

О.А. Жданова, Т.Л. Насташева, И.В. Гребенникова, Г.А. Батищева, И.Ю. Балалаева

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев

Контактная информация:

Жданова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 265-68-47, e-mail: olga.vr9@yandex.ru

Статья поступила: 03.01.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

216

Изучение микробного спектра мочи необходимо для определения особенностей течения инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и правильного выбора терапевтической тактики. **Цель исследования** — изучить структуру микрофлоры мочи у детей с внебольничной ИМВП и ее изменение в период с 1990 по 2015 гг. **Методы.** Проведен сплошной анализ историй болезни детей, госпитализированных с ИМВП (пиелонефрит, цистит, инфекция мочевых путей без установленной локализации) в 1990, 2000 и 2015 гг. Изучали результаты трехкратных (подряд) посевов мочи. Диагностически значимым считали выделение микроорганизмов в концентрации $\geq 10^3$ КОЕ/мл для первичных возбудителей, $\geq 10^3$ КОЕ/мл у мальчиков и $\geq 10^4$ КОЕ/мл у девочек для вторичных возбудителей, $\geq 10^5$ КОЕ/мл для сомнительных возбудителей. **Результаты.** Представители семейства Enterobacteriaceae являлись основными возбудителями ИМВП в 1990 (обнаружены в 90,4% образцов из 502), 2000 (в 79,7% из 632) и 2015 гг. (в 67,6% из 801; $df = 2$, $p < 0,001$). Самым распространенным микроорганизмом оставалась *Escherichia coli*, высеваемость которой снизилась с 79,9% в 1990 г. до 39,5% в 2015 г. ($p < 0,001$). В период с 2000 по 2015 г. отмечено снижение частоты обнаружения в моче *Enterobacter spp.* (с 5,9 до 2,5%; $p < 0,001$) и *Citrobacter spp.* (с 5,2 до 1%; $p < 0,001$) и, напротив, увеличение высеваемости *Proteus spp.* (с 7,8 до 11,7%; $p = 0,005$), *Klebsiella spp.* (с 2,8 до 12,9%; $p < 0,001$) и *Enterococcus spp.* (с 1,8 до 19,1%; $p < 0,001$), последних двух — за счет более частого выделения у мальчиков (на 10,5 и 19,9% соответственно). **Заключение.** Преобладающими возбудителями ИМВП у детей в 1990, 2000 и 2015 гг. оставались микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae, преимущественно *E. coli* и *Enterococcus spp.* Высеваемость *E. coli* в последнее время значительно снизилась, тогда как *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* — увеличилась.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевыводящих путей, моча, посев, микрофлора, Enterobacteriaceae.

(Для цитирования: Жданова О.А., Насташева Т.Л., Гребенникова И.В., Батищева Г.А., Балалаева И.Ю. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 216–222. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1890)

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями детского возраста [1–3], часто с рецидивирующим течением, особенно на фоне аномалий мочевой системы [4, 5], и неспецифичной клинической картиной, что затрудняет диагностику, преимущественно у детей раннего возраста [6–8]. В последние годы отмечается рост удельного веса ИМВП в общей структуре причин заболеваемости детей с 18 до 36–100 случаев на 1000 человек детского населения [1, 3, 8].

В течение многих десятилетий в этиологической структуре внебольничных ИМВП у детей и взрослых преобладали грамотрицательные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae. Согласно данным Европейской исследовательской группы по внутрибольничным инфекциям (European Study Group on Nosocomial Infection,

ESGNI), опубликованным в 1988 г., в образцах мочи у детей с ИМВП чаще всего обнаруживали *Escherichia coli* (35,6%), реже — других представителей бактериальной флоры: *Enterococcus spp.* (15,8%), *Klebsiella spp.* (8,3%), *Proteus spp.* (7,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,9%) и грибы *Candida spp.* (9,4%) [9]. По данным Н. Rushton, внебольничная ИМВП была вызвана *E. coli* в 80% случаев [2]. В России, по данным 2006 г., 80% случаев неосложненных острых ИМВП (т.е. внебольничные ИМВП у пациентов, не имеющих врожденных аномалий развития почек и мочевых путей) вызывались *E. coli*, *Proteus spp.* составлял 8,2%, *Klebsiella spp.* — 3,7%, *Staphylococcus saprophyticus* — 3%, *Enterobacter spp.* — 2,2%, *P. aeruginosa* — 0,7% [10]. Результаты метаанализа [3] подтвердили доминирующее этиологическое значение *E. coli* в развитии ИМВП. Вместе с тем было отмечено, что у детей первого года жизни с внеболь-

ничной ИМПВ чаще, чем у детей старшего возраста, выявлялись *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas*. Для этой возрастной категории больных был характерен наиболее высокий риск развития уросепсиса по сравнению с таковым у взрослых пациентов [3, 6, 7]. Преобладание *E. coli* в структуре возбудителей связано с целым набором факторов вирулентности и выраженной адгезией микроорганизма к уротелию [11]. Нозокомиальные инфекции у детей, в том числе и ИМВП, характеризуются широким спектром агрессивных возбудителей, таких как *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas*, которые часто являются этиологическим фактором рецидивирующей инфекции [12].

