

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М.ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БУДНІК ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

УДК 616.61-053.2:616.981.136-092-08:615.33

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ
СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ (ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА,
ЛІКУВАННЯ), ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ
В УМОВАХ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ).

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Квашніна Людмила Вікторівна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м.Київ),
завідувачка відділенням проблем здорової дитини
та преморбідних станів

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Крючко Тетяна Олександрівна,
Українська медична стоматологічна
академія МОЗ України (м. Полтава),
завідувачка кафедри педіатрії №2;

доктор медичних наук, професор
Хайтович Микола Валентинович,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ),
завідувач кафедри клінічної фармакології та
клінічної фармації;

доктор медичних наук, старший
науковий співробітник
Лавренчук Ольга Василівна,
ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м. Київ),
провідний науковий співробітник відділу дитячої
нефрології.

Захист дисертації відбудеться « 27 » 10 2020 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 8 » 09 2020 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради

Л.Є. Туманова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вивчення проблемних аспектів інфекції сечової системи (ІСС) у дітей зберігає свою актуальність в клінічній педіатрії на сучасному етапі. Насамперед звертає увагу зростаюча розповсюдженість рекурентного перебігу захворювання у дітей, що призводить до раннього формування хронічного захворювання нирок (ХЗН) та навіть хронічної ниркової недостатності (ХНН) (І.В. Багдасарова, О.В. Лавренчук, 2016; Т.О. Крючко, 2017; E. Valigyan et al., 2018).

Сечовивідні шляхи є другим за частотою місцем інфекційного зараження дітей після дихальних шляхів і першим у немовлят та дітей віком до 2 років (N. Shaikh, T. Schlager, 2016; A. Mohseny et al., 2018). В той час, як частота реінфекцій сечової системи у дітей, за літературними даними, складає від 30% до 50% випадків (С.П. Фоміна, 2017; R. Gondim et al., 2018), у 86% хворих із рекурентним перебігом другий епізод ІСС відбувається протягом 6 місяців від початку захворювання (В.Г. Майданник, 2016; J. Baumer et al., 2017).

Однією з важливих властивостей реінфекції є формування нових видозмінених штамів мікроорганізмів зі збільшенням частоти повторних епізодів. Видозмінені штами бактерій набувають антибіотикорезистентності (АБР), що, безумовно, позначається на якості лікування наступних загострень (J. Vleidorn et al., 2016; I. Hewitt et al., 2017). Нинішня ситуація з АБР в урології досить складна. За допомогою платформи GRIU (електронний ресурс дослідження глобального розповсюдження АБР у світі) з'ясовано, що полірезистентність (наявність резистентності до трьох і більше антибіотиків) відзначається більше, ніж у половини хворих. В Україні множинна лікарська стійкість до антибіотиків досягає 50% у дорослих пацієнтів із інфекційною патологією сечових шляхів (Z. Tandogdu et al., F. Wagenlehner, 2016), в той час як у дітей ситуація залишається не визначеною.

Чутливі діагностичні тести демонструють, що здорові сечові шляхи є об'єктом повсюдного, складного мікробного співтовариства (O. Megged et al., 2017; В. Wojciuk et al., 2019). Дані численних досліджень свідчать про те, що мікробіом сечових шляхів грає захисну роль за рахунок антагонізму до чужорідних бактерій, підтримує напруженість місцевого імунітету, запобігає утворенню біоплівки, в той час, як нераціональне використання антибіотиків призводить до порушення уробіома й може стати причиною розвитку рекурентної ІСС та інших ускладнень (A. Bryce et al., 2016; M. Okarska-Napierała et al., 2017).

З огляду визначеного сам діагноз ІСС постає неоднозначною, експансивною, зловживаною діагностикою, яка може призвести до

вираженого, шкідливого перевантаження антибіотиками (И.Н. Захарова и др.; T. Finucane, 2017). Стає надзвичайно актуальною стратифікація пацієнта із ІСС для призначення антибактеріального режиму, опрацювання альтернативних засобів терапії та розробка комплексної діагностично – лікувальної системи для підвищення ефективності спостереження дитини із рекурентною ІСС в умовах АБР (J. Robinson et al., 2016; J. Cyriac et al., 2017).

Сучасні уявлення взаємодій організм-патоген призводять до пошуку нових терапевтичних підходів (С. Benito-Villalvilla et al., 2017; G. Eldridge et al., 2018; A. Wolfe et al., 2019). Можливість впливу на інтенсивність відповіді макроорганізму, а також на шляхи взаємодії макро- і мікроорганізму вважається на сучасному етапі найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІСС (Т.В. Стоєва, 2018; Д.Д. Іванов, Т.О. Крючко, 2019).

Належна діагностика і своєчасне раціональне лікування ІСС дуже важливі для профілактики повторних епізодів у дітей. Але управління хронізацією та прогнозом захворювання сьогодні полягає не просто в своєчасному лікуванні гострого епізоду ІСС, а й в швидкій ідентифікації уропатогену, визначенні його антибактеріальної чутливості, ранній діагностиці вроджених аномалій розвитку органів сечової системи (ВАРСС) та інших факторів ризику реінфекції (S. Swerkersson et al., 2016; L. Corbel et al., 2017; М.В. Хайтович, 2019), прогностична цінність яких на даному етапі залишається не достатньо вивченою у дітей.

Розробка методів сучасної діагностики, принципів диференційованого лікування та профілактики ІСС у дітей має велике медико – соціальне значення, що визначило вибір напрямку, мети й завдань даного дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках науково – дослідницької роботи кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок» (номер державної реєстрації - 0114U002216, термін виконання 2013 - 2018 рр.) та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії» (номер державної реєстрації - 0119U101718, термін виконання 2019 - 2023 рр.), частиною яких є розроблена автором система спостереження дітей, хворих на ІСС в сучасних умовах антибіотикорезистентності.

Мета: підвищити ефективність діагностики, терапії та профілактики рекурентної ІСС у дітей в умовах антибіотикорезистентності шляхом розробки системи спостереження хворих на основі вивчення факторів ризику, характеру й динаміки локальної резистентності уропатогенів, оцінки ефективності

скринінгу пацієнта для відтермінованого призначення антибактеріальної терапії.

Завдання дослідження:

1. Встановити динаміку захворюваності на рекурентну ІСС серед дітей віком від 0 до 18 рр., мешканців м. Києва та Київської області, за останні 10 років.
2. Вивчити фактори ризику рекурентного перебігу ІСС у дітей із встановленням їх прогностичної цінності.
3. Оцінити розповсюдженість антибактеріальної резистентності урологічних збудників у дітей, хворих на ІСС, її динаміку та прогноз на сучасному етапі.
4. Дослідити локальну чутливість кишкової палички до поширених антибактеріальних препаратів для визначення антибіотика першого вибору в лікуванні ІСС у дітей.
5. Визначити ефективність стандартизованої фітотерапії як альтернативи антибактеріальній у дітей із неускладненою ІСС на амбулаторному етапі шляхом проведення діпстік-тесту сечі та використання тактики відтермінованого призначення АБТ.
6. Вивчити ефективність застосування урологічної вакцинотерапії в управлінні антибіотикорезистентністю шляхом контролю бактеріальної ефективності із використанням сучасних діагностичних методів - MALDI-TOF та MIC 90.
7. Довести ефективність комбінованого фітоцитрату, як необхідної медикаментозної складової в терапії та профілактиці повторних епізодів ІСС у дітей із супутнім мінеральним розладом.
8. Розробити систему спостереження дітей, хворих на ІСС в умовах антибіотикорезистентності.

Об'єкт дослідження – рекурентний перебіг інфекції сечової системи у дітей від 0 до 18 років.

Предмет дослідження – фактори ризику ІСС у дітей та її рекурентного перебігу, антибіотикорезистентність урологічних збудників, діпстік – тест сечі (на нітрити і лейкоцитарну естеразу), стандартизована фітотерапія для відтермінування застосування антибіотика, видовий склад (MALDI-TOF) та антибактеріальна чутливість (MIC90) уропатогенів унаслідок вакцинотерапії, ефективність лікувально – профілактичних заходів.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, катамнестичні, нефрологічні, біохімічні, інструментальні, фізичні, бактеріологічні, математично – статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше було вивчено захворюваність на рекурентну ІСС серед дітей, мешканців Київського регіону та м. Києва за останнє десятиріччя (32,8%) та показано динаміку її зросту (2009 р. - 29,8%, 2014 р. - 32,4%, 2019 р. - 42,0%).

Вперше в педіатричній практиці створено мультирегресійну модель персонального прогнозу рекурентної ІСС у дитини на підставі проведених однофакторного та багатофакторного аналізів: $\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$. Де X_1 - вік < 1 року, X_2 - жіноча стать, X_6 – уретерогідронефроз, X_7 - міхурово-сечовідний рефлюкс, X_8 - нейрогенний сечовий міхур, енурез, X_9 - синехії, фімоз, X_{10} - відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс., X_{11} - закреп або синдром подразненого кишківника, X_{12} - кристалурія, сольові утворення за даними УЗД, X_{13} - антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці, X_{14} - наявність резистентних урологічних штамів ($X = 1$ при умові наявності ознаки, $X = 0$ – у випадку відсутності ознаки).

Досліджено розповсюдженість АБР (57,6%) уропатогенів, структуру локальної чутливості *E. Coli* (чутливі, помірно-чутливі, резистентні штами), динаміку її резистентності за останнє десятиріччя (2009 р. – 51,2 %; 2014 р. – 59 %; 2019 р. – 70 %), зроблено статистичний прогноз АБР на майбутнє (через 5 років - 79%, 10 років - 88,5%, 15 років – 98 %).

Обґрунтовано емпіричний вибір АБТ за даними локальної чутливості кишкової палички (препаратом вибору в лікування неускладненої ІСС може бути фуразидин К, піелонефриту – цефтазидим, ускладненої та/або полірезистентної інфекції – ципрофлоксацин).

Опрацьовано тактику відтермінованого призначення АБТ дитині із підозрою на ІСС в амбулаторних умовах шляхом стратифікації пацієнта методом діпстік-тесту сечі на нітрити та лейкоцитарну естеразу під прикриттям стандартизованої фітотерапії (рослинний засіб ВНО 1045).

Вперше встановлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості уропатогенів у результаті застосування полівалентної вакцинотерапії (*Escherichia coli* (ССМ 7593), *Enterococcus faecalis* (ССМ7591), *Klebsiella pneumonia* (ССМ 7589), *Proteus mirabilis* (ССМ 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (ССМ 7590), *Propionibacterium acnes* (ССМ 7083)) тривалістю від 3 -х до 12-ти циклів. Що призводило до вірогідного зниження ризику реінфекції сечової системи у дітей в 20,5 разів, $p < 0,05$ (підтверджено Деклараційним патентом України на корисну модель: № u202002375 «Спосіб профілактики та лікування рекурентної інфекції сечової системи у дітей в умовах антибіотикорезистентності»).

Доведено діагностичну цінність швидкої та високоточної ідентифікації збудників методом мас – спектрометрії MALDI-TOF та визначення їх антибактеріальної чутливості методом MIC 90 для моніторингу стану уробіома, котрий можна вважати критерієм ефективності вакцинотерапії, та оптимального вибору АБТ.

Вивчено профілактичну та терапевтичну ефективність комбінованого фітоцитратного засобу (цитрат натрія, цитрат калія, подрібнений околоплідник квасолі звичайної (*Faseolus vulgaris*), сухі екстракти листя берези пласколистої (*Betula platyphylla*), кореня петрушки кучерявої (*Petroselinum crispum*), листя брусниці звичайної (*Vaccinium vitis-idaea*), трави ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*) у дітей із ІСС на тлі мінерального дизметаболізму (ризик реінфекції знижувався в 3,5 рази, $p < 0,05$).

