

УДК 616.61/.62-053.2:616.9

Т.В. Буднік<sup>1</sup>, Л.В. Квашніна<sup>2</sup>, М.Д. Шпит<sup>3</sup>, Ю.Ю. Рудик<sup>3</sup>, В.О. Андросов<sup>3</sup>

## Емпіричне призначення антибактеріального лікування інфекції сечової системи у дітей: аргументація вибору та прогноз ризику антибіотикорезистентності

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>3</sup>Дитяча міська клінічна лікарня № 1, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 70-75; doi 10.15574/PP.2020.81.70

**For citation:** Budnik TV, Kvashnina LV, Shpyt MD, Rudyk YuYu, Androsov VO. (2020). The empirical purpose of antibacterial treatment of urinary tract infection in children: argumentation of choice and prognosis of antibiotic resistance risk. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 70-75. doi 10.15574/PP.2020.81.70

Обґрунтоване емпіричне призначення антибіотика дитині з інфекцією сечової системи (ІСС) є дуже важливим і водночас складним питанням. Поширеність антибіотикорезистентності (АБР) серед штамів кишкової палички майже унеможливує етіотропність стартової терапії ІСС. Актуальною є необхідність динамічного моніторингу чутливості *Escherichia coli*, вивчення тенденцій розвитку та прогнозу АБР для розуміння механізмів менеджменту.

**Мета** — вивчити динаміку чутливості штамів *Escherichia coli*, тенденцій розвитку АБР з оцінкою прогнозу на майбутнє серед дітей, хворих на ІСС.

**Пацієнти та методи.** Досліджено 1044 дитини з ІСС віком від 1 міс. до 18 років. За дизайном дослідження передбачено три групи порівняння: 1-ша група — діти 2009 року спостереження (n=337), 2-га група — 2014 року (n=328), 3-тя група — 2019 року (n=379).

**Результати.** Провідним уропатогеном в усіх групах спостереження визнано кишкову паличку: у 1-й групі її частка становила 47% (158/337), у 2-й групі — 64% (210/328), у 3-й групі — 66,5% (252/379). Показано рівень поширеності АБР штамів *Escherichia coli* й високу динаміку його зростання. Так, рівень резистентності *Escherichia coli* у 2019 р. становив 70±4,06% (176/252). Це більше на 11% порівняно з 2014 р. і на 18,8% порівняно з 2009 р. Частка полірезистентних штамів також мала тенденцію до збільшення: у 2009 р. становила 26,2±12,73% (44/168), у 2014 р. — 26,6±11,24% (56/210), p>0,05; у 2019 р. — 28±9,97% (70/252), p>0,05. Відмічено зростання відносного ризику АБР у 2019 р. в 1,6 раза порівняно з 2014 р. (RR<sub>2019</sub>=2,208±0,207 [1,473; 3,310], p<0,05, проти RR<sub>2014</sub>=1,375±0,209 [0,913; 2,063]) та в 3 рази порівняно з 2009 р. (RR<sub>2009</sub>=0,727±0,209 [0,483; 1,095]). До ампіциліну та амоксициліну виявлено однаково низький рівень чутливості (3,5±32,14% (9/252)). До цефуроксиму підтверджено чутливість лише в кожній другій дитині (53,6±5,76% (135/252)). До цефтазидиму та ципрофлоксацину показано відносно високий рівень чутливості (77,4±3,34% (195/252) і 83±2,81% (209/252)) і водночас швидкі темпи резистентності (майже удвічі вищі за останні 5 років). До фуразидину К відзначено високий рівень чутливості (85,7±2,53% (216/252)), найнижчий рівень загальної резистентності (14,3±15,15% (36/252) і повільні темпи її формування. Визначено несприятливий прогноз зростання відносного ризику АБР у 2,9–3,7 раза серед хворих на ІСС у найближчі 5–10 років за умови збереження існуючих діагностично-лікувальних підходів.

**Висновки.** Отримані результати дослідження мають важливе значення для усвідомлення користі клінічного рішення щодо застосування антибактеріальної терапії та оптимізації її емпіричного вибору для пацієнта з ІСС.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** інфекція сечової системи, антибактеріальна терапія, емпіричний вибір.