В последние годы отмечается значительное снижение роли кишечной палочки в этиологии внебольничной ИМВП с возрастанием роли других патогенов энтеробактериальной флоры — *Proteus mirabilis* (25%), *Enterococcus faecalis* (17%), *Enterobacter aerogenes* (13%) [4, 8, 13]. По данным российского многоцентрового (26 клинических центров в 18 городах) проспективного исследования ДАРМИС, проведенного в 2010–2011 гг., высеваемость представителей семейства *Enterobacteriaceae* у пациентов с внебольничными ИМВП составила 85,4%, в том числе *E. coli* — 65,1% [4]. Эти результаты свидетельствуют о несколько меньшем удельном весе *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМВП, чем это считалось ранее [4]. Снижение этиологической роли кишечной палочки происходит вместе с появлением устойчивых представителей семейства *Klebsiella*, продуцирующих бета-лактамазы широкого спектра действия, а также выделением полирезистентных штаммов уропатогенов [4].

Планирование антибактериальной терапии в стационаре необходимо проводить на основании данных микробиологического мониторинга о преобладающих видах микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам в данном регионе за ближайший

период [14–16]. Для разработки внутрибольничных или региональных протоколов терапии, формуляра антибиотиков или выбора эмпирической терапии для конкретного пациента следует ориентироваться на достоверные данные регулярного локального мониторинга микрофлоры [14]. Ожидается, что такие меры позволят добиться большей эффективности антибактериальной терапии у детей с ИМВП, препятствуя распространению резистентных штаммов этиологически значимых микроорганизмов.

Целью нашего исследования было изучить структуру микрофлоры мочи у детей с внебольничной ИМВП и ее изменение в период с 1990 по 2015 гг.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный сплошной анализ серии случаев с изучением данных локального микробиологического мониторинга структуры микрофлоры мочи у детей с ИМВП.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 мес до 18 лет с симптомами ИМВП.

Диагностические критерии ИМВП:

- наличие бактериурии $\geq 10^3$ КОЕ/мл для первичных возбудителей, $\geq 10^3$ КОЕ/мл у мальчиков и $\geq 10^4$ КОЕ/мл у девочек для вторичных возбудителей, $\geq 10^5$ КОЕ/мл для сомнительных возбудителей [17] и лейкоцитурии (≥ 5 лейкоцитов в поле зрения) [18];
- наличие в истории болезни указания на симптомы пиелонефрита (подъемы температуры $\geq 38^\circ\text{C}$, боли в животе и признаки интоксикации), цистита (дизурии) или инфекции мочевых путей без уточненной локализации [18].

Olga A. Zhdanova, Tatyana L. Nastaushva, Irina V. Grebennikova, Galina A. Batishcheva, Irina Yu. Balalaeva

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Changes in Urine Microflora in Children with Community-Acquired Urinary Tract Infection Admitted to Hospital Between 1990 and 2015: A Retrospective Full-Design Study of Case Series

Background. It is necessary to study the microbial spectrum of urine in order to determine the features of the urinary tract infection (UTI) course and to make the right choice of a therapeutic approach. **Objective.** Our aim was to study the structure of urine microflora in children with community-acquired UTI and its change in the period from 1990 to 2015. **Methods.** We conducted a continuous analysis of case histories of children admitted to hospital with UTI (pyelonephritis, cystitis, non-site specific urinary tract infection) in 1990, 2000, and 2015. We studied the results of triple (in succession) urine cultures. Shedding in a concentration of $\geq 10^3$ cfu/ml for primary pathogens, $\geq 10^3$ cfu/ml in boys and $\geq 10^4$ cfu/ml in girls for secondary pathogens, $\geq 10^5$ cfu/ml for doubtful pathogens considered to be a diagnostically significant one. **Results.** Members of the family *Enterobacteriaceae* were the main causative agents of the UTI in 1990 (found in 90.4% of 502 samples), 2000 (in 79.7% of 632 samples), and 2015 (in 67.6% of 801 samples, $df = 2$, $p < 0.001$). *Escherichia coli* remained the most common microorganism, the isolation rate of which decreased from 79.9% in 1990 to 39.5% in 2015 ($p < 0.001$). In the period from 2000 to 2015, there was a decrease in the frequency of urine detection of *Enterobacter spp.* (from 5.9 to 2.5%; $p < 0.001$) and *Citrobacter spp.* (from 5.2 to 1%; $p < 0.001$) and, on the contrary, an increase in the isolation rate of *Proteus spp.* (from 7.8 to 11.7%; $p = 0.005$), *Klebsiella spp.* (from 2.8 to 12.9%; $p < 0.001$) and *Enterococcus spp.* (from 1.8 to 19.1%; $p < 0.001$); the latter two — due to more frequent shedding in boys (by 10.5 and 19.9%, respectively). **Conclusion.** The *Enterobacteriaceae* members, mainly *E. coli* and *Enterococcus spp.*, remained the predominant UTI pathogens in children in 1990, 2000, and 2015. The isolation rate of *E. coli* has declined significantly in recent years, whereas that of *Klebsiella spp.* and *Enterococcus spp.* has increased.

