

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. Шупика**

**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
імені академіка О.М. Лук'янової
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БУДНІК ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**Патогенетичне обґрунтування системи спостереження дітей
(діагностика, профілактика, лікування), хворих на інфекцію
сечової системи в умовах антибіотикорезистентності**

**14.01.10 – педіатрія
Медицина**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Підпис здобувача: _____ (Т.В. Буднік)

Науковий консультант: Квашніна Людмила Вікторівна, завідувач відділу проблем здорової дитини та преморбідних станів, доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Буднік Т.В. Патогенетичне обґрунтування системи спостереження дітей (діагностика, профілактика, лікування), хворих на інфекцію сечової системи в умовах антибіотикорезистентності. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (Медицина).

Роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, подано на захист до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

Дисертація присвячена питанням оптимізації діагностики, профілактики та лікування інфекції сечової системи (ІСС) у дітей в умовах антибіотикорезистентності (АБР). Зростання поширеності рекурентної ІСС у дітей в сучасних умовах на тлі підвищеної складності емпіричного вибору антибактеріальної терапії (АБТ) поряд із невиправданим її застосуванням у пацієнтів із безсимптомною бактеріурією, неускладненою та непідтвердженою ІСС замикає згубне коло селекції резистентних штамів уропатогенів та формування ускладненого перебігу ІСС із загрозою реалізації хронічного захворювання нирок (ХЗН) та хронічної ниркової недостатності (ХНН), економічними збитками для держави та пацієнта.

На сьогодні в Україні не ведеться мікробіологічний моніторинг АБР урологічних збудників, не вивчено моделі багатофакторного впливу факторів ризику на формування рекурентного перебігу ІСС у дітей із визначенням провідних та другорядних чинників за їх прогностичними коефіцієнтами, не існує даних щодо вивчення шляхів відновлення антибактеріальної чутливості уропатогенів, не розроблено тактику стратифікації пацієнта із урологічною симптоматикою й підозрою на ІСС щодо призначення АБТ, не проведено

дослідження альтернативних засобів лікування ІСС за їх впливом на уробіом, також як не регламентовано альтернативної неантибактеріальної профілактики повторних епізодів ІСС у дітей.

Тому метою нашого дослідження стало: підвищити ефективність діагностики, терапії та профілактики рекурентної ІСС у дітей в умовах антибіотикорезистентності на основі вивчення факторів ризику, характеру й динаміки локальної резистентності уропатогенів, оцінки ефективності скринінгу пацієнта для відтермінованого призначення АБТ та шляхом розробки на цій основі системи спостереження хворих.

Нами здійснено ретроспективний та поточний аналізи 2754 карт стаціонарних хворих, що перебували на дитячому нефрологічному ліжку за останні десять років (2009 - 2019 рр.). В дисертації наведено результати вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу ІСС у дітей залежно від віку, статі пацієнта, стану АБР. За десятирічний період встановлено розповсюдженість рекурентної ІСС серед дітей 0 -18 рр. - 32,8% \pm 2,67 (903/2754). Була засвідчена динаміка її зросту 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 - в 1,7 рази, $p < 0,001$.

Резистентні штами у загальній кількості патогенів було виявлено в 57,6% \pm 1,6 (1586/2754), тобто кожна 2 дитина мала АБР. При чому до амоксициліну загальна АБР була виявлена у 53,4% \pm 1,75 (1470/2754) випадків, до цефуроксиму - 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.

Провідним етіологічним збудником ІСС 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).

Акцентовано важливість моніторингу локальної чутливості та резистентності насамперед штамів E. Coli у виборі антибактеріального лікування ІСС. 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) та в 2019 р. – 70 % \pm 4,06 (176/252). Тобто рівень резистентності E. Coli серед дітей із ІСС 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), $p > 0,05$. Було підкреслено 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 ІСС за останні 10 років ($y = 9,5x + 41 = 98\%$, $R^2 = 0,9918$) дозволило нам визначити прогноз розповсюдженості АБР на найближчі 15 років. Так, через 5 р. показник відповідав 79% хворих, через 10 р. - 88,5%, а через 15 р. кількість хворих на ІСС із АБР E. Coli наближалась до 100% (показник відповідав 98%). В свою чергу аналіз відносного ризику АБР показав прогресуюче зростання його 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 в 3 рази - порівняно з 2009 р. ($RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209 [0,483; 1,095]$). За математичним прогнозом у найближчі 10 років ризик АБР зростає 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 $R^2 = 0,9948$).

Перспективним напрямом є вивчення прогностичного значення факторів ризику щодо рекурентного перебігу ІСС. Чітко означений перелік та градація факторів ризику ІСС дозволять лікарю педіатру, нефрологу підвисити терапевтичну та профілактичну ефективність моніторингу захворювання. Тому спеціальним розділом дослідження став багатofакторний аналіз факторів ризику рекурентної ІСС у дітей, проведений в 2 групах порівняння: із

рекурентною ІСС – 1 (n=447), без ІСС (інші нефрологічні стани та захворювання) – 0 (n=1788). Серед 14, взятих до аналізу чинників ($X_1 - X_{14}$), 11 статистично підтвердили свій вплив на імовірність розвитку ІСС. Серед них за прогностичними коефіцієнтами впливу було відокремлене основні та другорядні фактори ризику рекурентного перебігу ІСС у дітей. 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 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.

Розроблена формула персонального прогнозу рекурентного перебігу ІСС у дитини за мультирегресійною моделлю мала вигляд: $\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$, 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.

Обґрунтоване емпіричне призначення антибіотика дитині із ІСС є дуже важливим і водночас складним питанням. Поширеність АБР серед штамів кишкової палички унеможливорює ефективність емпіричної терапії без даних локальної чутливості та резистентності. За критеріями, прийнятими міжнародними співтовариствами (IDSA, EAU, AUA), антибіотики та антимікробні препарати, рівень резистентності до яких перевищив 10 - 20%

штамів збудника, не можуть розглядатися в якості емпіричної терапії. Отже у цілях вивчення динаміки чутливості та резистентності *E. Coli* за останні десять років серед дітей із ІСС, мешканців м. Київ та Київської області, було виконано фрагмент дослідження, у якому прийняли участь 1044 дитини віком від 1 міс. до 18 років у 3 групах порівняння: діти 2009 року спостереження (n=337), 2014 р. (n=328) та 2019 р. (n=379). Серед досліджуваних класів антибіотиків, до яких було проаналізовано характер чутливості кишкової палички із динамікою кожні п'ять років, були представники β-лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефуроксим, цефтазидим, ципрофлоксацин) та сучасних нітрофуранових (фуразидин К). Було встановлено, що напівсинтетичні пеніциліни не можуть бути препаратами першого вибору в лікуванні ІСС у дітей через дуже низький рівень чутливості кишкової палички до них – 3,5% ± 32,1. Цефуроксим не можна рекомендувати препаратом першої лінії без культурального дослідження (лише кожна 2 дитина підтвердила чутливість до нього - 53,6% ± 5,8). Цефтазидим та ципрофлоксацин можна рекомендувати препаратами вибору. Поточна чутливість до цефтазидиму була на достатньому рівні - 77,4%±3,3, але показано швидкі темпи резистентності (яка зросла в 2 рази за останні 5 років). До ципрофлоксацину було встановлено високий рівень чутливості - 83% ± 2,8, але його рекомендовано дітям за життєвими показами та при ускладненому перебігу ІСС. До фуразидину К визначено високий рівень чутливості - 85,7% ± 2,5, повільні 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.

На сучасному етапі існує ризик гіпердіагностики ІСС у дитини із урологічними ознаками на амбулаторному прийомі і, як наслідки цього, - загроза хибного діагнозу, зловживання АБТ, розвиток резистентності. Нами проведено оцінку ефективності способу стратифікації дитини із підозрою на ІСС для терапії без застосування антибіотику. Дослідження проводилось серед 50 пацієнтів амбулаторного прийому, котрі мали скарги урологічного плану, але без ознак системної запальної реакції організму. Всі діти пройшли скринінгову

діагностику зразків сечі шляхом діпстік–тесту на вміст нітритів та лейкоцитарної естерази й мали можливість відтермінованого призначення АБТ (у разі клінічної необхідності), але за призначенням стандартизованого рослинного засобу (BNO 1045) в день звернення. При цьому показано, що лише $12\% \pm 37,91$ (6/50) пацієнтів мали позитивний нітрит-тест і потребували призначення АБТ в день звернення. Кожна 2 дитина (50%) мала причину урологічного розладу неінфекційного генезу (у нашому випадку - нейрогенний сечовий міхур, дизметаболічна нефропатія). Серед дітей із проявами ІСС $44\% \pm 22,57$ (11/25) пацієнтів справилось із мікробно-запальним станом сечового міхура без залучення АБТ (дівчата 12 – 18 років) у результаті 7-денної стандартизованої фітотерапії. Тоді, як клініко – лабораторне покращення стану пацієнтів із урологічними симптомами неінфекційного генезу спостерігалось у 100% (25/25) пацієнтів, та лише $18\% \pm 17,96$ (8/44) хворих ($OR = 0,049 \pm 0,553$, $p < 0,05$) потребували призначення АБТ на 3 добу спостереження. У $9\% \pm 98$ ($OR = 0,001 \pm 1,434$, $p < 0,05$) пацієнтів протягом найближчих 3-х місяців було констатовано реінфекцію, що було рідше за частоту повторної ІСС після застосування АБТ.

Було вивчено ефективність полівалентної вакцинотерапії (ВТ) у лікуванні та профілактиці рекурентної ІСС у 21 дитини віком 7 – 18 років в групах порівняння. В цих цілях застосовано оригінальний шестикомпонентний засіб у фазу клінічної маніфестації захворювання. У складі препарату - штами типових уропатогенів: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). Доведено ефективність та безпеку ВТ без застосування АБТ у пацієнтів із рекурентною ІСС, що не мали ознак системної запальної реакції. Критерієм бактеріологічної ефективності та терміну тривалості ВТ були результати культурального дослідження, отримані методами MALDI – TOF та MIC 90. За критерії ефективності ВТ вважали клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відсутність резистентних штамів мікроорганізмів, та як наслідок, відсутність повторних епізодів ІСС. Засвідчено, що ризик реінфекції сечової системи після

3-х циклів ВТ був в 20,5 разів менший, ніж після проведеного курсу АБТ. Вперше було доведено імовірність відновлення чутливості резистентних штамів урологічних збудників уже після 3-го циклу лікування вакциною ($OR = 1,87 \pm 1,13$ ($p < 0,05$)), із вищою імовірністю після 6 –го циклу ВТ $OR = 4,5 \pm 1,32$; та максимально достовірно ефект відновлення чутливості штамів було підтверджено після 9-го циклу ВТ - у 100% пацієнтів ($p = 0,008$). Виявлено високу силу зворотної асоціації за критерієм Спірмена ($\rho = - 0,97$, $p < 0,05$) між наявністю резистентних штамів та тривалістю застосування ВТ.

ІСС на тлі мінерального розладу формує згубне патологічне коло, яке сприяє реінфекціям та формуванню ХЗН. Для вивчення значимості корекції мінерального дизметаболізму в лікуванні дітей із рекурентною ІСС, а також в профілактиці її повторних епізодів, було проведено вивчення ефективності застосування фітоцитратного засобу у групах порівняння. Включення комбінованого фітоцитрату (цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти) до комплексу терапії ІСС призводило до нормалізації показників транспорту солей у 82 % (27/33), $p < 0,05$ вже наприкінці 1-го місяця терапії. Комплекс терапії (антибіотик + фітоцитрат) у дітей із рекурентною ІСС в фазу інфекційного загострення був ефективним ($p < 0,001$) й знижував ризик реінфекції протягом 1-го місяця в 18 разів. Вперше було показано, що пролонгований переривчастий прийом комбінованого фітоцитратного засобу (у режимі чергування 10 денного прийому та 10 денної перерви) протягом 2-х місяців після основного курсу лікування зменшував ризик повторних епізодів ІСС у дітей в 3,5 рази, $p < 0,05$. Тривалість основного курсу лікування та профілактичної терапії комбінованим фітоцитратом визначалися індивідуально за показниками транспорту солей: від 1-2 міс. до 6 міс. і довше, за потребою.

