



УДК [616.6+616.9]-053.34

Е.А. МЕЛЬНИКОВА¹, В.Н. ЛУЧАНИНОВА^{1,2}, Е.А. ЗАЙЦЕВА², О.В. СЕМЕШИНА¹¹Краевая детская клиническая больница № 1, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 27²Тихоокеанский государственный медицинский университет, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2

Структура и антибиотикорезистентность уропатогенов, выделенных у новорожденных с инфекцией мочевых путей

Мельникова Елена Александровна — руководитель Краевого детского уронефрологического центра, тел. +7-908-995-68-96, e-mail: melnikova.uro@yandex.ru

Лучанинова Валентина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, тел. +7-914-798-11-83, e-mail: lvaln@mail.ru

Зайцева Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, тел. +7-902-524-57-20, e-mail: elza200707@mail.ru

Семешина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая нефрологическим отделением, тел. (423) 245-54-43, e-mail: sova31@yandex.ru

В статье представлены результаты бактериологического исследования образцов мочи 304 новорожденных. Исследования показали, что главным возбудителем инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у новорожденных является Enterococcus faecalis, который резистентен ко многим антибактериальным препаратам, кроме ванкомицина. Определена низкая чувствительность к антибактериальным препаратам и у других уропатогенов, выявленных у новорожденных детей. Необходимо проводить местный микробиологический мониторинг для выбора стартового режима антибактериальной терапии.

Ключевые слова: новорожденный, инфекция мочевыводящих путей, уропатогены, антибиотикорезистентность.

E.A. MELNIKOVA¹, V.N. LUCHANINOVA^{1,2}, E.A. ZAYTSEVA², O.V. SEMESHINA¹¹Regional Children's Clinical Hospital № 1, 27 Ostryakov pr., Vladivostok, Russian Federation, 690002²Pacific State Medical University, 2 Ostryakov pr., Vladivostok, Russian Federation, 690002

The structure and antibiotic resistance of uropathogens of discharges from infants with urinary tract infection

Melnikova E.A. — Head of the Regional Children's Uronephrological Center, tel. +7-908-995-68-96, e-mail: melnikova.uro@yandex.ru

Luchaninova V.N. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Faculty Pediatrics, tel. +7-914-798-11-83, e-mail: lvaln@mail.ru

Zaytseva E.A. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, tel. +7-902-524-57-20, e-mail: elza200707@mail.ru

Semeshina O.V. — Cand. Med. Sc., Head of the Nephrology Department, tel. (423) 245-54-43, e-mail: sova31@yandex.ru

The article presents the results of bacteriological investigation of urine culture of 304 newborns. It has been shown that Enterococcus faecalis is the main causative agent of newborn's UTI. It is resistant to many antibiotics except Vancomycin. The low sensitivity to antibiotics was detected in other uropathogens identified in the newborns. It is necessary to carry out the local microbiological monitoring to select the starting mode of antibiotic therapy.

Key words: newborn, urinary tract infection, uropathogens, antibiotic sensitivity.

В последние годы возросло внимание исследователей к проблеме почечной патологии у новорожденных [1, 2]. В связи с внедрением и широким распространением пренатальной диагностики, новорожденные дети с инфекцией мочевой системы (ИМС) на фоне функциональной или органической обструкции мочевыводящих путей чаще стали попадать в поле зрения специалистов [3-5]. Так как в периоде новорожденности течение заболевания, как правило, малосимптомное, то выявляется оно в основном благодаря клинико-лабораторному обследованию детей из группы риска. К такой группе риска относятся новорожденные с выявленными эхографическими признаками врожденных пороков развития мочевой системы [1-6]. Прогноз и течение болезни у этих детей в дальнейшем зависит от своевременной этиологической диагностики ИМС и соответствующей антибактериальной терапии. Это связано, прежде всего, с тем, что морфологические и функциональные особенности почек и мочевыводящих путей способствуют селекции штаммов микроорганизмов, устойчивых к бактерицидному действию гуморальных факторов защиты [7].