Вперше розроблено, науково обґрунтовано та доведено ефективність алгоритму діагностики ІСС, в основу якого покладено диференційований підхід до діагностичних та лікувально – профілактичних заходів залежно від характеру перебігу захворювання, віку дитини, топіки ураження урологічного тракту, персонального прогнозу ризику реінфекції.

Практичне значення одержаних результатів. Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності педіатрів, дитячих нефрологів та урологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дітей від 0 до 18 років із мікробно - запальними захворюваннями сечовидільної системи.

На підставі отриманих результатів роботи запропоновано до використання алгоритм діагностики ІСС із диференційованим підходом до діагностичних та лікувально – профілактичних заходів залежно від характеру перебігу захворювання, віку дитини, топіки ураження урологічного тракту, персонального прогнозу ризику реінфекції.

Встановлено прогностичні коефіцієнти факторів ризику повторної ІСС у дітей, відокремлено основні та другорядні чинники. Основними факторами ризику стали: жіноча стать, RR=11,9; уретерогідронефроз, RR=10,9; міхурово – сечовідний рефлюкс, RR=8,3; вік <1 року, RR=3,7; наявність резистентних урологічних штамів, RR=2,3. Другорядні фактори підвищували ризик реінфекції наступним чином: фімоз, синехії - в 1,9 рази; закріп, або синдром подразненого кишківника (СПК) - в 1,7; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці, також як і кристалурія, сольові утворення – в 1,6; відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. - в 1,3; нейрогенний сечовий міхур, енурез – в 1,2 рази.

Для стратифікації пацієнта \geq 3-х років щодо відтермінування антибактеріальної терапії на амбулаторному етапі рекомендовано

застосування дїпстїк-тесту сечї на визначення нїтритїв та лейкоцитарної естерази. У разї нїтрит – негативного результату можливе призначення стандартизованого рослинного засобу (BNO 1045) протягом 7 днїв.

Визначена локальна чутливїсть *E. Coli* обґрунтовує емпїричний вибїр АБТ у лїкуванні ІСС у дїтей Київського рєгїону та м. Києва наступним чином: фуразидин К може бути рекомендованим в лїкуванні циститу та неускладненої ІСС, цефтазидим – в лїкуванні гострого пїєлонефриту чи загостреннї хронїчного, ципрофлоксацин – в лїкуванні ускладненої ІСС та при полїрезистентних станах.

Рекомендовано до використання шестикомпонентну урологїчну вакцину дїтям ≥ 7 рокїв їз рекурентною ІСС, як альтернативу антибїотику, якщо пацїєнт не має ознак системної запальної реакцїї, та у комбїнацїї їз антибїотиком в їншому випадку. Для визначення тривалостї вакцинотерапїї (вїд 3-х до 12–ти циклїв) рекомендовано монїторинг клїнїко – лабораторного одужання пацїєнта, в т.ч. за результатами культурального дослїдження сечї.

Запропоновано ї впроваджено в практику удосконалений метод їдентифїкацїї мїкробного збудника в сечї методом MALDI-TOF їз визначенням його антибактерїальної чутливостї методом MIC90 для оцїнки ефективности вакцинотерапїї, вибору АБТ у разї рекурентного перебїгу ІСС, що пїдтримано патентом України на корисну модель № u202002375 «Спосїб профїлактики та лїкування рекурентної їнфекцїї сечової системи у дїтей в умовах антибїотикорезистентностї».

Запропоновано включення комбїнованого фїтоцитрату до комплексу терапїї пацїєнтїв їз поєднаною ІСС ї мїнеральним дизметаболїзмом та його використання у цїлях профїлактики повторного епїзоду ІСС.

Доведено ефективнїсть застосування оптимїзованої системи спостереження дїтей, хворих на ІСС в умовах антибїотикорезистентностї, ї впроваджено її на первинному та вторинному рївнях надання медичної допомоги.

Впровадження результатїв дослїдження в практику. Результати роботи впроваджено в дїяльнїсть дїтячих лїкувальних закладїв: дїтячої мїської клїнїчної лїкарнї № 1 м. Київ, ОХМАТДИТ м. Київ, дїтячої мїської лїкарнї № 2 м. Миколаїв, дїтячої мїської лїкарнї № 5 м. Запорїжжя, Волинського обласного дїтячого територїального медичного об'єднання, дїтячої обласної клїнїчної лїкарнї м. Херсон, дїтячої обласної клїнїчної лїкарнї м. Івано – Франкївськ, приватного медичного центру «Доктор Царук» м. Івано – Франкївськ, Захїдноукраїнського спецїалїзованого дїтячого мїського центру м. Львїв, дїтячої мїської полїклїнїки № 6 м. Одеса.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційного дослідження включено до навчального процесу на кафедрі нефрології та нирково – замісної терапії Національної медичної академії імені П.Л. Шупика, кафедрі педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.

За матеріалами дисертації видано 2 методичні рекомендації («Дизметаболична нефропатія у практиці педіатра», «Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей») та 3 інформаційні листи МОЗ України (№ 275–2017 «Оптимізація лікування та профілактики інфекції сечової системи у дітей та підлітків»; № 245–2019 «Урологічна вакцинація при рекурентному перебігу інфекції сечових шляхів, як ефективний засіб лікування та профілактики антибіотикорезистентності»; № 246 – 2019 «Спосіб корекції мінерального дизметаболізму у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок»).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено літературний та патентний пошуки з наступним узагальненням їх результатів, обрано напрямок дослідження, формулювання теми. Самостійно проведено опрацювання сучасних діагностичних методів MALDI – TOF та MIC90, розроблено та апробовано діагностично – лікувальну систему спостереження дітей, хворих на рекурентну ІСС. Дисертантом також проведено статистичну обробку, оцінку й узагальнення отриманих даних, обґрунтовано практичні рекомендації, проведено впровадження наукових розробок у роботу лікувально-профілактичних закладів України, оформлено матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: XXVII конгресі Міжнародної асоціації педіатрів (Melbourne, 2013); Всесвітньому конгресі з остеопорозу (Seville, 2014); IV конгресі Асоціації нефрологів нових незалежних держав (м. Мінськ, 2016 р.); обласних нарадах - семінарах «Ефективність впровадження клінічних настанов та протоколів надання медичної допомоги у практику лікаря внутрішньої медицини» (м. Полтава, м. Чернівці, м. Суми, м. Дніпропетровськ, м. Запоріжжя, м. Івано – Франківськ, протягом 2016 – 2017 рр.); освітньо - навчальних семінарах МОЗ України з сучасних проблем педіатрії (м. Вінниця, м. Луцьк, м. Рівне, протягом 2017 – 2018 рр.); навчальних семінарах Med Expert «Раціональна фармакологія у педіатрії при коморбідних станах» (м. Київ, м. Краматорськ, м. Черкаси, м. Тернопіль, 2018 р.); Всеукраїнській тренінг-програмі для лікарів «Мистецтво лікування» (м. Харків, м. Дніпро, м. Київ, м. Кривий Ріг, м. Херсон, м. Миколаїв, м. Одеса, протягом 2017 – 2018 рр.); науково – практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню нирки (м. Київ, протягом 2016 – 2019 рр.); міжнародній

науково – практичній конференції нефрологів REENA (м. Київ, 2018, 2019 рр.); міжнародній нефрологічній конференції 3rd Nephro Update Europe (Prague, 2019); міжнародному конгресі з питань сімейної медицини «Від народження до зрілості» (м. Київ, 2020).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 30 наукових праць, із яких 18 статей - у фахових наукових виданнях України, що внесені до міжнародних наукометричних баз; 3 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of science; 1 – в журналі, котрий входить до міжнародної наукометричної бази Scopus; 8 – у фахових наукових виданнях України, які не внесені до міжнародних наукометричних баз. 16 одноосібних робіт. Видано 1 патент України на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 247 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що включає 253 джерела (51 – кирилицею та 202 - латиною) і займає 27 сторінок. Робота ілюстрована 34 таблицями і 22 рисунками, які займають 16 сторінок. Дисертація містить 2 додатки, які займають 8 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Для досягнення поставленої мети у дослідження були включені діти віком від 0 до 18 років, хворі на інфекцію сечової системи (ІСС) в активну фазу захворювання та ті, що мали прояви урологічного розладу у період 2009 – 2019 рр. Загальна кількість пацієнтів склала 2754. Хворі всіх клінічних груп знаходилися на стаціонарному лікуванні в нефрологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 та на амбулаторному спостереженні у результаті консультативного прийому у відділенні проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Комплексне обстеження всіх пацієнтів і оцінку отриманих даних проведено за інформованою згодою дітей, їх батьків й у відповідності з Гельсінською декларацією прав людини. Верифікація діагнозів та застосована терапія проводилися в рамках уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом» та Британського протоколу NICE guidelines urinary tract infection, 2018. Деякі дані

було отримано ретроспективно у результаті роботи з історіями хвороби пацієнтів в архіві лікарні.

Критеріями виключення з дослідження були: діти до 3 років для використання методу відтермінованого призначення АБТ; діти до 7 років для застосування урологічної вакцини; діти до 6 років для застосування комбінованого фітоцитратного комплексу; діти до 12 років для застосування стандартизованої фітотерапії.

Перший етап дослідження передбачав вивчення динаміки захворюваності на рекурентну ІСС, динаміки розповсюдженості антибіотикорезистентності серед дітей Київського регіону та м. Києва за останні десять років (2009 – 2019 рр), а також дослідження факторів ризику.

Для вивчення динаміки захворюваності на рекурентну ІСС та розповсюдженості АБР було відібрано та проаналізовано 2754 історії хвороби дітей із ІСС віком від 1 міс. до 18 р. Серед контингенту досліджуваних хворих із діагнозом ІСС (тобто без визначення топіки інфекційного процесу в урологічному тракті) було 12,8 % (352/2754), хронічним циститом – 11,8 % (326/2754), гострим пієлонефритом – 57 % (1569/2754), загостренням хронічного пієлонефриту – 18,4 % (507/2754). За віком контингент пацієнтів був розподілений на 5 груп: < 1 року (9,9 %), 1- 3 роки (29,2 %), 4 – 6 роки (20,4 %), 7 – 12 років (25,5 %) та 13 – 18 років (15 %). Дівчата в загальному плані склали 94 % (2588/2754), хлопці – 6 % (166/2754).

Для вивчення динаміки локальної чутливості та резистентності *E. Coli* за вказаний період часу було виконано фрагмент дослідження, у якому прийняли участь 1044 дитини із ІСС віком від 1 міс. до 18 років. За дизайном якого було передбачено аналіз у 3 групах порівняння: 1 група – діти 2009 року спостереження (n=337), 2 група – 2014 року (n=328) та 3 група – 2019 року (n=379).

Для комплексного вивчення факторів ризику, сприяючих формуванню рекурентного перебігу ІСС у дітей із визначенням прогностичного індексу кожного, було проведено однофакторний та багатофакторний статистичні аналізи серед 2235 дітей віком від 1 міс. до 18 років із різними нефрологічними захворюваннями. Оцінка факторів ризику рекурентної ІСС проводилась в 2 групах: із рекурентною ІСС – 1 (n=447), без ІСС – 0 (n=1788).

До переліку досліджуваних чинників увійшли 14 ознак: вік < 1 року; жіноча стать; ГРВІ, ≥ 3 епізоди за 6 міс.; недиференційована дисплазія сполучної тканини; кістозні утворення нирок; уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку; міхурово – сечовідний рефлюкс; нейрогенний сечовий міхур, енурез; синехії, фімоз; відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.; закріп, або синдром подразненого кишківника; кристалурія, сольові

утворення за даними УЗД; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці; наявність резистентних урологічних штамів.