### The empirical purpose of antibacterial treatment of urinary tract infection in children: argumentation of choice and prognosis of antibiotic resistance risk

T.V. Budnik<sup>1</sup>, L.V. Kvashnina<sup>2</sup>, M.D. Shpyt<sup>3</sup>, Yu. Yu. Rudyk<sup>3</sup>, V.O. Androsov<sup>3</sup><sup>1</sup>Shpyk National Medical Academy of Postgraduate Academy, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>3</sup>City Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

Justified empirical administration of an antibiotic to a child with a urinary tract infection (UTI) is a very important and complex issue. The prevalence of antibiotic resistance (ABR) among *Escherichia coli* strains makes it almost impossible for the etiotropy of UTI to start therapy. There is an urgent need for dynamic monitoring of *Escherichia coli* sensitivity, to study the trends of ABR development and its prognosis to understand the management mechanisms.

**Purpose** — to study of the dynamics of the sensitivity of *Escherichia coli* strains, trends in the development of ABR with the assessment of the future outlook among children with UTI.

**Patients and methods.** The study involved 1044 children with UTI from 1 month of age to 18 years. Patient screening and interpretation of the results were conducted within the framework of the Helsinki Declaration of Human Rights. The study design envisaged 3 comparison groups: 1 group — children in 2009 (n=337), 2 group — 2014 (n=328) and 3 group — 2019 (n=379).

**Results.** *Escherichia coli* was recognized as the leading uropathogen in all observation groups: in 1 group its share was 47% (158/337), in 2 group — 64% (210/328) and in 3 group — 66.5% (252/379). The prevalence of antibacterial resistance of *Escherichia coli* strains and the high dynamics of its growth are shown. Thus, the level of *Escherichia coli* resistance in 2019 was 70±4.06% (176/252). This was 11% > compared to 2014 and 18.8% > compared to 2009. The proportion of polyresistant strains also tended to increase: in 2009, it was 26.2±12.73% (44/168), in 2014 — 26.6±11.24% (56/210), p>0.05 and in 2019 — 28±9.97% (70/252), p>0.05. The relative risk of ABR in 2019 was 1.6 times higher than in 2014 (RR<sub>2019</sub>=2,208±0,207 [1,473; 3,310], p<0,05 vs RR<sub>2014</sub>=1,375±0,209 [0,913; 2,063]) and 3 times — compared to 2009 (RR<sub>2009</sub>=0,727±0,209 [0,483; 1,095]). Ampicillin and amoxicillin showed equally low levels of sensitivity (3.5±32.14% (9/252)). Only every other child confirmed sensitivity to cefuroxime (53.6±5.76% (135/252)). Relatively high levels of susceptibility to ceftazidime and ciprofloxacin were 77.4±3.34% (195/252) and 83±2.81% (209/252), respectively, and at the same time, rapid rates of resistance have been almost twice as high as in the last 5 years. Furazidone K had a high sensitivity of 85.7±2.53% (216/252), the lowest level of the overall resistance of 14.3±15.15% (36/252) and a slow rate of its formation. An unfavorable prognosis for the increase of the relative risk of ABR in 2.9–3.7 times among patients with UTI in the next 5–10 years was determined, provided that the existing diagnostic and treatment approaches were maintained.

**Conclusions.** The findings of the study are important for understanding the clinical decision regarding the benefits of antibacterial therapy and optimizing its empirical choice for a patient with UTI.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** urinary tract infection, antibacterial therapy, empirical choice.

## Емпирическое назначение антибактериального лечения инфекции мочевой системы у детей: аргументация выбора и прогноз риска антибиотикорезистентности

Т.В. Будник<sup>1</sup>, Л.В. Квашина<sup>2</sup>, М.Д. Шпит<sup>3</sup>, Ю.Ю. Рудик<sup>3</sup>, В.А. Андросов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

<sup>3</sup>Детская городская клиническая больница № 1, г. Киев, Украина

Обоснованное эмпирическое назначение антибиотика ребенку с инфекцией мочевой системы (ИМС) является очень важным и одновременно сложным вопросом. Распространенность антибиотикорезистентности (АБР) среди штаммов кишечной палочки почти исключает этиотропность стартовой терапии ИМС. Актуальным становится необходимость динамического мониторинга чувствительности штаммов *Escherichia coli*, изучение тенденций развития АБР и ее прогноза для понимания механизмов менеджмента.

