

УДК: 616.6-002-036.1-085.281-053.2-055

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ВІКУ ТА СТАТІ ДИТИНИ

В.В.БезрукВищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний
університет»
(м.Чернівці, Україна)**Резюме.**

Мета. Встановити взаємозв'язки чутливості до антибіотиків серед основної групи збудників інфекцій сечової системи – штамів бактерій родини Enterobacteriaceae (за винятком протей) з віком та статтю пацієнтів серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріали і методи. У продовж 2009 - 2013 рр. проведено бактеріологічне дослідження 2432 зразків сечі дітей-пацієнтів лікувальних закладів м. Чернівці та області з метою верифікації діагнозу «інфекція сечової системи» (ИСС). Виділено 446 штамів бактерій родини Enterobacteriaceae (за винятком протей) в етіологічно значущих кількостях. Вивчена чутливість виділених штамів до антибіотиків.

Результати. Встановлена залежність антибіотикочутливості основної групи збудників ИСС – ентеробактерій (за винятком протей) від віку пацієнтів при хронічних формах інфекційного процесу і відсутність такої залежності серед штамів, виділених при гострих формах.

Висновок. Зниження чутливості до антибіотиків відбувається в певній послідовності: серед дітей до 3 років спостерігається зниження чутливості виділених збудників до пеніцилінів, у віці 4-6 років зафіксовано початок зниження чутливості до фторхінолонів, а у віковій групі 7-14 років – до цефалоспоринів.

Ключові слова: інфекція сечової системи; ентеробактерії; антибіотикочутливість.

Вступ

Інфекції сечової системи (ИСС) - мікробнозалежне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження [2]. Популяційні дослідження свідчать про неухильне зростання ИСС у дитячому віці; провідним етіологічним агентом ИСС є представники родини Enterobacteriaceae [4].

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Серед основних напрямків боротьби з антибіотикорезистентністю є моніторинг резистентності збудників (у межах країни, регіону, лікувального закладу і навіть відділення) [3].

Мета і завдання дослідження

Встановлення зв'язків чутливості до антибіотиків серед основної групи збудників інфекцій

сечової системи – родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) з віком та статтю пацієнтів серед дитячого населення Чернівецької області.

Матеріал і методи

У продовж 2009-2013 рр. проведено бактеріологічне дослідження 2432 зразків сечі дітей - пацієнтів лікувальних закладів м. Чернівці та Чернівецької області з метою верифікації діагнозу ИСС; виділено 446 штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) (табл. 1), частота виділення коливалася 63,6% - 76,6% від загального числа випадків виділення етіологічно значимої мікрофлори. Серед збудників родини Enterobacteriaceae переважну більшість склали штами E.coli, поодинокі випадки виділення з сечі обстежених дітей – K.pneumoniae, S.freundii.

Таблиця 1**Віковий та гендерний розподіл виділення штамів родини Enterobacteriaceae (за винятком протей) серед обстежених**

Вікова група дітей	Загальна кількість виділених штамів	Стать дитини	
		чоловіча стать	жіноча стать
до 3 років	191	63	128
4 - 6 років	105	21	84
7 - 14 років	113	16	97
15 - 18 років	37	4	33
Всього	446	104	342

Антибіотикочутливість штамів бактерій визначали диско-дифузійним методом згідно МВ 9.9.5-143-207 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [1].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за загальноприйнятими у медицині методами. Статистичний аналіз проводили у програмах SPSS for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989-1997) та STATISTICA for Windows 5.1 (© StatSoft

Inc., 1984-1996). Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m). Для оцінки достовірності різниці отриманих середніх значень використаний спосіб кутової трансформації (φ – перетворення Фішера). Обчисленням за цим методом t-критерієм, враховуючи кількість ступенів свободи для кожного випадку: $k = (n1 + n2) - 2$,

визначалось значення Р (імовірність похибки). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$ [5]. Для груп, число «n» яких було 10 і менше статистична обробка і аналіз не проводився, так як в таких випадках отримані похибки середніх значень надто великі, що виключає можливість статистично підтвердити виявлені закономірності.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених дівчат (2011-2013 рр.) представ-

ники родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) виділялися у переважній більшості за наявності хронічного перебігу ІСС (обстежені багаторазово) (табл. 2), виняток становила лише вікова група дівчат 7 – 14 років, в якій серед обстежених багаторазово достовірно нижчий відсоток виділення ентеробактерій у порівнянні з обстеженими, що мали гострий перебіг ІСС – обстежені одноразово ($p < 0,05$). Дані досліджень за 2009-2010 рр. не дали можливості згрупувати їх за ознакою частоти обстежень пацієнтів.