По данным литературы известно, что наиболее частым возбудителем ИМС в неонатальном периоде является *Escherichia coli*. Частота ее выделения колеблется, по данным разных авторов, от 34,7 до 43,2% случаев. Также часто определяется *Klebsiella pneumoniae* в 22,5-24,3%, *Pseudomonas aeruginosa* — 5,4%, *Candida albicans* — 32,7% как в монокультуре, так и в смешанной грибово-бактериальной ассоциации. У новорожденных встречаются и грамположительные микроорганизмы: энтерококки, *Streptococcus agalactiae* [5, 7-10].

Для лечения ИМС у новорожденных детей используются антибактериальные препараты широкого спектра действия: защищенные пенициллины и цефалоспорины третьего поколения. После получения результатов чувствительности бактериального посева (как правило, через 3-4 дня после взятия образца мочи для посева) при необходимости проводится смена антибактериального препарата [5, 7, 10]. В первые дни болезни при выборе стартового антибиотика неонатолог должен учитывать данные микробиологического мониторинга в том или ином лечебном учреждении. Имеются рекомендации, предусматривающие порядок проведения мониторинга [8, 11]. В каждой больнице, как правило, есть формуляр (перечень, лист) антимикробных препаратов. Кроме того, необходим регулярный

пересмотр (каждые 6 месяцев) локальных внутрибольничных данных.

Целью работы явилось определение микробного спектра мочи и антибиотикорезистентности выявленных уропатогенов у новорожденных детей с инфекцией мочевой системы.

Материал и методы

Проведен анализ результатов бактериологического исследования образцов мочи у новорожденных с ИМС (n=304), находящихся на лечении в двух отделениях для новорожденных (инфекционном и соматическом) многопрофильной детской больницы в течение 6 лет (2008-2013 гг.). В большинстве случаев ИМС у новорожденных выявлялась на фоне органической и функциональной обструкции мочевыводящих путей. Для определения уровня бактериурии для исследования забирали среднюю порцию утренней мочи (иногда у девочек использовали мочеприемник). Мочу доставляли в лабораторию в течение 1 часа. Микробиологическое исследование мочи проводилось по стандартной методике, согласно Приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам определялась методом диско-диффузии в агар, согласно МУК 4.2.1890-04. Подбор антибактериальных препаратов проводился согласно методическим рекомендациям [11], а также клинической эффективности антибактериальных препаратов, применяемых в данном лечебном учреждении. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