**Цель** — изучить динамику чувствительности штаммов *Escherichia coli*, тенденций развития АБР с оценкой прогноза на будущее среди детей, больных ИМС.

**Пациенты и методы.** Исследованы 1044 ребенка с ИМС в возрасте от 1 мес. до 18 лет. По дизайну исследования предусмотрено три группы сравнения: 1-я группа — дети 2009 года наблюдения (n=337), 2-я группа — 2014 года (n=328), 3-я группа — 2019 года (n=379).

**Результаты.** Ведущим уропатогеном во всех группах наблюдения признано кишечную палочку: в 1-й группе ее доля составила 47% (158/337), во 2-й группе — 64% (210/328), в 3-й группе — 66,5% (252/379). Показан уровень распространенности АБР штаммов *Escherichia coli* и высокую динамику его роста. Так, уровень резистентности *Escherichia coli* в 2019 г. составил 70±4,06% (176/252). Что выше на 11% по сравнению с 2014 г. и на 18,8% по сравнению с 2009 г. Доля полирезистентных штаммов также увеличилась: в 2009 г. составила 26,2±12,73% (44/168), в 2014 г. — 26,6±11,24% (56/210), р>0,05 и в 2019 г. — 28±9,97% (70/252), р>0,05. Отмечено увеличение относительного риска АБР в 2019 г. в 1,6 раза по сравнению с 2014 г. (RR<sub>2019</sub>=2,208±0,207 [1,473; 3,310], р<0,05, против RR<sub>2014</sub>=1,375±0,209 [0,913; 2,063]) и в 3 раза по сравнению с 2009 г. (RR<sub>2009</sub>=0,727±0,209 [0,483; 1,095]). К ампициллину и амоксициллину в 2019 г. показано одинаково низкий уровень чувствительности (3,5±32,14% (9/252)). К цефуроксиму чувствительность подтверждена только у каждого второго ребенка (53,6±5,76% (135/252)). К цефтазидиму и ципрофлоксацину выявлен относительно высокий уровень чувствительности — 77,4±3,34% (195/252) и 83±2,81% (209/252), а также быстрые темпы резистентности — почти вдвое выше за последние 5 лет. К фуразидину К отмечен высокий уровень чувствительности (85,7±2,53% (216/252)), самый низкий уровень общей резистентности (14,3±15,15% (36/252)) и медленные темпы ее формирования. Определен неблагоприятный прогноз повышения относительного риска АБР в 2,9–3,7 раза среди больных ИМС в ближайшие 5–10 лет при условии сохранения существующих диагностико-терапевтических подходов.

**Выводы.** Полученные результаты исследования имеют важное клиническое значение для понимания пользы клинического решения относительно применения антибактериальной терапии и оптимизации ее эмпирического выбора для пациента с ИМС.

Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** инфекция мочевой системы, антибактериальная терапия, эмпирический выбор.

### Вступ

Селекція медикаментозно стійких штамів патогенів є невід'ємною складовою сучасної антибактеріальної терапії [2]. Антибіотикорезистентність (АБР) становить значний ризик для глобального здоров'я людства [6].

Інфекція сечової системи (ІСС), як одна з найпоширеніших бактеріальних інфекцій у дітей з емпіричною стратегією лікування антибіотиком, набуває особливої актуальності [6]. *Escherichia coli* в дитинстві відіграє важливу роль інфекційного фактора, оскільки спричиняє понад 80% усіх ІСС, бактеріемій, харчових інфекцій, менингіту новонароджених та інших станів, що загрожують життю людини [7].

За даними останніх досліджень, близько 50% культуральних зразків *Escherichia coli* при ІСС у дітей стійкі до поширених антибіотиків [5]. Дослідники з Бристольського університету та Імперського коледжу Лондона вивчили АБР при ІСС, спричиненій кишковою паличкою, і показали зростаючий рівень її резистентності до антибактеріальних засобів бета-лактамного ряду (ампіцилін, амоксицилін, у тому числі захищений клавулановою кислотою) [1]. В інших розвинених країнах третина зразків *Escherichia coli* була резистентною до ко-тримоксазолу, а чверть — до триметоприму.