Таблиця 2

Частота виділення штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) серед дівчат, як етіологічний чинник інфекції сечової системи

Вікова група дітей	Абсолютні значення, n	% випадків виділення родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей)			
		діти з хронічними інфекціями сечової системи		діти з гострими інфекціями сечової системи	
		n	%	n	%
до 3 років	76	40	52,6 ± 5,73	36	47,4 ± 5,73
4 - 6 років	63	30	47,6 ± 6,29	33	52,4 ± 6,29
7 - 14 років	56	22	39,3 ± 6,53	34	60,7 ± 6,53*
15 - 18 років	10	5	50,0 ± 15,81	5	50,0 ± 15,81

Примітка: * - $p < 0,05$

При порівнянні антибіотикочутливості ентеробактерій, які виділені у дівчат із гострими та хронічними ІСС виявлено, що «зі збільшенням віку дитини зростає різниця у антибіотикочутливості» між цими групами. Серед штамів роди-

ни Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені у пацієнок із хронічними ІСС у віковій групі до 3 років, констатується зниження чутливості до антибіотиків пеніцилінового ряду (рис. 1).

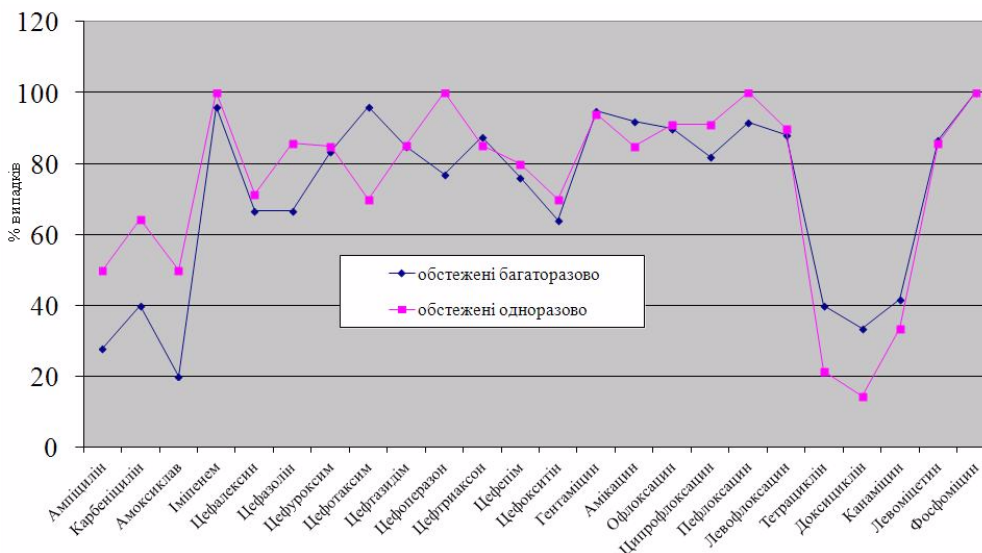


Рис.1. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат віком до 3 років

У віковій групі пацієнок 4 - 6 років із хронічними ІСС реєструється зниження відсотку штамів чутливих до препаратів фторхінолонового ряду (рис. 2).

Для трьох з них різниця статистично вірогідна: офлоксацину ($k = 61$, t -критерій = 3,04, $p < 0,01$); ципрофлоксацину ($k = 61$, t -критерій = 3,07, $p < 0,01$); пефлоксацину ($k = 29$, t -критерій = 3,65, $p < 0,01$).

Поясненням наявності зниження антибіотикочутливості до антибіотиків фторхінолонового ряду може бути тільки одне – самолікування (антибактеріальна терапія, насамперед на догоспітальному (амбулаторному) етапі), оскільки їх призначення у дитячій нефрології регламентується [2]. Проаналізувавши адміністративно-територіальне проживання дітей, у яких виявлено

антибактеріальну резистентність до фторхінолонів, нами не виявлено достовірної різниці між

дітьми, що проживають у сільській місцевості та міськими жителями (табл. 3).

