

Водяник А.А., Гречуха Є.О., Понятовський В.А., Гнилокурченко Г.В.,
Мітюряєва-Корнійко І.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резистентність до протимікробних препаратів серед клінічних ізолятів, виділених при інфекції сечових шляхів у дітей

For cite: *Pochki*. 2018;7(1):26-34. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122217

Резюме. Актуальність. Інфекція сечових шляхів (ІСШ) — одна з основних причин госпіталізації дітей до стаціонару. Однією з основних причин неефективного лікування ІСШ у дітей є антибіотикорезистентність збудників ІСШ. **Метою** дослідження було визначення стану поширеності антибіотикорезистентності серед збудників інфекції сечових шляхів. **Матеріали та методи.** Дослідження антибіотикорезистентності проводилося на 61 клінічному ізоляті, що були виділені зі зразків сечі дітей, які були госпіталізовані з приводу захворювання на різні форми ІСШ. Визначення чутливості до 23 антимікробних препаратів здійснювалося за допомогою методу антимікробних дисків з подальшим визначенням зон затримок росту. **Результати.** Найбільшу ефективність щодо збудників інфекції сечових шляхів мали представники групи аміноглікозидів (амікацин — до 91,9 % клінічних ізолятів, гентаміцин — до 82 %). Цефалоспорины III покоління мали різний рівень антибіотикорезистентності, що коливалася у межах від 11,8 % (цефтизоксим) до 42,5 % (цефподоксим). Зберігається високий рівень чутливості до синтетичних протимікробних препаратів: чутливість до фурагіну становила 89,8 %, до фосфоміцину — 86,5 %. **Висновки.** Рівень антибіотикорезистентності щодо збудників ІСШ значно варіює у різних антибактеріальних препаратів, а також залежно від форми ІСШ, тому проведення дослідження антибіотикорезистентності є важливим етапом в лікуванні хворих на ІСШ.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів; антибіотикорезистентність

Вступ

Інфекція сечових шляхів (ІСШ) є однією з основних причин госпіталізації дітей до стаціонару [1]. Дані про поширеність цієї патології змушують медичних працівників бути уважними ще й через широку різноманітність неспецифічних симптомів, притаманних для різних варіантів клінічного перебігу, що може спостерігатись в даних пацієнтів, — від асимптоматичного і легкого до бактеріємії та септичного шоку [2]. Важливим є той факт, що завдяки своєчасній діагностиці та лікуванню ІСШ можна запобігти виникненню небажаних наслідків, на зразок наявності рубців у нирковій паренхімі (спостерігається у 15–60 % дітей після перенесеного захворювання [3, 4]), гіпертензії та хронічної ниркової недостатності [5].

Останніми роками спільнота лікарів, які в своїй повсякденній практиці мають справу з застосуванням антибіотиків у лікуванні ІСШ у дітей, дедалі частіше повідомляє про випадки зниження чутливості збудників і висловлює свою стурбованість через нераціональне застосування антибіотиків [6], використання їх з профілактичною метою у дітей, які не мають на те відповідних показань [7]. Лікування ж хворих частіше за все починається з емпіричного застосування антибіотиків і лише згодом, після отримання результатів бактеріальних посівів, отримання чистої культури збудника (за статистикою — у 70–90 % випадків етіологічним чинником ІСШ є бактерії родини *Enterobacteriaceae* [8, 9]) та її чутливості до протимікробних засобів змінюється на специфічну терапію [10, 11].

Рівні мінімальної інгібуючої концентрації препаратів першої та другої лінії лікування ІСШ критично піднімаються [12]. Результати останніх досліджень демонструють, що загальноприйняті стандартні та специфічні тести визначення протимікробної чутливості [13–15] є недосконалими [16]. Вони не можуть враховувати різні типи резистентності збудника, зокрема фенотипову резистентність [17, 18], визначення якої суттєво змінює картину мінімальної концентрації антибіотика для зупинки росту та гибелі бактерій.

Метою нашої роботи було обрано дослідження стану антибіотикорезистентності серед збудників інфекції сечових шляхів.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 89 пацієнтів, які проходили лікування у дитячих клінічних лікарнях № 6 і 7 міста Києва у період з вересня 2016 до січня 2017 року з приводу інфекції сечових шляхів.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження був вік хворих від 1 року до 16 років; клінічно, лабораторно та інструментально підтверджені діагнози «інфекція нижніх сечових шляхів» (ІНСШ), «гострий пієлонефрит» (ГП), «рецидив хронічного пієлонефриту» (РХП).

Кожному пацієнту проводилося бактеріологічне дослідження зразків сечі, отриманих до початку антибіотикотерапії, з розгорнутою антибіотикограмою. Бактеріологічне дослідження зразків сечі з антибіотикограмою проводилося на базі лабораторії мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМН України».