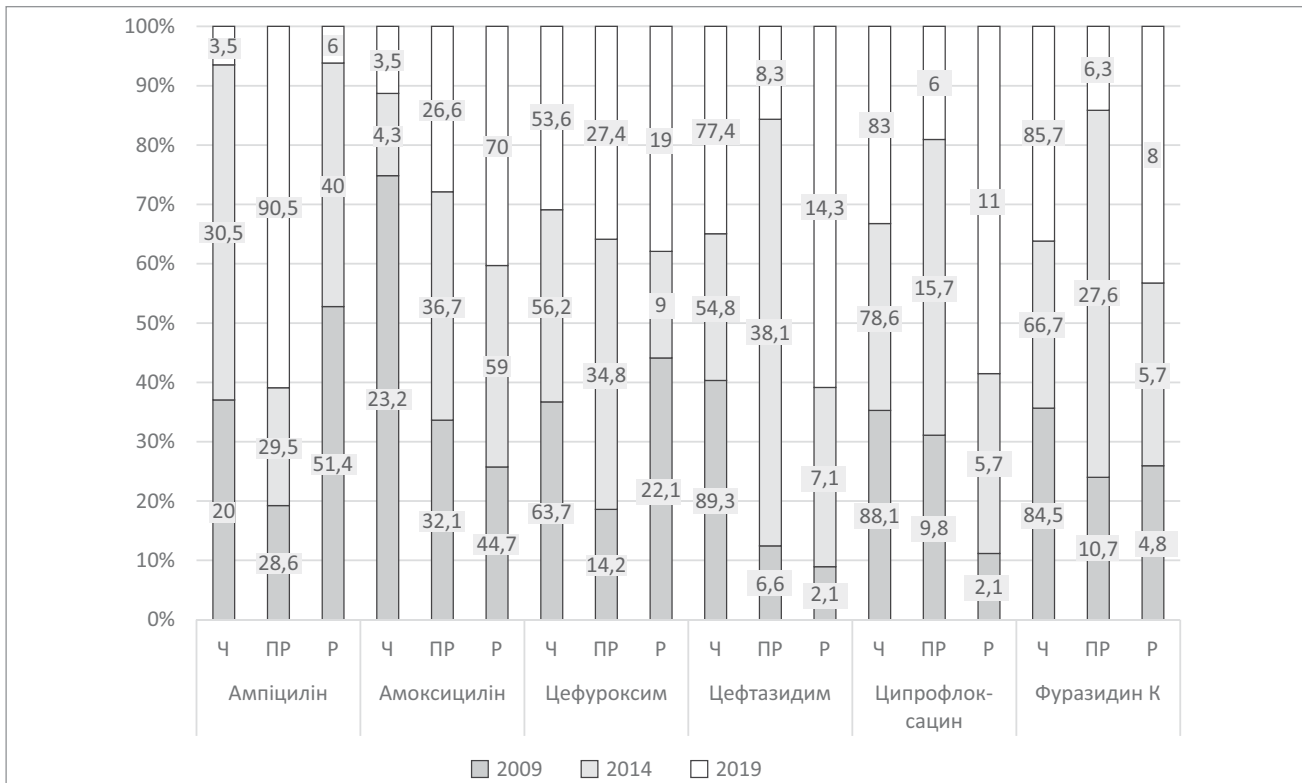
У країнах, що розвиваються, резистентність була ще вищою, імовірно, завдяки доступності антибіотиків без рецепта, на думку авторів [11]. Дослідники вказали на широке регулярне призначення антибіотиків лікарями первинної медичної ланки. А це спричиняє високий ризик АБР у дітей, яка може зберігатися до 6–12 місяців після лікування [3].

Отже, з одного боку, діти отримують непропорційно велику кількість антибіотиків порівняно з дорослими, а з іншого, — більш уразливі до безпосередніх і довгострокових ускладнень, як наприклад рубцювання нирок і ниркова недостатність при неадекватному лікуванні ІСС [9]. Постійний моніторинг локальної мікробної чутливості є безумовною необхідністю для правильного емпіричного вибору антибіотика.