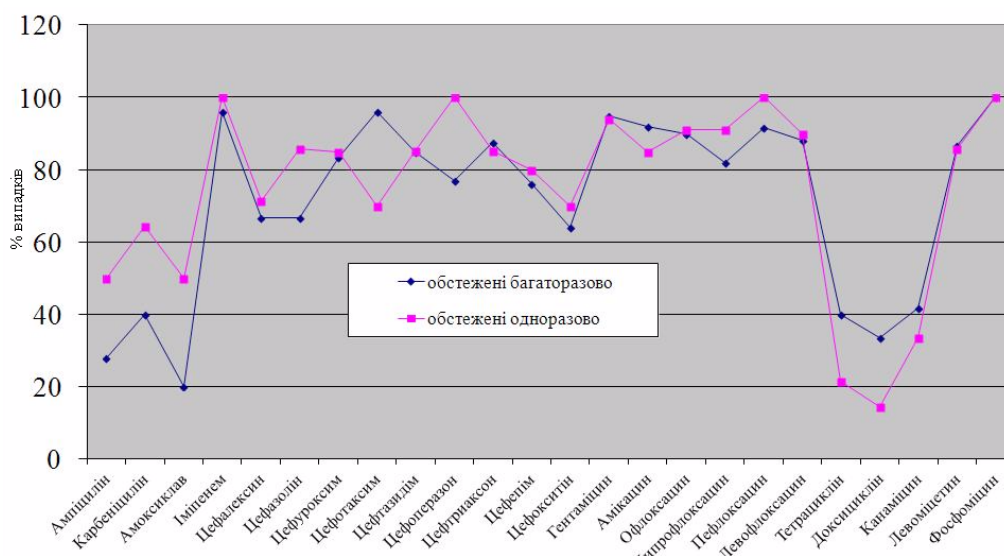


Рис.2. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат віком 4 - 6 років

Таблиця 3

Чутливість до офлоксацину серед штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені у обстежених дітей 4 - 6 років обох статей

Ступінь чутливості	Сільські жителі		Міські жителі		t*	P
	Абс., n	%	Абс., n	%		
Чутливі до офлоксацину	35	85,4	25	78,1	0,5	> 0,05
Помірно-резистентні до офлоксацину	3	7,3	0	0	1,04	> 0,05
Резистентні до офлоксацину	3	7,3	7	21,9	1,43	> 0,05

Примітка: * t-критерій, обрахований способом ϕ – перетворення Фішера

Виявлена тенденція у дітей з хронічними ІСС посилюється у віковій групі дівчат 7 - 14 років – до антибіотиків пеніцилінового та фторхінолонового рядів приєднуються зниження чутливості

до цефалоспоринів (рис. 3): статистично вірогідно для цефокситину ($k = 24$, t-критерій = 3,52, $p < 0,01$); офлоксацину ($k = 52$, t-критерій = 2,13, $p < 0,05$).