Ідентифікація бактерій після посіву проводилася згідно з визначником Берджі, антибіотикограма — шляхом посіву бактерій на середовище Мюллера — Хінтона з подальшим визначенням чутливості до антибіотиків методом антимікробних дисків (виробник HiMedia, Індія). До дослідження були включені зразки сечі, де кількість колонієутворюючих одиниць бактерій була на рівні 10^3 та вище. Результати чутливості визначалися відповідно до протоколів Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI). Було перевірено чутливість до 38 протимікробних препаратів, до статті були включені 23 протимікробних препарати, що застосовуються для лікування інфекцій сечових шляхів у дітей.

Статистична обробка даних проводилася з використанням 12-ї версії програми SPSS.

Результати

У дослідження були включені діти віком від 1 року до 16 років. У педіатричних пацієнтів віком до 12 років ураження сечового міхура, уретри не перебігає ізольовано, також відсутні скарги, що дозволяють точно встановити топіку ураження, тому у дослідженні пацієнти з симптомами уретрити та циститу розглядалися у групі «інфекція нижніх сечових шляхів». У дослідження було включено 48 пацієнтів з діагнозом ІНСШ, за результатами бактеріологічного

дослідження 24 зразки сечі (50 %) були негативними, виділені 24 клінічні ізоляти бактерій. З діагнозом «гострий пієлонефрит» було включено 20 пацієнтів, в одного (5 %) пацієнта бактеріологічне дослідження сечі було негативне. З діагнозом «рецидив хронічного пієлонефриту» був включений 21 пацієнт, у 3 (14,2 %) спостерігали негативний результат бакпосіву. Таким чином, чутливість до антибіотиків було визначено у 61 клінічного ізолята бактерій, виділених з сечі дітей з різними формами інфекції сечових шляхів.

Серед виділених клінічних ізолятів 25 штамів (41 %) були представлені грампозитивними мікроорганізмами (*S.epidermidis*, *E.faecalis*, *S.aureus*) та 36 штамів грамнегативних бактерій (*E.coli*, *P.mirabilis*, *M.morganii*).

У групі «інфекції нижніх сечових шляхів» було виділено 11 (46 %) штамів *E.coli*, 6 штамів (25 %) — *S.epidermidis*, інші штами — 7 (29 %), серед них *E.faecalis*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*.

Згідно з рекомендаціями Європейської спілки мікробіології та інфекційних захворювань, протимікробний препарат треба обмежено застосовувати при емпіричному лікуванні ІСШ при рівні резистентності понад 10 % та не рекомендується застосовувати препарат для лікування при рівні резистентності в популяції вище 20 % [19].

Відповідно до результатів антибіотикограми найбільшу чутливість щодо збудників ІНСШ мали цефепім, цефотаксим, цефтизоксим (табл. 1). Серед синтетичних протимікробних, що широко використовуються у педіатричній практиці для лікування інфекцій сечових шляхів, найбільшу ефективність мав нітроксолін. Високий рівень чутливості мали фурамаг і фурагін, а найвищий рівень резистентності з представників цієї групи у бісептолу. Звертає увагу порівняно низька чутливість до антибіотиків групи амінопеніцилінів та широкоживаних цефалоспоринов III покоління (цефіксим).

У групі пацієнтів з гострим пієлонефритом спектр виділених патогенів був: *E.coli* — 8 клінічних ізолятів (42 %), *S.epidermidis* — 7 (37 %), інші — 4 (21 %), серед них *E.faecalis*, *M.morganii*. Серед протимікробних препаратів, що продемонстрували найвищу активність щодо збудників гострого пієлонефриту, слід відзначити високу чутливість до групи аміноглікозидів (табл. 2) порівняно з іншими групами антибіотиків. Із синтетичних протимікробних високий рівень чутливості спостерігався до фурагіну. Викликає занепокоєння надзвичайно низький рівень чутливості до цефтріаксону серед бактерій — збудників гострого пієлонефриту у дітей, хоча чутливість до цефалоспоринов III покоління загалом коливається на рівні 70–80 %.

Лікування рецидиву хронічного пієлонефриту потребує ретельного підбору антимікробних препаратів внаслідок того, що пацієнти з даною патологією вже отримували антибактеріальну терапію і входять у групу підвищеного ризику щодо розвитку стійкості до антибіотиків. Серед виділених патогенів