На основі даних дослідження науково обґрунтовано, розроблено та апробовано алгоритм діагностики, лікування та профілактики ІСС у дітей різних вікових категорій і статі з позицій персонального прогнозу реінфекції за отриманою математичною моделлю, стратифікації пацієнта із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі для відтермінування антибактеріальної

терапії, застосування стандартизованої фітотерапії пацієнтам із неускладненою ІСС, призначення вакцинотерапії хворим при повторних епізодах ІСС, комбінованого фітоцитрату у терапії поєднаної ІСС і мінерального дизметаболізму, а також у цілях профілактики реінфекції. Таким чином оптимізовано систему спостереження дітей, хворих на ІСС в умовах антибіотикорезистентності, зі збереженням персонального підходу до пацієнта та доведено її ефективність.

В практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я України проваджено алгоритм діагностики, лікування та профілактики ІСС у дітей із наступними обґрунтованими заходами:

- у дівчат 12 – 18 років із урологічною симптоматикою та підозрою на ІСС (але без ознак системної запальної реакції) на амбулаторному етапі користують тактику відтермінованого призначення антибіотика по результатам дівстік – тесту сечі. У разі нітрит-негативного результату призначають стандартизований рослинний засіб протягом 7 днів. У випадку ж позитивного нітрит-тесту одразу застосовують антибактеріальну терапію згідно даних локальної чутливості;

- у якості антибактеріального препарату емпіричного вибору в лікуванні неускладненої ІСС у дітей ≥ 3 -х років на амбулаторному етапі користують сучасний представник нітрофуранового ряду фуразидин К із тривалістю лікування 5 – 7 день. Препаратом першого ряду в лікуванні пієлонефриту у дітей призначають цефтазидим, при полірезистентних станах та за життєвими показами - ципрофлоксацин. Для вибору антибактеріальної терапії дітям із рекурентною ІСС проводять високоточну швидку діагностику збудника в сечі методом MALDI-TOF із визначенням чутливості методом MIC90;

- персональний прогноз рекурентного перебігу ІСС у дитини проводять за математичною формулою: $\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489))$, 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} - закрєп 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 $P_{\text{випадку}} = \text{odds} / \text{odds} + 1$, отримують числове значення ймовірності реінфекції;

- вакцинотерапію полівалентним засобом проводять дітям ≥ 7 років із рекурентною ІСС без додаткового призначення антибіотика (якщо пацієнт не має ознак системної запальної реакції, та у комбінації із антибіотиком в іншому випадку). Тривалість вакцинотерапії визначають індивідуально від 3-х до 12-ти циклів (1 цикл – це 10 днів прийому препарату та 20 днів перерви). За критерії ефективності вважають: клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відновлення антибактеріальної чутливості збудників за результатами мас – спектрометрії MALDI-TOF та MIC90, а також відсутність повторних епізодів ІСС;

- комбінований фітоцитратний засіб включають до комплексу терапії ІСС на тлі мінерального дизметаболізму дітям від 6-ти років протягом 1-го місяця у терапевтичній дозі (по 1 капсулі 2-3 рази на добу внутрішньо). Із подальшим його застосуванням наступні 2 місяці у цілях профілактики реінфекції у переривчастому режимі (чергування 10 денного прийому із 10 денною перервою) під контролем рН сечі (оптимально 6,2 – 6,8), показників транспорту солей і ультрасонографії. Критерієм ефективності профілактичної терапії вважають нормалізацію параметрів транспорту солей та відсутність рецидивів ІСС.

Таким чином, практичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що на підставі виконаних досліджень розроблено і впроваджено в практику закладів охорони здоров'я алгоритм ведення пацієнтів із ІСС та оптимізовану систему спостереження пацієнтів в умовах антибіотикорезистентності, що включає: оцінку ризику формування рекурентного перебігу ІСС, діагностику

урологічного збудника та його антибактеріальну чутливість, стратифікацію пацієнта для відтермінування антибіотикотерапії та призначення диференційованого лікування і профілактики.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, рекурентний перебіг, антибіотикорезистентність, фактори ризику, математична модель, прогнозування, E.Coli, емпіричне лікування, MALDI–TOF, MIC90, нітрит – тест, відтермінування антибіотикотерапії, стандартизована фітотерапія, вакцинотерапія, комбінований фітоцитрат, профілактика.

Annotation

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

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 14.01.10 "Pediatrics" (Medicine).

The work was performed at the National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk, submitted for a defense to the Specialized Academic Council D 26.553.01 of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician OM Lukyanova NAMS of Ukraine".

The dissertation is devoted to the issues of optimization of diagnostics, prevention, and treatment of urinary tract infection (UTI) in children under conditions of antibiotic resistance (ABR). The increase in the prevalence of recurrent UTI in children in modern conditions against the background of the increased complexity of the empirical choice of antibacterial therapy (ABT) along with its unjustified use in patients with asymptomatic bacteriuria, uncomplicated and unconfirmed UTI closes the pernicious circle of chronic kidney disease (CKD) and chronic renal failure (CRF), economic damage to the patient and the state.

At present, Ukraine does not conduct microbiological monitoring of ABR urological pathogens, has not studied the model of the multifactorial influence of risk factors on the formation of recurrent UTI in children with the definition of leading and secondary factors by their prognostic factors, there is no data on studying ways to restore antibacterial susceptibility tactics of stratification of a patient with urological symptoms and suspected UTI on the appointment of ABT, there is no study of alternative treatments for UTI on their effect on urobiom, as well as no regulation of alternative non-antibacterial prevention of recurrent episodes of UTI in children.

Therefore, the aim of our study was to increase the effectiveness of diagnosis, therapy, and prevention of recurrent UTI in children with antibiotic resistance by studying the risk factors, nature and dynamics of local resistance to uropathogens,

assessing the effectiveness of patient screening for delayed ABT and by developing patients on this basis.

We performed retrospective and current analyzes of 2754 cards of inpatients who have been in a pediatric nephrology bed for the last ten years (2009 - 2019). The dissertation presents the results of studying the clinical and paraclinical features of the course of UTI in children depending on the age, sex of the patient, the state of ABR. Over a ten-year period, the prevalence of recurrent UTI among children 0-18 years - $32.8\% \pm 2.67$ (903/2754). The dynamics of its growth was witnessed every 5 years: in 2009 - 29.8 ± 11.65 (50/168), in 2014 - 32.4 ± 9.8 (68/210), in 2019 - 42.0 ± 7.26 (106/252). The relative risk of urinary tract reinfection in children had a statistically significant increase over the past five years: $RR_{2019} = 1.49$ vs $RR_{2014} = 1.13$, which corresponded to an increase of 1.32 times, and compared to 10 years - 1.7 times, $p < 0.001$.

Resistant strains in the total number of pathogens were detected in $57.6\% \pm 1.6$ (1586/2754), ie every 2 children had ABR. Moreover, amoxicillin total ABR was detected in $53.4\% \pm 1.75$ (1470/2754) cases, to cefuroxime - $34.2\% \pm 2.59$ (942/2754), ceftazidime - $28\% \pm 3.0$ (771/2754), ciprofloxacin - $6.3\% \pm 7.19$ (174/2754), furazidin K - $5.6\% \pm 7.67$ (154/2754). Polyresistance was $27.4\% \pm 3.04$ (755/2754), ie up to 2 antibacterial drugs simultaneously had ABR in every 3 - 4 children with UTI.

The leading etiological causative agent of UTI in children during the observation period was *Escherichia coli* with a tendency to increase its share over the past ten years by 1.33 times: 2009 - $50\% \pm 5.36$ (168/337) vs 2019 - $66, 5\% \pm 3.58$ (252/379).

The importance of monitoring local sensitivity and resistance, first of all, of *E. Coli*, strains in the choice of antibacterial treatment of UTI is emphasized. The total level of resistant *E. coli* strains in 2009 was - $51.2\% \pm 7.41$ (86/168), in 2014 - $59\% \pm 5.65$ (124/210) and in 2019 - $70\% \pm 4.06$ (176/252). That is, the level of resistance of *E. Coli* among children with UTI tended to increase: for the last 5 years - by 11%, for 10 years - by 19%. The share of multidrug-resistant strains of *E. Coli* also tended to increase: in 2009 - $26.2\% \pm 12.73$ (44/168) vs in 2019 - $28\% \pm 9.97$ (70/252), $p > 0, 05$.

The correlation between high potency between E. coli resistance and urinary reinfection rates in children was emphasized (Pearson's ratio, $r = 0.975$, $p < 0.05$).

The mathematical equation of the trend line of the dynamics of E. coli resistance among children with UTI for the last 10 years ($y = 9.5x6 + 41 = 98\%$, $R^2 = 0.9918$) allowed us to determine the forecast of ABR prevalence for the next 15 years. Thus, after 5 years the indicator corresponded to 79% of patients, after 10 years - 88.5%, and after 15 years the number of patients with UTI with ABR E. Coli approached 100%. In turn, the analysis of the relative risk of ABR showed a progressive increase in its rate: in 2019, RR increased 1.6 times compared to 2014 ($RR_{2019} = 2,208 \pm 0,207 [1,473; 3,310]$, $p < 0,05$ vs $RR_{2014} = 1,375 \pm 0.209 [0.913; 2.063]$) and 3 times - compared to 2009 ($RR_{2009} = 0.727 \pm 0.209 [0.483; 1.095]$). According to the mathematical forecast, in the next 10 years the risk of ABR increases by 2.9 - 3.7 times compared to the specified period ($RR_{2009} = 0.727 \pm 0.209 [0.483; 1.095]$ and $RR_{2029} = 3.658$ at $R^2 = 0.9948$).

A promising area is the study of the prognostic value of risk factors for the recurrent course of UTI. A clearly defined list and gradation of UTI risk factors will allow the pediatrician, nephrologist to increase the therapeutic and prophylactic effects of disease monitoring. Therefore, a special section of the study was a one-factor and multifactor analysis of risk factors for recurrent UTI in children, which were conducted in 2 comparison groups: with recurrent ISS - 1 ($n = 447$), without UTI (other nephrological conditions and diseases) - 0 ($n = 1788$). Among the 14 (X1 - X14) taken into the analysis of factors, 11 statistically confirmed their influence on the probability of developing UTI. Among them, the main and secondary risk factors for recurrent UTI in children were separated by prognostic coefficients of influence. The main risk factors were: female, RR - 11.9; ureterohydronephrosis, RR - 10.9; vesicoureteral reflux, RR - 8.3; age <1 year, RR - 3.7; the presence of resistant urological strains, RR = 2,3. Minor factors increased the risk of reinfection as follows: phimosis, synechiae - 1.9 times; constipation, or irritable bowel syndrome (IBS) - 1.7; antibacterial therapy in the next 3 months, as well as crystalluria, salt formations - in 1.6; no deworming in the last 6 months. - in 1.3; neurogenic bladder, enuresis - 1.2 times.

The developed formula for personal prediction of recurrent course of UTI in a child according to the multi-regression model had the form: $\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X1 + 3,808 \times X2 + 6,982 \times X6 + 2,248 \times X7 + 0,165 \times X8 + 0,300 \times X9 + 0,200 \times X10 + 0,306 \times X11 + 0,196 \times X12 + 0,217 \times X13 + 0,440 \times X14 + (-3,489))$, where X1 - age <1 year, X2 - female, X6 - ureterohydronephrosis, X7 - vesicoureteral reflux, X8 - neurogenic urinary bladder, enuresis, X9 - synechia, phimosis, X10 - no deworming in the last 6 months, X11 - constipation or irritable bowel syndrome, X12 - crystalluria, salt formations according to ultrasound, X13 - antibacterial therapy in the next 3 months, X14 - presence resistant urological strains. Substituting the obtained value into the formula $P \text{ of the case} = \text{odds} / \text{odds} + 1$, we obtain the numerical value of the probability of reinfection.