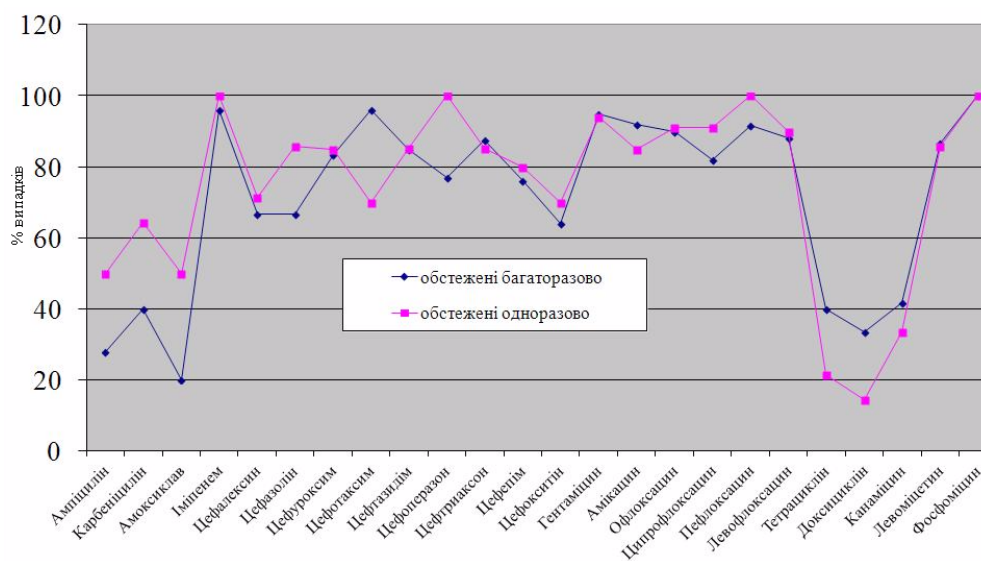


Рис.3. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат віком 7 - 14 років

Хронічний перебіг ІСС та антибактеріальна терапія (не виключено, що не раціональна, не контрольована та необгрунтована, як приклад – самолікування) у дітей призводять до зменшення чутли-

вості збудників зі зростанням віку обстежених; винятком є лише антибіотик – імipенем, до якого чутливі 100 % штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) (рис. 4).

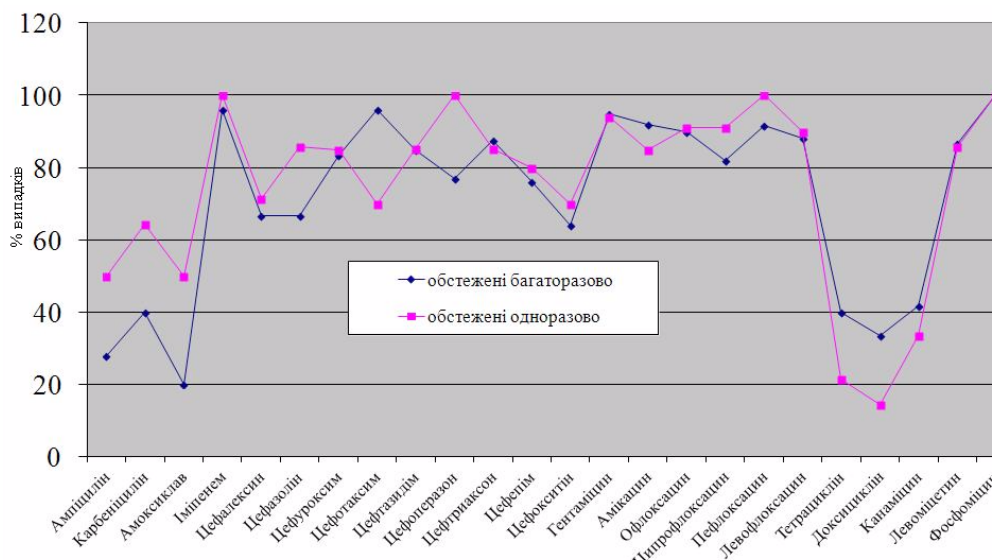


Рис.4. Динаміка антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у дівчат з віком

При порівнянні антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені від пацієнток різних вікових груп із гострими ІСС, чітких залежностей антибіотикочутливості від віку не виявлено.

Аналіз антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які ви-

ділені у хлопчиків віком до 3 років із гострими та хронічними ІСС, не виявив статистично достовірних відмінностей у антибіотикочутливості між штамми ентеробактерій. Спостерігається тенденція зниження чутливості ентеробактерій до пеніцилінів, які виділені у хлопчиків із хронічними ІСС (у даному випадку різниця статистично не вірогідна) (рис. 5).