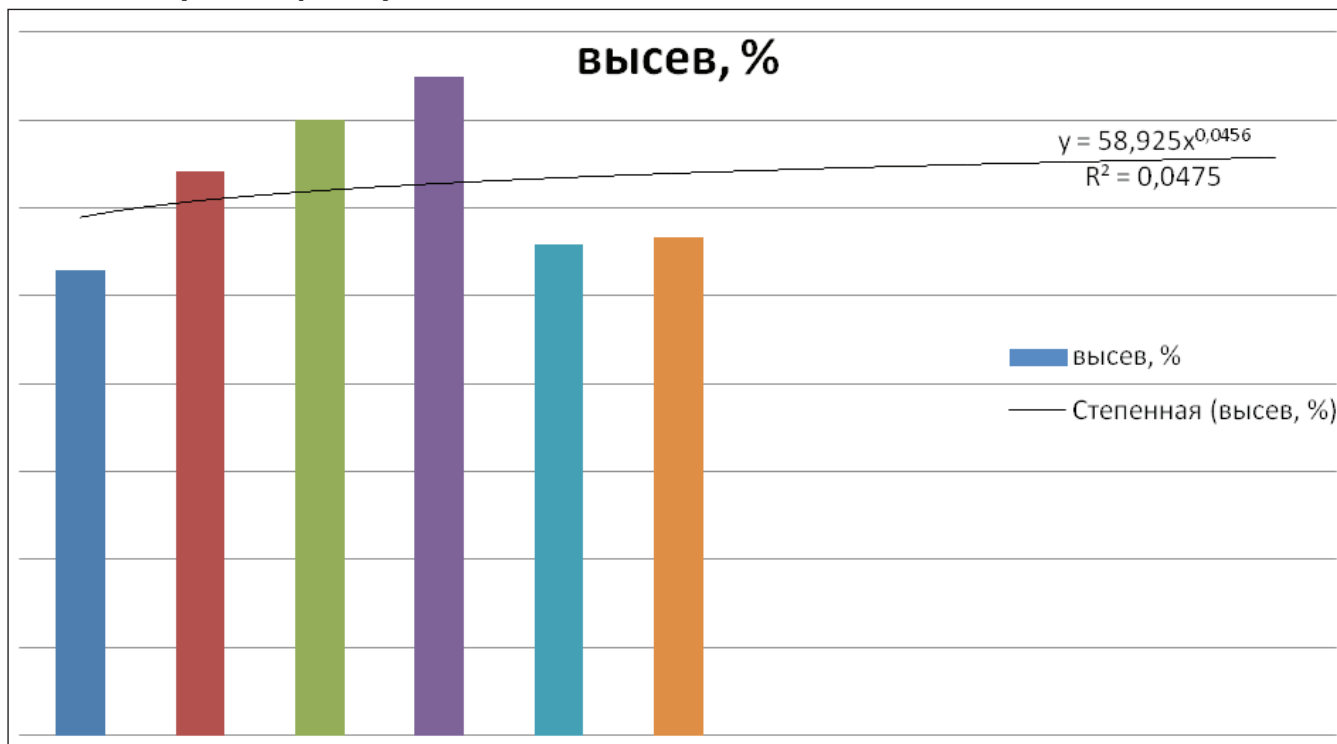
За исследуемый период в диагностическом титре (105 КОЕ/мл) микроорганизмы определялись в 25,6-40,2% образцов мочи. Одновременно бактериурия в титре менее 105 КОЕ/мл выявлялась в 33,7-53% случаев. В то же время в 20-38,7% образцов мочи бактериальные уропатогены отсутствовали, что, возможно, связано с госпитализацией пациентов в отделения по экстренным показаниям и проведение бактериологического исследования мочи на фоне антибактериальной терапии.

Таблица 1.
Этиологическая структура инфекции мочевой системы у новорожденных

Виды микроорганизмов	Годы, количество выделенных культур					
	2008 абс./%	2009 абс./%	2010 абс./%	2011 абс./%	2012 абс./%	2013 абс./%
<i>Enterococcus faecalis</i>	35/52,9±6,1	36/64,2±6,4	42/70,0±5,9	30/75,0±6,8	29/55,9±6,8	17/56,7±9,2
<i>Escherichia coli</i>	17/26,5±5,4	10/17,8±5,1	9/15,0±4,6	8/20,0±6,3	14/26,9±6,1	11/36,7±8,9
<i>Enterobacter sp.</i>	10/14,7±4,3	8/14,4±4,7	6/10,0±3,8	-	5/9,6±4,0	-
<i>Citrobacter sp.</i>	4/5,9	-	-	-	1/1,9	1/3,3
<i>Pseudomonas aerogenosus</i>	-	-	1/1,7	-	1/1,9	1/3,3
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	2/3,3	2/5,0	1/1,9	-
<i>Candida albicans</i>	-	2/3,6	-	-	1/1,9	-
Всего	66	56	60	40	52	30



Рисунок 1.
Частота выделения *Enterococcus faecalis* в моче у новорожденных с прогнозом на последующие годы (линия тренда)



Микробные ассоциации (*E. faecalis*+*E. coli*) выявлялись в 2009 г. в 10,7% случаях, в 2010 г. — в 16,7%, в 2011 г. — в 10,0%, в 2012 г. — 15,4%, в 2013 г. — в 6,6% образцов мочи.

Доминирующим микроорганизмом, который выделялся в 52,9-75,0% случаев в течение нескольких лет из мочи новорожденных детей с ИМС в диагностическом титре, был *E. faecalis* (табл. 1). Различия с показателями *E. coli* достоверны (с 2008 по 2012 показатель t-критерий Стьюдента равен от 3,2 до 7,5, $P < 0,001$), кроме 2013 года, в котором достоверность различий по показателю t-критерию Стьюдента равна 1,5, $P < 0,1$.

