция мочевого пузыря осложняется инфекционным процессом достоверно реже ( $p < 0,001$ ), чем у девочек.

## Результаты бактериологического исследования

Лейкоцитурия была определена у 392 (90,3 %) из 434 больных, включенных в исследование. Установлены достоверные различия в микробном пейзаже между II и III группами. Положительный результат посева мочи (бактериурия  $\geq 10^5$  КОЕ) во II группе отмечался у 73 пациентов, в III — у 92. Результаты микробиологического исследования у детей II и III групп представлены на рис. 1 и 2. Причем достоверных различий в частоте высеваемой флоры у пациентов с пиелонефритами и циститами не установлено.

Таким образом, микробный пейзаж мочи при сочетании НДМП с инфекцией мочевой системы характеризуется высевом штаммов *Staphylococcus* у 22 (30,1 %) пациентов, *E.coli* — у 18 (24,7 %). При инфекциях мо-

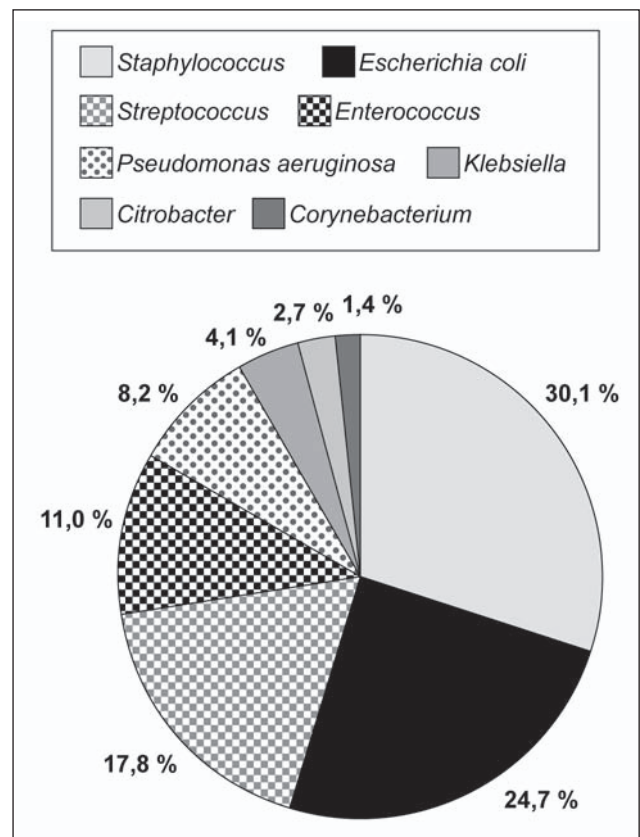


Рисунок 1. Спектр уропатогенов у пациентов II группы

чевой системы без нейрогенной дисфункции мочевого пузыря штаммы *Staphylococcus* были обнаружены у 10 (10,9 %) пациентов ( $p = 0,03$ ), *Escherichia coli* — у 62 (67,4 %) ( $p < 0,001$ ). При определении видового состава стафилококковой флоры выявлены *S.saprophyticus*, *S.aureus*, *S.epidermidis*.

В обеих группах было проведено определение чувствительности микрофлоры мочи к антибактериальным препаратам. Микроорганизмы оказались наиболее чувствительными к защищенным пенициллинам (II группа — 57 (78,3 %), III — 63 (68,5 %);  $p_{\chi^2} = 0,1112$ ), цефалоспорином II–III поколений (II группа — 53 (72,4 %), III — 73 (79,3 %);  $p_{\chi^2} = 0,3776$ ), в меньшей степени — нитрофуранам (II группа — 32 (44,1 %), III — 49 (53,2 %);  $p_{\chi^2} = 0,2040$ ), что позволяет считать защищенные пенициллины и цефалоспорины II–III поколений приоритетными в качестве стартовой терапии для лечения микробно-воспалительного процесса.

