

УДК 616.61/.63-022-053.2-036:612.017"45"

Т.В. Буднік

Епідеміологія антибактеріальної резистентності у дітей з інфекцією сечової системи: її динаміка за 2009–2019 рр. та вплив на перебіг захворювання

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):32-37; doi 10.15574/SP.2020.105.32

For citation: Budnik TV. (2020). Epidemiology of antibacterial resistance in children with urinary tract infection: dynamics for 2009-2019 and its impact on the disease course. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 32-37. doi 10.15574/SP.2020.105.32

Швидкі темпи антибіотикорезистентності (АБР) серед дітей з інфекцією сечової системи (ІСС) диктують необхідність всебічного вивчення її поширеності, характеру, прогнозу розвитку задля розуміння механізмів управління.

Мета: вивчення епідеміології АБР у госпіталізованих дітей та підлітків з ІСС, оцінка темпів селекції стійких штамів *E. coli* за останні 10 років, а також впливу АБР на перебіг захворювання.

Матеріали і методи. Поширеність резистентних штамів кишкової палички залежно від віку та статі вивчали в загальній когорті хворих на ІСС (n=2754) віком від 1 міс. до 18 р. за період 2009–2019 рр. Динаміку та темпи розвитку АБР *E. coli* досліджено в 3-х групах порівняння: I група — діти 2009 року спостереження (n=337), II група — 2014 року спостереження (n=328), III група — 2019 року спостереження (n=379).

Результати. Показано поширеність АБР у дітей з ІСС: кожна 2-а дитина мала резистентність (57,6%±1,6 (1586/2754)) та кожна 3-4-а дитина — полірезистентність (27,4%±3,04 (755/2754)). Резистентні штами уропатогенів частіше реєстровано у дітей вікових категорій 1–3 роки та 4–6 років, як серед хлопчиків (25/95 (26±16,91) і 27/95 (28±16,04)), так і серед дівчаток (417/1491 (28±4,07) та 477/1491 (32±3,7)). У віці до 1 року серед хлопчиків частіше, ніж у дівчаток, реєстрували резистентність (8/95 (9±33,33) vs 75/1491 (5±11,03), p=0,039) та полірезистентність (3/53 (5±55,48) vs 14/702 (2±25,95), p=0,034). Статистично значущим було переважання полірезистентності у хлопчиків віком 7–12 років (17/53 (33±19,78) vs 154/702 (22±6,98), p=0,021) та у дівчаток віком 1–3 роки (175/702 (25±6,42) vs 8/53 (16±32,23), p=0,04). Резистентність серед штамів *E. coli* зросла на 11% за останні 5 років та на 19% за 10 років, і на 2019 р. становила 70%±4,06 (176/252). Частка полірезистентних штамів *E. coli* серед пацієнтів із резистентністю в 2019 р. склала 40%±9,12 (70/176). Математичний прогноз поширеності резистентних штамів *E. coli* через 15 років наближався до 100% (y=9,5x6+41=98%) при R²=0,9918. Через 10 років показник відповідав 88,5%, а через 5 років — 79%. Відносний ризик реінфекції (RR) у пацієнтів 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть за останні 5 років (RR₂₀₁₄=1,130±0,224 [0,728;1,753] vs RR₂₀₁₉=1,496±0,195 [1,021;2,191], p<0,05). Виявлено прямо пропорційну кореляцію високої сили між показниками резистентності *E. coli* та реінфекції у дітей за критерієм Пірсона (ρ=0,975, p<0,05).

Висновки. Виявлено особливості поширеності АБР серед дітей із ІСС за останні 10 років, визначено темпи і прогноз її розвитку, показано вплив на формування рекурентного перебігу даної патології.

Обстеження пацієнтів та інтерпретацію результатів проведено у рамках положень Гельсінської Декларації.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, кишкова паличка, антибактеріальна резистентність.

Epidemiology of antibacterial resistance in children with urinary tract infection: dynamics for 2009–2019 and its impact on the disease course

T.V. Budnik

Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The rapid rate of antibiotic resistance (ABR) among children with urinary tract infection (UTI) dictates the need for a comprehensive study of its prevalence, nature, the prognosis for understanding management mechanisms.