Полученные нами данные микробного спектра мочи у новорожденных детей с ИМС отличаются от литературных [5, 7-10]. И это не случайно, так как, по данным Набоки Ю.Л. и соавторов, указанный микроорганизм выявляется у детей с первых дней жизни и его количество в периоде новорожденности превышает содержание кишечной палочки [12].

Кроме того, по нашему мнению, есть еще несколько аргументов, указывающих на правомерность представленного факта. А именно, в эпоху широкого использования цефалоспоринов в стационарах стала более активной условно-патогенная флора с природной резистентностью к данной группе препаратов, в частности, фекальный энтерококк, колонизирующий в норме толстый кишечник и периуретральную область. Увеличению активности условно-патогенной микрофлоры способствует также функциональный иммунодефицит у новорожденных. И последнее — увеличение удельного веса данного уропатогена у новорожденных может быть связано с перинатальным инфицированием от матери и преобладанием энтерококка в микрофлоре гениталий у женщин в последние годы [13]. Частота *E. faecalis* как этиологического фактора инфекции мочевой системы в других возрастных группах за последние 15 лет также увеличилась и составляет,

по данным разных авторов, от 5 [8] до 14,2% [10].

В данном исследовании в 2012 и 2013 годах отмечается уменьшение содержания *E. faecalis* в моче наблюдаемых новорожденных, что связано с изменением антибактериальной политики. При оценке динамики частоты выделения *Enterococcus faecalis* в моче у новорожденных за исследуемые годы с прогнозом на последующие все-таки остается негативная тенденция, что подтверждено данными степенного тренда (рис. 1). Точность прогноза хоть и невысока ($R^2 = 0,047$), но тенденция заметна. Это особенно важно учитывать в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью этого патогена.

Второй по частоте выделялась *E. coli* (15,0-36,7%) и реже *Enterobacter sp.* (7,9-14,7%). Вызывает беспокойство выявление в последние годы *Pseudomonas aerogenosus* (2010 и 2012 гг. в 1,7 и 1,9% случаев соответственно, а в 2013 году в 3,3% случаев).

Клиническая картина инфекции мочевой системы у наблюдаемых новорожденных была малосимптомна: отмечалась субфебрильная или нормальная температура тела, затянувшаяся желтуха, снижение аппетита, плохая прибавка в массе тела, бледность кожных покровов. Иногда выявлялись дизурические симптомы в виде периодического беспокойства перед мочеиспусканием. Мочевой синдром представлен умеренной лейкоцитурией, микрогематурией, периодически — протеинурией. Гематурия нередко преобладала над лейкоцитурией. Воспалительные изменения в клиническом анализе крови были более выражены: лейкоцитоз, нейтрофилез и не отличались от изменений при ИМС в других возрастных группах детей. В исследуемых образцах мочи установлена высокая частота антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, выделенных у наблюдаемых новорожденных с инфекцией мочевой системы.

В таблице 2 представлены данные по резистентности к антибактериальным препаратам наиболее

Таблица 2.
Резистентность уропатогенов у новорожденных детей с ИМП

№ п/п	Антибактериальный препарат	Резистентность <i>E. faecalis</i> , % (n=114)	Резистентность <i>E. coli</i> , % (n=44)
1.	Амоксициллин/клавулат		46,4±9,6
2.	Ампициллин	57,1±5,0	
3.	Имипенем	62,5±7,6	
4.	Цефотаксим		46,3±7,8
5.	Цефуросим		69,2±7,4
6.	Ципрофлоксацин	57±4,9	17,9±6,1
7.	Гентамицин	56,5±10,5	
8.	Ванкомицин	2,9±1,7	
9.	Нитрофурантоин	38,4±4,9	14,3±5,9
10.	Налидиксовая кислота		25,6±6,9

часто встречаемых уропатогенов у новорожденных (*E. faecalis* и *E. coli*) в 2009-2013 гг. У энтерококка отмечается более высокая резистентность к тестируемым антибактериальным препаратам, чем у кишечной палочки. При этом высокая его резистентность (от 56,5±10,5 до 62,5±7,6%) отмечается ко всем группам антибиотиков, за исключением ванкомицина. Наибольшая резистентность у обоих уропатогенов определяется к бета-лактамам антибактериальным препаратам, причем у энтерококка отмечается высокая резистентность к имипенему (62,5±7,6%), хотя данный беталактамный препарат редко используется для лечения ИМС у новорожденных. Такая же высокая резистентность определяется у микроба и к препарату из группы фторхинолонов — ципрофлоксацину (57,0±4,9%). Ципрофлоксацин также не используется для лечения инфекционной патологии у новорожденных (табл. 2). Указанное можно объяснить возможным использованием препаратов у матерей этих детей.