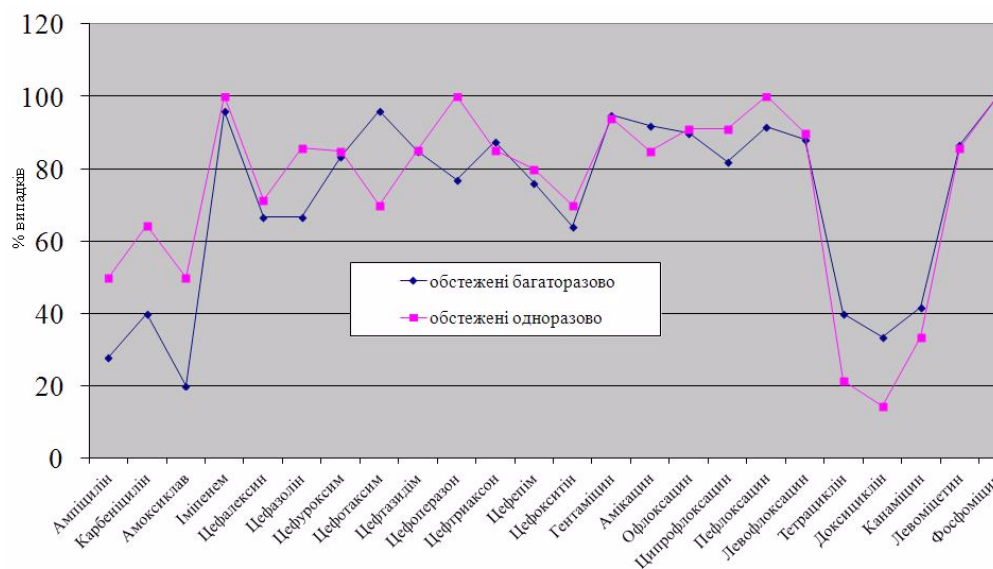


Рис.5. Антибіотикочутливість штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які були виділені у хлопчиків віком до 3 років

Серед хлопчиків у віковій групі 4 - 6 років спостерігається зниження відсотку штамів, які чутливі до цефуросиму та цефотаксиму, у порівнянні з іншими віковими групами, проте різниця статистично не вірогідна. Провести більш детальний аналіз антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які виділені у хлопчиків

із гострим та хронічним перебігом ІСС, було не можливо через малу кількість штамів виділених у окремих вікових групах (табл. 4).

Отримані дані дають підстави вважати, що у випадку, коли етіологічним чинником ІСС є штам родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), то збудником є аутоштам – представник

мікрофлори організму хворого - «хазяїна». Якщо захворювання набуває хронічного перебігу, то у такого аутоштаму починають селекціонуватись фактори, які обумовлюють його антибіотикорезистентність. На нашу думку, головним чинни-

ком зниження чутливості до антибактеріальних препаратів є не раціональна (не контрольована та не обґрунтована, як приклад – самолікування) антибактеріальна терапія, насамперед на до госпітальному (амбулаторному) етапі.

Таблиця 4

Частота виділення штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) серед хлопчиків, як етіологічний чинник інфекції сечової системи

Вікова група дітей	Абсолютні значення, n	% випадків виділення родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей)			
		діти з хронічними інфекціями сечової системи		діти з гострими інфекціями сечової системи	
		n	%	n	%
до 3 років	35	22	62,9 ± 8,17	13	37,1 ± 8,17
4 - 6 років	10	3	30,0 ± 14,49	7	70,0 ± 14,49
7 - 14 років	7	2	28,6 ± 17,07	5	71,4 ± 17,07
15 - 18 років	1	1	100,0 ± 99,38	0	0,0 ± 99,38

На прикладі штамів ентеробактерій можна стверджувати, що у хворих із хронічними формами перебігу ІСС аутоштам-збудник «супроводжує» пацієнта впродовж тривалого часу (можливо і все життя) і нераціональна антибактеріальна терапія пришвидшує його «еволюційну» антибіотикорезистентність. У обстежених пацієнтів жіночої статі виявлено «віковий еволюційний ланцюг» у антибіотикорезистентності аутоштамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей): у віці 0 - 3 роки – зменшується чутливість до пеніцилінів → 4 - 6 років – зниження чутливості до фторхінолонів → 7 - 14 років – збільшення відсотку резистентності до цефалоспоринів.

Перспективи подальших досліджень

Виявлений серед дівчат Чернівецької області «віковий еволюційний ланцюг» зниження антибіотикочутливості штамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) констатує «вибіркове зниження» чутливості до фторхінолонів, проте необхідні подальші дослідження в цьому напрямі.

Висновки

1. У дитячого населення Чернівецької області домінуючим етіологічним чинником інфекцій сечової системи є аутоштами представників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей), які чутливі (у порядку зменшення) до іміпенему, фосфоміцину, фторхінолонів, амікацину, цефалоспоринів 2–4-го покоління.

2. Антибіотикочутливість збудників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) при гострих інфекціях сечової системи не залежить від віку пацієнта на момент захворювання.