Reasonable empirical administration of an antibiotic to a child with UTI is a very important and at the same time difficult issue. The prevalence of ABR among *Escherichia coli* strains makes it impossible for empirical therapy to be effective without data on local sensitivity and resistance. Thus, in order to study the dynamics of sensitivity and resistance of *E. Coli* over the past ten years among children with UTI, residents of Kyiv and Kyiv region, a fragment of the study was conducted, which involved 1,044 children aged 1 month. up to 18 years in 3 comparison groups: children of 2009 observation (n = 337), 2014 (n = 328) and 2019 (n = 379). Among the classes of antibiotics studied, to which the susceptibility of *Escherichia coli* was analyzed with dynamics every five years, were representatives of β -lactams (ampicillin, amoxicillin, cefuroxime, ceftazidime, ciprofloxacin) and modern nitrofurans (furazidone K). It was found that semi-synthetic penicillins cannot be the drugs of the first choice in the treatment of UTI in children due to the very low level of susceptibility of *Escherichia coli* to them - $3.5\% \pm 32.1$. Cefuroxime should not be recommended as a first-line drug without a culture study (only every 2 children confirmed sensitivity to it - $53.6\% \pm 5.8$). Ceftazidime and ciprofloxacin may be recommended as the drugs of choice. The current sensitivity to ceftazidime is sufficient - $77.4\% \pm 3.3$, but shows a rapid rate of resistance (which has doubled in the last 5 years). A high level of sensitivity to ciprofloxacin was established - $83\% \pm 2.8$, but it is prescribed to children for vital signs

and with a complicated course of UTI. A high level of sensitivity to furazidone K was determined - $85.7\% \pm 2.5$, slow rates of resistance (an increase of 1.4 times in 5 years and 1.7 times in 10 years), so it can be the drug of choice in uncomplicated monotherapy UTI, combination therapy of complicated UTI, preventive courses of UTI.

At the present stage there is a risk of overdiagnosis of UTI in a child with urological signs on an outpatient basis and as a consequence - the threat of misdiagnosis, abuse of ABT, the development of resistance. We evaluated the effectiveness of the method of stratification of a child with suspected UTI for antibiotic-free therapy. The study was conducted among 50 outpatients who had urological complaints, but no signs of systemic inflammatory response. All children underwent screening diagnosis of urine samples by dipstick test for nitrites and leukocyte esterase and had the option of delayed administration of ABT (for 3 days of observation if clinically necessary) but on the appointment of a standardized herbal remedy (BNO 1045). It was shown that only $12\% \pm 37.91$ (6/50) of patients had a positive nitrite test and required ABT on the day of treatment. Every 2 children (50%) had a cause of urological disorder of non-infectious origin. Among children with UTI, $44\% \pm 22.57$ (11/25) of patients coped with the microbial - inflammatory condition of the bladder without the involvement of ABT (girls 12 - 18 years) after 7 days of standardized herbal medicine. Whereas clinical and laboratory improvement in patients with urological symptoms of non-infectious origin was observed in 100% (25/25) of patients and only $18\% \pm 17.96$ (8/44) of patients (OR = 0.049 ± 0.553 , $p < 0.05$) required the appointment of ABT on the 3rd day of observation. In $9\% \pm 98$ (OR = 0.001 ± 1.434 , $p < 0.05$) patients within the next 3 months, reinfection was found, which was lower than the frequency of re-ISS after ABT.

The effectiveness of polyvalent vaccine therapy (VT) in the treatment and prevention of recurrent ISS in 21 children aged 7 to 18 years in the comparison groups were studied. We used the original six-component agent Urivac (Czech Republic) in the phase of clinical manifestation of the disease, which includes strains of typical uropathogens: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591),

Klebsiella pneumonia (CCM 7589), CCMus9292, *Proteus mirabilis aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). The efficacy and safety of vaccine therapy without concomitant use of ABT in patients with recurrent ISS without signs of systemic inflammatory response have been demonstrated. The criterion of bacteriological efficacy and duration of vaccine therapy were the results of culture studies obtained by MALDI - TOF and MIC 90. The criteria for the effectiveness of VT were considered the clinical and bacteriological recovery of the patient, the absence of resistant strains of microorganisms, and the absence of recurrences. It was shown that the risk of reinfection of the urinary system after 3 cycles of VT was 20.5 times lower than after a course of ABT. For the first time, the probability of restoring the susceptibility of resistant strains of urological pathogens after the 3rd cycle of vaccine and OR treatment was 1.87 ± 1.13 ($p < 0.05$), and after the 6th cycle - $OR = 4.5 \pm 1, 32$. The most significant effect of restoring the sensitivity of strains was confirmed after the 9th cycle of vaccine therapy - in 100% of patients ($p = 0.008$). The high strength of the association according to Spearman's criterion ($\rho = - 0.97$, $p < 0.05$) of bacterial efficacy of vaccine therapy from the duration of its use was revealed.

UTI on the background of a mineral disorder forms a pernicious pathological circle, which contributes to reinfections and the formation of CRF. To study the importance of the correction of mineral dysmetabolism in the treatment of children with recurrent UTI, as well as in the prevention of its recurrent episodes, a study of the effectiveness of the involvement of phytocitrate in the comparison groups. The inclusion of the combined phytocitrate Uriclar (sodium citrate + potassium citrate + phytocomponents) in the complex of UTI therapy led to the normalization of salt transport in 82% (27/33), $p < 0.05$ at the end of the 1st month of therapy. The complex of therapy (antibiotic + phytocitrate) in children with recurrent UTI in the phase of infectious exacerbation was effective ($p < 0.001$) and reduced the risk of reinfection within 1 month in 18 times. For the first time it was shown that prolonged intermittent use of the combined phytocitrate agent (alternating 10 days and 10 days break) for 2 months after the main course of treatment reduced the risk of recurrent episodes of UTI in children by 3.5 times, $p < 0,05$. The duration of therapy and prophylactic therapy

with combined phytocitrate is determined individually by the indicators of salt transport: from 1-2 months. up to 6 months and longer as needed.

Based on the research data, an algorithm for the diagnosis, treatment, and prevention of UTI in children of different ages and sexes from the standpoint of personal prognosis of reinfection according to the obtained mathematical model, stratification of a patient with urological symptoms at the outpatient stage for deferment of antibacterial therapy was scientifically substantiated. patients with uncomplicated UTI, the appointment of vaccine therapy in patients with repeated episodes of UTI, and combined phytocitrate in the case of a combination of UTI with mineral dysmetabolism, and thus optimized the monitoring system of children with UTI in conditions of antibiotic resistance in 100% cases.

An algorithm of diagnosis, treatment, and prevention of UTI in children with the following reasonable measures has been implemented in the practical activity of medical and preventive health care institutions of Ukraine:

- in girls, 12 - 18 years old with urological symptoms and suspicion of UTI (but without signs of systemic inflammatory reaction) at the outpatient stage use the tactics of delayed antibiotic administration according to the results of dipstick - urine test. In the case of nitrite - a negative result should be prescribed a standardized herbal remedy for 7 days. In the case of a positive nitrite test, antibacterial therapy is prescribed immediately according to the data of local sensitivity;

- as an antibacterial drug of empirical choice in the treatment of uncomplicated ISS in children, ≥ 3 years of age at the outpatient stage use a modern representative of the nitrofurantoin series furazidone K with a treatment duration of 5 - 7 days. The first-line drug in the treatment of pyelonephritis in children uses ceftazidime, in multidrug-resistant conditions and in vital signs use ciprofloxacin. For the choice of antibacterial therapy in children with recurrent ISS perform high-precision rapid diagnosis of the pathogen in the urine by MALDI-TOF with the determination of sensitivity by MIC90;

- personal forecast of recurrent ISS in a child is carried out according to the mathematical formula: $\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X1 + 3,808 \times X2 + 6,982 \times X6 + 2,248 \times X7 + 0,165 \times X8 + 0,300 \times X9 + 0,200 \times X10 + 0,306 \times X11 + 0,196 \times X12 + 0,217$

$\times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489)$), where X_1 - age <1 year, X_2 - female, X_6 - ureterohydronephrosis, X_7 - vesicoureteral reflux, X_8 - neurogenic bladder, enuresis, X_9 - synechia, phimosis, X_{10} - no deworming in the last 6 months, X_{11} - constipation or irritable bowel syndrome, X_{12} - crystalluria, salt formations according to ultrasound, X_{13} - antibacterial therapy in the next 3 months, X_{14} - the presence of resistant strains. Substituting the obtained value in the formula P of the case = odds/odds + 1, get the numerical value of the probability of reinfection;

- multicomponent vaccine therapy is given to children ≥ 7 years of age with recurrent UTI without additional antibiotic administration (if the patient has no signs of a systemic inflammatory reaction, and in combination with an antibiotic otherwise). The duration of vaccine therapy is determined individually by 3 to 12 cycles (1 cycle is 10 days of taking the drug and 20 days off). The criteria of effectiveness include: clinical and bacteriological recovery of the patient, restoration of antibacterial susceptibility of pathogens by mass spectrometry MALDI-TOF and MIC90, as well as the absence of recurrent episodes of UTI;

- combined phytocitrate agent is included in the complex of ISS therapy on the background of mineral dysmetabolism in children from 6 years of age for 1 month in a therapeutic dose (1 capsule 2-3 times a day orally). With the subsequent appointment of this drug for the next 2 months in order to prevent reinfection in intermittent mode (alternating 10 days with 10 days break) under the control of urine pH (optimally 6.2 - 6.8), salt transport parameters and ultrasonography. The criterion for the effectiveness of preventive therapy is considered to be the normalization of salt transport parameters and the absence of recurrence of UTI.

Thus, the practical significance of the dissertation is that on the basis of the research developed and implemented in the practice of health care algorithms for patients with UTI and optimized monitoring system for patients with antibiotic resistance, including risk assessment of recurrent UTI, diagnosis of urological pathogen and its antibacterial sensitivity, stratification of the patient to delay the use of antibiotics and the appointment of differentiated treatment.

Keywords: urinary tract infection, children, recurrent course, antibiotic resistance, risk factors, mathematical model, prognosis, E.Coli, empirical treatment, MALDI – TOF, MIC90, nitrite test, antibiotic delay, standardized phytotherapy, vaccine therapy, vaccine therapy prevention.

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. Будник 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. Будник Т.В. Антибіотикорезистентність в контексте інфекції мочевыводящих путей. Сімейна 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. Нирки. 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. Сімейна 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. Будник 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. Будник Т.В. Цистит: причины, симптомы, лечение. Рубежи здоровья. 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).

ЗМІСТ

		Стор.
	Анотація	2
	Перелік умовних скорочень	29
Вступ		30
Розділ 1	Сучасний погляд на питання інфекції сечової системи у дітей та її рекурентний перебіг	41
1.1.	Актуалізація деяких аспектів інфекції сечової системи у дітей	41
1.2.	Антибіотикорезистентність та її вплив на сучасну концепцію інфекції сечової системи	47
1.3.	Перспективні напрями на шляху управління інфекцією сечової системи у дітей	50
1.4.	Можливості стандартизованої фітотерапії на етапі амбулаторної інфекції сечової системи	55
1.5.	Вакциноterapia, як альтернатива антибактеріальній терапії та стратегія у подоланні антибіотикорезистентності	61
1.6.	Важливість корекції супутніх станів у пацієнтів із рекурентною інфекцією сечової системи (на прикладі мінерального дизметаболізму)	66
Розділ 2	Матеріал і методи дослідження	73
2.1.	Обсяг і матеріал дослідження	73
2.2.	Методи дослідження	83
2.3.	Математична обробка отриманих результатів	87

Розділ 3	Фактори ризику щодо реалізації інфекції сечової системи у дітей та її рекурентного перебігу	91
3.1.	Прогностичне значення статі та віку дитини в реалізації інфекції сечової системи та формуванні характеру перебігу	91
3.2.	Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи у дітей	100
Розділ 4	Результати вивчення мікробіологічного портрета інфекції сечової системи у дітей Київської області та м. Києва за останнє десятиріччя (2009 – 2019 рр.)	111
4.1.	Розповсюдженість антибактеріальної резистентності урологічних штамів у дітей із інфекцією сечової системи: її динаміка, прогноз та вплив на перебіг захворювання	111
4.2.	Емпіричне призначення антибактеріального лікування інфекції сечової системи у дітей: аргументація вибору	121
Розділ 5	Оцінка ефективності застосування стандартизованого рослинного засобу у дітей із неускладненою інфекцією сечової системи на амбулаторному етапі	130
5.1	Спосіб стратифікації пацієнта із підозрою на інфекцію сечової системи для терапії без антибактеріального режиму	130
5.2	Стандартизована фітотерапія і тактика відтермінованого призначення антибіотика у дітей із урологічною симптоматикою	137
Розділ 6	Урологічна вакциноterapia як альтернативна опція антибактеріальній терапії та її перспективи в управлінні	147