Таблиця 1. Чутливість до протимікробних препаратів клінічних ізолятів бактерій, виділених у дітей з інфекцією нижніх сечових шляхів

| Антибіотик | Чутливі | | Помірно стійкі | | Стійкі | | Усього |
|---------------|---------|-------|----------------|------|--------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Цефепім | 10,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 10,0 |
| Цефотаксим | 10,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 10,0 |
| Цефтизоксим | 10,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 10,0 |
| Нітроксолін | 19,0 | 95,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 5,0 | 20,0 |
| Фурамаг | 22,0 | 91,7 | 1,0 | 4,2 | 1,0 | 4,2 | 24,0 |
| Амікацин | 9,0 | 90,0 | 1,0 | 10,0 | 0,0 | 0,0 | 10,0 |
| Фурагін | 21,0 | 87,5 | 1,0 | 4,2 | 2,0 | 8,3 | 24,0 |
| Меропенем | 21,0 | 87,5 | 0,0 | 0,0 | 3,0 | 12,5 | 24,0 |
| Імпіненем | 21,0 | 87,5 | 1,0 | 4,2 | 2,0 | 8,3 | 24,0 |
| Гентаміцин | 21,0 | 87,5 | 1,0 | 4,2 | 2,0 | 8,3 | 24,0 |
| Цефуроксим | 20,0 | 83,3 | 1,0 | 4,2 | 3,0 | 12,5 | 24,0 |
| Цефтазидим | 9,0 | 81,8 | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 18,2 | 11,0 |
| Фосфоміцин | 8,0 | 80,0 | 1,0 | 10,0 | 1,0 | 10,0 | 10,0 |
| Сульбактомакс | 8,0 | 80,0 | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 20,0 | 10,0 |
| Цефтріаксон | 19,0 | 79,2 | 4,0 | 16,7 | 1,0 | 4,2 | 24,0 |
| Цефоперазон | 19,0 | 79,2 | 4,0 | 16,7 | 1,0 | 4,2 | 24,0 |
| Бісептол | 19,0 | 79,2 | 1,0 | 4,2 | 4,0 | 16,7 | 24,0 |
| Ампіцилін | 16,0 | 76,2 | 1,0 | 4,8 | 4,0 | 19,0 | 21,0 |
| Амоксиклав | 16,0 | 66,7 | 5,0 | 20,8 | 3,0 | 12,5 | 24,0 |
| Ампіокс | 14,0 | 60,9 | 4,0 | 17,4 | 5,0 | 21,7 | 23,0 |
| Цефіксим | 11,0 | 45,8 | 0,0 | 0,0 | 13,0 | 54,2 | 24,0 |
| Цефподоксим | 9,0 | 37,5 | 2,0 | 8,3 | 13,0 | 54,2 | 24,0 |
| Азитроміцин | 9,0 | 37,5 | 2,0 | 8,3 | 13,0 | 54,2 | 24,0 |

Таблиця 2. Чутливість до протимікробних препаратів клінічних ізолятів бактерій, виділених у дітей з гострим пієлонефритом

| Антибіотик | Чутливі | | Помірно стійкі | | Стійкі | | Усього |
|-------------|---------|-------|----------------|------|--------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Фурагін | 19 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 19 |
| Цефоперазон | 17 | 89,5 | 1 | 5,3 | 1 | 5,3 | 19 |
| Амікацин | 11 | 84,6 | 0 | 0,0 | 2 | 15,4 | 13 |
| Фосфоміцин | 11 | 84,6 | 0 | 0,0 | 2 | 15,4 | 13 |
| Гентаміцин | 16 | 84,2 | 2 | 10,5 | 1 | 5,3 | 19 |
| Цефтизоксим | 9 | 81,8 | 1 | 9,1 | 1 | 9,1 | 11 |
| Фурамаг | 15 | 78,9 | 3 | 15,8 | 1 | 5,3 | 19 |
| Меропенем | 15 | 78,9 | 1 | 5,3 | 3 | 15,8 | 19 |
| Цефтазидим | 10 | 76,9 | 0 | 0,0 | 3 | 23,1 | 13 |
| Нітроксолін | 14 | 73,7 | 2 | 10,5 | 3 | 15,8 | 19 |
| Цефуроксим | 14 | 73,7 | 0 | 0,0 | 5 | 26,3 | 19 |
| Цефепім | 9 | 69,2 | 2 | 15,4 | 2 | 15,4 | 13 |
| Цефотаксим | 9 | 69,2 | 0 | 0,0 | 4 | 30,8 | 13 |

Закінчення табл. 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------|----|------|---|------|----|------|----|
| Бісептол | 12 | 66,7 | 1 | 5,6 | 5 | 27,8 | 18 |
| Іміпенем | 12 | 66,7 | 4 | 22,2 | 2 | 11,1 | 18 |
| Амоксиклав | 12 | 63,2 | 3 | 15,8 | 4 | 21,1 | 19 |
| Сульбактомакс | 7 | 58,3 | 3 | 25,0 | 2 | 16,7 | 12 |
| Азитроміцин | 10 | 55,6 | 3 | 16,7 | 5 | 27,8 | 18 |
| Цефподоксим | 10 | 52,6 | 2 | 10,5 | 7 | 36,8 | 19 |
| Ампіцилін | 7 | 43,8 | 3 | 18,8 | 6 | 37,5 | 16 |
| Цефтріаксон | 8 | 42,1 | 4 | 21,1 | 7 | 36,8 | 19 |
| Цефіксим | 7 | 36,8 | 1 | 5,3 | 11 | 57,9 | 19 |
| Ампіокс | 6 | 35,3 | 4 | 23,5 | 7 | 41,2 | 17 |