The aim. Study of the epidemiology of ABR in hospitalized children and adolescents with UTI, evaluation of the rate of selection of resistant *E. coli* strains over the past 10 years and the impact of ABR on the disease course.

Materials and methods. The prevalence of resistant *E. coli* (ABR) strains depending on age and gender was studied in a total cohort of patients with UTI (n=2754) aged 1 month. up to 18 years for the period 2009–2019. The dynamics and rates of *E. coli* ABR development were investigated in 3 comparison groups: group I — children in 2009 (n=337), group II — 2014 (n=328), III group — 2019 (n=379).

Results. The prevalence of ABR in children with UTI is shown: every two children had resistance (57.6%±1.6 (1586/2754)) and every 3–4 children had polyresistance (27.4%±3.04 (755/2754)). Resistant uropathogenic strains are more commonly reported in children aged 1–3 years and 4–6 years, both among boys (25/95 (26±16.91) vs 27/95 (28±16.04)), and among girls (417/1491 (28±4.07) vs 477/1491 (32±3.7)). Under the age of 1 year, boys (more often than girls) had resistance (8/95 (9±33.33) vs 75/1491 (5±11.03), p=0.039) and polyresistance (3/53 (5±55.48) vs 14/702 (2±25.95), p=0.034). The statistically significant advantages of polyresistance in boys aged 7–12 years (17/53 (33±19.78) vs 154/702 (22±6.98), p=0,021) and in girls aged 1–3 years (175/702 (25±6.42) vs 8/53 (16±32.23), p=0,04). Resistance among *E. coli* strains has increased by 11% over the past 5 years and by 19% over 10 years, reaching 70%±4.06 (176/252) in 2019. The proportion of *E. coli* polyresistant strains among patients with resistance in 2019 was 40%±9.12 (70/176). The mathematical prediction of the prevalence of resistant *E. coli* strains after 15 years approached 100% (y=9.5x6+41=98%) at R²=0.9918. After 10 years, the indicator corresponded to 88.5%, and after 5 years — 79%. The relative risk of reinfection (RR) in patients in 2019 had statistically significant benefits compared to even the last 5 years (RR₂₀₁₄=1.130±0,224 [0,728; 1,753] vs RR₂₀₁₉=1,496±0,195 [1,021; 2,191], p<0,05). A high Pearson correlation was found between high-strength correlation between *E. coli* resistance and reinfection in children (ρ=0,975, p<0,05).

Conclusions. The results of the study revealed the prevalence of ABR among children with UTI over the past 10 years, determined the pace and prognosis of its development, emphasized the impact on the formation of recurrent course of this pathology.

Patient screening and interpretation of the results were conducted within the framework of the Helsinki Declaration.

No conflict of interest was declared by the author.

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

Эпидемиология антибактериальной резистентности у детей с инфекцией мочевой системы: ее динамика за 2009–2019 гг. и влияние на течение заболевания

Т.В. Будник

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Быстрые темпы антибиотикорезистентности (АБР) среди детей с инфекцией мочевой системы (ИМС) диктуют необходимость всестороннего изучения ее распространенности, характера, прогноза развития для понимания механизмов управления.

Цель: изучение эпидемиологии АБР у госпитализированных детей и подростков с ИМС, оценка темпов селекции устойчивых штаммов *E. coli* за последние 10 лет, а также влияния АБР на течение заболевания.

Материалы и методы. Распространенность резистентных штаммов кишечной палочки в зависимости от возраста и пола изучалась в общей когорте больных ИМС (n=2754) в возрасте от 1 мес. до 18 лет за период 2009–2019 гг. Динамика и темпы развития АБР исследованы в 3-х группах сравнения: I группа — дети 2009 года наблюдения (n=337), II группа — 2014 года наблюдения (n=328), III группа — 2019 года наблюдения (n=379).