У 198 (56,5 %) пациентов II (112 девочек) и III (98 девочек) групп при наличии признаков вульвита и вульвовагинита (отек, гиперемия слизистой, подтвержденные при осмотре гинекологом) было произведено бактериологическое исследование вагинального секрета (рис. 3, 4). Установлено, что ведущее место в этиологической структуре вульвовагинитов в обеих группах принадлежит стафилококковой микрофлоре (чаще *S.saprophyticus* и *S.epidermidis*): во II группе — 40,0 %, в III — 51,0 % ( $p = 0,075$ ).

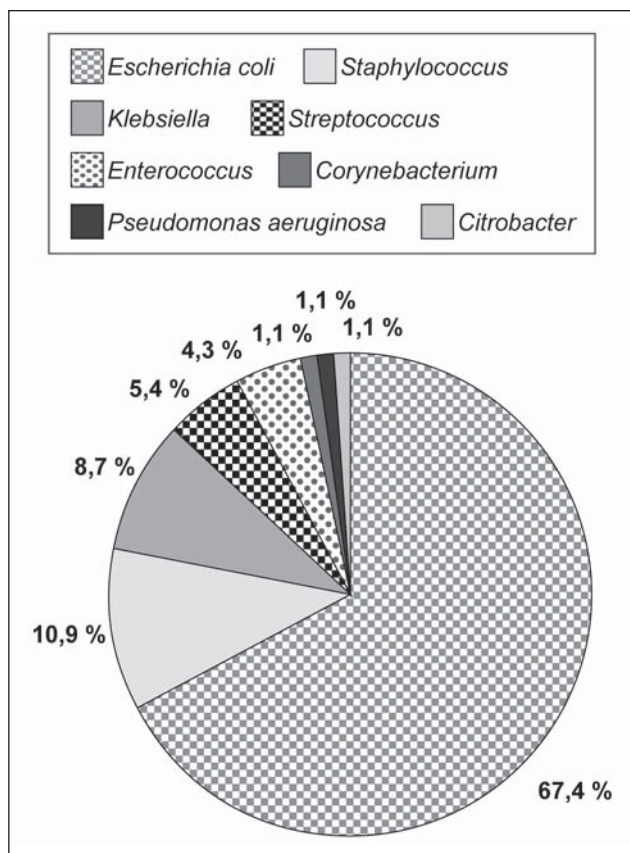


Рисунок 2. Спектр уропатогенов у пациентов III группы

### Результаты молекулярного и иммунологического исследований

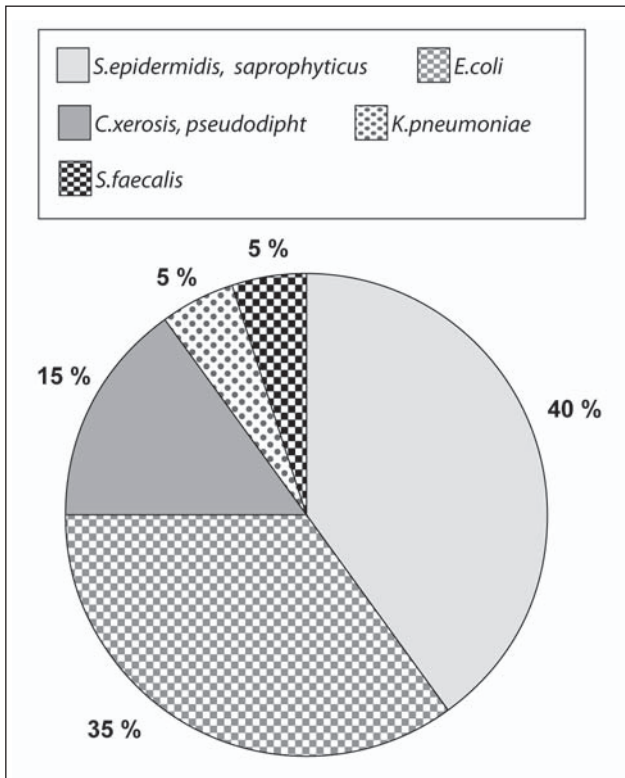
При исследовании мочи с помощью метода ПЦР на *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus I–II*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* положительные результаты были получены у 49,0 % из 249 обследованных, причем в I группе — всего у 6,3 %, тогда как во II — у 45,6 %, а в III — у 56,9 %. У 33,0 % детей были обнаружены ДНК цитомегаловируса, причем достоверно чаще при инфекции мочевой системы (табл. 1). Хламидии, микоплазмы и уреаплазмы определялись у 14,8 % обследованных детей, в 4,8 % случаев — в сочетании с бактериальной флорой и в 10,0 % — в виде моноинфицирования.