**Мета** дослідження — вивчити динаміку чутливості штамів *Escherichia coli*, тенденцій розвитку АБР з оцінкою її прогнозу на майбутнє серед дітей, хворих на ІСС.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено серед 1044 дітей з ІСС віком від 1 міс. до 18 років, пролікованих у дитячому нефрологічному стаціонарі Дитячої міської клінічної лікарні № 1 (м. Київ)



Примітки: С – чутливі штами, ПР – помірно резистентні, Р – резистентні; р – статистична значущість за критерієм  $\chi^2$  Пірсона порівняно з 1-ю групою; \* –  $p < 0,05$ , # –  $p > 0,05$ .

**Рис. 1.** Динаміка чутливості *Escherichia coli* до різних класів антибіотиків у дітей з інфекціями сечової системи за період 2009–2019 рр. з інтервалом у 5 років

у 2009, 2014 і 2019 роках (інтервал – по 5 років).

За дизайном дослідження передбачено три групи порівняння: 1-ша група – діти 2009 року спостереження (n=337), 2-га група – 2014 р. (n=328), 3-тя група – 2019 р. (n=379). Обстеження пацієнтів проведено відповідно до положень Гельсінської декларації прав людини. Діагностику захворювань здійснено згідно з Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України від 03.11.2008 № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Застосовано загальноприйняті методи діагностики для пацієнтів нефрологічного профілю. Серед них: загальний аналіз крові та сечі, печінкові та ниркові проби із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації, протейнограма, визначення С-реактивного білка, аналіз сечі за Нечипоренко та Зимницьким, бактеріальний посів сечі для визначення збудника та його чутливості диско-дисперсійним методом, ультразвукове сканування нирок і сечового міхура, мікційна цистоуретрографія та екскреторна урографія, за необхідності.

За оцінкою характеру розподілу досліджуваних показників за критерієм Пірсона  $\chi^2$  під-

тверджено нормальний характер розподілу. Перевірку статистичних гіпотез проведено за критерієм згоди Пірсона  $\chi^2$ . Для часткових значень розраховано 95% довірчий інтервал (ДІ) розподілу параметра. Розрахунок абсолютних і відносних частот імовірності здійснено методом відношення шансів із розрахунком стандартної похибки за умови 95% ДІ. Порогове значення для статистичної значущості встановлено на рівні  $\leq 0,05$  [10].

Математико-статистичні розрахунки отримано за допомогою програм Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15\_RTM\_VL1\_RTM\_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

### Результати дослідження та їх обговорення

Провідний уропатоген в усіх групах спостереження – кишкова паличка з тенденцією зростання її питомої ваги кожні 5 років. У 1-й групі пацієнтів (2009 р.) частка *Escherichia coli* становила 47% (158/337), у 2-й групі (2014 р.) – 64% (210/328), у 3-й групі (2019 р.) – 66,5% (252/379).

Динаміка змін чутливості кишкової палички до поширеного ряду антибіотиків за останні

10 років із визначенням статистичної оцінки розподілу показників наведена на рис 1. Серед досліджених класів антибіотиків — представники бета-лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефуроксим, цефтазидим, цiproфлораксацин) і нітрофуранових (фуразидин К).

За даними рис. 1, у 2019 р. чутливість *Escherichia coli* до ампіциліну та амоксициліну була однаково низькою і становила  $3,5 \pm 32,14\%$  (9/252), до цефуроксиму —  $53,6 \pm 5,76\%$  (135/252), до цефтазидиму —  $77,4 \pm 3,34\%$  (195/252), до цiproфлораксацину —  $83 \pm 2,81\%$  (209/252), до фуразидину К —  $85,7 \pm 2,53\%$  (216/252). Своєю чергою, показники резистентності такі: до ампіциліну —  $6 \pm 24,5\%$  (15/252), до амоксициліну —  $70 \pm 4,06\%$  (176/252), до цефуроксиму —  $19 \pm 12,75\%$  (48/252), до цефтазидиму —  $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252), до фуразидину К —  $8 \pm 21,07\%$  (20/252).

Помірно резистентні штами до ампіциліну виявлені у  $90,5 \pm 2,01\%$  (228/252), до амоксициліну — у  $26,6 \pm 10,28\%$  (67/252), до цефуроксиму — у  $27,4 \pm 10,07\%$  (69/252), до цефтазидиму — у  $8,3 \pm 20,52\%$  (21/252), до цiproфлораксацину — у  $6 \pm 24,59\%$  (15/252), до фуразидину К — у  $6,3 \pm 23,76\%$  (16/252). Резистентність *Escherichia coli* до ампіциліну відповідала  $6 \pm 24,59\%$ , до ампіциліну —  $70 \pm 4,06\%$  (176/252), до цефуроксиму —  $19 \pm 12,75\%$  (48/252), до цефтазидиму —  $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252), до цiproфлораксацину —  $11 \pm 17,5\%$  (28/252), до фуразидину К —  $8 \pm 21,07\%$  (20/252).