Результаты. Показана распространенность АБР у детей с ИМС: каждый 2-й ребенок имел резистентность (57,6%±1,6 (1586/2754)) и каждый 3–4-й ребенок — полирезистентность (27,4%±3,04 (755/2754)). Резистентные штаммы уропатогенов чаще зарегистрированы у детей возрастных категорий 1–3 года и 4–6 лет, как среди мальчиков (25/95 (26±16,91) vs 27/95 (28±16,04)), так и среди девочек (417/1491 (28±4,07) vs 477/1491 (32±3,7)). В возрасте до года среди мальчиков чаще, чем у девочек, регистрировалась резистентность (8/95 (9±33,33) vs 75/1491 (5±11,03), p=0,039) и полирезистентность (3/53 (5±55,48) vs 14/702 (2±25,95), p=0,034). Статистически значимыми было преобладание полирезистентности у мальчиков в возрасте 7–12 лет (17/53 (33±19,78) vs 154/702 (22±6,98), p=0,021) и у девочек 1–3 лет (175/702 (25±6,42) vs 8/53 (16±32,23), p=0,04). Резистентность штаммов *E. coli* возросла на 11% за последние 5 лет и на 19% за 10 лет и в 2019 г. составляла 70%±4,06 (176/252). Доля полирезистентных штаммов *E. coli* среди пациентов с резистентностью в 2019 г. составила 40%±9,12 (70/176). Математический прогноз распространенности резистентных штаммов *E. coli* через 15 лет приближался к 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при $R^2=0,9918$. Через 10 лет показатель соответствовал 88,5%, а через 5 лет — 79%. Относительный риск реинфекции (RR) у пациентов в 2019 г. имел статистически значимые преимущества по сравнению даже с показателями за последние пять лет (RR2014=1,130±0,224 [0,728; 1,753] vs RR2019=1,496±0,195 [1,021; 2,191], p<0,05). Выявлена прямо пропорциональная корреляция высокой силы между показателями резистентности *E. coli* и реинфекции у детей согласно критерия Пирсона (p=0,975, p<0,05).

Выводы. Установлены особенности распространенности АБР среди детей с ИМС за последние 10 лет, обозначены темпы и прогноз ее развития, подчеркнута влияние на формирование рекуррентного течения данной патологии.

Обследование пациентов и интерпретация результатов проведены в рамках положений Хельсинкской Декларации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, дети, кишечная палочка, антибактериальная резистентность.

Вступ

За останні два десятиліття резистентність до антибіотиків у членів сімейства грам-негативних ентеробактерій, до яких також належить *E. coli*, надзвичайно зросла у всьому світі [5,6,9]. Серед механізмів розвитку стійкості передусім наголошується на появі організмів, що продукують бета-лактамази з розширеним спектром дії (група бактеріальних ферментів, спрямованих на боротьбу з бета-лактамами антибіотиками) [1,4]. Якщо раніше збудників з такими властивостями виявляли лише у госпіталізованих пацієнтів з інфекцією сечової системи (ІСС), то з часом їх стали ідентифікувати й у амбулаторних пацієнтів, тобто резистентні штами поширилися серед населення [2,11]. У багатьох країнах, де переважає нерегульоване призначення антибіотиків (до яких належить й Україна), часто спостерігаються тривожні тенденції до резистентності уропатогенів [8,12]. Однак дані щодо поширеності антибіотикорезистентності (АБР) серед пацієнтів з ІСС педіатричного

профілю обмежені. Існує небагато досліджень, у яких показано поширеність стійких штамів *E. coli* та фактори ризику АБР, пов'язані з лікарняними та амбулаторними ІСС у дітей [3,7]. Зростаюча поширеність резистентних штамів кишкової палички серед населення, відсутність централізованого моніторингу даних її чутливості до антибіотиків унеможливорює емпіричний вибір лікування дитини з ІСС.

Метою дослідження стало всебічне вивчення епідеміології антибіотикорезистентності (АБР) у госпіталізованих дітей та підлітків з ІСС, оцінка темпів селекції стійких штамів *E. coli* за останні 10 років, а також впливу АБР на перебіг захворювання.

Робота виконана у рамках НДР кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтуван-

ня оптимальної терапії», термін виконання 2019–2023 рр.

Матеріал і методи дослідження

В епідеміологічному частково ретроспективному дослідженні взяли участь 2 754 дитини з ІСС віком від 1 місяця до 18 років, що були проліковані в дитячому нефрологічному стаціонарі ДМКЛ №1 м. Києва за період 2009–2019 рр. Діагностичні та терапевтичні заходи, а також інтерпретацію отриманих результатів проведено за інформованою згодою пацієнтів, батьків та з дотриманням положень Гельсінської декларації.