При сопоставлении топики поражения и ПЦР-положительности результатов у детей с инфекциями мочевой системы установлено, что при инфекции нижних мочевыводящих путей цитомегаловирусы обнаруживались достоверно чаще (57,5 % случаев), чем в случае инфекции верхних мочевыводящих путей — 27,7 % ( $p = 0,041$ ). Этиологически значимым фактором цитомегаловирусы считать нельзя, так как при исследовании мочи с помощью метода иммуноферментного анализа у этих детей ( $n = 46$ ) IgM были выявлены только у 3 пациентов, относящихся к III группе, и индекс avidности по IgG у всех детей превышал 50 %. Установлено достоверное повышение показателей IgM у лиц с инфекциями мочевой системы по сравнению с контрольной группой: II группа —  $3,3 \pm 0,3$  мг/л ( $p = 0,02$ ), III —  $4,2 \pm 0,4$  мг/л ( $p = 0,006$ ), IV (контрольная) —  $2,1 \pm 0,3$  мг/л.

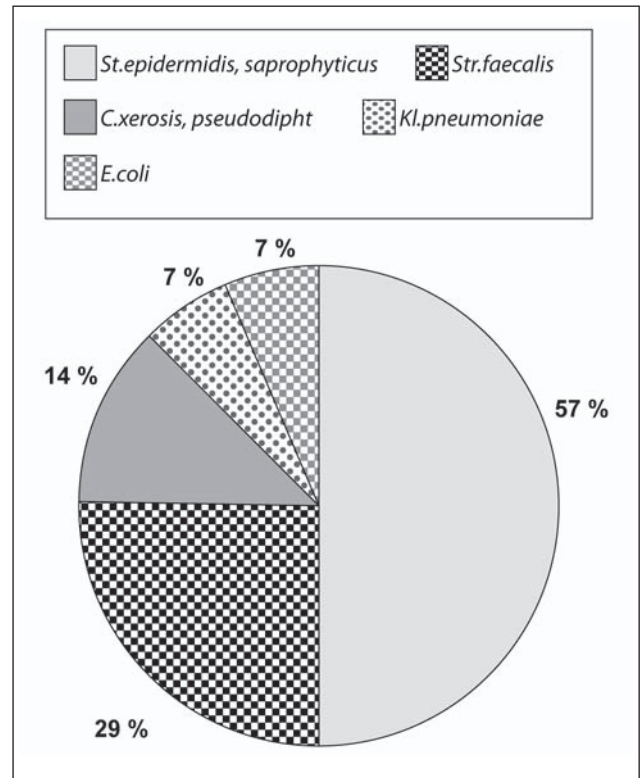
### Обсуждение

Различный микробный пейзаж можно объяснить частым применением антибактериальной терапии, инвазивных диагностических манипуляций и формированием устойчивых штаммов, изменением иммунологического статуса, неспецифических факторов защиты у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, о чем свидетельствуют и литературные данные [5, 7, 9], преобладанием восходящего пути распространения инфекции мочевой системы при функциональной обструкции с учетом доминирования *S.saprophyticus* в качестве возбудителя вульвовагинитов, а также высокой частотой обнаружения вирусно-бактериальных ассоциаций с цитомегаловирусом (в 81,2 % случаев при высеве стафилококка). Известно, что под влиянием вирусной агрессии в эпителии извитых канальцев возникают гиалиново-капельная дистрофия, распад цитоплазмы клеток, лизис ядер и нарушение структуры канальцев. В интерстиции отмечаются отек, инфильтрация и пролиферация гистиоцитов, очаговые кровоизлияния [3], что представляет основу для размножения *S.saprophyticus*, и так обладающего высокой степенью гидрофобности к факторам адгезии (гемагглютинин и поверхностно-ассоциированный протеин), способностью эффективно прикрепляться