	антибіотикорезистентністю	
6.1.	Клініко – лабораторна ефективність вакцинотерапії в лікуванні рекурентної інфекції сечової системи у дітей	147
6.2.	Ефективність вакцинотерапії на прикладі клінічних випадків	156
Розділ 7	Комбінований фітоцитратний засіб у комплексній терапії та профілактиці рекурентної інфекції сечової системи у дітей із супутнім мінеральним дизметаболізмом	162
7.1.	Клініко – лабораторна ефективність комбінованого фітоцитратного комплексу в терапії рекурентної інфекції сечової системи у дітей із проявами мінерального розладу	162
7.2.	Важливість корекції мінерального розладу в профілактиці повторних епізодів ІСС у дітей: акцент на режим та тривалість терапії	169
Розділ 8	Діагностично – лікувальна система спостереження дітей, хворих на інфекцію сечової системи в умовах антибіотикорезистентності та її патогенетичне обґрунтування	177
	Аналіз і узагальнення отриманих результатів	188
	Висновки	203
	Практичні рекомендації	207
	Список використаних джерел	209
	Додаток А	240
	Додаток Б	244

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АБР – антибактеріальна резистентність
АБТ – антибактеріальна терапія
ВТ – вакцинотерапія
ВАРСС – вроджені аномалії розвитку сечової системи
ДМСА – статична реносцинтиграфія с ^{99m}Tc -ДМСА
ДО – диспансерний облік
ІСС – інфекція сечової системи
ЛЕ – лейкоцитарна естераза
МІК (МІС) – мінімальна інгібуюча концентрація
МРТ – магнітно – резонансна томографія
МСР – міхурово-сечовідний рефлюкс
НДСТ – недиференційована дисплазія сполучної тканини
НСМ – нейрогенний сечовий міхур
НТ – нітритний тест
ОСС – органи сечовивідної системи
ГПН – гострий пієлонефрит
РН – рефлюкс-нефропатія
СКХ – сечокам'яна хвороба
СПК – синдром подразненого кишківника
СС – суміжні спеціалісти
ФР – фактори ризику
ФТ - фітотерапія
ФЦ - фітоцитрат
ХЗН – хронічне захворювання нирок
ХПН – хронічний пієлонефрит
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХЦ – хронічний цистит
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Актуальність теми. Значимість проблеми інфекції сечової системи (ІСС) у дітей в умовах сьогодення, окрім значної поширеності, урологічних та соматичних ускладнень, обумовлена частотою розвитку реінфекції та ризиком формування хронічного захворювання нирок (ХЗН) чи то навіть хронічної ниркової недостатності (ХНН) [1, 2]. Рекурентною вважається ІСС при наявності 3 і більше епізодів на рік [3, 4]. У 86% хворих з рекурентним перебігом ІСС другий епізод відзначається протягом 6 місяців після початку захворювання (Майданник В.Г., 2014). При чому уроджені аномалії розвитку сечової системи (УАРСС) з рекурентною ІСС складають 30% в структурі ХНН (ERA-EDTA, 2012).

Одна з важливих властивостей реінфекцій - це формування нових видозмінених штамів мікроорганізмів зі збільшенням частоти повторних епізодів. Видозмінені штами бактерій набувають стійкості до специфічних препаратів, що, безумовно, позначається на якості лікування наступних загострень [5, 6].

Емпіричний вибір антибактеріальної терапії стає дедалі складним через відсутність централізованого моніторингу чутливості уропатогенів в Україні та взагалі сам факт призначення антибіотика не завжди є клінічно виправданим [7, 8].

В умовах екологічного навантаження антибактеріальними засобами усіх сфер життєдіяльності людини йде швидке формування й розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів на Землі, що не тільки ускладнює вибір терапії запального захворювання, а й взагалі стає прямою загрозою здоров'ю й життю людини [9, 10].

У доповіді ВООЗ, опублікованій в квітні 2014 року говорилось, що «ця серйозна небезпека вже не є лише прогноз на майбутнє, оскільки вона вже проявляється прямо зараз в кожному регіоні світу і може негативно позначитися на кожному, незалежно від віку, в кожній країні» [11]. Нинішня ситуація з

антибіотикорезистентністю (АБР) в урології досить складна. За допомогою платформи GRIU (електронний ресурс дослідження глобального розповсюдження АБР у світі) вдалося з'ясувати, що полірезистентність (наявність резистентності до трьох і більше антибіотиків) сьогодні відзначається у більш, ніж половини пацієнтів з інфекційною патологією сечових шляхів [12]. В Україні множинна лікарська стійкість до антибіотиків досягає 50% (Z. Tandogdu et al., 2016) [13]. З огляду визначеного сам діагноз ІСС постає неоднозначною, експансивною, зловживаною діагностикою, яка може призвести до вираженого, шкідливого перевантаження антибіотиками (Т.Е. Finucane, 2017) [14]. Так, наприклад, 60% призначених антибіотиків лише в одній Німеччині було визнано помилковим (WirtschaftsWoche June 23, 2014: „Biologische Brechstangen“ ("Biological Crowbars").

Чутливі діагностичні тести демонструють, що здорові сечові шляхи є об'єктом повсюдного, складного мікробного співтовариства [15, 16]. 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 антибіотику приводить до порушення уробіома й може стати причиною розвитку рекурентної ІСС та інших ускладнень [17, 18].

Сучасні уявлення взаємодій організм-патоген призводять до пошуку нових терапевтичних підходів [19, 20]. Можливість впливу на інтенсивність відповіді макроорганізму, а також на шляхи взаємодії макро- і мікроорганізму вважається на сучасному етапі найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІСС [21, 22].

Стає надзвичайно актуальною стратифікація пацієнта із ІСС для призначення АБТ, опрацювання ефективності альтернативних засобів терапії та розробка комплексної діагностично – лікувальної системи для підвищення ефективності курації пацієнта із рекурентною ІСС в умовах АБР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з

хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання 2013 - 2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», термін виконання 2019 - 2023 рр., 0119U101718, частиною якою є розроблена автором система спостереження дітей, хворих на рекурентну ІСС в умовах антибіотикорезистентності.

Мета: підвищити ефективність діагностики, терапії та профілактики рекурентної ІСС у дітей в умовах антибіотикорезистентності (АБР) шляхом розробки системи спостереження хворих на основі вивчення факторів ризику, характеру й динаміки локальної резистентності уропатогенів, оцінки ефективності скринінгу пацієнта для відтермінованого призначення АБТ.

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

Методи дослідження:

- загально – клінічний метод оцінки стану пацієнта
- лабораторні методи: клінічний (ан. крові, сечі загальний, за Нечипоренко, Зимницьким та ін.), біохімічний (ниркові проби із визначенням ШКФ, протеїнограма, показники транспорту солей, скринінговий урінарний діпстік - тест та ін.), бактеріологічний (посів сечі на живильні середовища для визначення збудника та його чутливості до антибактеріальних препаратів диско–дифузійним методом)
- фізичний (мас-спектрометрія за новітньою технологією MALDI-TOF - матрикс-асоційована лазерна десорбція-іонізація з визначенням часу прольоту) для ідентифікації мікроорганізмів та визначення МІК 90 (європейський стандарт визначення чутливості мікроорганізмів EUCAST, 2018)
- інструментальний (УЗД нирок та сечового міхура, цистоуретрографія, екскреторна урографія)

- аналітико – статистичний із використанням обчислювального програмного пакету Statistica 13.0 та програми Microsoft Excel 2013.

Наукова новизна отриманих 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 багатфакторного 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} - закріп 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 на АБР 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

дипстик-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* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 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 МІК 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 і науково обґрунтовано алгоритм діагностики ІСС в залежності від характеру перебігу захворювання, віку дитини, топіки ураження урологічного тракту. Обґрунтовано диференційований підхід до лікувально – профілактичних заходів у дитини із ІСС в залежності від персонального прогнозу ризику реінфекції та доведено його ефективність.

Практичне значення отриманих 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 0-18 років із мікробно-запальними захворюваннями урологічного тракту.

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

Встановлено прогностичні коефіцієнти факторів ризику повторної ІСС у дітей та визначено серед них головні та другорядні. 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 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 кристалурия, 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 дипстик-тесту сечі на визначення нітритів та лейкоцитарної естерази. У разі нітрит – негативного результату можливе призначення стандартизованого рослинного засобу (BNO 1045) протягом 7 днів. У випадку ж позитивного нітрит – тесту слід призначати антибактеріальну терапію згідно даних локальної чутливості в день звернення пацієнта.

За критеріями, прийнятими міжнародними співтовариствами (IDSA, EAU, AUA), антибіотики та антимікробні препарати, рівень резистентності до яких перевищив 10 - 20% штамів збудника, не можуть розглядатися в якості

емпіричної терапії. Визначена локальна чутливість *E. Coli* обґрунтовує емпіричний вибір АБТ у лікуванні ІСС у дітей Київського регіону та м. Київ наступним чином: фуразидин К може бути рекомендованим в лікуванні циститу та неускладненої ІСС, цефтазидим – в лікуванні гострого пієлонефриту чи загостренні хронічного, ципрофлоксацин – в лікуванні ускладненої ІСС та при полірезистентних станах.

Рекомендовано до використання шестикомпонентну урологічну вакцину дітям ≥ 7 років із рекурентною ІСС, як альтернативу антибіотику, якщо пацієнт не має ознак системної запальної реакції, та у комбінації із антибіотиком в іншому випадку. Для визначення тривалості вакцинотерапії (від 3-х до 12-ти циклів) рекомендовано моніторинг клініко – лабораторного одужання пацієнта, в т.ч. за результатами культурального дослідження сечі.

Запропоновано і впроваджено в практику удосконалений метод ідентифікації мікробного збудника в сечі методом MALDI-TOF із визначенням його антибактеріальної чутливості методом MIC90 для оцінки ефективності вакцинотерапії, вибору АБТ у разі рекурентного перебігу ІСС, що підтримано патентом України на корисну модель № u202002375 «Спосіб профілактики та лікування рекурентної інфекції сечової системи у дітей в умовах антибіотикорезистентності».

Запропоновано включення комбінованого фітоцитрату до комплексу терапії пацієнтів із поєднаною ІСС і мінеральним дизметаболізмом та його використання у цілях профілактики повторного епізоду ІСС.

Доведено ефективність застосування оптимізованої системи спостереження дітей, хворих на ІСС в умовах антибіотикорезистентності, і впроваджено її на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджено в діяльність дитячих лікувальних закладів: дитячої міської клінічної лікарні № 1 м. Київ, ОХМАТДИТ м. Київ, дитячої міської лікарні № 2 м. Миколаїв, дитячої міської лікарні № 5 м. Запоріжжя, Волинського обласного

дитячого територіального медичного об'єднання, дитячої обласної клінічної лікарні м. Херсон, дитячої обласної клінічної лікарні м. Івано – Франківськ, приватного медичного центру «Доктор Царук» м. Івано – Франківськ, Західноукраїнського спеціалізованого дитячого міського центру м. Львів, дитячої міської поліклініки № 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»; № 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 МІК₉₀, 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.

Клініко - параклінічне дослідження пацієнтів, вивчення факторів ризику і аналіз терапевтичних підходів щодо пацієнтів із ІСС та рекурентною ІСС було проведено в дитячому нефрологічному відділенні дитячої міської клінічної

лікарні № 1, м. Київ, в т.ч. шляхом роботи із архівом історій хвороби відділення за останні 10 років 2009 – 2019 рр. (зав. відділенням – Є.М. Мордовець). Стратегія роботи із пацієнтами амбулаторного плану опрацьована у відділенні проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (зав. відділенням – д.мед.н., проф. Квашніна Л.В.). Культуральне дослідження сечі методом мас-спектрометрії MALDI-TOF із визначенням чутливості збудників методом МІК₉₀ проводилось в комерційній лабораторії «ІМД» (Інститут мікробіологічних досліджень), м. Київ. Показники транспорту солей визначались в комерційній лабораторії «ДІЛА», м. Київ.