Верифікацію діагнозів проведено на основі рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України №627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Було використано наступні стандартні методи діагностики: загальний аналіз крові та сечі, печінкові та ниркові проби із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), визначення протеїнограми, С-реактивного білка, аналіз сечі за Нечипоренком та Зимницьким, бактеріальний посів сечі для визначення збудника (шляхом серійного розведення у бульйоні Мюлера–Хінтона) та його чутливості диско-дисперсійним методом, УЗД нирок та сечового міхура, мікційна цистограма, екскреторна урографія за показаннями.

Поширеність резистентних штамів кишкової палички вивчалася в загальній когорті хворих (n=2754) залежно від віку та статі дитини за означений період часу, в той час як динаміка АБР *E. coli* та темпи її росту оцінювалися в трьох групах порівняння: I група — діти

2009 року спостереження (n=337), II група — 2014 року (n=328), III група — 2019 року (n=379).

Оцінку характеру розподілу досліджуваних показників та перевірку статистичних гіпотез проведено за критерієм згоди Пірсона χ^2 . Для часткових значень розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) розподілу параметра. Розрахунок абсолютних та відносних частот ймовірності проводили методом відношення шансів (ВШ) із розрахунком стандартної похибки при умові 95% ДІ. Порогове значення для статистичної значущості було встановлено на рівні $\leq 0,05$ [10].

Математично-статистичні розрахунки проведено шляхом використання програм Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (Stat Soft Inc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідження увійшли діти з різними нозологічними формами ІСС в активну фазу захворювання. Переважали дівчатка — 94% (2588/2754), частка хлопців становила 6% (166/2754).

Етіологічну структуру ІСС генеральної сукупності наведено на рис. 1. *E. coli* була виділена у 55,0%±1,69 (1514/2754) хворих, *Enterococcus faecalis* — у 7,7%±6,47 (212/2754), *Klebsiella pneumoniae* — у 2,4%±11,83 (67/2754), *Enterobacter cloacae* — 1,2%±16,96 (33/2754), *Proteus mirabilis* — у 1,7%±14,33 (46/2754), інші збудники — 1,0%±18,43 (28/2754). У 31%±2,79 (854/2754) дітей бактеріальну флору не було типовано, а у 18%±3,99 (496/2754) мала місце асоціація мікробних штамів.

Резистентні штами у загальній кількості патогенів було виявлено у 57,6%±1,6 (1586/2754) випадків, тобто кожна друга дитина мала АБР. Причому до амоксициліну — 53,4%±1,75 (1470/2754), цефуроксиму — 34,2%±2,59 (942/2754), цефтазидиму — 28%±3,0 (771/2754), ципрофлоксацину — 6,3%±7,19 (174/2754), фуразидину К — 5,6%±7,67 (154/2754). Полірезистентність складала 27,4%±3,04 (755/2754), тобто АБР до двох антибактеріальних препаратів одночасно мала місце у кожної 3–4-ї дитини.

Розподіл пацієнтів із резистентними та полірезистентними штамми за віком та статтю наведено у табл. 1. Як видно з таблиці, резистентні штами уропатогенів були майже однаково (p=0,93) поширені в популяції дівчат та хлопців —

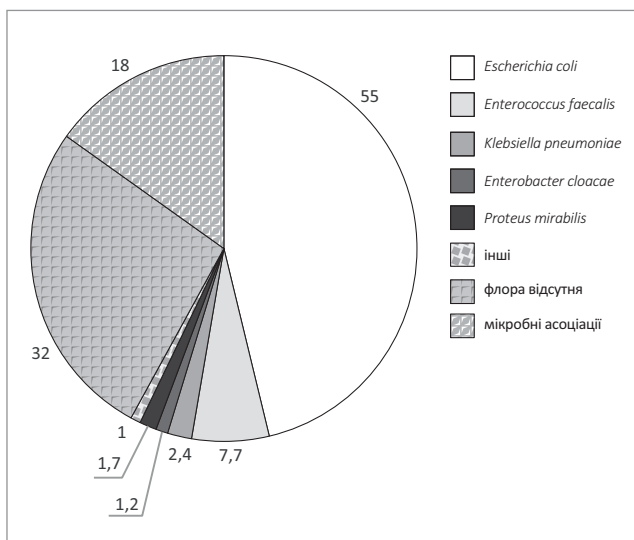


Рис. 1. Етіологія ІСС у дітей за останні 10 років, %

1491/2588 (58±1,65) і 95/166 (57±6,6) відповідно, так само як і полірезистентність, переважання якої серед хлопців було статистично незначущим: дівчата – 702/2588 (27±3,16); хлопці – 53/166 (32±11,14), $p=0,078$.