Шляхом використання методу статистичного моделювання - множинної логістичної регресії отримано формулу персонального прогнозу щодо рекурентного перебігу ІСС: $\ln(\text{odds}) = \exp(b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_6 \times X_6 + b_7 \times X_7 + b_8 \times X_8 + b_9 \times X_9 + b_{10} \times X_{10} + b_{11} \times X_{11} + b_{12} \times X_{12} + b_{13} \times X_{13} + b_{14} \times X_{14} + b_0)$, де \ln – логарифм за основою e , X_{1-14} – змінна (або фактор), яка дорівнює 1 у разі наявності фактору та 0 – у разі його відсутності. Надалі користуючись формулою $P_{\text{випадку}} = \text{odds} / (\text{odds} + 1)$, отримували значення ймовірності повторної ІСС для конкретного пацієнта.

На другому етапі дослідження було вивчено можливість стратифікації пацієнта для неантибактеріальної терапії неускладненої ІСС, а також ефективність та безпека альтернативних лікувально – профілактичних заходів.

У цілях вивчення ефективності та безпеки застосування стандартизованої фітотерапії в лікуванні неускладненої ІСС шляхом стратифікації пацієнта діпстік-тестом сечі і можливістю відтерміновано призначити АБТ було проведено клінічне спостереження за 50 дітьми віком 12 – 18 років із тривалістю катамнезу 3 місяці (рис. 1).

Діпстік – тест проводився шляхом використання тест-смужок Uriscan U 25, Nephro 6. Для скринінгового виключення мікробно-запального процесу в урологічному тракті достатньо було визначити наявність нітритів та лейкоцитів у разовій порції свіжої сечі (як це регламентовано Британським національним керівництвом по спостереженню ІСС, NICE, 2018).

Пацієнтам із позитивним нітрит – тестом та позитивним результатом обох тестів було призначено АБТ з першого дня спостереження. Тоді, як в інших випадках проводилось необхідне за клінічною ситуацією обстеження пацієнта та застосування стандартизованого рослинного засобу (BNO 1045).

З метою вивчення ефективності застосування полівалентної вакцини у лікуванні та профілактиці рекурентної ІСС було проведено клінічне спостереження за 21 дитиною віком 7 – 18 років у фазу клінічної маніфестації захворювання.

Було застосовано шестикомпонентну вакцину: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083), яка призначалась по 1 капсулі вранці у режимі 10 денного прийому та 20 – денної перерви. Тривалість застосування становила від 3-х до 12-ти циклів. Для оцінки впливу застосованої терапії на уробіом, пацієнтів було поділено на 3 групи порівняння: Іа – отримували вакцинотерапію (ВТ), Ів – комбінацію ВТ та АБТ, Іі – АБТ.

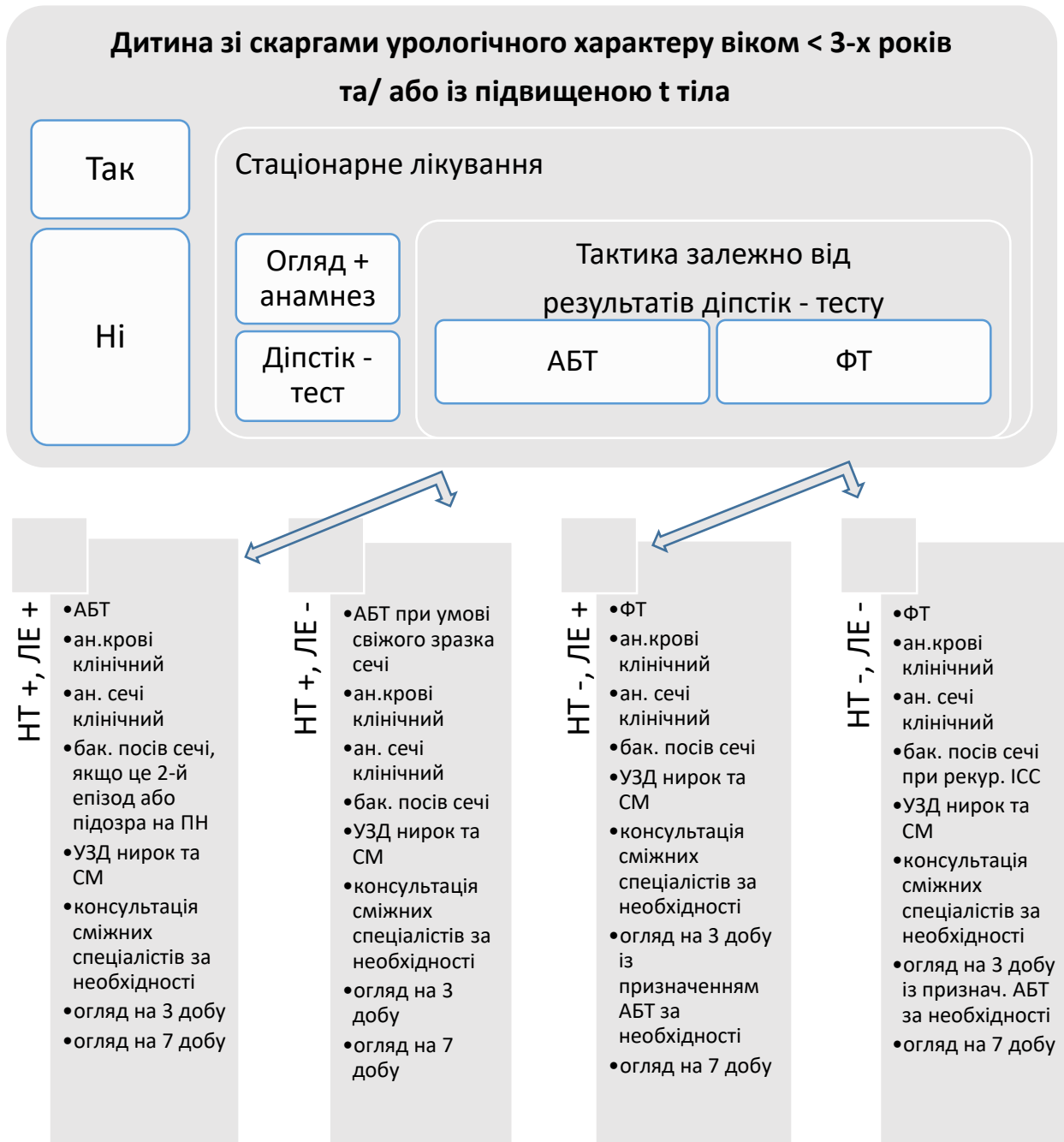


Рис. 1. Алгоритм спостереження пацієнта із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

Контроль ефективності відбувався за результатами культурального дослідження сечі, яке проводилось високоточними сучасними методами MALDI-TOF та MIC90 згідно вимог міжнародного стандарту якості лабораторних досліджень EUCAST, 2018 (таблиця 1).

Таблиця 1

Кількість досліджень, проведених методами MALDI – TOF та MIC 90

Метод дослідження	До терапії	Через 1 місяць терапії	Через 3 місяці терапії	Через 6 місяців терапії	Через 9 місяців терапії	Через 12 місяців терапії
MALDI-TOF	21	21	9	5	3	1
MIC90	21	21	9	5	3	1
Загалом:	120					

Для оцінки ефективності комбінованого фітоцитрату (ФЦ) в лікуванні рекурентної ІСС у дітей із порушеним мінеральним обміном було проведено клінічне спостереження серед 53 дітей віком 6 – 18 років у 2-х групах порівняння (рис.2).

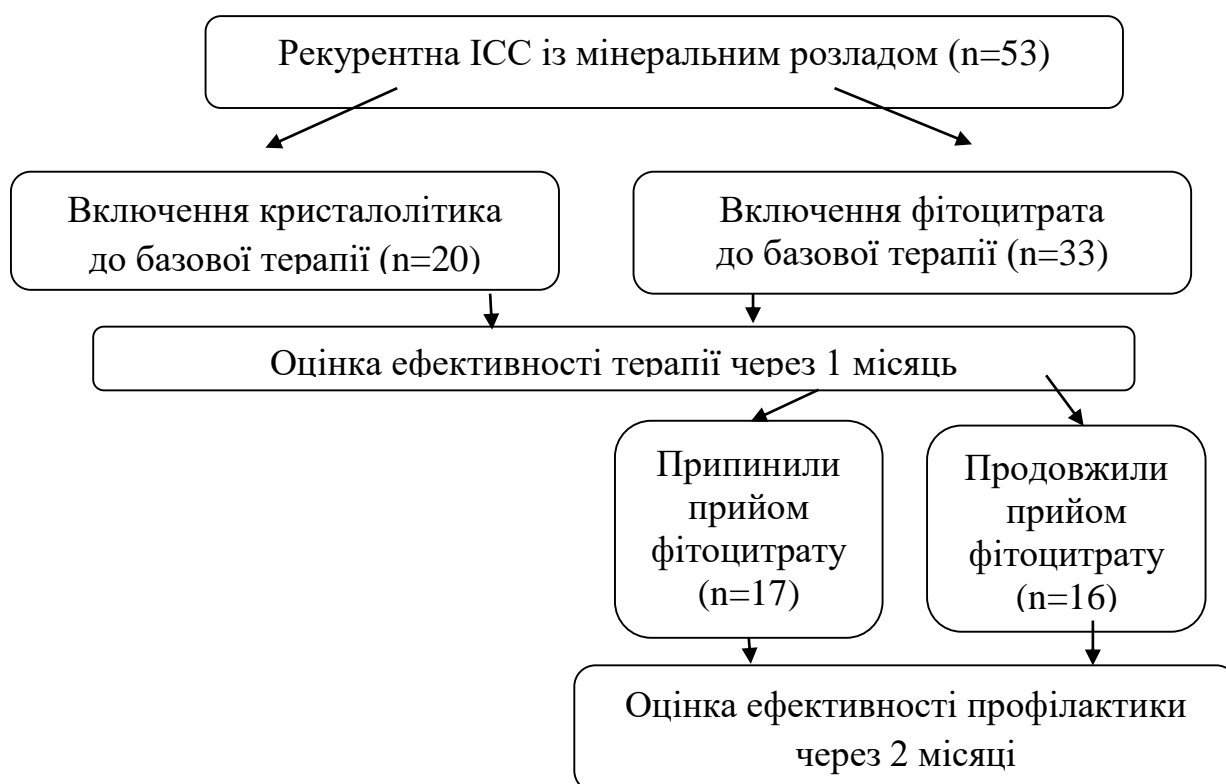


Рис. 2. Схема дизайну клінічного спостереження за пацієнтами із поєднаною рекурентною ІСС та мінеральним дисметаболізмом

В основній групі (n=33) пацієнти отримували базову стандартну терапію (антибіотик, спазмолітик (прифінія бромід) курсом 7–10 днів та ФЦ у наступні 4 тижні по 1 капсулі 2-3 рази на день). Склад ФЦ представлений комбінацією

цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти. Контрольна група складалася із 20 дітей із подібними діагнозами та подібною базовою терапією, але замість ФЦ був використаний рослинний кристалолітик. Контроль стану мінерального обміну відбувався за показниками транспорту солей.

Наступним етапом даного клінічного спостереження було оцінювання ефективності комбінованого ФЦ у профілактиці повторних епізодів ІСС. Для цього основна група пацієнтів ($n=33$), що отримувала ФЦ, була поділена за допомогою комп'ютерної програми генератора випадкових чисел на 2 групи (І група, $n=17$ та ІІ група, $n=16$). В І групі діти припинили застосування ФЦ, тоді як в ІІ групі продовжували прийом ще 2 місяці, але у режимі чергування 10 денного прийому із 10 денною перервою, контролюючи рН сечі у діапазоні коливання 6,2 – 6,8. Моніторинг клініко – лабораторного стану пацієнтів у групах порівняння тривав 2 місяці. Показником ефективності застосованого профілактичного режиму була відсутність рецидиву ІСС наприкінці 3-го місяця загального спостереження.