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, які внесені до міжнародних наукометричних баз; 3 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of science; 1 – в журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus; 8 – у фахових наукових виданнях України, що не внесені до міжнародних наукометричних баз. 16 одноосібних робіт. Видано 1 патент України на корисну модель, 3 інформаційні листи МОЗ України, 2 методичні рекомендації.

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, розміщеними на 16 сторінках. Дисертація містить 2 додатки, які займають 8 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПИТАННЯ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ТА ЇЇ РЕКУРЕНТНИЙ ПЕРЕБІГ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Актуалізація деяких аспектів інфекції сечової системи у дітей

Сечовидільна система – одна із найчастіших локацій мікробно – запального процесу у дітей різного віку (рівень доказовості 2a) [1, 2]. У медичній літературі широко використовується термін «інфекція сечової системи» (ІСС), який має на увазі мікробно - запальний процес у органах сечовиділення (мисці, сечоводі, сечовому міхурі, уретрі) без залучення в процес паренхіми нирок [3, 4].

Визначено, що первинна педіатрична ІСС в Америці складає понад 1,5 мільйона відвідувань лікаря на рік та коштує системі охорони здоров'я до 180 мільйонів доларів [5]. За статистичними звітами МОЗ поширеність мікробно–запальних захворювань органів сечової системи (ОСС) у дітей в Україні наближається до 8,0%, при чому серед звернень дітей по невідкладну допомогу випадки з приводу ІСС складають до 14% [6].

Обізнаність лікарями в особливостях розповсюдженості захворювання серед дітей різних вікових категорій та статі, в етіологічних чинниках та патогенетичних механізмах має певний діагностичний сенс в плані стратифікації пацієнта групи ризику щодо реалізації ІСС, формування її рекурентного перебігу й налаштовує пильність фахівця на предмет ранньої діагностики [6, 7].

Епідеміологія. Відомо, що протягом першого року життя захворюваність на ІСС становить приблизно 0,7% у дівчаток і 2,7% у необрізаних хлопчиків (табл. 1.1.1.) [8, 9]. У неонатальному періоді ІСС частіше зустрічається у недоношених дітей, ніж доношених [10]. У дітей з лихоманкою в перші два місяці життя ІСС становить близько 5% у дівчаток і 20% у необрізаних хлопчиків [11, 12]. Протягом перших 6 місяців у необрізаних хлопчиків ризик розвитку ІСС зростає в 10-12 разів [13, 14]. На другому році життя ІСС у дівчаток

зустрічається набагато частіше, ніж у хлопчиків [15]. Підраховано, що приблизно 7,8% дівчаток і 1,7% хлопчиків до 7 років матимуть ІСС [16]. До 16 років ІСС матимуть 11,3% дівчаток і 3,6% хлопчиків [17].

Таблиця 1.1.1.

Частота ІСС у дітей в залежності від віку та статі

Вік	Частота, %	Стать (хл./дівч.)
Новонароджені недоношені	3,0	1,5:1,0
Новонароджені доношені	1,0	1,5:1,0
Дошкільний	1,5 – 3,0	1:10
Шкільний	1,2 – 2,5	1:10 – 30
Юність	3,0 – 5,0	1:30 - 50

Така поширеність ІСС у дітей актуалізує питання точної та своєчасної її діагностики для відповідного лікування, попередження повторних епізодів, запобігання довготривалих ускладнень та формування хронічної ниркової недостатності (ХНН) [18, 19].

Етіологія. Найбільш поширені збудники ІСС - представники кишкової флори, насамперед *Escherichia coli*, яка становить у дітей від 80 до 90% [20, 21]. Інші імовірні організми - *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Serratia spp.* [22, 23]. *Proteus mirabilis* частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчаток [24]. *Streptococcus agalactiae* відносно частіше зустрічається у новонароджених [25]. *Staphylococcus saprophyticus* дуже часто зустрічається у сексуально активних дівчат-підлітків, складаючи $\geq 15\%$ ІСС [26]. У дітей з аномаліями ОСС та з порушенням функції імунної системи етіологічну роль відіграє золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, гемофільна паличка, пневмокок, *Streptococcus viridians*, стрептококи групи В [27]. Гематогенне поширення інфекції, що зустрічається досить рідко, може бути викликано *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* і нетифоїдними сальмонелами [28]. Рідкісні бактеріальні причини ІСС включають

Mycobacterium tuberculosis і *Streptococcus pneumoniae* [29]. Віруси, такі як аденовіруси, ентеровіруси, *ECHO-вірус* і вірус Коксаки також можуть стати причиною ІСС [30]. Супутня вірусна інфекція зазвичай обмежується нижніми відділами ОСС [31]. У зв'язку з цим відомо, що аденовіруси викликають геморагічний цистит [32]. Грибки (наприклад, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*) є рідкісними причинами ІСС і зустрічаються головним чином у дітей з постійним сечовим катетером, аномаліями ОСС, тривалим застосуванням антибіотика широкого спектру дії або при імунодефіцитних станах [33, 34].

Патогенез. Дуже часто (до 96% випадків) ІСС у дитини обумовлена появою бактерій з періуретральної області, ретроградно мігруючих через сечовипускальний канал до сечового міхура і, навіть, верхніх сечових шляхів [35]. Періуретральна колонізація бактеріями вважається важливим патогенетичним фактором [36, 37]. Підвищена сприйнятливість дівчаток до ІСС може бути пояснена коротшою довжиною жіночого сечівника і регулярною масивною колонізацією промежини мікроорганізмами кишківника [38]. До факторів, сприяючих колонізації промежини у дівчаток, віднесено високий рН піхви, підвищену адгезивність бактерій до вагінальних клітин і зменшення кількості цервіковагінальних антитіл [39]. Препуціальний простір у хлопчиків вважається потенційним резервуаром бактеріальних патогенів. Бактерії також можуть бути введені в сечові шляхи під час катетеризації [40]. Гематогенний шлях поширення інфекції частіше зустрічається в перші місяці життя [41]. В більшості випадків ІСС локалізується на рівні нижніх сечових шляхів у вигляді циститу [42]. Менша ж частина клінічних ситуацій приходить на пієлонефрит [43]. Інвазія в нирках патогенних мікроорганізмів викликає інтенсивну запальну реакцію, яка може привести до утворення рубців на нирках [44, 45].

Фактори вірулентності патогенних мікроорганізмів збільшують ймовірність того, що конкретний бактеріальний штам буде колонізуватися і згодом проникати в сечові шляхи. До цих факторів належать α -гемолізін, М-гемаглютинін, ендотоксин, цитотоксичний фактор некротизації-1, капсулярний

антиген К, жорстка клітинна стінка мікроорганізму (завдяки трансмембранному білку зовнішньої мембрани), аеробактін і адгезивна здатність [46]. Три різних типи адгезинів, ідентифікованих на уропатогенній *E. coli*, включають пілі 1-го типу (або фімбрії), Р-фімбрії і Х-адгезини [47, 48]. Ці адгезини сприяють прилипанню бактерій до рецепторів слизової оболонки в уроепітелії, незважаючи на змиваючий ефект потоку сечі [49]. Після проникнення в уроепітелій утворюється внутрішньоклітинна біоплівка [50]. Біоплівка може захистити уропатогени від імунної системи організму людини [51].

Рекурентна ІСС та фактори, що сприяють. Як правило, частота повторних епізодів ІСС у дітей становить від 30 до 50% [52, 53]. Рекурентна ІСС у дітей може вказувати на порок розвитку або порушення роботи сечовивідних шляхів. Реінфекція сечової системи без аномалії розвитку особливо поширена у дівчаток [54 - 56]. Хоча більшість рецидивів ІСС у дітей відбувається в результаті реінфікування, в ряді випадків процес обумовлений персистенцією мікроорганізмів на уротелії (формування внутрішньоклітинних бактеріальних спільнот) або наявністю вогнищ інфекції, таких як камені, сторонні тіла, дивертикули уретри, інші аномалії розвитку сечової системи [57 - 58]. Останнім часом багато уваги приділяється біоплівковим утворенням (як правило змішані спільноти мікроорганізмів) в підтриманні персистенції інфекції, накопичуються дані щодо сприятливих умов в біоплівкових нішах для передачі між бактеріями генетичної інформації, яка кодує резистентність [59, 60].

Однак єдності в уявленнях про патогенез рекурентної ІСС у дітей без уроджених вад розвитку ОСС так і не досягнуто. Зберігається точка зору, що хоча висхідний шлях і є домінуючим, при цьому певної уваги заслуговує лімфогенний шлях потрапляння збудників, пов'язаний із загальною системою лімфообігу між ОСС і кишечником [61, 62]. У нормі лімфа відтікає від нирок і сечовивідних шляхів до кишечника, тому поширення бактерій з порожнини кишечника до ОСС по лімфатичних судинах виключається; більш того, сама слизова кишечника є бар'єром для проникнення мікроорганізмів в кров і лімфу.

Однак в умовах порушення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишки і лімфостази ймовірність інфікування ОСС флорою кишечника багаторазово зростає. Така ситуація виникає при тривалій диспепсії (діарея, хронічні запори), колітах, інфекційних захворюваннях кишечника, порушеннях його моторики і, звичайно, при дисбіозі. У випадку лімфогенного шляху інфікування в сечі будуть ідентифіковані представники кишкової мікрофлори [63, 64]. В останні десятиліття здобули популярність наукові публікації з проблеми ІСС та її рекурентного перебігу, представлені концепцією втрати протекторної ролі не лише «здорового» мікробіому кишечника, а й дисбалансу уробиома [65 - 67].

Умови, які заважають односпрямованому потоку сечі, збільшують сприйнятливість до ІСС. Це відбувається при міхурово-сечоводному рефлюксі (МСР) і обструкції сечових шляхів [68, 69]. МСР, поширена урологічна аномалія у дітей, дозволяє бактеріям підніматися з сечового міхура в нирку, а також призводить до утворення залишкової сечі [70]. МСР може бути первинним або вторинним по відношенню до заднього уретральному клапану, ектопічних сечоводів або синдрому черевного чорносливу [71]. Це важливий фактор ризику повторних ІСС і рубцювання нирок. МСР зустрічається у 25-30% дітей з ІСС, а за деякими даними у 30% - 50% дітей [72]. Первинний МСР може регресувати мимовільно, тоді як вторинний МСР - тільки з усуненням основної причини. Первинний МСР - це ситуація, коли він є ізольованою знахідкою та не поєднаний із будь-якою складною вродженою аномалією сечовивідних шляхів, синдромом мультиорганної мальформації, нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура (НСМ) або непрохідністю сечового міхура унаслідок вродженого клапану задньої уретри у хлопчиків та ін. [73].

Незважаючи на те, що МСР та гострий пієлонефрит (ГПН) часто зустрічаються незалежно один від одного, МСР є визначальним фактором ГПН [74] та фактором ризику рубцювання нирок, захворюваність на які значно корелює із ступенем МСР [75]. Отже, комбінація первинного МСР та ІСС призводить до рубцювання нирок [76].

Анатомічна обструкція із застоєм сечі може виникати також через фімоз, лабіальне зчеплення у дівчаток, задні уретральні клапани, стриктури уретри, уретероцеле, обструкції сечовідного з'єднання, ниркові камені або зовнішні утворення (наприклад фекальний завал, пухлина) [77]. Це все може привести дитину до ІСС. У зв'язку з цим необрізані діти чоловічої статі із лихоманкою мають в 4 – 8 разів більший ризик ІСС, ніж обрізані [78]. Чужорідне тіло, таке як катетер або камінь, провокує ІСС, забезпечуючи вогнище для зростання бактерій [79, 80]. Синдром нетримання сечі і нейрогенний сечовий міхур (НСМ), пов'язані із залишковою сечею після сечовипускання, також сприяють ІСС [81, 82]. Затримка сечовипускання і нечасте сечовипускання є також факторами ризику [83, 84]. Інші несприятливі фактори розвитку ІСС включають паренхіматозні ниркові аномалії, нестабільність м'язів детрузора, закреп, цукровий діабет, імунодефіцит, ожиріння і дефіцит вітаміну D [85, 86]. Немовлята, особливо новонароджені, схильні до вищого ризику ІСС, ймовірно, через їх не повністю розвинену імунну систему [87, 88]. Статевий акт є важливим фактором ризику у дівчаток-підлітків [89]. Недавні дослідження показали, що діти і підлітки з психозом більш схильні до ІСС [90].