За результатами дослідження, ні ампіцилін, ні амоксицилін не можуть бути препаратами емпіричного вибору в лікуванні ІСС у дітей, що збігається з дослідженнями інших авторів [2]. За даними міжнародних співтовариств нефрологів, урологів, інфекціоністів (IDSA, EAU, AUA), антибіотикорезистентними є 10–20% штамів, у межах цього рівня можливе емпіричне призначення антибактеріального засобу [4]. У разі наявності результатів культурального дослідження слід призначати препарати лише зі збереженою до них чутливістю мікроорганізмів [8].

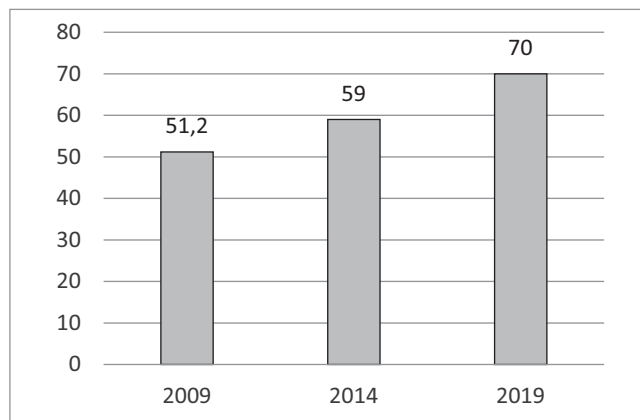
Установлено, що цефуроксим не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки чутливість до нього підтверджена лише в кожній другій дитині ( $53,6 \pm 5,76\%$  (135/252)), тоді як рівень загальної стійкості (Р штами + ПР штами) —  $46,4 \pm 6,64\%$  (117/252). Застосування препаратів із помірною резистентністю штамів також клінічно не виправдане, оскільки не приводить

до одужання пацієнта, а спричиняє рецидив або персистування інфекції, стійкість мікроорганізмів та інші ускладнення [3].

До цефтазидиму та цiproфлораксацину на 2019 р. виявлено відносно високий рівень чутливості —  $77,4 \pm 3,34\%$  (195/252) і  $83 \pm 2,81\%$  (209/252) відповідно, тоді як резистентність до них досить швидко зростала — майже удвічі за останні 5 років. Таким чином, загальна стійкість (Р+ПР) у 2019 р. для цефтазидиму становила  $22,6 \pm 11,44\%$  (57/252), для цiproфлораксацину —  $17,0 \pm 13,64\%$  (43/252). До представника нітрофуранових фуразидину К визначено високий рівень чутливості ( $85,7 \pm 2,53\%$  (216/252)) із найнижчим показником загальної стійкості штамів на 2019 р. ( $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252)) та відносно повільними темпами формування резистентності. Показник якої мав приріст в 1,7 раза за останні 10 років.

Зростання резистентних штамів *Escherichia coli* в динаміці 5 років наведено на рис. 2.

Встановлено, що рівень резистентності *Escherichia coli* серед дітей із ІСС планомірно зростає кожні 5 років. Так, за останні 10 років кількість резистентних штамів збільшилася



Примітки: р — статистична значущість за критерієм  $\chi^2$  Пірсона порівняно з 1-ю групою, \* —  $p < 0,05$ , # —  $p > 0,05$ .

Рис. 2. Поширеність резистентних штамів *Escherichia coli* серед дітей з інфекціями сечової системи

Таблиця

Оцінка відносного ризику (RR) формування антибактеріальної резистентності в дітей з інфекціями сечової системи у 2009–2019 рр. та його математичний прогноз на найближчі 10 років

Рік (період)	RR±S	95% ДІ	p
2009 (1-й)	0,727±0,209	[0,483; 1,095]	—
2014 (2-й)	1,375±0,209	[0,913; 2,063]	>0,05
2019 (3-й)	2,208 ±0,207	[1,473; 3,310]	<0,05
2024 (4-й)	2,918±0,192	[1,906; 1,921]	<0,001
2029 (5-й)	3,658±0,199	[1,094; 2,381]	<0,001

Примітки: RR — відносний ризик, p — статистична значущість за критерієм  $\chi^2$  Пірсона порівняно з 1 періодом (2009 р.).