На третьому етапі дослідження на підставі отриманих даних було розроблено і науково – обґрунтовано алгоритм диференційованого підходу до діагностики, профілактики та лікування ІСС у дітей в умовах АБР залежно від персонального прогнозу ризику реінфекції.

Під час аналітико-математичної обробки бази даних були використані параметричні та непараметричні статистичні методи. Для оцінки характеру розподілу досліджуваних кількісних показників у генеральній сукупності та перевірки нульової гіпотези H_0 використано тест Шапіро – Уїлка W , якісних показників – тест Пірсона χ^2 із поправкою Єйтса. Статистичні параметри кількісних значень було представлено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (Q_1 - 25%; Q_3 - 75%). Якісні параметри вивчались у вигляді пропорцій із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) їх розподілу. Для порівняння трьох незалежних груп за однією ознакою користувались критерієм Краскела – Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою використано критерій Пірсона (χ^2), в т.ч. при оцінці ефективності одержуваної терапії.

Розрахунок абсолютних (OR) та відносних (RR) частот ймовірності виробляли методом відношення шансів із зазначенням стандартної похибки (S). Для оцінки статистичної значимості (p) показників OR, RR розраховували границі 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Для аналізу залежності двох числових змінних в межах однієї вибірки застосовували кореляційний аналіз Пірсона (r), для оцінки сили зв'язку між ранговими параметрами значень розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ). Зв'язок вважався сильним, якщо коефіцієнт кореляції за абсолютною

величиною перевищував 0,7, і слабким, якщо виявлявся нижче за 0,4. Під час тестування статистичних гіпотез порогове значення для рівня значущості було встановлено на рівні $p \leq 0,05$.

Для математичного прогнозу поширеності АБР у найближчі 15 років було використано регресійну модель лінійного тренду, в якій залежна змінна була досліджуваним показником (RR АБР), а незалежна змінна - рік або номер періоду для прогнозованого показника.

Математичне оброблення даних проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що розповсюдженість рекурентної ІСС серед дітей, мешканців м. Києва та Київської області, віком від 0 до 18 рр. за останнє десятиріччя (2009 – 2019 рр.) знаходилась на рівні $32,8\% \pm 2,67$ (903/2754). Була засвідчена динаміка зросту частки пацієнтів із рекурентною ІСС кожні 5 років: 2009 р. - $29,8\% \pm 11,65$ (50/168), 2014 р. - $32,4\% \pm 9,8$ (68/210), 2019 р. - $42,0\% \pm 7,26$ (106/252). Відносний ризик реінфекції сечової системи у дітей мав статистично значущий зріст за останні п'ять років: $RR_{2019} = 1,49$ vs $RR_{2014} = 1,13$, що відповідало приросту в 1,32 рази, а у порівнянні за 10 років – зріст показника був в 1,7 рази, $p < 0,001$.

Структура ІСС за нозологіями у віковому аспекті серед контингенту досліджуваних була представлена наступним чином: серед дітей < 1 року переважала ІСС без визначення топіки ураження, у дітей 1 – 3 роки частіше було реєстровано гострий пієлонефрит, у віці 4 – 6 роки вірогідної розбіжності за частотою нозологій не відмічено, в 7 – 12 років - домінували хронічні форми захворювання (хронічний пієлонефрит, хронічний цистит), в 13 – 18 років – хронічний цистит (рис.3).

Резистентні штами патогенів було виявлено в $57,6\% \pm 1,6$ (1586/2754) випадків, тобто кожна 2 дитина мала АБР. До амоксициліну АБР уропатогенів була виявлена у $53,4\% \pm 1,75$ (1470/2754) хворих, до цефуроксиму – у $34,2\% \pm 2,59$ (942/2754), цефтазидиму - $28\% \pm 3,0$ (771/2754), ципрофлоксацину - $6,3\% \pm 7,19$ (174/2754), фуразидину К - $5,6\% \pm 7,67$ (154/2754). Полірезистентність становила $27,4\% \pm 3,04$ (755/2754), тобто до 2 -х антибактеріальних препаратів одночасно мала місце АБР у кожної 3 - 4 дитини із ІСС.

Відмічено, що резистентні штами уропатогенів частіше було реєстровано серед дітей віком 1- 3 р. та 4 – 6 р. При чому такі тенденції спостерігались як серед хлопців - $26\% \pm 16,91$ (25/95) і $28\% \pm 16,04$ (27/95),

так і серед дівчат - $28 \% \pm 4,07$ (417/1491) і $32 \% \pm 3,7$ (477/1491), що можливо обумовлено частішим споживанням антибіотиків у цьому віці.

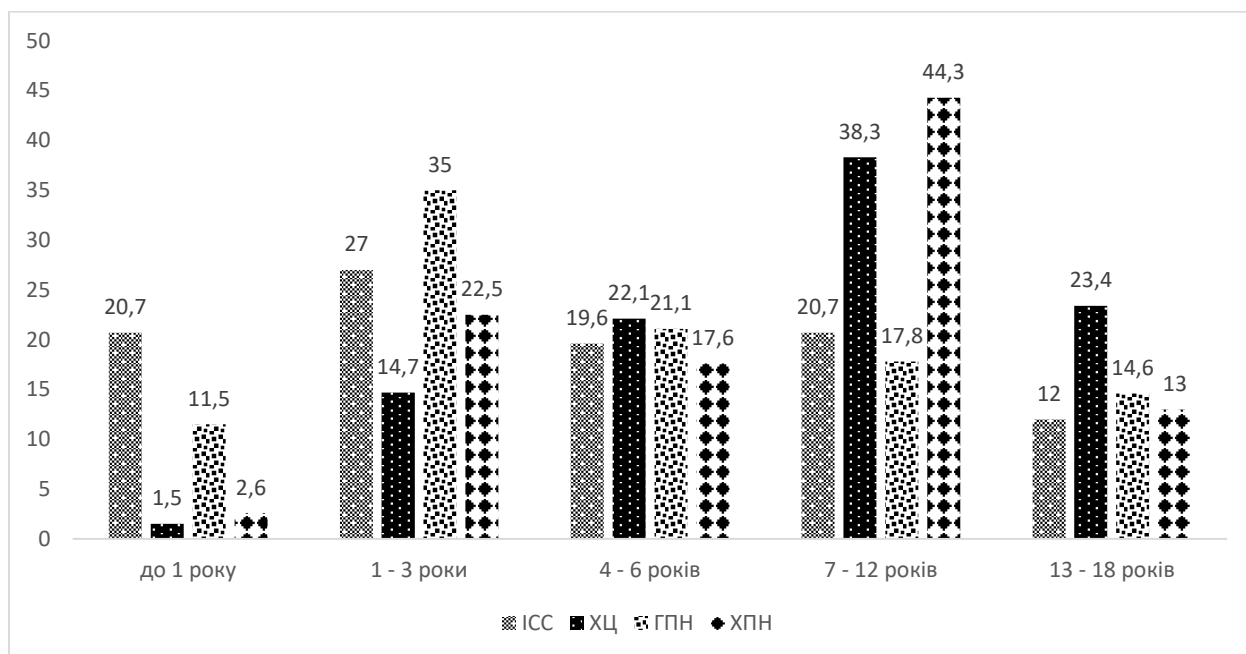


Рис. 3 Розподіл пацієнтів із ИСС за нозологією та віком, %

Провідним етіологічним збудником ИСС у дітей за період спостереження залишалась кишкова паличка із тенденцією зросту її питомої ваги за останні десять років в 1,33 рази: 2009 р. - $50 \% \pm 5,36$ (168/337) vs 2019 р. - $66,5 \% \pm 3,58$ (252/379), що обґрунтовує важливість моніторингу локальної чутливості та резистентності насамперед E. Coli.

Загальний рівень резистентних штамів E. Coli у 2009 р. складав $51,2 \% \pm 7,41$ (86/168), у 2014 р. – $59 \% \pm 5,65$ (124/210), у 2019 р. – $70 \% \pm 4,06$ (176/252). Тобто рівень резистентності E. Coli серед дітей із ИСС мав тенденцію до зросту: за останні 5 років – на 11 %, за 10 років - на 19 %. Частка полірезистентних штамів E. Coli також мала тенденцію до зросту: 2009 р. – $26,2 \% \pm 12,73$ (44/168) vs 2019 р. – $28 \% \pm 9,97$ (70/252), $p > 0,05$. Встановлено прямий кореляційний зв'язок високої сили між показниками резистентності E. Coli та показниками реінфекції сечової системи у дітей (коефіцієнт Пірсона $r = 0,975$, $p < 0,05$).

Отримане математичне рівняння лінії тренду динаміки резистентності E. Coli серед дітей із ИСС ($y = 9,5x + 41 = 98\%$, $R^2 = 0,9918$) дозволило визначити прогноз розповсюдженості АБР на найближчі 15 років. Отже, при збереженні існуючих тенденцій через 5 років АБР буде присутня у 79% хворих на ИСС, через 10 р. - у 88,5%, а через 15 р. показник АБР E. Coli наблизиться до 100% (розрахунковий показник склав 98%).

В свою чергу, аналіз показників відносного ризику АБР також підтвердив прогресуюче зростання темпів: у 2019 р. RR підвищився в 1,6 рази порівняно з 2014 р. ($RR_{2019}=2,208\pm 0,207$ [1,473;3,310], $p<0,05$ vs $RR_{2014}=1,375\pm 0,209$ [0,913;2,063]) та зріс в 3 рази порівняно з 2009 р. ($RR_{2009} = 0,727\pm 0,209$ [0,483;1,095]).

За математичним прогнозом у найближчі 5 - 10 років відносний ризик АБР зростатиме ще в 2,9 – 3,7 рази у порівнянні з означеним періодом ($RR_{2009} = 0,727\pm 0,209$ [0,483;1,095] та $RR_{2029}= 3,658$ при $R^2 = 0,9948$).

У результаті факторного аналізу підтверджено, що стать та вік дитини несуть прогностичне значення відносно реалізації ІСС та мають вплив на характер її перебігу. Показано, що у хлопців <1 року відносний ризик ІСС в 2,3 рази більший, ніж у дівчат ($RR - 2,318 \pm 0,261$ [1,395; 3,852] vs $0,433 \pm 0,26$ [0,260; 0,717], $p< 0,05$), адже на цей вік у хлопців припадає максимальний ризик діагностики вроджених аномалій розвитку сечової системи (ВАРСС). В той час, як у підлітковому віці відносний ризик ІСС у дівчат та хлопців був майже однаковим і достатньо високим ($RR - 1,108 \pm 0,29$ [0,623; 1,970] vs $0,903\pm 0,29$ [0,508; 1,605], $p>0,05$), що можливо обумовлено зростанням статевої активності у цей час.

Стосовно нозологічного розподілу встановлено, що відносний ризик хронічного пієлонефриту у хлопців був вірогідно вищим в 2,4 рази ($RR - 2,426 \pm 0,23$ [1,551; 3,795] vs $0,412 \pm 0,23$ [0,264; 0,645], $p<0,05$), ніж у дівчат. На наш погляд це також може бути пов'язано із більш частою реєстрацією ВАРСС, сечокам'яної хвороби (СКХ) у хлопців, також, як і складною анатомією сечовидільних шляхів. Підтвердженням цього положення також є той факт, що хлопці мали в 1,5 рази вищий відносний ризик рекурентної ІСС ($RR - 1,526 \pm 0,21$ [1,018; 2,286] vs $0,655 \pm 0,206$ [0,437; 0,982], $p <0,05$).