Генетичні чинники ІСС. Існує генетична схильність до рецидивів ІСС і рубцювання нирок [91]. Гени, які, як було показано, призводять до формування рекурентної ІСС і рубцювання нирок, включають ген ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE I/D), рецептор інтерлейкіну (IL) -8 CXCR1 і CXCR2, гени IL-10-1082 A/G ген, білок теплового шоку 72 (HSPA1B) гена, що кодує фактор росту (TGF) - β 1, Toll-подібний рецептор (TLR), а також ген судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) [92, 93].

Ускладнення ІСС. Відомо, що у 50% - 90% дітей, які мали фебрильну ІСС, виявляють сцинтиграфічні дефекти кори нирок, що свідчить про гострий пієлонефрит (ГПН) [94]. Серед дітей, які мають свідчення про ГПН на сцинтиграфії, від 40% до 60% пацієнтів формують постійні рубці нирок [95 - 97]. Це може спричинити тривалі ускладнення, такі як гіпертонія, протеїнурія, прееклампсія/ еклампсія під час вагітності, зниження функції нирок, та кінцева

стадія ХНН в подальшому житті [98]. Гіпертонія зустрічається від 10% до 20% дітей з рубцюванням нирок, викликаним ГПН [99]. Хоча загалом менше 1% дитячої ІСС призводить до ХНН, підтверджена асоціація між міхурово – сечоводним рефлюксом (МСР), рефлюкс-нефропатією (РН) та кінцевою стадією ХНН [100]. РН припадає на 25% дітей з кінцевою стадією ХНН, які потребують хронічного діалізу або трансплантації нирки [101].

Таким чином, належна діагностика і своєчасне лікування ІСС дуже важливі у цілях профілактики повторних епізодів й формуванні ускладненого перебігу. Але управління хронізацією та прогнозом захворювання направлено не лише на лікування гострого епізоду ІСС, а й на встановлення етіології захворювання, виявлення факторів ризику, сприяючих рецидивам та реінфекції [102 - 104]. Однак проведений нами аналіз вітчизняної та іноземної літератури не виявив жодного багаточисельного педіатричного дослідження із комплексною мультифакторною оцінкою чинників щодо повторної ІСС у дітей.

1.2. Антибіотикорезистентність та її вплив на сучасну концепцію інфекції сечової системи

ІСС залишається до кінця невирішеним клінічним питанням для більшості лікарів та пацієнтів на сьогодні [105]. Концепція ІСС змінюється з часом, тому потребують динамічного вивчення і перегляду більшість її аспектів. Так, наприклад, доцільність антибактеріальної терапії, адекватність вибору її режиму, класу препарату згідно локальної чутливості уропатогенів - це першочергові завдання у разі першого епізоду ІСС [106]. Та вже з другого епізоду інфекції треба чітко відокремити рецидив від реінфекції у пацієнта, швидко та максимально точно ідентифікувати збудника і його патогенні властивості, визначити або діагностувати фактори ризику повтору інфекції та прийняти відповідальне терапевтичне рішення відносно необхідності антибактеріального заходу [107, 108].

В сучасних умовах повсюдної антибіотикорезистентності актуальності набуває моніторинг селекції резистентних штамів серед пацієнтів із різними аспектами ІСС (стать, вік, регіон, характер перебігу, коморбідність та ін.) [109 - 111]. В умовах екологічного навантаження антибактеріальними засобами усіх сфер життєдіяльності людини йде швидке формування й розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів на Землі, що не тільки ускладнює вибір терапії запального захворювання, а й взагалі стає прямою загрозою здоров'ю й життю людини.

В даний час проводиться міжнародне глобальне дослідження поширеності інфекцій в урології (GPIU), ініційоване Європейським відділом інфекцій в урології (ESIU). За його результатами у період з 2003 по 2010 рік проаналізовано 19 756 госпіталізованих пацієнтів, і у 1866 з них ІСС зареєстрована на тлі коморбідних станів [112]. За даними цього дослідження в Україні полірезистентність серед дорослих із ІСС складає 50% випадків, тобто кожний другий пацієнт не відповідає на терапію комбінацією 2-х або навіть 3-х антибактеріальних препаратів.

Отже нинішня ситуація з антибіотикорезистентністю (АБР) в урології досить складна. Так, згідно з результатами великого дослідження Zowawi і співавт. (2015) резистентність до фторхінолонів сьогодні варіює від 30-40% в європейських країнах; до 80% - в країнах Азії, та особливо в Індії, Китаї, Кореї. Такий високий відсоток резистентності до фторхінолонів серед пацієнтів з урогенітальною патологією став приводом для розширення використання цефалоспоринів III покоління і, як наслідок, - до еквівалентного зростання резистентності до цієї групи антибіотиків в країнах Азії, яка на сьогоднішній день складає близько 70% [113, 114].

Подібна тенденція спостерігається і в країнах Європи, в зв'язку з чим в останні роки збільшилася кількість клінічних ситуацій, при яких доводилося вдаватися до використання антибіотиків резерву, зокрема карбапенемів. Так, в Німеччині використання карбапенемів зросло з 3 тис. на 100 тис. пацієнтів з урогенітальною патологією в 2000 році до майже 9 тис. в 2010 році. Згідно з

даними дослідження Zowawi і співавт. резистентність ентеробактерій до карбапенемів в країнах Європи і Північної Америки в 2015 році досягла 20-25%, а найбільший показник резистентності до карбапенемів на сьогоднішній день зафіксований в Індії - до 35% [115].

Подібні наглядові дослідження досить рідкі в дитячій популяції [116 - 118]. Як показали останні дослідження, до половини культуральних зразків *E. Coli* при інфекції сечової системи (ІСС) у дітей стійкі до поширених антибіотиків [119 - 121]. Дослідники з Брістольського університету та Імперського коледжу Лондона досліджували антибіотикорезистентність при ІСС, спричинених кишковою паличкою, й показали зростаючий рівень її резистентності до антибактеріальних засобів β - лактамного ряду (ампіцилін, амоксицилін, в т.ч. захищений клавулановою кислотою) [122]. В інших розвинених країнах третина зразків *E. Coli* була резистентною до ко-тримоксазолу, а чверть - до триметоприму. У країнах, що розвиваються, резистентність була ще вищою, ймовірно, завдяки доступності антибіотиків без рецепта, як вважають автори [123 - 125]. Дослідники вказують на широке регулярне призначення антибіотиків лікарями первинної медичної ланки, що призводить до розвитку резистентності у більшості дітей вже після одного курсу антибактеріальної терапії й, яка може зберігатися до 6 - 12 місяців після завершення лікування [126, 127].

Отже з одного боку діти отримують непропорційно велику кількість антибіотиків у порівнянні з іншими верствами населення, з іншого - вони є більш уразливі до безпосередніх і довгострокових ускладнень, як наприклад рубцювання нирок і ниркова недостатність при неадекватному лікуванні ІСС [128]. Постійний моніторинг локальної мікробної чутливості є безумовною необхідністю для вірного емпіричного вибору антибіотику.

Таким чином, емпіричний вибір антибактеріальної терапії стає дедалі складним через відсутність централізованого моніторингу чутливості

уропатогенів в Україні та взагалі сам факт призначення антибіотика не завжди є клінічно виправданим.

1.3. Перспективні напрями на шляху управління інфекцією сечової системи у дітей

В таких реаліях слід продовжувати вивчати інші стратегії лікування, альтернативні антибіотикотерапії, задля скорочення їх споживання, принаймні при сприятливій ІСС, як цистит, чи амбулаторна ІСС без ознак системно – запальної реакції [129 - 131].

Важливість дефініції інфекції сечової системи та зміна парадигм

Щорічно тільки в США понад 7 млн людей із симптомами ІСС звертаються за спеціалізованою медичною допомогою, причому на них припадає близько 15 % усіх призначень антибіотиків. Аналогічна статистика притаманна й країнам Європи [121]. Так, наприклад 60% призначення антибіотиків лише в одній Німеччині було визнано помилковим (WirtschaftsWoche June 23, 2014: „Biologische Brechstangen“ ("Biological Crowbars")). Досить часто виявлена бактеріурія чи то лейкоцитурія є визначальним критерієм в трактуванні діагнозу ІСС в терапевтичній практиці й призначенні антибактеріального препарату (АБП). Сама ж користь від такого лікування досить сумнівна, бо бактеріурія, лейкоцитурія набувають персистуючого перебігу, або рецидивують спонтанно [122]. Прийнята донедавна за стандарт тактика лікування безсимптомної бактеріурії антибактеріальними препаратами у більшості пацієнтів визнана експертами бездоказовою [132]. З огляду визначеного сам діагноз ІСС постає неоднозначною, експансивною, зловживаною діагностикою, яка може призвести до вираженого, шкідливого перевантаження антибіотиками (Т.Е. Finucane, 2017) [132].

Отже набувають особливої актуальності чітко визнані позиції стосовно визначень ІСС за нозологією та характером перебігу, які на сьогодні дещо змінюються та переглядаються, та їх диференціальна діагностика. На сучасному етапі загально прийнятими є наступні дефініції.

Інфекція сечової системи (ІСС) – мікробно-запальне ураження органів сечової системи без уточнення топічного рівня ураження. Треба уникати такої трактовки стану, якщо дозволяють діагностичні данні пацієнта. Як діагноз ІСС може існувати лише перший епізод, надалі треба докласти всіх можливих діагностичних зусиль, щоб визначитись із локалізацією мікробно – запального процесу [132].

Пієлонефрит (ПН) - неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним вогнищевим ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, чашечок та миски.

Цистит – неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура [133].

Безсимптомна бактеріурія (ББ) - бактеріурія без клінічної маніфестації, зазвичай протікає приховано, є випадковою знахідкою при диспансерному огляді дітей, не потребує антибактеріальної санації [134].

Рекурентна ІСС – передбачає повторні епізоди інфекції: 2 або більше епізодів ІСС з гострим пієлонефритом / інфекцією верхніх сечових шляхів, або 1 епізод ІСС з гострим пієлонефритом/ інфекцією верхніх сечових шляхів плюс один або більше епізодів ІСС з циститом / інфекцією нижніх сечових шляхів, або 3 чи більше епізодів ІСС з циститом/ інфекцією нижніх сечових шляхів [135].

Атипова ІСС– інфекція сечових шляхів із наявністю наступних ознак та їх комбінації: III ступінь активності (що відповідає важкому перебігу) у дитини менше 5 років, поганий відтік сечі, збільшення об'єму живота або сечового міхура, підвищений креатинін, септицемія, відсутність клінічної відповіді на лікування антибіотиками протягом 48 годин, етіологічним чинником є інший патоген, не кишкова паличка [135].

Диференціальна діагностика. Безсимптомна бактеріурія (ББ) відноситься до колонізації сечовивідних шляхів невірулентними бактеріями, які не здатні викликати симптоматичну відповідь або запалення [136]. Такий стан зустрічається приблизно у 1% дітей з переважанням дівчаток [137]. Діти з порушеннями сечостатевої системи мають більш високий ризик ББ. Вона

присутня, коли культура сечі позитивна, але немає ніяких симптомів, що дозволяють припустити ІСС, і сеча не містить аномальної кількості лейкоцитів. Культура сечі, яка дає безліч мікроорганізмів, передбачає забруднення, а не ІСС, якщо тільки у пацієнта немає імунодефіциту або якщо є вада розвитку нирок і сечовивідних шляхів. У разі сінехій у дівчаток сечовипускання може призвести до потрапляння сечі в піхву, забруднення сечі вагінальними бактеріями і помилкового діагнозу ІСС. Вульвовагініт може викликати дизурію і часто співіснує з ІСС у дівчаток молодшого віку. У дівчаток в препубертатному віці уретрит може викликати дизурію через погану гігієну або через вплив подразників, таких як пінна ванна або подразнююче мило, а не від ІСС [138]. Ургентність сечопуску і НСМ можуть проявлятися частотою сечовипускання, терміновістю, денним і нічним нетриманням сечі. Хоча ІСС частіше зустрічається у цих дітей, симптоми НСМ часто присутні при відсутності ІСС. Коли ці симптоми зберігаються після успішного лікування ІСС, підтвердженого культурою, слід враховувати НСМ. Інші диференціальні діагнози включають вірусну інфекцію, лихоманку після вакцинації, сечові камені, чужорідне тіло піхви, орхіт, хвороба Кавасакі, апендицит, стрептококову інфекцію групи А [139, 140]. Відмінні риси кожного стану дозволяють провести пряму диференціацію від ІСС.