Однак, якщо аналізувати показники за віковими категоріями, то очевидні наступні тенденції: резистентні штами максимально часто реєструвались у дітей вікових категорій 1–3 р. та 4–6 р., як серед хлопчиків (25/95 (26±16,91) і 27/95 (28±16,04)), так і серед дівчаток (417/1491 (28±4,07) та 477/1491 (32±3,7)). У віці до року серед дівчаток статистично рідше реєструвались резистентність (75/1491 (5±11,03) vs 8/95 (9±33,33), $p=0,039$) та полірезистентність (14/702 (2±25,95) vs 3/53 (5±55,48), $p=0,034$). Також статистично значущою була розбіжність у реєстрації полірезистентності у віковій категорії 7–12 років на користь хлопців (17/53 (33±19,78) vs 154/702 (22±6,98), $p=0,021$) та у віковій категорії 1–3 роки на користь дівчаток (175/702 (25±6,42) vs 8/53 (16±32,23), $p=0,04$).

Динаміку змін у видовому складі збудників ІСС кожні п'ять років можна оцінити за аналізом діаграми. Як видно з рис. 2, провідним уропатогеном в усіх групах спостереження залишилась кишкова паличка із тенденцією до зростання її питомої ваги. У 1-й групі пацієнтів (2009 р.) частка *E. coli* складала 47%±5,69 (158/337), у 2-й групі (2014 р.) – 64%±4,06 (210/328) і в 3-й групі (2019 р.) – 66,5%±3,58 (252/379). Отже, важливу роль у виборі антибактеріального препарату відіграє моніторинг резистентності саме *E. coli*.