У штаммов *E. coli* чаще определялась резистентность к цефуросиму (у 64,7±8,2% штаммов), цефотаксиму (44,1±8,5%), амоксициллину/клавулату (35,5±8,6%). Наименьшая резистентность у обоих уропатогенов отмечается к нитрофурантоину — 26,8±4,9% у штаммов *E. faecalis* и 14,7±6,0% у штаммов *E. coli*. Нужно отметить появление ванкомицин-резистентных штаммов энтерококка в последние годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чугунова О.Л., Панова Л.Д. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 12-20.
2. Лучанинова В.Н., Погодаева Т.В. Программа неонатального скрининга структурно-функциональных нарушений почек // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 6-12.
3. Чехонацкая М.Л., Глыбочко П.В., Василевич Л.К. и др. Инфекции мочевой системы у новорожденных. Особенности уродинамики нижних мочевых путей в периоде внутриутробного развития // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — № 3 (21). — С. 101-106.
4. Grazioli S., Parvex P., Merlini L. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux // *Pediatr. Nephrol.* — 2010. — Vol. 25, № 9. — P. 1687-1692.
5. Сафина А.И. Пиелонефрит у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. — 2012. — № 7 (62). — С. 50-56.
6. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология: руководство. — СПб: Питер, 2002. — 448 с.
7. Юшко Е.И. Инфекция мочевыводящих путей у детей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы, и профилактика // Урология. — 2008. — № 2. — С. 57-64.

Заключение

Таким образом, наиболее частым уропатогеном, вызывающим ИМС у новорожденных, является *E. faecalis* (до 75,0%), обладающий резистентностью к большинству антибактериальных препаратов. Безусловно, лечение новорожденных детей с инфекцией мочевой системы следует начинать после получения результатов бактериологического исследования мочи и определения антибиотикочувствительности. В связи с этим, на первый план выходит разработка микробиологических методик «быстродействия», то есть методик экспресс-диагностики.

В то же время, выбор стартового эмпирического режима антибактериальной терапии в экстренных случаях в первые дни болезни до получения бактериограммы мочи должен основываться на данных местного микробиологического мониторинга с учетом спектра возбудителей мочевой инфекции и уровня их резистентности к антимикробным препаратам. Использование антибактериальных препаратов у новорожденных с учетом их воздействия на энтерококк, даст возможность в будущем изменить микробный спектр мочи при ИМС и снизить удельный вес данного уропатогена, что отмечается в данном исследовании. Рациональное применение антибактериальных препаратов у женщин фертильного возраста для лечения урогенитальных инфекций приведет к снижению антибиотикорезистентных штаммов у новорожденных.

8. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: Российские национальные рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина. — Москва, 2012. — 64 с.

9. Коган М.И., Набока Ю.Л., Васильева Л.И. и др. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей острого неструктурного пиелонефрита у детей // Лечащий врач. — 2009. — № 8. — С. 8-11.

10. Чашина И.Л., Таточенко В.К., Баркадзе М.Д. Место цефалоспоринов в терапии инфекций мочевыводящих путей у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 158-161.

11. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. — 91 с.

12. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свираева Е.Г. и др. Формирование микрофлоры пищеварительного тракта новорожденных в динамике // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2012. — № 3. — С. 65-70.

13. Костючек Д.Ф., Рыжова Р.К., Жигулина Т.А. и др. Практикум по неотложной помощи в гинекологии / Под ред. Костючек Д.Ф. — СПб: СПбГМА им. Мечникова, 2005. — 96 с.