переважали *E.coli* — 13 ізолятів (72 %), інші клінічні ізоляти становили 28 %, серед них *E.faecalis*, *P.mirabilis*. Найбільшу ефективність до клінічних ізолятів, виділених при рецидиві хронічного пієлонефриту, *in vitro* серед антибіотиків продемонстрували амікацин, цефтазидим, меропенем, цефепім. Серед протимікробних високу ефективність мав фосфоміцин, а найнижчу — бісептол (табл. 3).

Отримані результати антибіотикочутливості свідчать про те, що в даний час чутливість до певних антимікробних препаратів, що використовуються у педіатричній практиці, становить менше 60 %, такий високий відсоток резистентності призводить до неприйнятної кількості випадків неважливого лікування ІСШ. Разом із тим існує група препаратів, що продовжують зберігати високий рівень антибактері-

Таблиця 3. Чутливість до протимікробних препаратів клінічних ізолятів бактерій, виділених у дітей з рецидивом хронічного пієлонефриту

| Антибіотик | Чутливі | | Помірно стійкі | | Стійкі | | Усього |
|---------------|---------|-------|----------------|------|--------|------|--------|
| | п | % | п | % | п | % | |
| Амікацин | 14 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 14 |
| Фосфоміцин | 13 | 92,9 | 0 | 0,0 | 1 | 7,1 | 14 |
| Цефтазидим | 13 | 92,9 | 0 | 0,0 | 1 | 7,1 | 14 |
| Меропенем | 16 | 88,9 | 0 | 0,0 | 2 | 11,1 | 18 |
| Цефепім | 12 | 85,7 | 1 | 7,1 | 1 | 7,1 | 14 |
| Цефотаксим | 12 | 85,7 | 0 | 0,0 | 2 | 14,3 | 14 |
| Цефтизоксим | 11 | 84,6 | 1 | 7,7 | 1 | 7,7 | 13 |
| Іміпенем | 14 | 82,4 | 1 | 5,9 | 2 | 11,8 | 17 |
| Фурагін | 13 | 81,3 | 1 | 6,3 | 2 | 12,5 | 16 |
| Ампіцилін | 12 | 80,0 | 0 | 0,0 | 3 | 20,0 | 15 |
| Сульбактомакс | 7 | 77,8 | 2 | 22,2 | 0 | 0,0 | 9 |
| Цефоперазон | 14 | 77,8 | 3 | 16,7 | 1 | 5,6 | 18 |
| Гентаміцин | 13 | 72,2 | 0 | 0,0 | 5 | 27,8 | 18 |
| Фурамаг | 13 | 72,2 | 3 | 16,7 | 2 | 11,1 | 18 |
| Нітроксолін | 12 | 70,6 | 0 | 0,0 | 5 | 29,4 | 17 |
| Цефуросим | 12 | 66,7 | 0 | 0,0 | 6 | 33,3 | 18 |
| Амоксиклав | 11 | 61,1 | 4 | 22,2 | 3 | 16,7 | 18 |
| Цефіксим | 11 | 61,1 | 1 | 5,6 | 6 | 33,3 | 18 |
| Цефтріаксон | 11 | 61,1 | 3 | 16,7 | 4 | 22,2 | 18 |
| Цефподоксим | 10 | 55,6 | 3 | 16,7 | 5 | 27,8 | 18 |
| Бісептол | 7 | 43,8 | 0 | 0,0 | 9 | 56,3 | 16 |
| Азитроміцин | 7 | 41,2 | 0 | 0,0 | 10 | 58,8 | 17 |
| Ампіокс | 5 | 31,3 | 5 | 31,3 | 6 | 37,5 | 16 |

альної активності, у таких умовах є критично важливим проведення антибіотикограми з подальшим коригуванням лікування з урахуванням показників антибіотикочутливості.

Згідно з дослідженнями спектра патогенів, що спричиняють інфекції сечових шляхів у дітей, найчастішим збудником є *E.coli*, яка виділяється у 50–80 % випадків. Відповідно до отриманих результатів проведеного дослідження *E.coli* превалювала у пацієнтів з усіма формами інфекцій сечових шляхів. Спостерігалася тенденція до зменшення чутливості у клінічних ізолятах *E.coli* збудників гострого і хронічного пієлонефриту порівняно з чутливістю патогенів, виділених при інфекції нижніх сечових шляхів (табл. 4).

