

**Проблемы в лечении детей с
инфекцией мочевых путей в
сопоставлении с анализом спектра и
чувствительности микроорганизмов
к антибактериальным ЛС**



**УО «Белорусский
государственный
медицинский университет»
Е.Н. Скепьян,
к.м.н., доцент**

Минск, 2021

Цели и материалы исследования

- **Цель:** изучить спектр и чувствительность к противомикробным лекарственным средствам (далее ЛС) возбудителей, вызывающих инфекции мочевых путей (ИМВП) у детей, обратавшихся за лечением амбулаторно.
- **Материал и методы исследования:** были проанализированы результаты обследования на бактериурию 202 детей с ИМВП, обратавшихся за амбулаторной помощью в третью городскую детскую клиническую поликлинику г. Минска в период с 01.01.2016г. по 31.12. 2019г.
- Бактериологическое исследование мочи проводили в городской санитарно-эпидемиологической станции, центре эпидемиологии и микробиологии.



- **Инфекция мочевыводящих путей (ИМП)** – синдром, включающий в себя клинически манифестные (острые) инфекции верхних и нижних мочевых путей, мужских половых органов и бессимптомную бактериурию.
- **Пиелонефрит** – неспецифическое инфекционное заболевание с преимущественным поражением интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы.
- **Цистит** – воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря.
- **Уретрит** – воспаление мочеиспускательного канала.
- **Бессимптомная бактериурия (ББУ)** – обнаружение бактерий в моче $\geq 10^5$ КОЕ в 1 мл (у женщин), $\geq 10^3$ КОЕ/мл (у мужчин) или БУ при микроскопии без клинико-лабораторных признаков заболевания мочевой системы.

- Распространенность ИМВП в детском возрасте составляет около 18 случаев на 1000 детского населения.
- Частота развития ИМВП зависит от возраста и пола, при этом чаще страдают дети первого года жизни.
- У детей грудного и раннего возраста ИМВП – самая частая тяжелая бактериальная инфекция, она наблюдается у 10-15% госпитализируемых лихорадящих больных этого возраста.
- До 3-х месячного возраста ИМВП чаще встречается у 7 мальчиков, в более старшем возрасте – у девочек..
- Заболеваемость **пиелонефритом** в детском возрасте составляет 7,3-27,5 случаев на 1 000. Ежегодно в России регистрируется до 1,3 млн новых случаев о. пиелонефрита.

- Распространенность **пиелонефрита** – 1% населения, от 6 до 30% населения по данным аутопсий.

Девочки в возрасте от 2 до 15 лет – болеют в 6 раз чаще мальчиков, почти такое же соотношение между мужчинами и женщинами в молодом и среднем возрастах

- Треть взрослого населения России переносят один эпизод **острого цистита** в течение жизни.

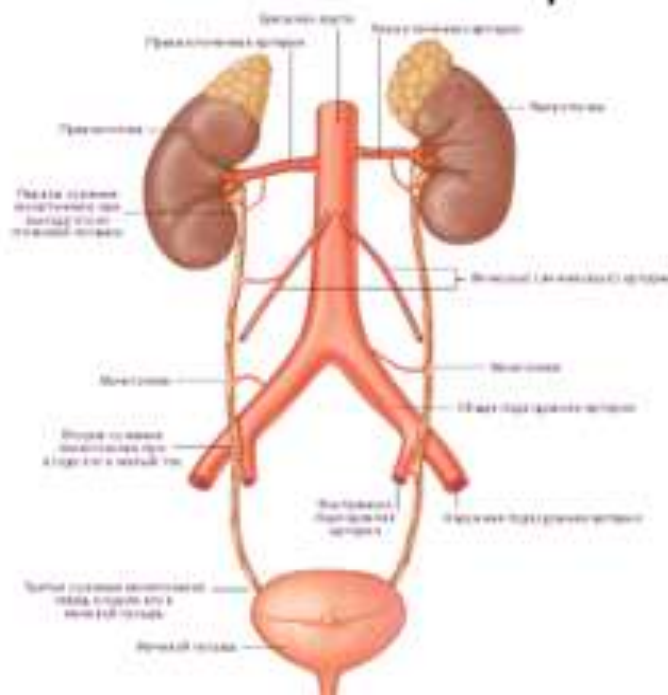
25-35% женщин в возрасте 20-40 лет в течение одного года имеют один эпизод цистита (0,5-0,7 эпизода на 1 женщину в год).

Ежегодно в РФ регистрируется 26-36 млн. случаев острого цистита.