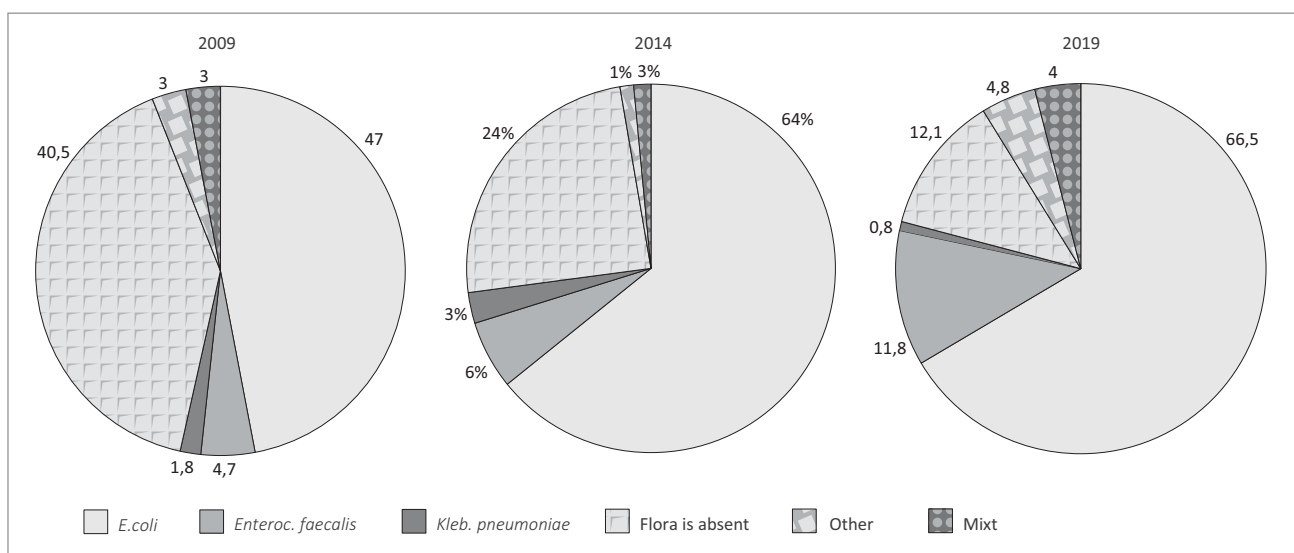
Таблиця 1

Розподіл хворих із стійкими штамми уропатогенів за віком та статтю

Вік, роки	Резистентні штами		Полірезистентні штами		p
	хлопці абс. (%±ДІ)	дівчата абс. (%±ДІ)	хлопці абс. (%±ДІ)	дівчата абс. (%±ДІ)	
до 1	8/95 (9±33,33)	75/1491 (5±11,03)	3/53 (5±55,48)	14/702 (2±25,95)	* $p=0,039$ * $p=0,034$
1–3	25/95 (26±16,91)	417/1491 (28±4,07)	8/53 (16±32,23)	175/702 (25±6,42)	* $p=0,32$ * $p=0,04$
4–6	27/95 (28±16,04)	477/1491 (32±3,7)	15/53 (28±21,63)	183/702 (26±6,23)	* $p=0,17$ * $p=0,19$
7–12	22/95 (23±18,41)	298/1491 (20±5,08)	17/53 (33±19,78)	154/702 (22±6,98)	* $p=0,085$ * $p=0,021$
13–18	13/95 (14±25,39)	224/1491 (15±6,04)	10/53 (18±28,18)	176/702 (25±6,4)	* $p=0,71$ * $p=0,053$
Загалом	95/166 (57±6,6)	1491/2588 (58±1,65)	53/166 (32±11,14)	702/2588 (27±3,16)	* $p=0,93$ * $p=0,078$
Загалом	1586/2754 (57,6±1,6)		755/2754 (27,4±3,04)		

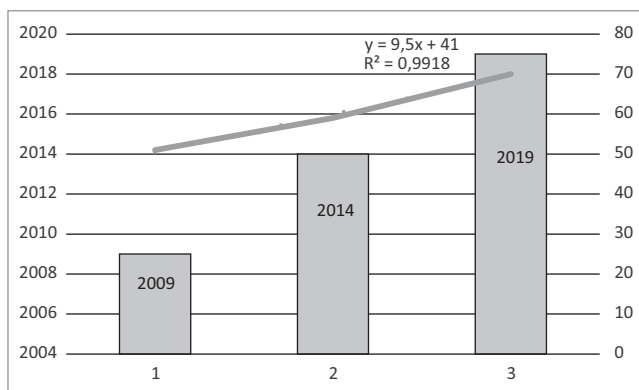
Примітка: p – відмінності між показниками у групах порівняння за статтю, оцінені критерієм χ^2 із поправкою Єйтса; *p – статистична відмінність за резистентністю, * – статистична відмінність за полірезистентністю.

Результати вивчення динаміки резистентних штамів кишкової палички показано на рис. 3. Рівень резистентних штамів *E. coli* у 2009 р. становив 51,2±7,41 (86/168) при 95% ДІ, у 2014 р. – 59±5,65 (124/210) та в 2019 р. – 70,0±4,06 (176/252). Отже, рівень резистентності *E. coli* серед дітей із ІСС мав тенденцію до зростання: за останні 5 років – на 11%, а у порівнянні за 10 років – на 19%. Частка полірезистентних штамів *E. coli* також мала тенденцію до збільшення, і у 2019 р. майже кожна друга дитина із резистентністю мала полірезистентний штам – 40±9,12 (70/176).



Примітка: 2009 р. – I група пацієнтів, 2014 р. – II група, 2019 р. – III група.

Рис. 2. Етіологічний спектр збудників ІСС у дітей в групах порівняння за останні 10 років, %



Примітка: $y=9,5x+41$ – формула лінії тренду для розрахунку прогностичних значень у наступні періоди часу, де x – номер періоду, R^2 – статистична значущість.

Рис. 3. Динаміка резистентності *E. coli* у дітей з ІСС у групах порівняння за останні 10 років

Математичне рівняння лінії тренду дозволило визначити прогноз відносно АБР на найближчі 5–15 років. Так, прогноз поширеності резистентних штамів за формулою лінії тренду говорить, що через 15 років кількість хворих на ІСС з АБР буде наближатись до 100% ($y=9,5x+41=98\%$) при високій статистичній точності прогнозу, тому що $R^2=0,9918$. Через 10 років показник АБР буде відповідати 88,5% поширеності серед дітей із ІСС, а через 5 років – 79%.