на 20%,  $p < 0,05$ , а за останні 5 років — на 11%,  $p < 0,05$ .

Частка полірезистентних штамів мала також тенденцію до підвищення. Так, у 2009 р. кількість дітей з полірезистентними штамми становила  $26,2 \pm 12,73\%$  (44/168), у 2014 р. —  $26,6 \pm 11,24\%$  (56/210),  $p > 0,05$ , у 2019 р. —  $28 \pm 9,97\%$  (70/252),  $p > 0,05$ .

Визначено і статистично оцінено несприятливій тенденції АБР за аналізом її відносного ризику RR (табл.). Розроблено математичне рівняння лінії тренду темпів розвитку АБР, яке дало змогу визначити прогноз відносно подальших її темпів на найближчі 5–10 років. Рівняння має такий вигляд:

$$y = 0,7405x - 0,0443,$$

де  $x$  — номер періоду;

$R^2$  — достовірність апроксимації.

Причому під 1-м періодом розуміється 2009 рік і далі з інтервалом кожні 5 років:

2-й період — 2014 р., 3-й період — 2019 р. і т.д.

За даними таблиці, відносний ризик АБР *Escherichia coli* у 2009 р. становив  $RR = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095], у 2014 р. —  $RR = 1,375 \pm 0,209$  [0,913; 2,063],  $p > 0,05$ , у 2019 р. —  $RR = 2,208 \pm 0,207$  [1,473; 3,310],  $p < 0,05$ .

Відповідно до рівняння лінії тренду відносний ризик резистентності *Escherichia coli* у 2024 р. становитиме  $RR = 0,7405 \cdot 4 - 0,0443 = 2,918$ , а у 2029 р. —  $RR = 3,658$  при високому рівні статистичної значущості ( $R^2 = 0,9948$ ).

Отже, встановлено прогресуюче зростання відносного ризику АБР. Який у 2019 р. підвищився в 1,6 раза порівняно з 2014 р. ( $RR_{2019} = 2,208 \pm 0,207$  [1,473; 3,310],  $p < 0,05$  проти  $RR_{2014} = 1,375 \pm 0,209$  [0,913; 2,063]), у 3 рази — порівняно з 2009 р. ( $RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095]). За прогнозом, ризик зростання АБР підвищиться протягом наступних 10 років у 2,9–3,7 раза порівняно з означеним періодом ( $RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095] і  $RR_{2029} = 3,658$  при  $R^2 = 0,9948$ ).

Отримані результати мають важливе значення для розуміння механізмів управління педіатричною ІСС, як на первинному рівні медичної допомоги, так і на вищих її рівнях. Лікарі мають враховувати вплив будь-якого застосування антибіотиків на подальшу антимікробну стійкість і уникати необґрунтованого їх застосування, а також дотримуватися локальних даних чутливості та національних рекомендацій у разі необхідності призначення антибактеріального засобу.

## Висновки

Емпіричний вибір етіотропної терапії ІСС у дітей є складним завданням для лікаря через високу динаміку зростання кількості стійких штамів *Escherichia coli*.

Рівень резистентності *Escherichia coli* у 2019 р. становив  $70 \pm 4,06\%$  (176/252), що більше на 11% порівняно з 2014 р. і на 18,8% — порівняно з 2009 р.

Частка полірезистентних штамів мала тенденцію до зростання: у 2009 р. становила  $26,2 \pm 12,73\%$  (44/168), у 2014 р. —  $26,6 \pm 11,24\%$  (56/210),  $p > 0,05$ , у 2019 р. —  $28 \pm 9,97\%$  (70/252),  $p > 0,05$ .

Відносний ризик АБР у 2019 р. підвищився в 1,6 раза порівняно з 2014 р. ( $RR_{2019} = 2,208 \pm 0,207$  [1,473; 3,310],  $p < 0,05$ , проти  $RR_{2014} = 1,375 \pm 0,209$  [0,913; 2,063]) та в 3 рази порівняно з 2009 р. ( $RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095]).