- В раннем детстве **ББУ** встречается крайне редко (0,001% у мальчиков в возрасте до 5 лет; 1-4% девочек) и возникает, как правило, на фоне врожденных аномалий **развития мочевыводящей системы**.

1. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекции мочевой системы внебольничного происхождения у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Л.С. Стречунский и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т.4, №4. – С.337-346.
2. ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, ВЗРОСЛЫХ, БЕРЕМЕННЫХ: ЦИСТИТ, ПИЕЛОНЕФРИТ, БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ. Клинические рекомендации. 2014.

- По возникновению выделяют внебольничные ИМВП (возникающие в амбулаторных условиях) и нозокомиальные (развивающиеся после 48 ч пребывания пациента в стационаре).
- В США на долю ИМВП приходится более 7 млн визитов к врачу в год, из которых более 2 млн связаны с циститом, в то время как собственно пиелонефрит является причиной более 100 000 госпитализаций в год.
- Около 15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков, общей стоимостью более 1 млрд долларов, выписываются по поводу ИМВП.



- По характеру течения ИМВП делятся на неосложненную и осложненную.
- Неосложненная ИМВП развивается, как правило, у пациентов без обструктивных уропатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях.
- Осложненные инфекции возникают у пациентов с обструктивными уропатиями, мочекаменной болезнью, поликистозом почек, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), на фоне катетеризации мочевого пузыря и/или при инструментальных (инвазивных) методах исследования, а также у больных с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, подагра, другие метаболические нарушения.

1. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей / Н.А. Коронина, И.Н. Захарова, Л.С. Страчуцкий и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т.4, №4. – С.337-346.

2. ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, ВЗРОСЛЫХ, БЕРЕМЕННЫХ: ЦИСТИТ, ПИЕЛОНЕФРИТ, БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ. Клинические рекомендации. 2014



- Наиболее частая причина неосложненного ОП – *E. coli*, реже – *Klebsiella pneumoniae* (до 9%), *Proteus spp.* (4%), *S. aureus* (3%), *Ps. aeruginosa* (3%), *Enterococcus spp.* (до 7%) и другие.
- В структуре возбудителей ББУ и внебольничной ИМВП у беременных чаще высеивается *E. Coli* – 65-70%, реже – *Klebsiella pneumoniae* (до 10%), *P. mirabilis* (до 7%), *Staphylococcus spp.* (2%), *Enterococcus spp.* (до 5%) и другие.

Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей у детей. Союз педиатров России. 2018.

Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия. Клинические рекомендации. 2014

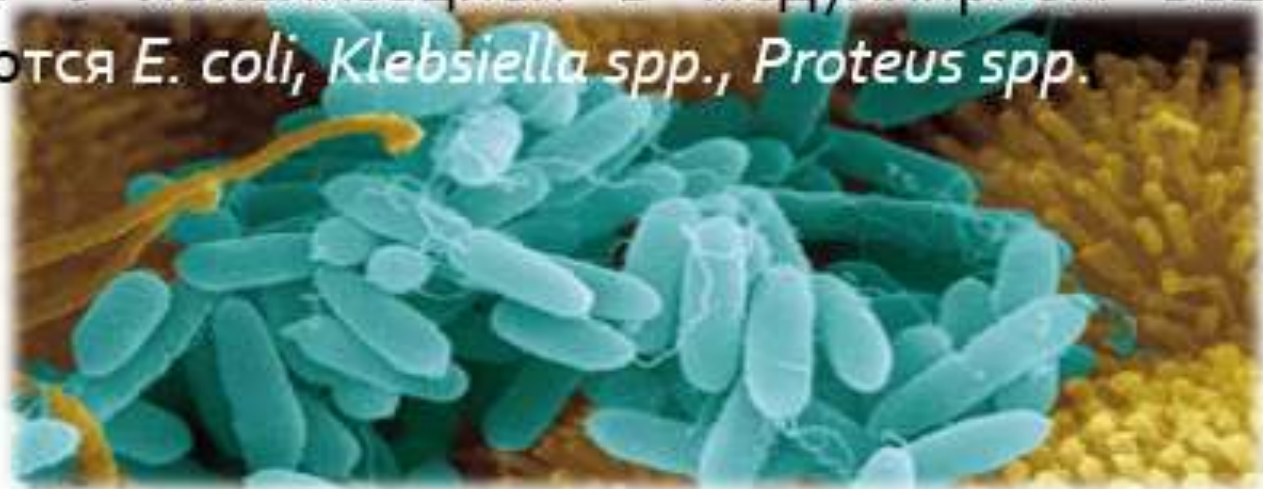


- У детей наиболее частыми патогенными возбудителями ИМВП также являются грамотрицательные представители семейства *Enterobacteriaceae*, из них *E. coli* встречается в 60-90% случаев, реже – *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* – в 5-7%. У новорожденных детей относительно часто встречается *Streptococcus* групп А и В.
- В настоящее время более половины штаммов *E. coli* при ИМВП у детей приобрели устойчивость к амоксициллину, однако сохраняют умеренную чувствительность к амоксициллину/клавуланату.

Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей у детей. Союз педиатров России. 2018.

Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия. Клинические рекомендации. 2014

- При осложненной ИМВП частота выделения грамотрицательной флоры снижается до 60%, а *E. coli* до 30%.
- В то же время чаще встречаются другие возбудители — *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, грибы (преимущественно *Candida albicans*).
- Карбункул почки (кортикальный абсцесс) в 90% вызывается *Staphylococcus aureus*, основными возбудителями апостематозного нефрита, абсцесса почки с локализацией в медуллярном веществе являются *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*



- Среди многочисленных факторов, обуславливающих развитие ИМВП, приоритетное значение имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань, и нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря).
- Наиболее частым путем распространения инфекции считается восходящий.
- Резервуаром уропатогенных бактерий являются прямая кишка, промежность, нижние отделы мочевыводящих путей.
- Анатомические особенности женских мочевыводящих путей (короткая широкая уретра, близость аноректальной области) обуславливают большую частоту встречаемости и рецидивирования ИМВП у девочек и девушек.

Факторы риска развития ИМВП у детей

Фактор риска

Обструкция и функциональные нарушения: фимоз (2а)

Врожденные аномалии: клапаны уретры, обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или необструктивный застой мочи (например, при синдроме «сливового живота»), пузырно-мочеточниковый рефлюкс), сращение половых губ

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря

Функциональные нарушения мочеиспускания у практически здоровых детей с редким опорожнением мочевого пузыря при постоянном сидении со скрещенными ногами, на корточках

Дисплазия почечной ткани, развившаяся во внутриутробном периоде

При ИМВП рекомендуется безотлагательное назначение АВ ЛС

Таблица - Спектр АВ ЛС, применяемых для лечения ИМВП у амбул. пациентов (пероральное применение)

Препарат (МНН)	Код АТХ	Суточная доза**	Кратность приема (per os)
Амоксициллин +клавулановая кислота ^{Ж,ВК}	J01CR02	50 мг/кг/сут (по амоксициллину)	2 раза в день
Цефиксим	J01DD08	8 мг/кг/сут	2 раза в день
Цефуроксим ^{Ж,ВК}	J01DC02	50-75 мг/кг/сут	2 раза в день
Цефтибутен	J01DD14	9 мг/кг/сут	1 раз в день
Ко-тримоксазол ^{Ж,ВК}	J01EE01	10мг/кг/сут (по сульфаметоксазолу)	2-4 раза в день
Фуразидин***	J01XE	3-5 мг/кг /сут	3-4 раза в день

препарата уменьшается вдвое!

***При ИМВП без лихорадки или цистите

При назначении АВ ЛС рекомендуется ориентироваться на чувствительность микроорганизмов

(Сила рекомендации А; уровень доказательств 1b)

Рекомендовано проведение профилактического лечения при:

- наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса 2-5 ст.;
- рецидивах ИМВП (более 2 рецидивов в течение 6 мес);
- тяжелых аномалиях развития МВП до хирургической коррекции.

(Сила рекомендаций В; уровень доказательств 2a)

Таблица - Препараты, применяемые для длительной антимикробной профилактики

Препарат	Код АТХ	Суточная доза	Кратность приема
Фуразидин	J01XE	1 мг/кг	Однократно на ночь
Ко-тримоксазол	J01EE01	2 мг/кг (по сульфаметоксазолу)	Однократно на ночь

Длительность профилактики избирается индивидуально, обычно не менее 6 месяцев.