Серед грампозитивних збудників інфекцій сечових шляхів нами найчастіше виділялися представники виду *S.epidermidis* (23 %), *E.faecalis* (13 %), інші грампозитивні збудники (6 %). Привертає увагу вірогідне зменшення чутливості грампозитивних мікроорганізмів до всіх антибіотиків цефалоспоринового ряду ($p < 0,05$) при збереженні чутливості до синтетичних протимікробних препаратів порівняно з грамнегативними збудниками ІСШ (табл. 5).

Ефективність досліджуваних синтетичних мікробних препаратів статистично вірогідно не відрізнялась між собою при різних формах ІСШ, єдиним винятком був бісептол, який статистично вірогідно мав нижчий рівень ефективності при гострому пієлонефриті та рецидиві хронічного пієлонефриту порівняно з іншими синтетичними протимікробними ($p < 0,05$) (табл. 6).

Одним із найпоширеніших класів антибіотиків, яким користуються для лікування ІСШ в Україні, є цефалоспорины III покоління. Результати нашого дослідження демонструють високу варіативність у результатах чутливості збудників ІСШ до цефалоспоринових (табл. 7). Так, дуже насторожує рівень резистентності до цефтріаксону збудників, виділених при гострому пієлонефриті та хронічному пієлонефриті, викликає занепокоєність чутливість до цефіксиму та цефподоксиму, зберігається висока чутливість до таких антибіотиків, як цефтизоксим, цефотаксим, цефтазидим.

Обговорення

Систематичне дослідження спектра чутливості до антибіотиків у межах країн або географічних регіонів є дуже важливим через зростання рівня анти-

Таблиця 4. Чутливість до протимікробних препаратів у клінічних ізолятах *E.coli* при різних формах ІСШ

| Антибіотик | ІНСШ | | ГП | | РХП | |
|---------------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|
| | Чутливі (%) | Усього | Чутливі (%) | Усього | Чутливі (%) | Усього |
| Амікацин | 100 | 6 | 100 | 5 | 100 | 11 |
| Цефтизоксим | 100 | 6 | 100 | 4 | 90 | 10 |
| Меропенем | 100 | 11 | 63 | 8 | 92 | 13 |
| Сульбактомакс | 100 | 5 | 50 | 4 | 100 | 6 |
| Цефотаксим | 100 | 6 | 80 | 5 | 91 | 11 |
| Цефепім | 100 | 6 | 80 | 5 | 91 | 11 |
| Бісептол | 91 | 11 | 71 | 7 | 50 | 10 |
| Гентаміцин | 91 | 11 | 75 | 8 | 77 | 13 |
| Імпіненем | 91 | 11 | 43 | 7 | 92 | 12 |
| Цефтріаксон | 91 | 11 | 38 | 8 | 69 | 13 |
| Цефуросксим | 91 | 11 | 88 | 8 | 69 | 13 |
| Нітроксолін | 89 | 9 | 63 | 8 | 67 | 12 |
| Цефтазидим | 86 | 7 | 100 | 5 | 100 | 11 |
| Фурагін | 82 | 11 | 100 | 8 | 75 | 12 |
| Фурамаг | 82 | 11 | 88 | 8 | 62 | 13 |
| Цефоперазон | 82 | 11 | 75 | 8 | 85 | 13 |
| Ампіцилін | 78 | 9 | 57 | 7 | 80 | 10 |
| Амоксиклав | 73 | 11 | 75 | 8 | 54 | 13 |
| Фосфоміцин | 67 | 6 | 60 | 5 | 100 | 11 |
| Ампіокс | 60 | 10 | 43 | 7 | 18 | 11 |
| Цефіксим | 55 | 11 | 25 | 8 | 69 | 13 |
| Цефподоксим | 55 | 11 | 50 | 8 | 62 | 13 |
| Азитроміцин | 36 | 11 | 57 | 7 | 58 | 12 |

біотикорезистентності до всіх класів антимікробних речовин, а також через значні відмінності у ступені резистентності у різних країнах, через особливості застосування того чи іншого протимікробного препарату.

В Україні відсутні системи моніторингу за поширенням антибіотикорезистентності, також Україна не звітує до глобальної системи моніторингу

антибіотикорезистентності CAESAR. Тому існує обмежена і фрагментована інформація щодо поширеності антибіотикорезистентності, що зменшує ефективність лікування ІСШ, призначеного емпірично.