**Рисунок 3. Микрофлора вагинального секрета девочек II группы**



**Рисунок 4. Микрофлора вагинального секрета девочек III группы**

к эпителию мочевого тракта, а также успешно противостоят клеточным эффекторам иммунитета макроорганизма за счет наличия капсулоподобной структуры с антифагоцитарными свойствами (Slime). *St.aureus* также обладает широким спектром факторов инвазивности (гиалуронидаза, фибринолизин) и цитотоксичности (гемолизины, лейкоцидин), это приводит к bacteriemia и повреждению ренальной паренхимы, что существенно в измененных условиях местного иммунного ответа.

### Заключение

Установлено, что у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в микробном пейзаже мочи доминируют представители семейства *Staphylococcus* в отличие от спектра уропатогенов у детей с инфекцией мочевого пузыря без функциональной обструкции,

для которых характерно преобладание *Escherichia coli*, что может иметь значение при выборе стартовой антибактериальной терапии. Высокая частота обнаружения цитомегаловирусов в моче свидетельствует о значительном снижении иммунитета у детей с инфекциями мочевого пузыря и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, что необходимо учитывать при подборе адекватной терапии пациентам разных групп, включая иммунокорригирующие подходы.

### Список литературы

1. Дисфункциональное мочеиспускание как маркер нейрогенных расстройств мочевого пузыря у детей / Т.Л. Божендаев, Н.Б. Гусева, Р.О. Игнатъев, С.С. Никитин // Педиатрия. — 2015. — Т. 94, № 3. — С. 158-162.
2. Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой. — 3-е изд. — М.: МИА, 2011. — 696 с.

**Таблица 1. Спектр патогенов, выявляемых с помощью метода полимеразной цепной реакции в моче детей исследуемых групп**

Возбудитель	I группа (n = 16)	II группа (n = 103)	III группа (n = 130)
<i>Herpes simplex virus I-II</i>	0	2 (2)	1 (1)
<i>Cytomegalovirus</i>	1 (6)	30 (29)*	51 (39)*
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	6 (6)	4 (3)
<i>Chlamydiae trachomatis</i>	0	3 (3)	2 (2)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0	6 (6)	16 (12)
Не обнаружен	15 (94)	56 (54)*	56 (43)*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность отличий показателей I-II и I-III групп.

3. *Детская нефрология: Практическое руководство* / Под ред. С.Н. Лойманна, Н.А. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 390 с.

4. *Междисциплинарный подход к ведению детей с obstructивными уропатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек* / Г.А. Маковецкая, С.С. Терехин, З.Б. Данилова и др. // *Клиническая нефрология*. — 2011. — № 4. — С. 55-59.

5. Эрман М.В. *Нефрология детского возраста* / М.В. Эрман. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 683 с.

6. *Management in children of mild postnatal renal dilatation but without vesicoureteral reflux* / N.G. Anderson, J. Fischer, D. Leighton [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2010. — Vol. 25, № 3. — P. 477-483. doi: 10.1007/s00467-009-1348-x.

7. Bhat R.G. *Pediatric urinary tract infections* / R.G. Bhat, T.A. Katy, F.C. Place // *Emerg. Med. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 29, № 3. — P. 637-653. doi: 10.1016/j.emc.2011.04.004. PMID21782079.

8. *Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis* / B. Dai, Y. Liu, J. Jia, C. Mei // *Arc. Dis. Child.* — 2010. — Vol. 95, № 7. — P. 499-508. doi: 10.1136/adc.2009.173112. PMID20457696.

9. *Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease* / J. Salo, R. Ikäheimo, T. Tapiainen, M. Uhari // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 128, № 5. — P. 840-847. doi: 10.1542/peds.2010-3520. PMID21987701.

10. Tryggve N. *Nocturnal enuresis — theoretical background and practical guidelines* / N. Tryggve // *Pediatr. Nephrol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1207-1214.

11. *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options* / A.L. Flores-Mireles, J.N. Walker, M. Caparon, S.J. Hultgren // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2015. — Vol. 13, № 5. — P. 269-284. PMID 25853778.