ЛС, применяемые для длительной антимикробной профилактики, указаны в таблице

Таблица П1 - Уровни достоверности

Уровень	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Данные получены по результатам одного РКИ
2a	Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица П2 - Градация качества рекомендации

Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей у детей. Союз педиатров России, 2018

	Качество доказательности	Основание рекомендаций	Расшифровка
A	Высокий	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких РКИ	Мы уверены, что истинный эффект соответствует предполагаемому
B	Умеренный	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.	Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий
C	Низкий	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов	Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого
D	Очень низкий	Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме	Предполагаемый эффект очень неопределённый и в частом проценте

Результаты собственного исследования

- В период с 01.01.2016г. по 31.12. 2019г. всего на базе УЗ «3-я ГДКП» было обследовано на бактериурию перед началом антибиотикотерапии 202 пациента с ИМВП.
- В результате обследования у 83 (41%) пациентов были обнаружены различные возбудители и их комбинации (n = 7), преобладали девочки (n=62, 74,7%).
- Степень бактериурии варьировала от 10^5 до 10^{10} КОЕ/мл
- У 57 пациентов (68,67%) с ИМВП были выявлены грамотрицательными микроорганизмами в том числе из семейства Enterobacteriaceae, *Escherichiae coli* была выявлена более чем в 51,8% случаев (n = 43).
- Удельный вес представителей грамположительной микрофлоры составил 22,89% (19 пациентов) с преобладанием энтерококков faecalis (n = 12, 14,46%).

Таблица - Спектр выделенной микрофлоры

n = 83	Возбудители, n	% ± m
Грамм + n = 19 (22,9%)	<u>Enterococcus faecalis</u> n = 12	14,46 ± 3,34
	Streptococcus gr A n = 2	8,44 ± 2,85
	Streptococcus agalactic n = 1	
	Streptococcus pneum n = 1	
	Staph aur n = 3	
Грамм - n = 57 (68,7%)	<u>Esherichiae coli</u> n = 43	51,81 ± 4,24
	Klebsiella pneum n = 5	6,01 ± 2,03
	Proteus mirabilis n = 4	4,82 ± 2,35
	Morganella morganii n = 4	4,82 ± 1,45
	Enterobacter cloacae n = 1	1,2 ± 1,26
Комбинация возбудителей n = 7 8,4%		8,44

Таблица - Спектр выделенной микрофлоры в комбинациях

n=7	Комбинации патогенов (<u>8% пациентов</u>)	ДИАГНОЗ
n=1	Enterococcus faecalis + Klebsiella pneum,	ИМВП
n=1	Escherichiae coli + Staph aur	ИМВП
n=1	Enterococcus faecalis + Staph aur	ИМВП
n=1	Escherichiae coli + Enterobacter cloacae	ИМВП
n=1	Enterococcus faecalis + Pseudomonas aeruginosae	ИМВП
n=1	Escherichiae coli + Pseudomonas aeruginosae	Хр. пиело-нефрит
n=1	Escherichiae coli + Enterococcus faecalis	ИМВП

В структуре бактериальных ассоциаций доминировали 2-х компонентные с основным ассоциантом:

Escherichia coli (n = 4) и **Enterococcus faecalis** (n = 4).

О пиелонефрит (n = 8, 9,6%)

девочки n = 6 (75%), мальчики n = 2 (25%)

Esherichiae coli, n = 4 (50%)

(в том числе в комбинации n = 1)

Enterococcus faecalis, n = 1 (12,5%)

Streptococcus agalactic, n = 1 (12,5%)

Staph aur, n = 1 (12,5%), **Klebsiella pneum**, n = 1 (12,5%)

возраст	n	Микроорганизмы
До 1 года	2	<u>Esherichiae coli</u> (100%) , в том числе в комбинации
2-4-года	-	-
5-7 лет	1	<u>Esherichiae coli</u> (100%)
8-9 лет	1	<u>Klebsiella pneum</u>
10-14 лет	4	<u>Esherichiae coli</u> (25%), <u>Enterococcus faecalis</u> (25%), <u>Str. Agalacticae</u> (25%), <u>Staph aur</u> (25%)

Хр. пиелонефрит (n = 10, 12%)

девочки n = 8 (80%), мальчики n = 2 (20%)

Esherichiae coli, n = 5 (50%)

(в том числе в комбинации с psevd. Aerog, n = 1)

Enterococcus faecalis, n = 3 (30%)

enterobac. Cloacae, n = 1 (10%)

m morganii, n = 1 (10%)

возраст	n	Микроорганизмы
До 1 года	-	-
2-4-года	-	-
5-7 лет	1	<u>M Morganii</u>
8-9 лет	2	<u>Enterococcus faecalis</u> , <u>Enterobac. Cloacae</u>
10-14 лет	5	<u>Esherichiae coli (60%)</u> , <u>Enterococcus faecalis</u>
15-17 лет	2	<u>Esherichiae coli (50%)</u> , <u>Enterococcus faecalis</u>

ИМВП (n = 39, 47%)

девочки n = 33 (84,6%), мальчики n = 6 (15,4%)

Esherichiae coli, n = 28 (71,8%)

(в том числе в комбинации, n = 2)