Key words: children, urinary tract infection, urine, culture, microflora, *Enterobacteriaceae*.

(For citation: Zhdanova Olga A., Nastaushva Tatyana L., Grebennikova Irina V., Batishcheva Galina A., Balalaeva Irina Yu. Changes in Urine Microflora in Children with Community-Acquired Urinary Tract Infection Admitted to Hospital Between 1990 and 2015: A Retrospective Full-Design Study of Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 216–222. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1890)

Критерии не включения:

- обнаружение в посевах мочи ≥ 3 морфологически различающихся колоний бактерий (рассматривали как признак случайной контаминации исследуемой пробы).

Условия проведения

Анализировали истории болезни больных, находившихся в нефрологическом отделении БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж). Выделение возбудителей в посевах мочи, определение степени бактериурии и резистентности к антибактериальным препаратам выполнялись в бактериологической лаборатории БУЗ ВО «ВОДКБ № 1».

Продолжительность исследования

Учитывали данные историй болезни всех детей с ИМВП в срезах 1990, 2000 и 2015 гг.

Микробиологический анализ мочи

Микрофлору мочи определяли по результатам трехкратных (в течение 3 сут подряд) посевов утренней порции мочи у детей с ИМВП на твердые питательные среды. Диагностически значимым считали выделение уропатогена в двух и более посевах мочи в концентрации, соответствующей диагностическим титрам (табл. 1) [17].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 6 от 19.10.2013).

Статистический анализ**Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение качественных показателей в несвязанных выборках проводилось с использованием точного кри-

терия Фишера, если в одной из ячеек таблицы 2×2 число наблюдений было менее 5, критерия χ^2 с поправкой Йейтса — в остальных случаях таблиц 2×2 , только критерия χ^2 — для таблиц большей размерности.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Характеристика выборки**

Всего в областную детскую клиническую больницу с подозрением на ИМВП в 1990 г. было госпитализировано 606 детей, в 2000 г. — 712, в 2015 г. — 886. Согласно предложенным критериям, в исследование были включены данные 502 (82,8%) пациентов в выборке 1990 г., 632 (88,8%) — в выборке 2000 г., 801 (90,4%) — в выборке 2015 г. Характеристика пациентов с ИМВП в выборках 1990 и 2000 гг. не отличалась (табл. 2). В выборке 2015 г. было меньше девочек, больше — детей в возрасте старше 3 лет и пациентов с пиелонефритом.

Основной результат исследования

Основными возбудителями инфекции мочевыводящих путей в 1990, 2000 и 2015 гг. оставались грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *E. coli* (табл. 3). В 1990 г. *E. coli* выделялась из мочи 80% пациентов, в последующие годы частота высеваемости этого возбудителя значимо уменьшалась. Кроме *E. coli* из мочи выделялись другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*. Так, частота высеваемости *Proteus spp.* увеличилась уже к 2000 г., *Klebsiella spp.* — к 2015 г. Среди грамположительных микроорганизмов значительное увеличение частоты высеваемости показано для *Enterococcus*, как в 2000, так и в 2015 г. Частота выделения неферментирующих микроорганизмов *P. aeruginosa* не отличалась в рассмотренные периоды времени.

Дополнительные результаты исследования

Учитывая возможное влияние изменившейся возрастной структуры пациентов с ИМВП в 2015 г., проведено сравнение видового состава микроорганизмов, выделяемых из мочи при ИМВП у детей старше 3 лет в срезах 2000 и 2015 гг. (табл. 4). Показано, что в 2015 г.