У дівчат же в 2,2 рази був вищим відносний ризик хронічного циститу ($RR - 2,190 \pm 0,43$ [0,951; 5,044] vs $0,457 \pm 0,43$ [0,198; 1,051], $p>0,05$) та в 1,7 разів - гострого пієлонефриту ($RR - 1,744 \pm 0,21$ [1,163; 2,615] vs $0,573 \pm 0,21$ [0,382; 0,860], $p <0,05$), ніж у хлопців. Взагалі дівчата мали в сотні разів вищий відносний ризик щодо реалізації ІСС ($RR - 682,382 \pm 0,146$ [513,003;907,69] vs $0,001 \pm 0,146$ [0,001;0,002], $p <0,05$). Поясненням таких тенденцій є анатомо – фізіологічні особливості будови уrogenітальної сфери у дівчат, які сприяють колонізації і широкій міграції патогенів.

Результатом багатофакторного аналізу чинників ІСС на основі розробки багаточисельної бази даних стало створення логістичної моделі регресії для персонального прогнозу рекурентного перебігу ІСС у дитини. Мультирегресійна модель отримала наступний вираз: $\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} +$

$0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489)$), де \ln – логарифм за основою e , X_n – змінна (тобто фактори ризику), яка дорівнює 1 у разі наявності фактору та 0 – у разі його відсутності.

У зазначеній моделі фактор X_1 це - вік < 1 року, X_2 - жіноча стать, X_6 – уретерогідронефроз, X_7 - міхурово-сечовідний рефлюкс, X_8 - нейрогенний сечовий міхур, енурез, X_9 - синехії, фімоз, X_{10} - відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс., X_{11} - закреп або синдром подразненого кишківника, X_{12} - кристалурія, сольові утворення за даними УЗД, X_{13} - антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці, X_{14} - наявність резистентних урологічних штамів. Надалі у разі підстановки отриманого значення в формулу $P_{\text{випадку}} = \text{odds} / \text{odds} + 1$, отримували числове значення ймовірності повторної ІСС для конкретного пацієнта. Регресійна модель підтвердила високу статистичну значущість за критерієм Пірсона ($\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$), а проведена перевірка моделі на клінічних випадках підтвердила її працездатність.

В цілому же, факторний аналіз показав, що такі чинники, як часті ГРВІ (RR = $0,821 \pm 0,136$; $p > 0,05$), недиференційована дисплазія сполучної тканини (RR = $1,393 \pm 0,126$, $p < 0,05$), кістозні утворення нирок (RR = $1,734 \pm 0,349$; $p > 0,05$) не чинили вірогідного впливу на ризик ІСС. В той час, як чільне місце в реалізації ІСС посідали такі фактори, як жіноча стать ($p < 0,001$), вік < 1 року ($p < 0,05$), наявність уретерогідронефрозу ($p < 0,001$), міхурово – сечоводного рефлюксу ($p < 0,05$), резистентних урологічних штамів ($p < 0,05$).

За прогностичними коефіцієнтами було з'ясовано головні та другорядні фактори ризику ІСС (рис. 4). До перших було віднесено: жіночу стать із прогностичним індексом RR = 11,9; уретерогідронефроз, RR = 10,9; міхурово – сечовідний рефлюкс, RR = 8,3; вік < 1 року, RR = 3,7; наявність резистентних урологічних штамів, RR = 2,3. Другорядні ж фактори підвищували ризик реінфекції наступним чином: фімоз, синехії - в 1,9 рази; закреп, або синдром подразненого кишківника (СПК) - в 1,7; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці, також як і кристалурія, сольові утворення – в 1,6; відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. - в 1,3; нейрогенний сечовий міхур, енурез – в 1,2 рази.

Отримані локальні дані динаміки чутливості кишкової палички до представників β -лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефуоксим, цефтазидим, ципрофлоксацин) та сучасного нітрофуранового (фуразидин К) можуть бути орієнтиром для емпіричного вибору антибактеріального засобу в лікуванні першого епізоду ІСС (табл. 2).

Таким чином, напівсинтетичні пеніциліни не слід рекомендувати препаратами першого вибору в лікуванні ІСС у дітей через дуже низький рівень чутливості кишкової палички до них – $3,5\% \pm 32,1$.

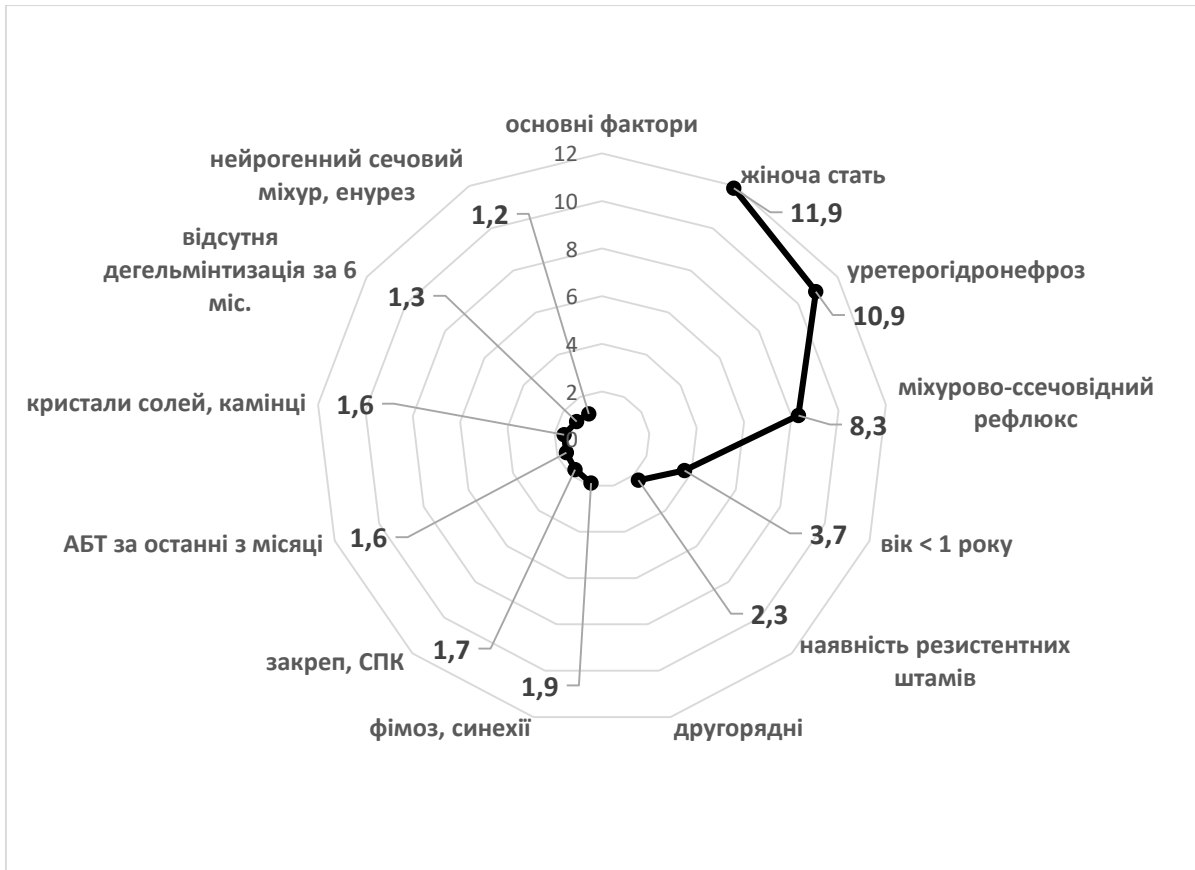


Рис. 4. Градація факторів ризику рекурентної ІСС за їх прогностичними коефіцієнтами

Цефуроксим можна рекомендувати препаратом першої лінії тільки після культурального дослідження сечі (лише кожна 2 дитина підтвердила чутливість до нього - $53,6\% \pm 5,8$). Цефтазидим та ципрофлоксацин можуть бути препаратами вибору. Поточна чутливість до цефтазидиму була на достатньому рівні - $77,4\% \pm 3,3$, але було виявлено швидкі темпи резистентності E. Coli до нього (яка зростає в 2 рази за останні 5 років).

До ципрофлоксацину було встановлено високий рівень чутливості - $83\% \pm 2,8$, але його застосування у педіатрії обмежено через можливі токсичні ефекти й може бути рекомендованим дітям за життєвими показами, при ускладненому перебігу ІСС та полірезистентних станах.

До фуразидину К визначено високий рівень чутливості - $85,7\% \pm 2,5$, повільні темпи резистентності (приріст в 1,4 рази за 5 років та 1,7 рази – за 10 років), отже він може бути препаратом вибору в монотерапії неускладненої ІСС, комбінованої терапії ускладненої ІСС, профілактичних курсах ІСС.

Клінічна апробація способу стратифікації пацієнта для відтермінування АБТ серед пацієнтів амбулаторного плану із підозрою на ІСС довела свою ефективність і безпеку при умові застосування стандартизованої фітотерапії.

Таблиця 2

Антибактеріальна чутливість *E. Coli* у дітей із ІСС: 2009, 2014, 2019 рр.

Антибактеріальний ряд	Штами <i>E.coli</i>	Період, роки		
		2009 % ± 95% ДІ, (абс.)	2014 % ± 95% ДІ, (абс.)	2019 % ± 95% ДІ, (абс.)
Ампіцилін	Ч	20±15,06 (34/168)	30,5±10,24* (64/210)	3,5±32,14* (9/252)
	ПР	28,6±11,99 (48/168)	29,5±10,47# (62/210)	90,5± 2,01 * (228/252)
	Р	51,4±7,41 (86/168)	40±8,3# (84/210)	6±24,59* (15/252)
Амоксицилін	Ч	23,2±13,79 (39/168)	4,3±32,04* (9/210)	3,5±32,14* (9/252)
	ПР	32,1±11,17 (53/168)	36,7±8,91# (77/210)	26,6±10,28# (67/252)
	Р	44,7±8,34 (76/168)	59±5,65* (124/210)	70±4,06* (176/252)
Цефуроксим	Ч	63,7± 5,73 (107/168)	56,2± 5,99# (118/210)	53,6± 5,76* (135/252)
	ПР	14,2±18,58 (24/168)	34,8±9,29* (73/210)	27,4±10,07* (69/252)
	Р	22,1±14,27 (37/168)	9±21,49* (19/210)	19 ±12,75# (48/252)
Цефтазидим	Ч	89,3±2,63 (150/168)	54,8± 6,16* (115/210)	77,4±3,34* (195/252)
	ПР	6,6±28,65 (11/168)	38,1±8,64* (80/210)	8,3±20,52# (21/252)
	Р	2,1±48,56 (4/168)	7,1±24,44# (15/210)	14,3±15,15* (36/252)
Ципрофлоксацин	Ч	88,1±2,79 (148/168)	78,6 ±3,54# (165/210)	83±2,81# (209/252)
	ПР	9,8±23,37 (16/168)	15,7±15,7# (33/210)	6±24,59# (15/252)
	Р	2,1±48,56 (4/168)	5,7±27,54# (12/210)	11±17,5* (28/252)
Фуразидин К	Ч	84,5±3,24 (142/168)	66,7±4,79* (140/210)	85,7±2,53# (216/252)
	ПР	10,7±21,89 (18/168)	27,6±10,97* (58/210)	6,3±23,76# (16/252)
	Р	4,8±33,91 (8/168)	5,7±27,54# (12/210)	8±21,07# (20/252)

Примітки. Ч – чутливі штами, ПР – помірно – резистентні, Р – резистентні; р – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона, порівняно з 2009 р., * - $p < 0,05$, # - $p > 0,05$.