У дослідженні, проведеному серед населення Північної Америки, рівень резистентності у клінічних ізолятах *E.coli*, виділених при ІСШ, становив до ампіциліну 37,7 %, сульфаметоксазолу/триме-

Таблиця 5. Чутливість до протимікробних препаратів грампозитивних клінічних ізолятів збудників інфекцій сечових шляхів

| Антибіотик | Чутливі | | Помірно стійкі | | Стійкі | | Усього |
|---------------|---------|------|----------------|------|--------|------|--------|
| | п | % | п | % | п | % | |
| Фурагін | 23 | 95,8 | 1 | 4,2 | 0 | 0,0 | 24 |
| Меропенем | 22 | 88,0 | 0 | 0,0 | 3 | 12,0 | 25 |
| Фурамаг | 22 | 88,0 | 3 | 12,0 | 0 | 0,0 | 25 |
| Нітроксолін | 20 | 87,0 | 1 | 4,3 | 2 | 8,7 | 23 |
| Цефоперазон | 21 | 84,0 | 3 | 12,0 | 1 | 4,0 | 25 |
| Гентаміцин | 20 | 80,0 | 1 | 4,0 | 4 | 16,0 | 25 |
| Іміпенем | 20 | 80,0 | 3 | 12,0 | 2 | 8,0 | 25 |
| Фосфоміцин | 11 | 78,6 | 0 | 0,0 | 3 | 21,4 | 14 |
| Цефуросим | 18 | 72,0 | 0 | 0,0 | 7 | 28,0 | 25 |
| Амікацин | 10 | 71,4 | 1 | 7,1 | 3 | 21,4 | 14 |
| Цефтизоксим | 9 | 69,2 | 1 | 7,7 | 3 | 23,1 | 13 |
| Цефепім | 9 | 64,3 | 1 | 7,1 | 4 | 28,6 | 14 |
| Цефотаксим | 9 | 64,3 | 0 | 0,0 | 5 | 35,7 | 14 |
| Цефтазидим | 9 | 64,3 | 0 | 0,0 | 5 | 35,7 | 14 |
| Амоксиклав | 16 | 64,0 | 3 | 12,0 | 6 | 24,0 | 25 |
| Ампіцилін | 14 | 60,9 | 0 | 0,0 | 9 | 39,1 | 23 |
| Бісептол | 15 | 60,0 | 0 | 0,0 | 10 | 40,0 | 25 |
| Ампіокс | 13 | 54,2 | 3 | 12,5 | 8 | 33,3 | 24 |
| Сульбактомакс | 8 | 53,3 | 3 | 20,0 | 4 | 26,7 | 15 |
| Цефтріаксон | 13 | 52,0 | 6 | 24,0 | 6 | 24,0 | 25 |
| Цефіксим | 11 | 44,0 | 1 | 4,0 | 13 | 52,0 | 25 |
| Цефподоксим | 11 | 44,0 | 0 | 0,0 | 14 | 56,0 | 25 |
| Азитроміцин | 10 | 40,0 | 3 | 12,0 | 12 | 48,0 | 25 |

Таблиця 6. Чутливість до синтетичних протимікробних препаратів у клінічних ізолятах при різних формах ІСШ

| Протимікробний препарат | ІНСШ | | ГП | | РХП | |
|-------------------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
| | Чутливість (%) | Усього | Чутливість (%) | Усього | Чутливість (%) | Усього |
| Нітроксолін | 95,0 | 20 | 73,6 | 19 | 70,6 | 17 |
| Фурамаг | 91,7 | 24 | 78,9 | 19 | 72,2 | 18 |
| Фурагін | 87,5 | 24 | 100 | 19 | 81,3 | 16 |
| Фосфоміцин | 80,0 | 10 | 84,6 | 13 | 92,9 | 14 |
| Бісептол | 79,2 | 24 | 66,7 | 18 | 43,8 | 16 |

Примітка: жирним шрифтом виділені препарати, рівень чутливості до яких дозволяє їх використання згідно з рекомендаціями ESCMID.

топриму — 21,3 % [20]. Згідно з отриманими нами результатами, рівень резистентності *E.coli* до ампіциліну, виділених у дітей з ІСШ, є нижчим на 10 %, а рівень резистентності до сульфаметоксазолу/триметоприму вищий на 17,5 % та становить 38,8 %. Дані результати можна пояснити широким застосуванням цього препарату протягом тривалого часу в Україні.

Резистентність до ампіциліну та сульфаметоксазолу/триметоприму значно варіює залежно від країни. Так, у дослідженні, проведеному у Туреччині, до якого були включені діти з ІСШ, рівень резистентності до ампіциліну становив 74,2 %, а до сульфаметоксазолу/триметоприму — 61,3 % [21]. У нашому дослідженні була порівняна чутливість до сульфаметоксазолу/триметоприму при різних формах ІСШ. Рівень резистентності при інфекції нижніх сечових шляхів становив 20,8 %; до порівняння резистентність штамів, виділених при рецидиві хронічного пієлонефриту, — 56,2 %. Таким чином, резистентність до антимікробних препаратів варіює відповідно до форми ІСШ, ці дані мають враховуватися при емпіричному призначенні антибіотиків.

Рівень резистентності до амікацину та цефтріаксону у популяції дітей з Туреччини становив 4,9 і 7,5 % відповідно [21]. Рівень резистентності до цефтріаксону у нашому дослідженні — 44,4 %, амікацину — 0 %. Дуже низький рівень чутливості до цефтріаксону потребує подальшого дослідження, але повсюдне використання цефтріаксону у дитячих стаціонарах для лікування широкого кола захворювань є важливим фактором росту резистентності до цього антибіотика у дитячій популяції.