Таблица 1. Диагностические титры возбудителей инфекции мочевыводящих путей в моче [17]

Table 1. Diagnostic urine titres of the urinary tract infection pathogens [17]

Группы	Возбудители ИМВП	Диагностический титр
Первичные возбудители (группа I)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , лептоспиры, сальмонеллы, микобактерии	$\geq 10^3$ КОЕ/мл
Вторичные возбудители (группа II)	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Morganella spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i>	Монокультура: мужчины — $\geq 10^3$ КОЕ/мл, женщины — $\geq 10^4$ КОЕ/мл Смешанная культура $\geq 10^5$ КОЕ/мл
Сомнительные возбудители (группа III)	Коагулазонегативные стафилококки (за исключением <i>S. saprophyticus</i>), <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\geq 10^5$ КОЕ/мл
Нормальная микрофлора уретры и половых органов	<i>Gardnerella vaginalis</i> , α -стрептококки, лактобациллы, бифидобактерии, дифтероидные палочки	Изоляция из мочи не имеет диагностического значения

Примечание. Первичные возбудители ИМВП (группа I): способны самостоятельно вызывать поражения органов мочевой системы. Вторичные возбудители ИМВП (группа II): проявляют патогенные свойства преимущественно на фоне других инфекций, ослабления иммунитета, после инвазивных диагностических и лечебных процедур. Сомнительные возбудители ИМВП (группа III): вызывают клинически значимые ИМВП очень редко. ИМВП — инфекция мочевыводящих путей.

Note. Primary ИМВП pathogens (group I) are able to independently cause damage to the urinary organs. Secondary ИМВП pathogens (group II) show pathogenic properties mainly against the background of other infections, weakening of the immune system, after invasive diagnostic and therapeutic procedures. Doubtful ИМВП pathogens (group III) hardly ever cause clinically significant ИМВП. ИМВП — urinary tract infection.

Таблица 2. Характеристика детей с инфекцией мочевыводящих путей и подтвержденной бактериурией
Table 2. Characteristics of children with urinary tract infection and confirmed bacteriuria

Показатель	1990, n = 502	2000, n = 632	2015, n = 801	p ¹	p ²
Девочки, абс. (%)	342 (68,1)	396 (62,7)	377 (47,1)	0,063	0,001
Дети > 3 лет, абс. (%)	124 (24,7)	175 (27,7)	437 (54,6)	0,287	0,001
ИМВП, абс. (%)					
• пиелонефрит	338 (67,3)	441 (69,8)	624 (77,9)	0,414	0,001
• цистит	52 (10,4)	73 (11,6)	32 (4,0)		
• другое ³	112 (22,3)	118 (18,7)	145 (18,1)		

Примечание. ¹ — результаты статистического сравнения характеристик детей в выборках 1990 и 2000 гг.; ² — результаты сравнения в выборках 1990, 2000 и 2015 гг. (при df = 2); ³ — ИМВП без уточненной локализации. ИМВП — инфекция мочевыводящих путей.
 Note. ¹ — the results of a statistical comparison of children's characteristics in the samples of 1990 and 2000; ² — the results of comparison in the samples of 1990, 2000, and 2015. (at df = 2); ³ — non-site specific ИМВП. ИМВП — urinary tract infection.

Таблица 3. Высеваемость микроорганизмов из мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей в периоды 1990, 2000 и 2015 гг.
Table 3. The urine isolation rate of microorganisms in children with urinary tract infection during the periods of 1990, 2000, and 2015

Микроорганизмы	1990, n = 502	2000, n = 632	2015, n = 801	p ¹	p ²
Грамотрицательные, абс. (%)					
<i>Enterobacteriaceae</i> , всего	454 (90,4)	504 (79,7)	541 (67,6)	0,001	0,001
• <i>E. coli</i>	401 (79,9)	332 (52,5)	316 (39,5)	0,001	0,001
• <i>Enterobacter spp.</i>	нд	37 (5,9)	20 (2,5)	-	0,001
• <i>Citrobacter spp.</i>	нд	33 (5,2)	8 (1,0)	-	0,001
• <i>Klebsiella spp.</i>	14 (2,8)	14 (2,2)	103(12,9)	0,671	0,001
• <i>Proteus spp.</i>	39 (7,8)	88 (13,9)	94 (11,7)	0,002	0,005
• <i>P. aeruginosa</i>	19 (3,8)	25 (4,0)	38 (4,7)	0,995	0,643
Грамположительные, абс. (%)					
<i>Staphylococcus</i> , всего	15 (2,9)	35 (5,5)	35 (4,4)	0,054	0,115
• <i>S. epidermidis</i>	15 (2,9)	35 (5,5)	34 (4,3)	0,054	0,111
• <i>S. aureus</i>	нд	нд	1 (0,1)	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	9 (1,8)	31 (4,9)	153 (19,1)	0,008	0,001
Прочие ³ , абс. (%)	5 (1)	37 (5,9)	34 (4,2)	0,001	0,001