Рекурентний перебіг ІСС серед загального контингенту хворих за період 2009–2019 рр. становив $32,8\% \pm 2754$ (903/2754). Динаміку рекурентного перебігу ІСС у дітей з інтервалом кожні п'ять років та розрахунки його ймовірності (OR) і відносного ризику (RR) наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, імовірність реінфекції (OR) мала тенденцію до зростання з часом, але розбіжність у показниках кожні п'ять років не мала статистичної значущості ($OR_{2009}=0,919 \pm 0,213$ [0,605;1,396] vs $OR_{2014}=1,088 \pm 0,213$ [0,717;1,652], $p>0,05$ та $OR_{2014}=1,088 \pm 0,213$ [0,717;1,652] vs $OR_{2019}=1,299 \pm 0,181$ [0,911;1,853], $p>0,05$). В той час як ризик реінфекції (RR) у пацієнтів 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть з пацієнтами групи 2014 р. ($RR_{2014}=1,130 \pm 0,224$ [0,728;1,753] vs $RR_{2019}=1,496 \pm 0,195$ [1,021;2,191], $p<0,05$).

Сила зв'язку між показниками резистентності *E. coli* та показниками реінфекції у дітей із ІСС за період 2009–2019 рр., оцінена за кореляційним аналізом Пірсона, відповідала коефіцієнту $\rho=0,975$ ($p<0,05$), що свідчило про пряму залежність між ними високої сили.

Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для лікарів

Таблиця 2

Оцінка динаміки реінфекції ІСС у дітей за коефіцієнтами імовірності (OR) та відносного ризику (RR) у 2009–2019 рр.

Показник	2009 р.	2014 р.	2019 р.	p
%±ДІ (абс.)	29,8±11,65 (50/168)	32,4±9,8 (68/210)	42,0±7,26 (106/252)	* $p>0,05$ # $p<0,05$
OR±S, ДІ	0,919±0,213 [0,605;1,396]	1,088±0,213 [0,717;1,652]	1,299±0,181 [0,911;1,853]	* $p>0,05$ # $p>0,05$
RR±S, ДІ	0,885±0,224 [0,570;1,373]	1,130±0,224 [0,728;1,753]	1,496±0,195 [1,021;2,191]	* $p>0,05$ # $p<0,05$

Примітка: ДІ – 95% довірчий інтервал, S – стандартна похибка, OR – імовірність реінфекції, RR – відносний ризик реінфекції, * p – показник 2009 р. порівняно з 2014 р., # p – показник 2014 р. порівняно з 2019 р.

загальної практики та профільних спеціалістів, оскільки вказують на динамічне поширення резистентних штамів патогенів, як це було показано на прикладі *E. coli*, у дитячій популяції. З одного боку, було підкреслено зв'язок між резистентністю та формуванням рекурентного перебігу ІСС, з іншого – вказано на механізми управління педіатричною ІСС. Лікарі повинні враховувати вплив будь-якого застосування антибіотиків на подальшу антимікробну стійкість та уникати їх непотрібного використання. А також дотримуватись локальних даних щодо чутливості та національних рекомендацій за необхідності призначення антибактеріального засобу в лікуванні ІСС.

Висновки

1. Антибактеріальна стійкість уропатогенів є поширеним явищем серед дітей із ІСС: кожна друга дитина мала резистентність ($57,6\% \pm 1,6$ (1586/2754)) та кожна третя-четверта дитина – полірезистентність ($27,4\% \pm 3,04$ (755/2754)).

2. Резистентні штами патогенів частіше реєструвалися у дітей віком 1–3 роки та 4–6 років, як серед хлопців ($25/95$ ($26 \pm 16,91$)) і $27/95$ ($28 \pm 16,04$)), так і серед дівчат ($417/1491$ ($28 \pm 4,07$)) та $477/1491$ ($32 \pm 3,7$)).

3. У віці до року серед хлопців частіше, ніж у дівчат, реєструвалася резистентність ($8/95$ ($9 \pm 33,33$)) vs $75/1491$ ($5 \pm 11,03$), $p=0,039$) та полірезистентність ($3/53$ ($5 \pm 55,48$)) vs $14/702$ ($2 \pm 25,95$), $p=0,034$).