Ампіцилін та амоксицилін не можуть бути препаратами емпіричного вибору в лікуванні ІСС, бо до них виявлений однаково низький рівень чутливості —  $3,5 \pm 32,14\%$  (9/252).

Цефуроксим не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки чутливість до нього підтверджена лише в кожній другій дитині —  $53,6 \pm 5,76\%$  (135/252).

До цефтазидиму та ципрофлоксацину показаний відносно високий рівень чутливості —  $77,4 \pm 3,34\%$  (195/252) і  $83 \pm 2,81\%$  (209/252) відповідно, а також швидко зростаюча резистентність — майже удвічі за останні 5 років.

До фуразидину К виявлений високий рівень чутливості —  $85,7 \pm 2,53\%$  (216/252), найменший рівень загальної резистентності —  $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252), а також повільні темпи її формування.

За прогнозами, відносний ризик АБР у найближчі 5–10 років зросте у 2,9–3,7 раза при збереженні існуючої діагностико-терапевтичної тактики ІСС.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Робота виконана в рамках НДР кафедри «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 обґрунтування оптимальної терапії», термін виконання — 2019–2023 рр.

## References/Література

1. Ahn DH, Kim KW, Cho HK, Tchah H, Jeon IS, Ryoo E, Sun YH. (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. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J et al. (2015). Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*. 174: 783–790. doi: 10.1007/s00431-014-2459-3.
3. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Del Moral JS, Gomez-Millan J, Yucel G, Lara MF. (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.
4. 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.
5. 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*. 16: 359. doi: 10.1186/s12879-016-1697-6.
6. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. (2016). Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 15: 939–945. doi: 10.1136/bmj.i939.
7. 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: 178–185. doi: http://dx.doi.org/10.14776/piv.2015.22.3.178.
8. Lee SJ. (2018, Dec). Recent advances in managing lower urinary tract infections. *F1000Res*. 21; 7. pii: F1000 Faculty Rev-1964. doi: 10.12688/f1000.
9. 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.
10. Martin Bland. (2015). An introduction to medical statistics: Oxford University Press, 4th edition. 464. 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.

## Відомості про авторів:

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

**Квашніна Людмила Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних питань здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>.

**Шпит Марія Дмитрівна** — дитячий нефролог, лікар-стажист дитячого нефрологічного відділення МДКЛ № 1, м. Київ.

**Рудик Юлія Юрївна** — дитячий нефролог, лікар-стажист дитячого нефрологічного відділення МДКЛ № 1, м. Київ.

**Андросов Віталій Олексійович** — дитячий нефролог, лікар-стажист дитячого нефрологічного відділення МДКЛ № 1, м. Київ.

Стаття надійшла до редакції 21.10.2019 р.; прийнята до друку 16.03.2020 р.

## 17<sup>th</sup> International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology

June 18–19, 2020 **Webinar**  
Interfacing Global pioneers in Pediatrics and Pediatric Cardiology

International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology is going to be held in Paris, France from June 18-19, 2020. From interactive, hands-on workshops to plenary sessions covering hot topics in pediatrics, pediatric cardiology, neonatology, pediatric infectious diseases, and many more. Here we extend you a warm welcome on behalf of esteemed organization Europe Conferences to all Researchers, Doctors, Students, Professors and all the interested people in pediatrics from around the world for our 17<sup>th</sup> International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology.

Pediatrics and Pediatric Cardiology 2020 will be organized encompassing the theme «Interfacing Global pioneers in Pediatrics and Pediatric Cardiology»

**Previous speakers:** Robert P Foglia, University of Texas Southwestern Medical Center, USA; Robert E Cilley, Penn State University, USA; Rodrigo Vianna, Miami Transplant Institute-University of Miami, USA; Sharon Decker, Chair Texas Tech University Health Sciences Center, USA; Stephane Bolduc, CHU de Quebec-Universite Laval, Canada; Christopher F Tirotta, Nicklaus Children's Hospital, USA; John C Lewin, President and CEO Cardiovascular Research Foundation, USA; Jie Tian, Children's Hospital of Chongqing Medical University, China

**More information:** <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>