Примечание. ¹ — результаты статистического сравнения высеваемости микроорганизмов у детей в выборках 1990 и 2000 гг.; ² — результаты сравнения в выборках 1990, 2000 и 2015 гг. (при df = 2); ³ — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Streptococcus spp.*
 нд — нет данных об обнаружении микроорганизма.
 Note. ¹ — the results of a statistical comparison of the isolation rate of microorganisms in children in the samples of 1990 and 2000; ² — the results of comparison in the samples of 1990, 2000, and 2015 (at df = 2); ³ — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Streptococcus spp.* нд — no data available on the microorganism detection.

реже выделяли из мочи грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — на 10,5% и *E. coli* — на 10,3%. Напротив, выделение *Klebsiella spp.* увеличилось на 3,8%, *Enterococcus spp.* — на 9,8%.

Учитывая возможное влияние изменившейся структуры выборки и увеличение числа мальчиков среди пациентов с ИМВП в 2015 г., выполнено сравнение видового состава микроорганизмов, выделяемого из мочи у мальчиков в срезах 2000 и 2015 гг. (табл. 5). Показано, что в 2015 г. у мальчиков реже выделялись грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — на 16,6% за счет уменьшения выделения на 5,4% *Enterobacter spp.*, на 5,7% *Citrobacter spp.* и на 13,3% *Proteus spp.* Напротив, частота обнаружения *Klebsiella spp.* увеличилась на 10,5%, *Enterococcus spp.* — на 19,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Преобладающими возбудителями ИМВП у детей в 1990, 2000 и 2015 гг. оставались бактерии семей-

ства *Enterobacteriaceae*, преимущественно *E. coli* и *Enterococcus spp.* Вместе с тем частота выделения из мочи *E. coli* в указанные периоды заметно уменьшилась, *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* — увеличилась, особенно у мальчиков.

Обсуждение основного результата исследования

ИМВП, включая пиелонефрит, остается одной из актуальных проблем современной педиатрической нефрологии, занимая 70–80% в структуре нефрологических заболеваний у детей [14, 19]. Структура возбудителей внебольничной ИМВП у детей, изученная в настоящем исследовании, соответствовала результатам ранее опубликованных данных [14, 16, 19–21]. Многие десятилетия в этиологической структуре данной инфекции у детей и взрослых преобладали грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* [16, 20, 21]. Из них *E. coli*, обладая большим набором факторов вирулентности, являлась наиболее частым микроорганизмом при ИМВП у детей. При остром течении процесса

Таблица 4. Высеваемость микроорганизмов из мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей в возрасте старше 3 лет в 2000 и 2015 гг.
Table 4. The urine isolation rate of microorganisms in children with urinary tract infection aged over 3 years in 2000 and 2015

Микроорганизмы	2000, n = 457	2015, n = 364	p
Грамотрицательные, абс. (%)			
<i>Enterobacteriaceae</i> , всего	348 (76,2)	239 (65,7)	0,002
• <i>Escherichia coli</i>	258 (56,2)	167 (45,9)	0,004
• <i>Enterobacter spp.</i>	21 (4,6)	8 (2,2)	0,098
• <i>Citrobacter spp.</i>	22 (4,8)	2 (0,5)	0,001
• <i>Klebsiella spp.</i>	9 (2,0)	21 (5,8)	0,008
• <i>Proteus spp.</i>	38 (8,3)	41 (11,3)	0,193
• <i>P. aeruginosa</i>	20 (4,4)	16 (4,4)	0,875
Грамположительные, абс. (%)			
<i>Staphylococcus</i> , всего	32 (7,0)	27 (7,4)	0,926
• <i>S. epidermidis</i>	32 (7,0)	1 (0,3)	0,001
• <i>S. aureus</i>	0	26 (7,1)	0,001
<i>Enterococcus spp.</i>	28 (6,1)	58 (15,9)	0,001
Прочие*, абс. (%)	29 (6,3)	24 (6,6)	1,000

Примечание. * — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Streptococcus spp.*
 Note. * — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Streptococcus spp.*

220

Оригинальная статья

Таблица 5. Высеваемость микроорганизмов, выделяемых из мочи у мальчиков в 2000 и 2015 гг.
Table 5. The urine isolation rate of microorganisms in boys in 2000 and 2015