У дослідженні J.I. Alos et al. зазначається 100% рівень чутливості до фосфоміцину у ізолятах *E.coli* [22]. У нашому дослідженні також були отримані високі показники ефективності фосфоміцину по відношенню до клінічних ізолятів *E.coli*, виділених при рецидиві хронічного пієлонефриту (рівень чутливості — 100 %). Чутливість до фосфоміцину у збудників ІСШ та ГП була значно нижчою — 67 і 60 % відповідно.

Чотирирічне спостереження за ступенем резистентності у збудників ІСШ продемонструвала невинне зростання резистентності до цефалоспоринов III покоління та фторхінолонів [23]. Результати нашого дослідження демонструють, що чутливість до деяких цефалоспоринов (цефіксим, цефподоксим) є нижчим за 50 %, що ставить під сумнів можливість емпіричного застосування даних протимікробних препаратів при лікуванні будь якої форми ІСШ.

Висновки

Чутливість до антибактеріальних препаратів значно відрізняється у різних видів бактерій, а також варіює залежно від форми інфекцій сечових шляхів у дітей. Враховуючи високий ступінь антибіотикорезистентності серед збудників ІСШ у дітей, бактеріологічне дослідження сечі з розгорнутою антибіотикограмою є важливим компонентом в призначенні найбільш ефективного режиму лікування і запобігання розвитку антибіотикорезистентності.

Існує необхідність у проведенні безперервного моніторингу стану чутливості бактерій до поширених у клінічній практиці антибіотиків і синтетичних протимікробних з метою попередження випадків неефективного лікування в результаті розвитку нечутливості до дії протимікробних препаратів.

Подяки. Колектив авторів висловлює вдячність завідувачу лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Інституту урології НАМН України професору Аді Вікторівні Руденко за проведення дослідження антибіотикочутливості клінічних ізолятів у рамках співробітництва між кафедрою педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Інституту урології НАМН України.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Рецензенти: к.б.н. Мельник О.О., к.м.н. Попович І.Л.

Таблиця 7. Чутливість до цефалоспоринов III покоління у клінічних ізолятах при різних формах ІСШ

| Антибіотик | ІСШ | | ГП | | РХП | |
|-------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
| | Чутливість (%) | Усього | Чутливість (%) | Усього | Чутливість (%) | Усього |
| Цефтизоксим | 100,0 | 10,0 | 81,8 | 11,0 | 84,6 | 13,0 |
| Цефотаксим | 100,0 | 10,0 | 69,2 | 13,0 | 85,7 | 14,0 |
| Цефтазидим | 81,8 | 11,0 | 76,9 | 13,0 | 92,9 | 14,0 |
| Цефоперазон | 79,2 | 24,0 | 89,5 | 19,0 | 77,8 | 18,0 |
| Цефтріаксон | 79,2 | 24,0 | 42,1 | 19,0 | 61,1 | 18,0 |
| Цефіксим | 45,8 | 24,0 | 36,8 | 19,0 | 61,1 | 18,0 |
| Цефподоксим | 37,5 | 24,0 | 52,6 | 19,0 | 55,6 | 18,0 |

Примітка: жирним шрифтом виділені препарати, рівень чутливості до яких дозволяє їх використання згідно з рекомендаціями ESCMID.

References

1. Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int*. 2016 Jun;58(6):467-71. doi: 10.1111/ped.12842.
2. Doern CD, Richardson SE. Diagnosis of Urinary Tract Infections in Children. *J Clin Microbiol*. 2016 Sep;54(9):2233-42. doi: 10.1128/JCM.00189-16.
3. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol*. 2009 Jan;181(1):290-7; discussion 297-8. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.039.
4. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010 Dec;126(6):1084-91. doi: 10.1542/peds.2010-0685.
5. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):239-50. doi: 10.1056/NEJMra1007755.
6. Kutasy B, Coyle D, Fossum M. Urinary Tract Infection in Children: Management in the Era of Antibiotic Resistance—A Pediatric Urologist's View. *Eur Urol Focus*. 2017 Apr;3(2-3):207-211. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.013.
7. Brandström P, Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol*. 2015 Mar;30(3):425-32. doi: 10.1007/s00467-014-2854-z.
8. Lohr J, Downs S, Schlager T. Genitourinary tract infections, urinary tract infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. 343-347pp.
9. Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. *Pediatr Rev*. 2010 Nov;31(11):451-63. doi: 10.1542/pir.31-11-451.
10. Shah G, Upadhyay J. Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatr Drugs*. 2005;7(6):339-46. PMID: 16356021.
11. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a 10-year surveillance study (2000–2009). *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 18;13:19. doi: 10.1186/1471-2334-13-19.
12. Wenzler E, Danziger LH. Urinary Tract Infections: Resistance Is Futile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Mar 25;60(4):2596-7. doi: 10.1128/AAC.00006-16.
13. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330.
14. CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fifth informational supplement*. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015. 240 p.
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST*. Version 5.0, 2015.
16. Stultz JS, Doern CD, Godbout E. Antibiotic Resistance in Pediatric Urinary Tract Infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2016 Dec;18(12):40. doi: 10.1007/s11908-016-0555-4.
17. Olicares J, Bernardini A, Garcia-Leon G, Corona F, Sanchez MB, Martínez JL. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Front Microbiol*. 2013 Apr 30;4:103. doi: 10.3389/fmicb.2013.00103.
18. Hughes D, Andersson DI. Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 May 1;41(3):374-391. doi: 10.1093/femsre/fux004.
19. Gupta KI, Hooton TM, Naber KG, et al. *International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*, *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
20. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Jun;27(6):468-75.
21. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Nov;28(5):413-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.009.
22. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Mar;11(3):199-203. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.01057.x.
23. Ironmonger D, Edeghere O, Bains A, Loy R, Woodford N, Hawkey PM. Surveillance of antibiotic susceptibility of urinary tract pathogens for a population of 5.6 million over 4 years. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1744-50. doi: 10.1093/jac/dkv043.