Скринінгова діагностика свіжих зразків сечі дідстик–тестом на вміст нітритів та лейкоцитарної естерази була достатньою для клінічного рішення відносно призначення антибактеріального режиму й показала, що лише 12% ± 37,91 (6/50) пацієнтів із урологічними симптомами на амбулаторному прийомі нефролога мали позитивний нітрит-тест і потребували АБТ в день звернення. В той час, як кожна 2 дитина (50%) мала причину урологічного розладу неінфекційного генезу, як то нейрогенний сечовий міхур – 30 % (15/50) та дизметаболічна нефропатія – 20 % (10/50).

Серед дітей із проявами ІСС 44% ± 22,57 (11/25) пацієнтів одужали від циститу без застосування АБТ у результаті 7 денної стандартизованої фітотерапії. Такими пацієнтами були дівчата 12 – 18 років. Клініко – лабораторне покращення стану хворих із урологічними симптомами неінфекційного генезу унаслідок застосування стандартизованого рослинного засобу спостерігалось у 100 % (25/25). Так на 7 добу фітотерапії всі пацієнти виявили регрес дизурії, больового синдрому та лейкоцитурії ($p < 0,05$). Було констатовано вірогідне зменшення кількості пацієнтів із бактеріурією в 1,8 рази (40 % ± 20,77 (14/36) vs 22 % ± 30,99 (8/36), $p < 0,05$) вже наприкінці 1-го тижня фітотерапії. Було відзначено потужну кристалолітичну дію препарату в ранні терміни терапії (рівень кристалурії на 3 день терапії виріс в 1,4 рази, $p > 0,05$, на 7 день - в 2,8 рази, $p < 0,05$).

Лише 18 % (8/44) хворих потребували призначення АБТ на 3 добу спостереження через неефективність стартової фітотерапії, що відповідало низькому показнику ймовірності події (OR = 0,049 ± 0,553, [0,017; 0,146], $p < 0,05$). У 9 % (4/44) пацієнтів протягом найближчих 3-х місяців було констатовано реінфекцію, що відповідало мінімальній ймовірності події (OR = 0,001 ± 1,434 при 95 % ДІ [0,000; 0,014], $p < 0,05$) і було значно рідшим за частоту повторної ІСС після застосування АБТ (у 30 – 50% випадків за літературними даними).

Встановлено ефективність та безпеку застосування полівалентного вакцинного засобу без антибактеріального супроводу у дітей із рекурентною ІСС (тих, що не мали ознак системно – запальної реакції). Критеріями ефективності були клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відсутність резистентних штамів мікроорганізмів, або відновлення їх чутливості до антибіотиків, та як наслідок відсутність повторних епізодів ІСС.

Було показано можливість відновлення чутливості урологічних штамів, при цьому ймовірність мала місце бути вже після 3-го циклу вакцинотерапії і становила OR = 1,87 ± 1,13 [0,2;17,3] при ДІ 95% ($p < 0,05$), після 6 –го циклу така ймовірність була в 2,4 рази вищою (OR = 4,5 ± 1,32 [0,33;60,1]).

Максимальний же ефект відновлення чутливості штамів було підтверджено після 9-го циклу терапії вакциною - у 100% пацієнтів ($p = 0,008$).

Виявлено високу силу асоціації зворотного характеру за критерієм Спірмена ($\rho = -0,97$, $p < 0,05$) між наявністю резистентних штамів уропатогенів та тривалістю застосування полівалентної вакцини. Ризик реінфекції вже після 3-го циклу ВТ був в 20,5 разів менший, ніж після проведеного курсу терапії антибактеріальним препаратом. Критерієм бактеріологічної ефективності та терміну тривалості вакцинотерапії були результати мікробіологічної ідентифікації збудників, отримані методом мас-спектрометрії MALDI – TOF із визначенням чутливості штамів MIC 90.

Доведено, що включення комбінованого фітоцитратного засобу до комплексу терапії ІСС у дітей із поєднаним метаболічним розладом призводило до нормалізації показників транспорту солей у 82 % (27/33) пацієнтів, $p < 0,05$ вже наприкінці 1-го місяця терапії й сприяло зниженню ризику реінфекції в 18 разів ($p < 0,001$). Критерієм ефективності фітоцитратної терапії було зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові, рівня екскреції сечової кислоти, оксалатів, кальцію з сечею, а також літоліз конкрементів за даними УЗД.

Апробовано і доведено ефективність пролонгованого переривчастого режиму прийому комбінованого ФЦ засобу у цілях профілактики наступних епізодів ІСС у дітей із мінеральним розладом. Так подальше профілактичне застосування ФЦ у режимі чергування 10 денного прийому та 10 денної перерви протягом 2-х місяців після основного курсу лікування зменшувало ризик реінфекції в 3,5 рази, $p < 0,05$. При цьому тривалість застосування комбінованого ФЦ може бути визначено індивідуально за показниками транспорту солей, даними УЗД і може становити від 1-2 міс. до 6 міс. і навіть довше.

Розроблений та науково обґрунтований алгоритм діагностики, лікування і профілактики ІСС у дітей в залежності від характеру перебігу захворювання, віку дитини, топіки ураження урологічного тракту та інших врахованих чинників довів свою ефективність і безпеку при збереженні індивідуального підходу до пацієнта (рис. 5).

Оптимізована таким чином система спостереження дітей, хворих на ІСС в умовах антибіотикорезистентності, має наступне патогенетичне підґрунтя впливу на різні ланки розвитку інфекційного процесу в органах сечовидільної системи (рис. 6).

Так, в період продрому інфекції призначення фітотерапії (фітонірингового рослинного засобу із доведеним профілем безпеки) сприятиме нормалізації уродинаміки, підвищенню саногенних властивостей

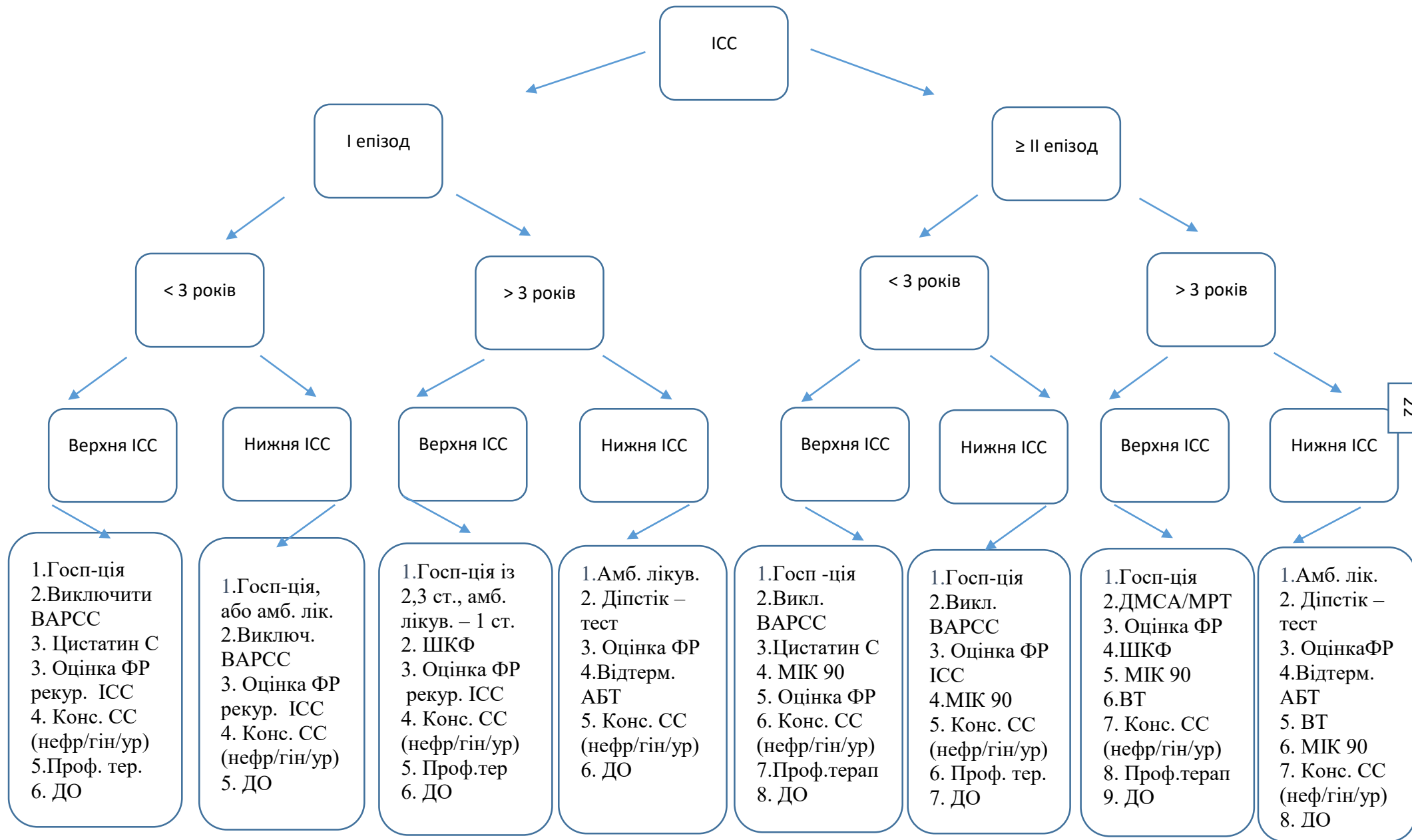


Рис. 5. Алгоритм спостереження дітей із інфекцією сечової системи в умовах антибіотикорезистентності

Примітки. ФР – фактори ризику, ВАРСС – вроджені аномалії розвитку сечової системи, ВТ – вакцинотерапія, ДО – диспансерний облік, СС – суміжні спеціалісти.

сечі, зашкоджуватиме колонізації патогенів й запобігатиме їх міграції в урологічному тракті. Призначення полівалентної урологічної вакцини пацієнтові із рекурентною ІСС на цьому етапі сприятиме стимуляції мукозального захисту й ерадикації уропатогенів.

В розпал інфекційного процесу відбувається активне розмноження патогенів в урологічному тракті із ушкодженням органів та тканин. Отже актуальним на цьому етапі буде застосування антибіотику бактерицидної дії, до якого підтверджена чутливість уропатогену. Для цього слід керуватися даними локальної чутливості або, навіть персональної чутливості, у разі повторного епізоду ІСС й проводити культуральне дослідження сечі методом MALDI-TOF із визначенням чутливості MIC90.

Залучення до терапії комбінованого фітоцитратного комплексу у пацієнтів із супутнім мінеральним розладом на стадії розпаду ІСС призводитиме до підвищення протизапальної дії терапії, покращення уродинаміки, попереджуватиме організацію біоплівкових утворень та забезпечуватиме кристалолітичний ефект щодо конкрементів. Застосування вакцинотерапії в розпал захворювання у пацієнтів із рекурентною ІСС сприятиме імуномодулюючому, протизапальному та пребіотичному ефектам.

На етапі одужання пацієнта важливим постає питання профілактичної терапії, особливо для хворих із наявними факторами ризику реінфекції. Доцільним може стати застосування стандартизованої фітотерапії або фітоцитратної терапії, особливо пацієнтам із супутнім мінеральним розладом. Такі заходи сприятимуть підтримці уродинаміки й механізмів природнього саногенезу, підвищенню протизапальних властивостей сечі, нормалізації мінерального обміну й забезпечуватиме протирецидивний ефект.

Та частка пацієнтів, що формують хронічний перебіг ІСС, як правило унаслідок персистенції патогенів, потребують курсів вакцинотерапії. Це сприятиме імуномодулюючій дії, ерадикації патогенів та становленню захисної функції уробіома. В той час, як залучення ФЦ до терапії пацієнтів із порушеним мінеральним обміном призводитиме до його нормалізації, розриваючи при цьому згубне коло «ІСС ↔ мінеральний розлад».