Наявність деяких біохімічних маркерів у зразку сечі дозволяє запідозрити ІСС уже на амбулаторному етапі [141]. Найбільш часто використовуваними маркерами є нітрити і естераза лейкоцитів, які зазвичай визначаються разом за допомогою тест - смужок.

Нітрити є продуктом руйнування нітратів у результаті метаболізму бактерій, зокрема грамнегативних мікроорганізмів. При ІСС, викликаних грампозитивними бактеріями, цей тест може бути негативним [142]. Тест на визначення нітритів має наступні обмеження: не всі уропатогени відновлюють нітрати до нітритів (наприклад, *P. aeruginosa*, ентерококи); навіть за наявності нітритпродукуючих мікроорганізмів результати тесту можуть бути негативними

через короткий час перебування сечі в сечовому міхурі при високому діурезі і розведенні сечі (наприклад, у новонароджених).

Тест на визначення в сечі нітритів володіє невеликою чутливістю - всього 45-60%, але при цьому характеризується високою специфічністю - 85-98 % [143].

Естераза лейкоцитів виробляється лейкоцитами. Тест на визначення естерази лейкоцитів володіє чутливістю 48-86 % і специфічністю 17-93 % [144]. Комбінація тестів на визначення нітритів і естерази лейкоцитів підвищує чутливість і специфічність, проте пов'язана з ризиком отримання хибнопозитивних результатів [145]. Аналіз сечі за допомогою тест-смужок дозволяє швидко і надійно виключити ІСС за умови негативних результатів визначення нітритів і естерази лейкоцитів. При позитивних результатах останніх, їх краще підтвердити в поєднанні з клінічними симптомами і даними мікроскопії сечі та культурального дослідження [146]. Так діагностична цінність позитивного результату мікроскопії, пофарбованого за Грамом мазка, в поєднанні з піурією становить 85 % (рівень доказовості 2b) [147, 148].

Безсимптомна бактеріурія – зміна парадигми. Традиційно вважалося, що сечовивідні шляхи і сеча є стерильними. Проте, останні дані свідчать про наявність мікробіома сечовивідних шляхів здорових людей, який, як вважають, грає важливу роль в підтримці здоров'я урологічного тракту [149 - 151]. Подібно кишковому мікробіому, уробіом грає захисну роль, запобігаючи колонізації патогенів, та в свою чергу, при певних умовах, може стати причиною ІСС [152]. Чутливі діагностичні тести тепер демонструють, що здорові сечові шляхи є об'єктом повсюдного, складного мікробного співтовариства. Розпізнавання цього мікробіома, значною мірою неможливе з використанням стандартних культур на основі агару [153].

Стандартний протокол культурального дослідження сечі призначений для швидкого визначення деяких груп відомих уропатогенів, зокрема найбільш поширеного з них - *Escherichia coli*. Рутинне бактеріологічне дослідження не передбачає виділення бактерій, які вимагають спеціальних поживних середовищ, ростуть повільно, не стійкі до кисню або присутні в малій кількості ($<10^3$ КУО /

мл). Підтвердженням інфекційної природи захворювань сечового тракту вважається виявлення в порції чисто зібраної або отриманої катетером сечі у чоловіків $> 10^4$ КУО/ мл (колонієутворюючих одиниць кишкової палички), у жінок $> 10^5$ КУО/ мл [154].

Застосування технології секвенування ділянки гена 16S рибосомальної РНК мікроорганізмів американськими колегами *Wolfe A. J. et al.* в 2012 р. показало, що мікробіом сечі істотно відрізняється у різних індивідуумів як в нормі, так і при патології [160]. Тобто було показано, що уробіом індивідуальний, залежить від віку та статі, змінюється протягом життя та головне - сеча у здорової людини - не стерильна. При цьому у здорової жінки характеризується переважанням флори *Lactobacillales*, *Prevotella* та *Gardnerella*, у чоловіків – *Corynebacterium*. Кількість виявлених таксономічних одиниць для окремих зразків сечі істотно варіював в діапазоні від 20 до 500. Було визнано, що сечостатевої шляхи у чоловіків заселяють до 2-3% мікробіоти всього організму, а у жінок - до 9-12% [155 - 157]. Згідно з результатами триразового бактеріологічного дослідження російських авторів, проведеного в 2014 р., було підтверджено різні варіанти аеробно - анаеробних асоціацій мікроорганізмів в сечі здорових жінок і чоловіків. Так у 100% випадків було виявлено різні варіанти багатокомпонентних аеробно - анаеробних асоціацій мікроорганізмів. Спектр виділених із сечі мікроорганізмів був досить широкий і варіабельний. У обстежуваних жінок кількість асоціантів в сечі варіювався від 3 до 10, у чоловіків - від 6 до 9, а також був індивідуальним - у кожного обстежуваного в сечі виявлено оригінальний спектр мікроорганізмів, що не повторювався в жодному іншому випадку. Домінуючими кластерами в сечі жінок були коагулазонегативні стафілококи, *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptococcus* psp., *Propionibacterium* spp.; у чоловіків - коагулазонегативні стафілококи, *Corynebacterium* spp., *Eubacterium* spp. Рівень бактеріурії для аеробів в обох групах склав 10^2 КУО/ мл, для більшості анаеробів $\geq 10^3$ КУО/ мл [158].

Отже припущення стосовно стерильності сечі виявилось помилковим. Таким чином сучасні клінічні і фундаментальні молекулярні дослідження

повністю змінили наше уявлення про безсимптомну бактеріурія (ББ). Зараз ББ вважається в цілому доброякісним, захисним станом й наголошено стандартом не лікувати ББ взагалі, а особливо у молодих жінок із рецидивним перебігом ІСШ, як це показано Cai et al, 2012 [159]. Винятком є вагітні та пацієнти, які мають отримати інвазивне втручання на сечовивідних шляхах [160,161].

Таким чином, на сьогодні є визнаним, що мікробіом слизових грає захисну функцію за рахунок антагонізму по відношенню до чужорідних бактерій (конкуренція за поживні речовини, ділянки адгезії), підтримання напруженості місцевого імунітету (продукція бактеріоцинів), запобігання утворенню біоплівки [162, 163]. Але незважаючи на те, що протективні властивості безсимптомної бактеріурії практично не піддаються сумніву, безліч аспектів цього феномена ще залишаються невивченими. Терапія антибіотиками ж, зрозуміло, змінює мікробіом і порушує симбіоз між мікро- та макроорганізмом, сприяє біоплівковим утворенням, селекції резистентних штамів, й відповідно рецидивному перебігу [164, 165].

З цієї точки зору, більшість пацієнтів, що отримують АБТ для лікування неускладненої ІСШ, швидше за все її не потребують. Звичайно це положення відносно застосування АБТ не стосується таких загрозливих станів, як пієлонефрит і уросепсис, які потребують чіткої градації стану пацієнта за ступенем активності запального процесу задля визначення режиму та складу антибактеріальної терапії.

1.4. Можливості стандартизованої фітотерапії на етапі амбулаторної інфекції сечової системи

Впровадження в другій половині минулого століття в широку клінічну практику антибіотикотерапії не вирішило остаточно проблеми ефективної терапії ІСШ у дорослих та дітей [166, 167]. Навпроти, завдяки потужному розвитку індустрії виробництва і необмеженому використанню антибіотиків, вже на початку ХХІ ст. спостерігалось безпрецедентне зростання рецидивної інфекційної урологічної патології в усьому світі на тлі високих темпів селекції

резистентних до терапії штамів мікроорганізмів [168 - 170]. Ще донедавна вважалось, що профілактичні курси антибіотиків можуть запобігти рецидивній ІСС, але крім побоювань з приводу резистентності мікроорганізмів, побічних ефектів від лікування, на сьогодні вже доведена відсутність довгострокової користі такої тактики [171, 172]. Крім того, існує ризик гіпердіагностики ІСС й відповідно невиправданого призначення АБТ під час первинного огляду дитини із урологічною симптоматикою, в той час як діагностика нейрогенного сечового міхура, уроджених вад розвитку сечостатевої системи та інших станів із подібною симптоматикою на амбулаторному етапі може бути утрудненою [173, 174]. Отже, альтернативні методи лікування ІСС, як і більш оптимальні алгоритми діагностики захворювань урологічної сфери у дітей є нагальними й знаходяться в стадії активного вивчення [175, 176].

Так наприклад, на останньому конгресі Європейської асоціації урологів (EAU Barcelona 2019) було проведено симпозиуми, присвячені питанням альтернативної терапії в області урології: «UTI - quo vadis? Нові альтернативи для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів» [177]. На одному із симпозиумів австрійським проф. F. Wagenlehner було представлено результати міжнародного рандомізованого подвійного сліпого порівняльного дослідження III фази із участю 659 жінок із гострою неускладненою ІСС (неускладнена ІСС обмежена невагітними жінками, у яких немає відомих анатомічних або функціональних порушень в сечовивідних шляхах або супутніх захворювань) [178].

Дослідження продемонструвало ефективність і безпеку фітофармацевтичного засобу (BNO 1045), який при семиденному застосуванні не поступався в одноразовому прийомі антибіотика фосфатоміціна трометамолу (FT) з точки зору зменшення симптомів, високої терапевтичної ефективності (83,5% пацієнтів в групі BNO 1045 і 89,8% пацієнтів в групі FT не потребували додаткової антибактеріальної терапії протягом 38 днів періоду спостереження) [178]. Засіб BNO 1045 являв собою таблетку в оболонці, що містить стандартизовані за вмістом компоненти біологічно активних речовин лікарських

рослин: трави золототисячника (*Centaurii herba*) 18 мг, кореню любистка (*Levistici radix*) 18 мг і листя розмарину (*Rosmarini folium*) 18 мг. Торгова назва засобу BNO 1045 – Canephron®N (препарат німецького виробника, представлений також на ринку України).

Автор акцентував, що BNO 1045 може стати ефективною заміною антибіотикам для лікування гострого неускладненого циститу у жінок і допомогти значно знизити амбулаторне використання антибіотиків. Безумовно, подібні роботи необхідні й мають велике значення в контексті стратегії раціонального використання антибіотиків та управління АБР [179 - 181].

На чому базується можливість тактики лікування неускладненої ІСС без застосування АБТ? – **Природні механізми захисту організму.**

Хоча бактерії регулярно мігрують в сечовий міхур із періуретрального простору, ІСС не є неминучою. Місцеві захисні механізми стінки сечового міхура, такі як утворення муцину слизовою і секреція антимікробних пептидів уроепітелієм, обмежують прикріплення бактерій до уроепітеліальних клітин [181, 182].

Уротелій є одним з найбільш «повільних» циклічним епітелієм зі зворотною швидкістю близько 200 днів. Така «довговічність» функціонально необхідна, так як уротелій повинен діяти як постійний непроникний бар'єр для захисту внутрішнього середовища організму від токсичних речовин сечі. Уротелій - один з найбільш ефективних бар'єрів організму, навіть більш ефективний, ніж епідерміс [183]. Бар'єрна функція уротелія, а також його висока гнучкість під час наповнення сечового міхура і сечовипускання, що дозволяє досягати значних змін в площі поверхні уротелія, підтримується завдяки щільним з'єднанням і унікальним апікальним мембранам поверхневих зонтичних клітин, які покриті своєрідними мембранними структурами - «уротеліальними бляшками». Ці бляшки утворені чотирма інтегральними мембранними білками - уроплакінами (UP1a, UP1b, UP1I, UP1IIa). Показано, що генетична абляція одного або більше генів уроплакінів у мишей викликає появу важкого МСР, гідронефрозу і формування ХНН [184].