Отримано 19.12.2017,

отримано у виправленому вигляді 26.12.2017,

прийнята до друку 29.12.2017 ■

Водяник А.А., Гречуха Е.А., Понятовский В.А., Гнилоскуренко А.В., Митюряева-Корнийко И.А.,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резистентность к противомикробным препаратам среди клинических изолятов, выделенных при инфекциях мочевых путей у детей

Резюме. Актуальность. Инфекция мочевых путей (ИМП) — одна из основных причин госпитализации детей в стационар. Одной из основных причин неэффективного лечения ИМП у детей является антибиотикорезистентность возбудителей ИМП. **Целью** исследования было определение состояния распространенности анти-

биотикорезистентности среди возбудителей инфекции мочевых путей. **Материалы и методы.** Исследование антибиотикорезистентности проводилось на 61 клиническом изоляте, которые были выделены из образцов мочи детей, госпитализированных по поводу заболевания различными формами ИМП. Определение чувствительности к 23

антимикробным препаратам осуществлялось с помощью метода антимикробных дисков с последующим определением зон задержек роста. **Результаты.** Наибольшую эффективность по отношению к возбудителям инфекций мочевых путей имели представители группы аминогликозидов (амикацин — к 91,9 % клинических изолятов, гентамицин — к 82 %). Цефалоспорины III поколения имели разный уровень антибиотикорезистентности, что колебалось в пределах от 11,8 % (цефтизоксим) до 42,5 % (цефподоксим). Сохраняется высокий уровень чувствительности

к синтетическим противомикробным препаратам: чувствительность к фурагину составила 89,8 %, к фосфомицину — 86,5 %. **Выводы.** Уровень антибиотикорезистентности по отношению к возбудителям ИМП значительно варьирует у различных антибактериальных препаратов, а также в зависимости от формы ИМП, поэтому проведение исследования антибиотикорезистентности является важным этапом в лечении больных ИМП.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей; антибиотикорезистентность

A.A. Vodianyuk, Y.O. Grechukha, V.A. Ponyatovskiy, A.V. Gnioskurenko, I.O. Mitiuriaeva-Kornijko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resistance of bacteria isolated in urinary tract infections to antimicrobial drugs in children

Abstract. Background. Urinary tract infection (UTI) is one of the main causes of hospitalization of children. One of the main causes of ineffective treatment of UTI in children is the antibiotic resistance of UTI pathogens. The purpose of the study was to determine the prevalence of antibiotic resistance among pathogens of urinary tract infection. **Materials and methods.** An antibiotic resistance study was conducted on 61 clinical isolates that were isolated from urine specimens of children hospitalized with various forms of UTI. The sensitivity to 23 antimicrobial drugs was studied using the method of antimicrobial discs, followed by the definition of inhibition zones. **Results.** The group of aminoglycosides was most effective against the

pathogens of urinary tract infections (amikacin was effective to 91.9 % of clinical isolates, gentamicin — 82 %). Cephalosporins of III generation had different levels of antibiotic resistance, ranging from 11.8 % (ceftizoxime) to 42.5 % in cefpodoxime. A high level of sensitivity to synthetic antimicrobials was detected: sensitivity to furagin was 89.8 %, phosphomycin 86.5 %. **Conclusions.** The level of antibiotic resistance to UTI pathogens varies greatly in various antibacterial drugs, as well as depending on the form of UTI, therefore the study of antibiotic resistance is an important step in the treatment of patients with UTI.

Keywords: urinary tract infection; antibiotic resistance