Рис. 6. Очікувані результати впливу рекомендованих лікувально – профілактичних заходів на різні ланки патогенезу ІСС у дітей
 Примітки. ОСС – органи сечової системи, АБТ – антибактеріальна терапія, ВТ – вакцинотерапія, ФТ – фітотерапія, ФЦ – фітоцитрат.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу вітчизняних і закордонних джерел відмічене прогресуюче зростання розповсюдженості рекурентного перебігу інфекції сечової системи (ІСС) у дітей, яке відповідає 30 – 50 % випадків, й призводить до ранньої хронізації захворювання і інвалідизації пацієнта. Особливої актуальності на сучасному етапі набула проблема контролю антибіотикорезистентності, яка сприяє формуванню рекурентного та ускладненого перебігу ІСС. Існує гостра потреба в швидкій діагностиці збудника та його антибактеріальної чутливості, стратифікації пацієнта для неантибактеріального способу лікування, нарівно, як і в альтернативних методах профілактики ІСС, що визначає актуальність проведеного дослідження.
2. За результатами проведеного дослідження встановлено, що рекурентний перебіг ІСС серед дітей, мешканців Київського регіону та м. Києва, за період 2009 – 2019 рр. мав місце у 32,8% дітей. Була засвідчена динаміка його зросту кожні 5 років: 2009 р. - 29,8%, 2014 р. - 32,4%, 2019 р. - 42,0%. Відносний ризик реінфекції сечової системи показав статистично значущий зріст за останні п'ять років ($RR_{2019} = 1,49$ vs $RR_{2014} = 1,13$), коли мав приросту в 1,32 рази, а у порівнянні за 10 років - в 1,7 рази, $p < 0,001$.
3. Основними факторами ризику рекурентного перебігу ІСС у дітей стали: жіноча стать, $RR - 11,9$; уретерогідронефроз, $RR - 10,9$; міхурово – сечовідний рефлюкс, $RR - 8,3$; вік < 1 року, $RR - 3,7$; наявність резистентних урологічних штамів, $RR - 2,3$. Другорядні фактори підвищували ризик реінфекції наступним чином: фімоз, синехії - в 1,9 рази; закріп, синдром подразненого кишківника - в 1,7; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці, також як і кристалурія, сольові утворення – в 1,6; відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. - в 1,3; нейрогенний сечовий міхур, енурез – в 1,2 рази.
4. Антибактеріальна резистентність стала поширеним явищем серед дітей із ІСС за останні 10 років: була підтверджена у кожній 2 дитини (57,6%), а полірезистентність - у кожній 3-4 дитини (27,4%). Частка резистентних штамів кишкової палички зросла на 11% за останні 5 років, на 19% - за 10 років й у 2019 р. становила 70%. Математичний прогноз поширеності резистентних штамів *E. Coli* через 15 років наближався до 100% (98% при $R^2 = 0,99$). Частка полірезистентних штамів *E. Coli* також виявила тенденцію до зросту, так що у 2019 р. становила 28,0 % (vs 26,2% у 2009 р.) і зустрічалась майже у кожній 2 дитини із

антибіотикорезистентністю. Між показниками резистентності E.Coli та реінфекції підтверджено пряму кореляційну залежність високої сили (коефіцієнт Пірсона, $r = 0,975$, $p < 0,05$).

5. Напівсинтетичні пеніциліни не бажано використовувати препаратами першого вибору в лікуванні ІСС у дітей через дуже низький рівень чутливості кишкової палички до них – $3,5\% \pm 32,1$. Цефуроксим може бути препаратом першої лінії тільки після культурального дослідження сечі (лише кожна 2 дитина підтвердила чутливість до нього - $53,6\% \pm 5,8$). Цефтазидим та ципрофлоксацин можуть бути препаратами вибору. Поточна чутливість до цефтазидиму була на достатньому рівні - $77,4\% \pm 3,3$, але виявила швидкі темпи резистентності (зросла в 2 рази за останні 5 років). До ципрофлоксацину показано високий рівень чутливості - $83\% \pm 2,8$, але він призначається дітям при ускладненому перебігу ІСС та за життєвими показами. До фуразидину К високий рівень чутливості - $85,7\% \pm 2,5$, повільніші темпи резистентності (приріст в 1,4 рази за 5 років та 1,7 рази – за 10 років), тому він може бути препаратом вибору в монотерапії неускладненої ІСС, комбінованої терапії ускладненої ІСС, профілактичних курсах ІСС.
6. Використання стандартизованої фітотерапії у якості альтернативи антибіотикам в лікуванні неускладненої ІСС у дівчат віком 12 – 18 років сприяло клініко – лабораторному одужанню у $44\% \pm 22,6$ вже через 7 днів, в той час як $18\% \pm 17,9$ пацієнтів потребували додаткового призначення АБТ на 3 добу. При цьому імовірність залучення АБТ до фітотерапії ($OR = 0,05$, $p < 0,05$) також, як і ймовірність реінфекції у найближчі 3 місяці ($OR = 0,001$, $p < 0,05$) були низькими.
7. Вакциноterapia полівалентним засобом призводила до відновлення антибактеріальної чутливості урологічних збудників, а також знижувала ризик реінфекції в 20,5 разів, $p < 0,05$ уже після 3-х циклів її застосування. Мала місце висока зворотна кореляція резистентності патогенів та тривалості застосування вакцини (коефіцієнт Спірмена, $\rho = -0,97$, $p < 0,05$). Ймовірність відновлення чутливості штамів після 3-го циклу застосування становила $OR = 1,87$, після 6 –го циклу - $OR = 4,5$, а після 9-го циклу терапії регрес антибіотикорезистентності відбувався у 100 % пацієнтів ($p = 0,008$).
8. Включення комбінованого фітоцитрату до схеми терапії пацієнтів із поєднаною ІСС та мінеральним дизметаболізмом призводило до нормалізації показників транспорту солей у 82 %, $p < 0,05$ вже наприкінці 1-го місяця терапії й знижувало ризик реінфекції в 18 разів ($p < 0,001$). Профілактичний прийом комбінованого фітоцитрату у режимі

чергування 10 денного прийому та 10 денної перерви протягом наступних 2-х місяців зменшував ризик реінфекції в 3,5 рази, $p < 0,05$.

9. Патогенетично обґрунтована та оптимізована система спостереження дітей, хворих на ІСС в умовах антибіотикорезистентності, з включенням сучасних діагностично-лікувальних заходів: діпстік – тесту сечі на нітрити і лейкоцити, ідентифікації мікробного збудника методом MALDI–TOF із визначенням чутливості MIC90, прогностичного моделювання реінфекції, стандартизованої фітотерапії, полівалентної вакцинотерапії, комбінованого фітоцитрату довела свою ефективність в 91 % випадків при збереженні індивідуального підходу до пацієнта.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення діагностики, лікування і профілактики ІСС у дітей в умовах антибіотикорезистентності рекомендовано використовувати розроблений і патогенетично – обґрунтований алгоритм (рис. 5).
2. У дівчат 12 – 18 років із урологічною симптоматикою та підозрою на ІСС (які не мають ознак системної запальної реакції) на амбулаторному етапі рекомендовано використовувати тактику відтермінованого призначення антибіотика за результатами діпстік – тесту сечі. У разі нітрит – негативного результату можливе призначення стандартизованого рослинного засобу протягом 7 днів. У випадку ж позитивного нітрит – тесту слід призначати антибактеріальну терапію згідно даних локальної чутливості в день звернення пацієнта.
3. Антибактеріальним препаратом емпіричного вибору в лікуванні неускладненої ІСС у дітей ≥ 3 -х років на амбулаторному етапі може бути сучасний представник нітрофуранового ряду фуразидин К із тривалістю лікування 5 – 7 день. Препаратом першого ряду в лікуванні пієлонефриту у дітей може бути цефтазидим, при полірезистентних станах, ускладненому перебігу та за життєвих показів - ципрофлоксацин. Для вибору антибактеріальної терапії дітям із рекурентною ІСС слід проводити високоточну швидку діагностику збудника в сечі методом MALDI-TOF із визначенням чутливості методом MIC90.
4. Персональний прогноз рекурентного перебігу ІСС у дитини проводиться за мультирегресійною моделлю: $\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$, де X_1 - вік < 1 року, X_2 - жіноча стать, X_6 – уретерогідронефроз, X_7 - міхурово-сечовідний рефлюкс, X_8 - нейрогенний сечовий міхур, енурез, X_9 - синехії, фімоз,

X_{10} - відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс., X_{11} - закреп або синдром подразненого кишківника, X_{12} - кристалурія, сольові утворення за даними УЗД, X_{13} - антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці, X_{14} - наявність резистентних урологічних штамів. Підставивши отримане значення у формулу $P_{\text{випадку}} = \text{odds} / (\text{odds} + 1)$, отримуємо числове значення ймовірності реінфекції.

5. Вакциноterapia полівалентним засобом може бути рекомендована дітям ≥ 7 років із рекурентною ІСС, як альтернатива антибіотикам, якщо пацієнт не має ознак системної запальної реакції, та у комбінації із антибіотиком в іншому випадку. Тривалість вакцинотерапии визначається індивідуально й залежить від темпів регресу антибактеріальної резистентності: від 3-х до 12-ти циклів (1 цикл – це 10 днів прийому препарату та 20 днів перерви). За критерії ефективності слід вважати: клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відновлення антибактеріальної чутливості збудників за результатами мас-спектрометрії MALDI-TOF та MIC90, а також відсутність повторних епізодів ІСС.
6. Комбінований фітоцитратний засіб рекомендовано включати до комплексу терапії ІСС на тлі мінерального дизметаболізму дітям від 6-ти років протягом 1-го місяця. Із подальшим призначенням його у цілях профілактики реінфекції у переривчастому режимі (чергування 10 денного прийому із 10 денною перервою) наступні 2 місяці під контролем рН сечі (оптимально 6,2 – 6,8), показників транспорту солей і ультрасонографії. Критерієм ефективності профілактичної терапії слід вважати нормалізацію параметрів транспорту солей та відсутність рецидивів ІСС.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Буднік Т.В., Резнікова А.Л. Прогностична цінність визначення індексу селективності у дітей із захворюваннями нирок із еритроцитурією. Современная педиатрия. 2010;6(34):135-8. (Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, аналіз літературних джерел, збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку).
2. Буднік Т.В., Багдасарова І.В., Маменко М.Є., Желтовська Н.І. Місце „транспорту солей” на етапі диференційної діагностики захворювань нирок у дітей із еритроцитурією. Перинатология и педиатрия. 2011;3(47):124-6.