Микроорганизмы	2000, n = 236	2015, n = 424	p
Грамотрицательные, абс. (%)			
<i>Enterobacteriaceae</i> , всего, в т.ч.	180 (76,3)	253 (59,7)	0,001
• <i>Escherichia coli</i>	66 (27,9)	107 (25,2)	0,502
• <i>Enterobacter spp.</i>	20 (8,5)	13 (3,1)	0,005
• <i>Citrobacter spp.</i>	15 (6,4)	3 (0,7)	0,001
• <i>Klebsiella spp.</i>	5 (2,1)	53 (12,6)	0,001
• <i>Proteus spp.</i>	74 (31,4)	77 (18,1)	0,001
• <i>P. aeruginosa</i>	20 (8,4)	27 (6,4)	0,395
Грамположительные, абс. (%)			
<i>S. epidermidis</i>	12 (5,1)	15 (3,5)	0,450
<i>S. aureus</i>	0	1 (0,2)	1,000
<i>Enterococcus spp.</i>	12 (5,1)	106 (25,0)	0,001
Прочие*, абс. (%)	12 (5,1)	22 (5,2)	0,900

Примечание. * — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Streptococcus spp.*
 Note. * — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Streptococcus spp.*

она выделялась в 60–90% случаев [22, 23], при хроническом — ≤ 56% [24]. Высеваемость *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.* из мочи больных с ИМВП, по данным различных клиник, колеблется от 2 до 22% [16, 24].

Основным возбудителем ИМВП у детей, согласно результатам проведенного нами исследования, являлась *E. coli*, хотя частота ее выделения из мочи в отрезке с 1990 по 2015 г. уменьшилась вдвое — с 79,9 до 39,5%. Также наблюдалось снижение частоты обнаружения *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* и, напротив, увеличение частоты высева *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.*, особенно у мальчиков. В различных регионах России

отмечена различная частота встречаемости возбудителей внебольничной ИМВП у детей, протекающей у части пациентов на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей. Так, у пациентов Владивостока отмечался низкий процент выделения *E. coli* (29%), при этом частота выделения *P. mirabilis* составила 25%, *E. aerogenes* — 13%, *E. faecalis* — 17% [19]. Особенности структуры возбудителей внебольничных ИМВП детей Ставрополя являлось более частое выделение *E. faecalis*, причем у детей в возрасте 3–5 лет бактерия обнаруживалась в 1,8–2,9 раза чаще (у 11,6–33,4%), чем у детей других возрастных групп [8]. В структуре возбудителей внеболь-

ничной ИМВП у пациентов, госпитализированных в педиатрическое отделение НМИЦ здоровья детей (Москва), как и в проведенном нами исследовании, доминировала кишечная палочка — 70%, доля клебсиеллы составила 8,4%, энтерококков — 3,6%, протей — 10,8%, синегнойной палочки — 2,4%, стафилококков — 3,6%, других — 1,2% [24]. Доминирующим патогеном у детей Саратовского региона с обструктивным пиелонефритом также являлась *E. coli*: частота ее выделения варьировала в пределах 38–47% [5]. В проспективном исследовании возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей ДАРМИС (2010–2011 гг.) были проанализированы 233 штамма уропатогенов в субпопуляции детей и подростков в возрасте до 18 лет. Общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 94,0%, а частота выделения *E. coli* — 68,2% [4]. Штаммы *P. aeruginosa* в этом исследовании выявлены в 2,3% случаев, в нашем исследовании — несколько чаще: 3,8% — в 1990 г., 4,0% — в 2000 г., 4,7% — в 2015 г.

Что касается возрастных и гендерных особенностей, то в исследовании А. Есян и А. Нимгировой указано на преобладание грамположительных бактерий, в т.ч. гемолитического стрептококка и энтерококка, у новорожденных и детей в возрасте до 3 лет, *S. saprophyticus* — у девочек-подростков, *P. mirabilis* — у мальчиков [23]. Согласно данным М. Naseri и N. Taffazoli, у мальчиков чаще, чем у девочек, встречались фебрильные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит). Кроме того, у мальчиков чаще выделялись *Proteus spp.* и *Kelebsiella spp.*, у девочек — *Enterobacter spp.* [25]. Согласно данным Европейского общества урологов, среди детей первых месяцев жизни ИМВП встречается в 5 раз чаще у мальчиков на фоне тяжелых аномалий развития органов мочевой системы [18]. Со второго полугодия жизни ИМВП с одинаковой частотой выявляется как у мальчиков, так и у девочек [18]. В нашем исследовании в 2015 г. среди всех больных ИМВП увеличилась доля пациентов в возрасте младше 3 лет, что и привело к увеличению числа мальчиков. Более частая госпитализация мальчиков в 2015 г. по сравнению с 2000 г., вероятно, связана с повышением качества диагностики врожденных аномалий мочевыводящей системы, которые чаще встречаются у мальчиков. У мальчиков в 2015 г. стали реже высеиваться представители семейства *Enterobacteriaceae*, чем у девочек, а вот выделение *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* увеличилось. Аналогичный характер изменений микробной флоры у детей с ИМВП приводят и другие авторы [1]. При поступлении в стационар присутствующая флора мочевых путей очень быстро (за 2–3 сут) замещается внутрибольничными штаммами микроорганизмов [18]. Довольно часто из мочи в условиях стационара высеивается «госпитальная флора» — протей (8,5%), энтерококки (8,5%), клебсиелла (8,1%), синегнойная палочка (5,4%), стафилококки (3,7%) [18].