4. Статистично значуще переважання полірезистентності виявлено у хлопців віком 7–12 років ($17/53$ ($33 \pm 19,78$)) vs $154/702$ ($22 \pm 6,98$), $p=0,021$) та у дівчаток віком 1–3 роки ($175/702$ ($25 \pm 6,42$)) vs $8/53$ ($16 \pm 32,23$), $p=0,04$).

5. Резистентність серед штамів *E. coli* зростає на 11% за останні 5 років та на 19% за 10 років

і в 2019 р. становила $70\% \pm 4,06$ (176/252). Доля полірезистентних штамів *E. coli* також зросла і в 2019 р. склала $40\% \pm 9,12$ (70/176) серед пацієнтів із резистентністю.

6. Математичний прогноз поширеності резистентних штамів *E. coli* через 15 років наближався до 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при $R^2=0,9918$. Через 10 років показник відповідав 88,5%, а через 5 років – 79%.

7. Відносний ризик реінфекції (RR) у пацієнтів 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть з 2014 р. ($RR_{2014}=1,130 \pm 0,224$ [0,728;1,753] vs $RR_{2019}=1,496 \pm 0,195$ [1,021;2,191], $p<0,05$).

8. Пряму пропорційну залежність високої сили між показниками резистентності *E. coli* та реінфекції підтверджено за кореляційним аналізом Пірсона ($\rho=0,975$, $p<0,05$).

Конфлікт інтересів не заявлений.

Подяка

Автор висловлює подяку завідувачці дитячого нефрологічного відділення ДМКЛ №1 м. Києва Мордовець Єлизаветі Михайлівні та лікарям відділення Тихоненко Наталії Олександрівні, Гороховській Тетяні Олександрівні, Виноградовій Тетяні Миколаївні та Маркотенко Ользі Олегівні за допомогу в обстеженні та курації пацієнтів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ahn DH, Kim KW, Cho HK, Tchah H et al. (2015). Febrile Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *Pediatr Infect Vaccine*.22: 29–35. doi: 10.1016/j.eimc.2016.01.012
2. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E et al. (2018, Jan). The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*.4(1): 128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001
3. Brubaker L, Wolfe AJ. (2017, Feb). Microbiota in 2016: Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. *Nature Reviews Urology*.14(2): 72–74. doi: 10.1038/nrurol.2016.262
4. Bryce A, Costelloe C, Hawcroft C et al. (2016). Faecal carriage of antibiotic resistant *Escherichia coli* in asymptomatic children and associations with primary care antibiotic prescribing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016.16: 359. doi:10.1186/s12879-016-1697-6
5. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG et al. (2016, Sep). Resistance to oral antibiotics in 4569 Gramnegative rods isolated. *Eur J Pediatr*;175(9): 1219–25. doi: 10.1007/s00431-016-2763-1
6. Kim SH, Lee JA. (2015). The impact of the antibiotic burden on the selection of its resistance among gram negative bacteria isolated from children. *Pediatr Infect Vaccine*.22: 178–85. doi: <http://dx.doi.org/10.14776/piv.2015.22.3.178>
7. Lee SJ. (2018, Dec 21). Recent advances in managing lower urinary tract infections. *F1000Res*.7. pii: F1000 Faculty Rev-1964. doi: 10.12688/f1000
8. Magistro G, Stief CG. (2019, Jan). The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? *Eur Urol Focus*.5(1): 36–38. doi: 10.1016/j.euf.2018.06.011
9. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Panopoulou M, Tsouvala E et al. (2015). Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalised children with communityacquired urinary tract infections in Thrace, Greece. *J Glob Antimicrob Resist*. 3: 85–90. doi: 10.1016/j.jgar.2015.02.006
10. Martin Bland. (2015). An introduction to medical statistics: Oxford University Press. 4th edition: 464 pp. ISBN 978-0-19-958992-0
11. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. (2015, Feb). The microbiome of the urinary tract — a role beyond infection. *Nat Rev Urol*.12(2): 81–90.
12. Wolfe AJ, Brubaker L. (2019, Feb). Urobiome updates advances in urinary microbiome research. *Nat Rev Urol*.16(2): 73–74. doi: 10.1038/s41585-018-0127-5

Відомості про авторів:

Буднік Тетяна Василівна — к.мед.н, доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька,9. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

Стаття надійшла до редакції 13.11.2019 р., прийнята до друку 05.02.2020 р.