Получено 16.04.16 ■

Белан Ю.Б.<sup>1</sup>, Морозова Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДБОУ ВПО «Омский державний медичний університет» МОЗ РФ, кафедра дитячих інфекційних хвороб, м. Омськ, Росія

<sup>2</sup>ДБОУ ВПО «Омский державний медичний університет» МОЗ РФ, кафедра пропедевтики дитячих хвороб та поліклінічної педіатрії, м. Омськ, Росія

## ІНФЕКЦІЯ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В ДІТЕЙ ІЗ НЕЙРОГЕННОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ СЕЧОВОГО МІХУРА

**Резюме. Актуальність.** Серед усіх захворювань сечової системи домінують мікробно-запальні ураження, поширеність яких становить 29 на 1000 осіб дитячого населення. Нейрогенна дисфункція сечового міхура призводить до хронізації і рецидивування інфекцій сечової системи. **Мета дослідження.** Вивчення етіологічного спектру в дітей з інфекцією сечової системи у поєднанні із нейрогенною дисфункцією сечового міхура. **Матеріали і методи.** Проведено обстеження 434 дітей віком від 4 до 15 років, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в місті Омську з 2008 по 2014 рік. Здійснено бактеріологічний посів сечі на мікрофлору з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів з використанням Urin System Plus (Liofilchem, Італія). Паралельно досліджувалася сеча на наявність *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus I–II*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу. Обробка даних проводилася з використан-

ням пакету програм Statistica 10.0. **Результати.** Встановлено, що в дітей з інфекціями сечової системи і нейрогенною дисфункцією сечового міхура в мікробному пейзажі сечі домінують представники сімейства *Staphylococcus* на відміну від спектра уропатогенів у дітей з інфекцією сечової системи без функціональної обструкції, для яких характерне переважання *Escherichia coli*. Висока частота виявлення цитомегаловірусів у сечі свідчить про значне зниження імунітету в дітей з інфекціями сечової системи і нейрогенною дисфункцією сечового міхура. **Висновок.** Показані відмінності в мікробному пейзажі сечі при інфекції сечової системи в поєднанні із нейрогенною дисфункцією сечового міхура і без функціональної обструкції необхідно враховувати в підборі адекватної терапії пацієнтам різних груп, включаючи імунокоригуючі підходи.

**Ключові слова:** інфекція сечової системи, нейрогенна дисфункція сечового міхура.

Bielan Yu.B.<sup>1</sup>, Morozova T.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Pediatric Infectious Diseases, Omsk, Russia

<sup>2</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Omsk, Russia

## URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN WITH NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION

**Summary. Introduction.** Among all the diseases of the urinary system, microbial-inflammatory lesions dominate, their prevalence is 29 per 1,000 of child population. Neurogenic bladder dysfunction leads to the chronicity and recurrence of urinary tract infections. **Objective.** To study the etiologic spectrum in children with urinary tract infection associated with neurogenic bladder dysfunction. **Materials and methods.** The study involved 434 children aged 4 to 15 years, who were hospitalized and out-patient treatment in Omsk from 2008 to 2014. Bacteriological urine culture on the microflora with determining the sensitivity to antibiotics was performed using Urin System Plus (Liofilchem, Italy). At the same time, the urine was examined for the presence of *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus I–II*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction and enzyme immunoassay. Data processing

was performed using Statistica 10.0 software package. **Results.** It was found that in the urine microbial landscape of children with urinary tract infection and neurogenic bladder dysfunction, *Staphylococcus* family dominated, unlike the spectrum of uropathogens in patients with urinary tract infection without functional obstruction, which is characterized by the predominance of *Escherichia coli*. The detection rate of cytomegalovirus in the urine indicates a significant decrease in the immunity of children with urinary tract infection and neurogenic bladder dysfunction. **Conclusion.** The shown differences in microbial landscape of the urine in urinary tract infection associated with neurogenic bladder dysfunction and without functional obstruction must be considered in the selection of an adequate therapy for patients of different groups, including immunocorrective approaches.

**Key words:** urinary tract infection, neurogenic bladder dysfunction.