3. В обстежених дітей жіночої статі із хронічними інфекціями сечової системи виявлено «віковий ланцюг» у набутті антибіотикорезистентності аутоштамів родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей): у віці 0 - 3 роки – зменшується чутливість до пеніцилінів → 4 - 6 років – зниження чутливості до фторхінолонів → 7 - 14 років – збільшення відсотку резистентності штамів збудника до антибіотиків цефалоспоринового ряду.

4. Виявлені вікові та гендерні особливості антибіотикочутливості збудників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протей) серед дітей у залежності від перебігу інфекцій сечової системи необхідно враховувати фахівцям (педіатрам, лікарям загальної практики – сімейної медицини, нефрологам) щодо вибору емпіричної етіотропної терапії даної патології.

Література

1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Офіційне вид. – К.: МОЗ України, 2007. – 79 с.
2. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uazakon.com/documents/date_3e/pg_gnwfsc.htm. (15.06.15). – Назва з екрану.
3. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С. // Український хіміотерапевтичний журнал.-2010.-Т.23, №1-2.-С.4-10.
4. Guidelines on urological infections / [S. Tekgul, H. Riedmiller, H.S. Dogan et al.] // European Society for Paediatric Urology / European Association of Urology. – 2012. – 109 p.
5. Rosner B. Fundamentals of biostatistics / B. Rosner. – [6-th ed.]. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682 p.

**ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВОЗРАСТА
И ПОЛА РЕБЕНКА**

V.V. Bezruk

Высшее государственное учебное
заведение Украины
«Буковинский государственный
медицинский университет»
(г.Черновцы, Украина)

Резюме.

Цель. Установить взаимосвязи чувствительности к антибиотикам среди основной группы возбудителей инфекций мочевой системы – энтеробактерий (за исключением протей) с возрастом и полом пациентов среди детского населения Черновицкой области.

Пациенты и методы. На протяжении 2009 - 2013 гг. проведено бактериологическое исследование 2432 образцов мочи детей-пациентов лечебных учреждений г. Черновцы и области с целью верификации диагноза «инфекция мочевой системы» (ИМС). Выделено 446 штаммов бактерий семейства Eterobacteriaceae (за исключением протей) в этиологически значимых количествах. Изучена чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам.

Результаты. Установлена зависимость антибиотикочувствительности основной группы возбудителей ИМС – энтеробактерий (исключая протей) от возраста пациентов при хронических формах инфекционного процесса и отсутствие такой зависимости среди штаммов, выделенных при острых формах.

Выводы. Снижение чувствительности к антибиотикам происходит в определенной последовательности: среди детей до 3 лет наблюдается снижение чувствительности выделенных возбудителей к пенициллинам, в возрасте 4-6 лет зафиксировано начало снижения чувствительности к фторхинолонам, а в возрастной группе 7-14 лет – цефалоспорином.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы; энтеробактерии; антибиотикочувствительность.

**THE RATIONAL CHOICE OF
ANTIBACTERIAL THERAPY OF URINARY
TRACT INFECTION IN CHILDREN
DEPENDING
ON THE DISEASE, AGE AND SEX OF THE
CHILD**

V.V. Bezruk

Higher State Educational Establishment
of Ukraine
“Bukovinian State
Medical University”
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Objective. To establish the relationship of sensitivity to antibiotics among the core group of pathogens of urinary system infections of Enterobacteriaceae (except Proteus) with age and gender of patients among children of Chernivtsi region.

Patients and methods. During 2009 – 2013 bacteriological examination of 2432 urine samples received from children, patients of medical institutions in Chernivtsi and the region, was conducted for the purpose to verify the diagnosis of «urinary tract infection» (UTI). 446 strains of bacteria of the family Eterobacteriaceae (except Proteus) were identified in etiologically significant quantities. The sensitivity of the isolated strains to antibiotics was studied.

Results. The dependence of antibiotic sensitivity of the major group of UTI pathogens – enterobacteria (except Proteus) on the age of patients in case of chronic forms of the infection process, and the absence of such dependence among the strains isolated in acute forms.

Conclusion. Decreased sensitivity to antibiotics occurs in a certain sequence: among children under 3 years there is a decrease in their susceptibility to penicillins, at the age of 4-6 years the beginning of reduces sensitivity to fluoroquinolones is found, and in the age group of 7-14 years – to cephalosporins.

Key words: urinary tract infection; enterobacteria; sensitivity to antibiotics.