При пиелонефрите выбор антибиотиков осуществляется эмпирически и, в идеале, с учетом локального микробиологического мониторинга. При отсутствии эффекта на 3–5-й день выполняется корректировка с учетом результата посева мочи [18]. При выборе антибактериального препарата необходимо учитывать активность лекарственного средства в отношении наиболее часто встречаемых возбудителей. Первоначальный выбор терапии ИМВП основан на знании уропатогенов у детей различных возрастных групп, предполагаемой чувствительности микрофлоры к антибиотикам и клинического статуса ребенка [18]. Выявленные нами различия в частоте выде-

ления микроорганизмов у детей с ИМВП в разные периоды времени указывают на необходимость дальнейшего микробиологического мониторинга и получения данных о чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, что важно для рекомендаций эмпирической терапии ИМВП.

Ограничения исследования

Исследование проведено на базе специализированного областного нефрологического центра, в который поступают дети со всей области, но с тяжелыми и средне-тяжелыми вариантами течения заболевания. Поэтому результаты обследования пациентов данного центра не дают полную информацию о спектре микрофлоры у всех детей с ИМВП, обращающихся за медицинской помощью в регионе. В частности, некоторые дети с ИМВП госпитализируются в инфекционные стационары, лечатся в районах области или амбулаторно в городских поликлиниках. В нефрологический центр на современном этапе госпитализируются дети с более тяжелым течением инфекции, частыми рецидивами, что сказывается на составе бактериальной микрофлоры мочи. У таких пациентов структура микрофлоры меняется за счет уменьшения выделения кишечной палочки и увеличения — других микроорганизмов [5, 12]. Следует также отметить, что за 25-летний период произошло совершенствование методик бактериологических исследований, критериев диагностики ИМВП, что могло повлиять на выбор групп пациентов и результаты исследования. Так, за 1990 г. нет данных о выделении *Enterobacter* и *Citrobacter*: возможно, они встречались, но не были выявлены, что привело к увеличению доли детей, у которых высеивали *E. coli*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными возбудителями инфекции мочевыводящих путей у детей, госпитализируемых в стационар, остаются представители семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *E. coli*. При этом частота выделения из мочи *E. coli* значительно снизилась с 1990 г. к 2015 г., напротив, увеличилась высеиваемость *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.*, особенно у мальчиков. Выявленные различия в частоте выделения микроорганизмов у детей с ИМВП в различные временные периоды указывают на необходимость проведения микробиологического мониторинга и определения чувствительности к антибиотикам для составления рекомендаций эмпирической терапии в регионе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О. А. Жданова <http://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