Enterococcus faecalis, n = 5 (12,8%)

(в том числе в комбинации, n = 2)

Proteus mirabilis, n = 2,

возраст	n	Микроорганизмы
До 1 года 3,6%	14	Esherichiae coli (64,3%), Enterococcus faecalis (21,1%), Staph aur, комбинации (21,4%)
2-4-года	6	Esherichiae coli (83%), Proteus mirabilis
5-7 лет	6	Esherichiae coli (66,7%), Proteus mirabilis, Str. gr A
8-9 лет	6	Esherichiae coli (50%), Str. gr A, Staph aur
10-14 лет	5	Esherichiae coli (100%)
15-17 лет	2	<u>Esherichiae coli (100%)</u>

Диагнозы при направлении на обследование

ВАМП (n = 3):

e.coli, ж 6 лет, n = 1 ;

proteu rettgerii (ВАМП, гидронефроз), 7 лет, м, n = 1;

m morganii, (ВАМП, хр пиелонефрит), 7 лет, м, n = 1.

Рец. ИМВП (n = 3):

Enterococcus faecalis, 3г,ж, n = 1;

enterocoocus faecalis+staph. Aug, 3г,ж, n = 1;

e.coli, 11 лет,ж, n = 1;

Длит субфебрилитет (n = 2):

- **enterocoocus faecalis**, м, 5 лет;

-**enterocoocus faecalis**, ж, 12 лет;

-ББУ...

Анализ чувствительности выделенных микроорганизмов к противомикробным ЛС

При анализе чувствительности к противомикробным ЛС оказалось, что *E. coli* (n = 43) была чувствительна к нитрофурантоину (100%), амоксициллину/клавуланату (80%), цефуроксиму (72,2%), ципрофлоксацину (88,9%), норфлоксацину (86,7%), гентамицину (90,5%), амикацину (100%), в меньшей степени к ампициллину (55,8%), ко-тримоксазолу (50%).

Ent. Faecalis был чувствителен к нитрофурантоину (90%), амоксициллину/клавуланату (100%), доксициклину (71,4%), ванкомицину (100%), линезолиду (100%), крайне мало к эритромицину (10%).

Выводы

Приложение 5
к приказу
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
18.02.2011 № 172

Протоколы медицинской реабилитации детей с болезнями почек

Для пациентов с о., хр. Пиелонефритом рекомендован выбор из след. АБ ЛС:

- Нитрофураны;
 - Сульфаниламиды и триметоприм;
 - **Хинолоны, фторхинолоны;**
 - Антибиотики, преимущественно ЦС.
- Лечение ИМВП не пиелонефрита
- п/п, применяются редко



МИНИСТЕРСТВА
АХОВЫ ЗДАРΟΥЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД
27.09.2005, №549
г.Мінск

ПРІКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:
клинические протоколы диагностики и лечения детей с болезнями
мочеполовой системы согласно приложению 1;

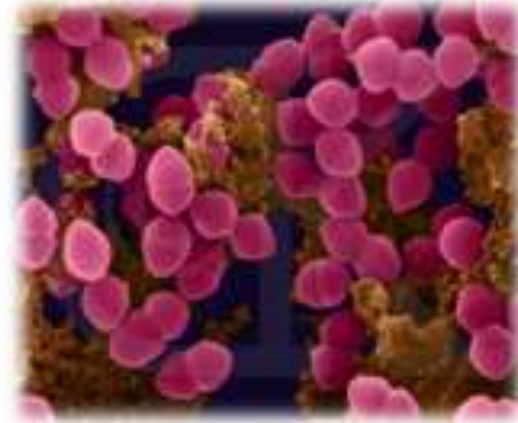
МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

ПРІКАЗ

г.Мінск

Выводы

- Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков.
- В этом случае эффективнее использовать ингибитор-защищенные аминопенициллины особенно для следующих групп:
 - Пациенты с хроническим пиелонефритом;
 - Дети до 1 года с ИМВП;
 - пациенты с рецидивирующей ИМВП;
 - пациенты с ИМВП на фоне длительного субфебрилитета.



Выводы

- ИМВП у детей являются одной из актуальных проблем детской урологии и нефрологии и характеризуются этиологической мультифакторностью, могут быть вызваны моно- и микст-инфекцией.
- Наряду с основным «Грамм-» возбудителем ИМВП *Escherichia coli*, увеличивается роль «Грамм+» микроорганизма *Enterococcus faecalis*, а также возможны комбинации «Грамм+» и «Грамм-» микроорганизмов.





**Спасибо за
внимание!**