- (Особистий внесок - збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку).
3. Буднік Т.В., Багдасарова И.В., Поворознюк В.В., Маменко М.Е. та ін. Хроническое заболевание почек I-III стадии у детей: состояние обеспеченности витамином Д3. Перинатология и педиатрия. 2012;3(51):71-3. (Особистий внесок – літературний пошук, клінічне спостереження за хворими, статистична обробка та аналіз даних, написання статті).
 4. Буднік Т.В., Поворознюк В.В. Хронічні захворювання нирок у дітей 1-3 стадії: вітамін Д-статус та структурно-функціональний стан кісткової тканини. Проблеми остеології. 2012;1(15):97. (Особистий внесок – підготовка первинної документації та створення бази даних, аналіз і узагальнення даних, статистична обробка результатів).
 5. Буднік Т.В. Антибиотикорезистентность в контексте инфекции мочевыводящих путей. Семейна медицина. 2015;54 (60):77-82. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір матеріалу, написання статті).
 6. Буднік Т.В., Мордовець Є.М. Результати вивчення мікробіологічного портрета інфекції сечової системи в дітей м. Києва та Київської області. Почка. 2016;2(16):22-6. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, аналіз літературних джерел, робота з первинною документацією та створення бази даних, статистична обробка результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку).
 7. Буднік Т.В. Важливість корекції вегетативної дисфункції у дітей із розладами сечовипускання або, як підвищити ефективність терапії гіперактивного сечового міхура. Здоров'я дитини. 2019;1(14):7–11. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір матеріалу, написання статті).
 8. Буднік Т.В. Проблема раціонального використання антибіотиків в лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю. Семейна медицина. 2019;1(81):19–22. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір та узагальнення матеріалу, написання статті).
 9. Буднік Т.В., Квашніна Л.В., Мордовець Є.М., Тихоненко Н.О., Гороховська Т.О., Виноградова Т.М. та ін. Оцінка впливу різних терапевтичних підходів на характер змін уробіома у дітей із рекурентним перебігом інфекції сечової системи. Перинатологія і педіатрія. 2019;4(80):50-7. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, аналіз літературних джерел, клінічне спостереження за хворими, статистична обробка результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку).

10. Буднік Т.В. Цитратна терапія у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок: покази та оцінка ефективності. Сучасна педіатрія. 2019;6(102):18 – 26. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, аналіз літературних джерел, збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку).
11. Буднік Т.В., Квашніна Л.В. Перспективи корекції мінерального дизметаболізму в дітей із рекурентним перебігом інфекції сечової системи. Світ медицини та біології. 2020; 3(73):16-20. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, аналіз літературних джерел, клінічне спостереження хворих, статистична обробка і узагальнення результатів, написання статті).
12. Буднік Т.В., Квашніна Л.В. Вплив вакцинотерапії на клініко – лабораторні показники у пацієнтів із рекурентною інфекцією сечової системи (за результатами дослідження). Медичні перспективи. 2020; 1(25):109–115. (Особистий внесок - збір і аналіз матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка матеріалу до друку).
13. Буднік Т.В. Актуальні питання інфекції сечової системи у дітей раннього віку. Здоров'я дитини. 2020;1(15):88-98. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір і аналіз матеріалу, написання статті).
14. Буднік Т.В. Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей. Сучасна педіатрія. 2019;8(104):57-70. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір і аналіз матеріалу, написання статті).
15. Буднік Т.В., Квашніна Л.В. Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи у дітей. Запорізький медичний журнал. 2020;Т.22. №4(121):479-484. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, робота з первинною документацією і створення бази, статистична обробка результатів дослідження і узагальнення, підготовка матеріалу до друку).
16. Буднік Т.В. Прогностичне значення статі та віку дитини в реалізації інфекції сечової системи та формуванні характеру перебігу. Нирки. 2020;1(9):40-5. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, робота з первинною документацією і створення бази, статистична обробка результатів дослідження і узагальнення, підготовка матеріалу до друку).
17. Budnik T.V., Bevzenko T.B. A ten-year analysis of changes in the sensitivity of the leading uropathogen to antibacterial agents in children with urinary tract infection in the Nephrology Department. Wiadomości lekarskie. 2020;73(7):1360-1364. (Особистий внесок концепція і дизайн дослідження, робота з первинною документацією і створення бази, статистична обробка результатів дослідження і узагальнення, написання статті).

18. Буднік Т.В. Епідеміологія антибактеріальної резистентності у дітей із інфекцією сечової системи: її динаміка за 2009 – 2019 рр. та вплив на перебіг захворювання. Сучасна педіатрія. 2020;1(105):32-7. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, робота з первинною документацією і створення бази, статистична обробка результатів дослідження і узагальнення, підготовка матеріалу до друку).
19. Буднік Т.В., Квашніна Л.В., Шпит М.Д., Рудик Ю.В., Андросов В.А. Емпіричне призначення антибактеріального лікування інфекції сечової системи у дітей: аргументація вибору та прогноз ризику антибіотикорезистентності. Перинатологія і педіатрія. 2020;1(81):70-5. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, робота з первинною документацією і створення бази, статистична обробка результатів дослідження і узагальнення, підготовка матеріалу до друку).
20. Буднік Т.В. Фітотерапія, як складова клінічного рішення при тактиці відтермінованого призначення антибактеріальної терапії дітям із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі. Здоров'я жінки. 2020;2(148):30-7. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, клінічне спостереження хворих, статистична обробка результатів дослідження і узагальнення, написання статті).
21. Буднік Т.В. Спосіб стратифікації пацієнта із підозрою на інфекцію сечової системи для застосування антибактеріального режиму. Сімейна медицина. 2020;2(87-88):34-40. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, клінічне спостереження хворих, статистична обробка результатів дослідження і узагальнення, написання статті).
22. Буднік Т.В. Оптимізація системи спостереження дітей з інфекцією сечової системи в умовах антибіотикорезистентності. Сучасна педіатрія. 2020;3(15):9-16. (Особистий внесок - концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу і узагальнення, статистична обробка результатів дослідження, написання статті).
23. Спосіб профілактики та лікування рекурентної інфекції сечової системи у дітей в умовах антибіотикорезистентності. Патент на корисну модель № u202002375 /Буднік Т.В., Квашніна Л.В., Кудра О.А.// Промислова власність. – 2020. - № 10573/ЗУ/20. (Особистий внесок - патентно-інформаційний пошук, збір та аналіз матеріалу, оформлення документації, заявки).
24. Буднік Т.В., Багдасарова І.В., Малахова А.В. Захворювання органів сечової системи у дітей та синдром дисплазії сполучної тканини. Новости медицины и фармации. 2009;6:34-7. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір матеріалу).

25. Буднік Т.В. Обменная нефропатия у детей: актуальность диагностики, прогноза и современной коррекции. Здоров'я України. 2012;6(283):74-5. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, концепція і дизайн дослідження, аналіз і узагальнення результатів, статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку).
26. Буднік Т.В. Цистит: причины, симптомы, лечение. Рубежи здоров'я. 2015; 9:6-7. (Особистий внесок - літературний пошук, збір і аналіз матеріалу, написання статті).
27. Буднік Т.В. Антибіотикорезистентність та інфекція сечової системи: терапевтична тактика. Мистецтво лікування. 2016;6(54):10 – 15. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір і аналіз матеріалу, написання статті).
28. Буднік Т.В. Инфекции мочевыделительной системы: пути повышения комплаенса к терапии у женщин. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2018;10(431):57. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір і аналіз матеріалу, написання статті).
29. Буднік Т.В. Пацієнт із рекурентною інфекцією сечовивідної системи: діагностично - лікувальна тактика. Мистецтво лікування. 2018;7-8(153 – 154):66 – 70. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір і аналіз матеріалу, написання статті).
30. Буднік Т.В. Раціональний вибір антибактеріальної терапії інфекцій сечової системи на сучасному етапі. Мистецтво лікування. 2020;7(173):80–2. (Особистий внесок - аналіз літературних джерел, збір і аналіз матеріалу, підготовка матеріалу до друку).

АНОТАЦІЯ

Буднік Т.В. Патогенетичне обґрунтування системи спостереження дітей (діагностика, профілактика, лікування), хворих на інфекцію сечової системи в умовах антибіотикорезистентності – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертація присвячена питанням оптимізації діагностики, профілактики та лікування інфекції сечової системи (ІСС) у дітей в умовах антибіотикорезистентності (АБР) на підставі вивчення захворюваності із рекурентним перебігом, динаміки розповсюдженості АБР урологічних збудників, комплексного дослідження факторів ризику, диференційованого підходу до призначення антибактеріальної терапії та інших альтернативних лікувально – профілактичних заходів.

Встановлено захворюваність на рекурентну ІСС серед дітей, мешканців Київського регіону та м. Києва за останнє десятиріччя (32,8%) та показано динаміку її зросту (2009 р. - 29,8%, 2014 р. - 32,4%, 2019 р. - 42,0%).

Уточнено головні та другорядні фактори ризику і створено мультирегресійну модель персонального прогнозу рекурентної ІСС у дитини.

Досліджено розповсюдженість АБР (57,6%) у дітей із ІСС, показано динаміку резистентності *E. Coli*: 2009 р. – 51,2 %; 2014 р. – 59 %; 2019 р. – 70 %, в тому числі до різних класів антибіотиків, на підставі чого обґрунтовано емпіричний вибір терапії.

Опрацьовано тактику відтермінованого призначення антибіотику шляхом стратифікації пацієнта методом дів'як-тесту сечі та призначення стандартизованого рослинного засобу.

Встановлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості уропатогенів у результаті застосування полівалентної вакцинотерапії від 3 -х до 12-ти циклів.

Вивчено ефективність застосування комбінованого фітоцитрату в лікуванні та профілактиці ІСС у дітей із мінеральними порушеннями.

Розроблено і науково обґрунтовано алгоритм діагностики, профілактики і лікування ІСС у дітей залежно від персонального прогнозу ризику реінфекції, доведено його ефективність.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, рекурентний перебіг, фактори ризику, антибіотикорезистентність, діагностика, профілактика, лікування, альтернативні заходи.

ANNOTATION

Budnik T.V. Pathogenetic substantiation of the system of observation of children (diagnosis, prevention, treatment), patients with urinary tract infection in the conditions of antibiotic resistance – qualification scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of the doctor of medical sciences on the specialty 14.01.10 "Pediatrics". - Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the optimization of diagnosis, prevention, and treatment of urinary tract infections (UTI) in children in antibiotic resistance (ABR) based on the study of recurrent morbidity, the dynamics of the prevalence of antibiotic-resistant strains of urological pathogens, comprehensive study of risk factors, treatment of differentiated alternative.

The incidence of recurrent UTI among children, residents of the Kyiv region, and the city of Kyiv for the last decade (32.8%) and shows the dynamics of its growth (2009 - 29.8%, 2014 - 32.4%, 2019 - 42.0%).

The main and secondary risk factors are specified and a multi-regression model of personal prognosis of recurrent UTI in a child is created.

The prevalence of ABR (57.6%) in children with UTI was studied, the dynamics of E. Coli resistance was shown: 2009 - 51.2%; 2014 - 59%; 2019 - 70%, including to different classes of antibiotics, based on which the empirical choice of therapy is substantiated.

The tactics of delayed antibiotic administration by stratification of the patient by the method of a dipstick urine test and the appointment of a standardized herbal remedy have been developed.

The possibility of restoring the antibacterial sensitivity of uropathogens as a result of the use of polyvalent vaccine therapy from 3 to 12 cycles has been established.

The effectiveness of combined phytocitrate in the treatment and prevention of UTI in children with mineral disorders has been studied.

The algorithm of diagnostics, prevention, and treatment of UTI at children depending on the personal forecast of risk of reinfection is developed and scientifically substantiated, its efficiency is proved.

Keywords: urinary tract infection, children, recurrent course, risk factors, antibiotic resistance, diagnosis, prevention, treatment, alternative measures.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБР – антибактеріальна резистентність
АБТ – антибактеріальна терапія
ВТ – вакцинотерапія
ВАРСС – вроджені аномалії розвитку сечової системи
ДО – диспансерний облік
ІСС – інфекція сечової системи
ЛЕ – лейкоцитарна естераза
МІК – мінімальна інгібуюча концентрація
МСР – міхурово-сечовідний рефлюкс
НСМ – нейрогенний сечовий міхур
НТ – нітритний тест
ОСС – органи сечовивідної системи
ГПН – гострий пієлонефрит
СС – суміжні спеціалісти
ФР – фактори ризику
ФТ - фітотерапія
ФЦ - фітоцитрат
ХЗН – хронічне захворювання нирок
ХПН – хронічний пієлонефрит
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХЦ – хронічний цистит