Т. Л. Насташева <http://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

И. В. Гребенникова <http://orcid.org/0000-0003-0213-9383>

Г. А. Батищева <http://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Игнатова М.С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы // *Нефрология и диализ*. — 2001. — Т. 3. — № 2 — С. 218–222. [Ignatova MS. Evolyutsiya predstavlenii o mikrobno-vospalitel'nykh zabolovaniyakh organov mochevoi sistemy. *Nephrology and dialysis*. 2001;3(2):218–222. (In Russ).]
2. Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(5):1133–1169. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70551-4.
3. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–308. doi: 10.1097/INF.0b013e31815e4122.
4. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2012. — Т. 14. — № 4 — С. 280–302. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: «DARMS» Study (2010–2011). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(4):280–302. (In Russ).]
5. Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Морозова О.Л., и др. Возбудители инфекции мочевыводящих путей у детей с obstructивными уropатиями // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2010. — Т. 6. — № 2 — С. 442–446. [Glybochko PV, Morozova OL, Morozov DA, et al. Part of parameters of immune and cytokine status at pregnant patients with purulent pyelonephritis. *Saratov journal of medical scientific research*. 2010;6(2):442–446. (In Russ).]
6. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005;116(3):644–648. doi: 10.1542/peds.2004-1825.
7. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, et al. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1131–1137. doi: 10.1007/s00467-006-0158-7.
8. Загрубина А.Н., Калмыкова А.С., Муравьева В.Н. Мониторинг чувствительности возбудителей инфекций мочевой системы у детей первых пяти лет жизни г. Ставрополя // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2012. — Т. 25. — № 1 — С. 29–32. [Zagrubina AN, Kalmykova AS, Murav'eva VN. Monitoring of antibiotic susceptibility of urinary system infective agents in younger children. *Medical news of the north Caucasus*. 2012;25(1):29–32. (In Russ).]
9. Jones RN, Barry AL. Ceftibuten (7432-S, SCH 39720): comparative antimicrobial activity against 4735 clinical isolates, beta-lactamase stability and broth microdilution quality control guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7(6):802–807. doi: 10.1007/bf01975055.
10. Рафальский В.В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек // *Consilium medicum*. — 2006. — Т. 8. — № 4 — С. 5–8. [Rafal'skij VV. Antibakterial'naya terapiya ostroi gnoinoi infektsii pochek. *Consilium medicum*. 2006;8(4):5–8. (In Russ).]
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2002. — Т. 4. — № 4 — С. 337–346. [Korovina NA, Zakharova IN, Strachunskii LS. Prakticheskie rekomendatsii po antibakterial'noi terapii infektsii mochevoi sistemy vnebol'nichnogo proiskhozhdeniya u detei. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;4(4):337–346. (In Russ).]
12. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics*. 1999;103(4):e39–e39. doi: 10.1542/peds.103.4.e39.
13. Шевелев А.Н. Оптимизация антибактериальной терапии внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск; 2005. — 22 с. [Shevelev AN. *Optimizatsiya antibakterial'noi terapii vnebol'nichnykh infektsii mochevyvodyashchikh putei u detei*. [dissertation abstract] Smolensk; 2005. 22 p. (In Russ).]
14. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD003772. doi: 10.1002/14651858.CD003772.pub4.
15. Горяйнова А.Н., Захарова И.Н., Коровина Н.А., Мумладзе Э.Б. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению // *Русский медицинский журнал*. — 2007. — Т. 15. — № 21 — С. 1533–1543. [Goryainova AN, Zakharova IN, Korovina NA, Mumladze EB. Urinary tract infection in children: current approach to diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(21):1533–1543. (In Russ).]
16. Швырев А.П., Середняк В.Г., Жданова О.А., и др. Бактериологический мониторинг флоры мочи у детей с инфекцией мочевой системы и принципы выбора антибактериальных препаратов // *Детская больница*. — 2004. — № 4 — С. 28–32. [Shvyrev AP, Serednyak VG, Zhdanova OA, et al. Bakterial'nyi monitoring flory mochi u detei s infektsiei mochevoi sistemy i printsipy vybora antibakterial'nykh preparatov. *Children's hospital*. 2004;(4):28–32. (In Russ).]
17. Бактериологический анализ мочи. Национальные клинические рекомендации [интернет]. — М.; 2014. [Bakteriologicheskii analiz mochi. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2014. (In Russ).] Доступно по: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001392917S/HTML/. Ссылка активна на 13.03.2018.
18. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., и др. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу // *Медицинский совет*. — 2015. — № 14 — С. 114–118. [Zakharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB, et al. Urinary tract infection in children: what pediatrician and nephrologist have to be aware of. *Meditsinskii sovet*. 2015;(14):114–118. (In Russ).]
19. Ни А.Н., Быкова О.Г., Рябухина Е.В., Семешина О.В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей на современном этапе // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 5 — С. 241. [Ni AN, Bykova OG, Ryabukhina EV, Semeshina OV. A course of acute pyelonephritis in children today. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5):241. (In Russ).]
20. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179–186. doi: 10.1001/jama.298.2.179.
21. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365(3):239–250. doi: 10.1056/NEJMra1007755.
22. Cheng MF, Chen WL, Huang IF, et al. Urinary tract infection in infants caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: comparison between urban and rural hospitals. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(8):1305–1312. doi: 10.1007/s00467-016-3338-0.
23. Есаян А.М., Нимгирова А.Н. Инфекции мочевых путей у детей: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, современные подходы к терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 5 — С. 79–85. [Esayan AM, Nimgirova AN. Urinary tract infections in children: etiology and pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, modern approaches to therapy. *Current pediatrics*. 2012;11(5):79–85. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i5.432.
24. Чашина И.Л., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Место цефалоспоринов в терапии инфекций мочевыводящих путей у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 1 — С. 158–161. [Chashchina IL, Tatochenko VK, Bakradze MD. The role of cephalosporins in urinary tract infections treatment in children. *Current pediatrics*. 2012;11(1):158–161. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i1.149.
25. Naseri M, Taffazoli N. Etiologies of urinary tract infections in children considering differences in gender and type of infection. *JPN*. 2017;5(3).