Сечовий міхур зазвичай залишається неінфікованим патогенами, насамперед завдяки неспецифічним факторам захисту [185]. Сила мікції є одним із механізмів пасивного захисту сечового тракту. Деякі бактерії здатні використовувати силу струму сечі при сечовипусканні для посилення їх адгезії до уротелію. Фімбрії 1-го типу уропатогенної *E. coli* здатні «розкручуватися» з їх типової спіральної структури під впливом сили струму рідини [186]. Передбачається, що подовження фімбрій необхідно для протидії силам струму сечі, що виникає під час мікції і, можливо, для збільшення тривалості бактеріальної адгезії. E. Miller і співавт. (2006) на механо-математичній моделі продемонстрували, що розправлення пілей (фімбрій) під дією сили струму сечі сприяє прилипанню адгезину до його рецептора [187]. Ще одним важливим фактором неспецифічного захисту сечового міхура від уропатогенів є постійна і індукована експресія секреторного імуноглобуліну А та антимікробних пептидів, таких як β -дефензін і кателіцидін (також відомий як LL-37, або CAMP у людей і CRAMP у мишей) [188]. Секреторний імуноглобулін А продукується локально в тканинах слизової оболонки і нейтралізує патогени і токсини [189]. β -дефензін експресується в усіх епітеліальних клітинах організму людини [190] і є катіонними антимікробними пептидами, які впливають на мембрану бактеріальних клітин [191]. Передбачається, що дефензін при взаємодії з аніонними ліпідами мембрани бактеріальних клітин призводять до утворення мультімерних пір і підвищення проникності мембрани. В результаті бактеріальна клітина втрачає життєво важливий вміст і гине [192]. Дефензін можуть бути присутніми в тканинах постійно (наприклад, людський β -дефензін-1 і β -дефензін-5) або активуються в разі інфекції (наприклад, людський β -дефензін-2) [193]. В експериментальному дослідженні G. Morrison і співавт. (2002) неінфіковані миші, дефіцитні на β -дефензін-1, мали значно більше грампозитивних бактерій в сечі в порівнянні з мишами дикого типу [194].

Єдиним антимікробним пептидом сімейства кателіцидіна, виявленим у людей, є LL-37. Він експресується в епітеліальних клітинах, що вистилають дихальний, шлунково-кишковий і уrogenітальний тракти, а також порожнину

рота [195]. Найбільш ймовірний механізм дії цього пептиду - утворення трансмембранних пір в ліпідних біослоях мікробної клітинної мембрани. Точний механізм дії кателіцидінов неясний, але відомо, що деякі члени цього сімейства покривають мембрану бактеріальних клітин і розчиняють її шляхом утворення міцел [196]. Подібно дефензінам, кателіцидіни утворюються в уротеліальних клітинах і проявляють антимікробну активність по відношенню до грамнегативних бактерій. Експериментальні дослідження показали, що миші з дефіцитом кателіцидіна більш сприйнятливі до зараження уропатогенами [197].

До неспецифічних факторів захисту епітелію сечового міхура відноситься також білок Tamm-Horsfall Protein (ТНР), який механічно блокує прикріплення бактерій до уротелію [198]. У складі білка ТНР присутня високоманозна ділянка, яка обумовлює його здатність зв'язуватися з фімбріями 1-го типу, тропними до манози. За рахунок цього білок ТНР інгібує зв'язування фімбрій 1-го типу уропатогенної *E.coli* з уроплакінами. В експерименті дефіцитні по білку ТНР миші мали значно вищий рівень бактерій в сечі і сечовому міхурі після інфікування, а в деяких випадках інфекція навіть приводила до летального результату [199].

Як і більшість тканин організму людини, сечовий міхур містить резидентні імунні клітини, готові до зустрічі з мікроорганізмами. Ще на початку 1980-х років основні антиген-презентуючі клітини гістосумісності класу II⁺ (клітини Штайнмана) були виявлені в сечовому міхурі мишей, свиней і людини [200]. На додаток до антигенпрезентуючих клітин слизова сечового міхура містить $\alpha\beta$ і $\gamma\delta$ Т-лімфоцити [201]. У відповідь на розвиток інфекції сечових шляхів $\gamma\delta$ Т-клітинами експресується інтерлейкін-17. Однак він не має істотного значення в розвитку адаптивних імунних реакцій на бактерії, що вказує на роль $\gamma\delta$ Т-клітин в уродженому захисті від інфекції в сечовому міхурі [202]. Пов'язані зі слизовою оболонкою Т-клітини, виявлені в слизовій, грають важливу роль в підтримці мікробіоти і захисті від інфекції в сечовому міхурі.

Крім того, уроепітелій експресує Toll-подібні рецептори зі здатністю розпізнавати патоген-асоційовані структури молекул [203]. Залучення Toll-

подібних рецепторів призводить до активації уроепітеліальних клітин і вироблення медіаторів запалення, таких як цитокіни, які генерують місцеву запальну відповідь для полегшення знищення бактерій [204]. Регулярне сечовипускання з антеградним потоком сечі і повне спорожнення сечового міхура зводять до мінімуму можливість прикріплення патогенів [205]. Флора уретри включає анаеробні бактерії, проте зростання цих мікроорганізмів стримується низьким рівнем рН сечі (кисле або слабо – кисле середовище), секреторним IgA, поліморфноядерними клітинами, лактоферином, ліпокаліном, глікопротеїном Tamm-Horsfall і високою концентрацією органічної кислоти або сечовини в сечі [206].

Тому різні автори вважають, що саме рослинні засоби можуть бути тим терапевтичним заходом, який би чинив підтримку згаданих механізмів саногенезу організму людини. Лікарські рослини вже широко використовуються при лікуванні інфекційних захворювань, не зрушуючи при цьому мікробіоти, і до теперішнього часу багато хто з авторів довели цінність фітотерапії за допомогою наукових методологій [207]. Хоча механізми, що лежать в основі фармакологічної дії більшості рослинних лікарських засобів, не зовсім зрозумілі, успіх фітотерапії в лікуванні інфекційних захворювань показує, що багато рослин сприятливо впливають при різних бактеріальних, грибкових, вірусних або паразитарних інфекціях [166]. Сучасні методології виділення, очищення і визначення характеристик активних сполук рослин дуже вплинули на розвиток досліджень *in vitro* і *in vivo*, причому цей крок мав вирішальне значення для подальшого застосування в клінічних випробуваннях. Основними обмеженнями зцілення рослинною медициною ще не так давно були відсутність стандартизації та відтворюваності продуктів рослинного походження [181, 185].

Розвиток технологій вирощування рослинної культури, отримання фіксованого активного фармакологічного інгредієнта та жорсткість контролю якості дозволили передовим виробництвам вивести на ринок фітопрепаратів ефективні безпечні засоби, призначені для лікування та профілактики цілого

ряду нефро-урологічних станів і які можуть стати альтернативою антибіотикам на етапі лікування амбулаторної ІСС.

1.5. Вакциноterapia, як альтернатива антибактеріальній терапії та стратегія у подоланні антибіотикорезистентності

В даний час активно вивчаються процеси, що відбуваються на поверхні слизової оболонки сечових шляхів при взаємодії з мікроорганізмами. Результатом такої взаємодії може бути або поява каскаду запальних реакцій і розвиток яскравої клінічної картини інфекції сечових шляхів, або формування безсимптомної бактеріурії (власного нормального мікробіома сечі) [208, 209]. Результат у кожного індивідуума буде залежати від трьох складових - особливостей мікроорганізму (його факторів патогенності, - зокрема наявність фімбрії кишкової палички 1-го типу (волоссяподібні структури на поверхні бактерій, що здатні забезпечити взаємодію і проникнення бактерій в уротелій), вираженості імунної відповіді макроорганізму (в тому числі рівень експресії TLR та пов'язана з цим інтенсивність запальної відповіді на впровадження мікроорганізму), а також особливостей взаємного впливу один на одного - мікро- і макроорганізму. На останній фактор особливо впливає мікробіомний гомеостаз [210].

TLR – важливий фактор вродженого імунітету, уявляють собою особливі клітинні структури, розташовані на мембрані клітин у всіх органах і системах. TLR розпізнають консервативні структури патогенів та запускають каскад вродженої імунної відповіді. Передача сигналу після розпізнавання патогена ініціюється з домену TLR -Toll / інтерлейкін-1 (TIR). Після активації TLR запускається спільний шлях, який, в свою чергу, призводить до активації експресії генів безлічі цитокінів, що беруть участь в запаленні. На даний момент описано 11 видів TLR, кожен з яких розпізнає певні ліганди на поверхні патогенів [211]. В процесі взаємодії мікробів з уротелієм беруть участь TLR 4, 5 і 11 типу.

До теперішнього часу повністю не вивчені механізми вироблення тих чи інших цитокінів при взаємодії того чи іншого збудника з клітинами сечових шляхів, але передбачається, що тканинний тропізм і фактори вірулентності визначають відмінності в експресії цитокінів при різній локалізації інфекційного процесу в сечових шляхах. Наприклад, ізоляти уропатогенної кишкової палички, виділені при пієлонефриті, мають один набір вірулентних генів, а штами, виділені при циститі, - зовсім інший [212].

Дані експериментальних досліджень механізмів розвитку хронічного циститу показали, що інтенсивність вродженої відповіді організму на інфікування визначає тяжкість захворювання і схильність до рецидивів [213]. X. Yin et al. (2006) описали несприятливий вплив недостатньої експресії TLR 4, 5 і 11 типів при перебігу експериментального циститу. У той же час в ряді досліджень показано, що більш низькі рівні експресії TLR можуть захищати організм від важких форм ІСШ з надмірною імунною відповіддю. Наприклад, у дітей, що мають безсимптомний перебіг бактериурії виявлено більш низькі рівні експресії TLR4, ніж у дітей без такої [214].

Отже, при відсутності балансу механізмів вродженої імунної відповіді на патогени, негативні наслідки може мати як ослаблена імунна відповідь (при цьому не відбувається адекватної елімінації патогенів з сечових шляхів, а навпаки йде патологічне розмноження патогенів), так і надмірно сильна відповідь (сприяє вираженому запаленню і пошкодженню тканин) [215].

Результати останніх досліджень свідчать про те, що адаптивна еволюція бактерій визначається характеристиками середовища макроорганізма і спрямована в бік коменсалізму, а не вірулентності, сприяючи безсимптомній колонізації сечового міхура. В даний час дослідження спрямовані на виявлення механізмів, за допомогою яких різні господарі персоналізують свою мікробіоту на геномному рівні [216]. Так в одному дослідженні було доведено, що непатогенні штами *E. coli* придбали здатність уникати фактори вродженої імунної відповіді макроорганізму і забезпечувати сприятливе середовище проживання [209]. N. Lutay et al. (2013), вивчаючи експериментальну модель

інфікування *in vitro* непатогенним штамом *E. coli* 83972, показали виражене пригнічення бактерією транскрипції РНК-залежної полімерази II (Pol-II) в нирках, сечовому міхурі та кишечнику, в той час як патогенний штам *E. coli* CFT073 активував транскрипцію РНК-залежної полімерази II й запуслав розвиток запалення [211].

Отже баланс взаємовідносин мікро- макроорганізм, в разі неможливості повної елімінації мікроорганізму, має бути спрямованим на формування коменсалізму, а не запалення. Безумовно, стійкість цього балансу багато в чому детермінована генетично. Однак наявні дані диктують клініцистам необхідність пам'ятати про мікробіом сечових шляхів і дотримуватися тактики його збереження при веденні пацієнтів з ІСС.

Можливість впливу на інтенсивність відповіді макроорганізму, а також на шляхи взаємодії макро- і мікроорганізму вважається на сучасному етапі найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІСС, націленому на стримування розвитку резистентних до терапії штамів патогенів, більш того, лояльного до мікробіома сечі [210, 214].

У роботах різних авторів показано, що при неускладненій ІСС, циститі, нейрогенному сечовому міхурі, міхурово – сечоводному рефлюксу у дітей в багатьох випадках можна уникнути застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії і використовувати альтернативні заходи [213]. Замість боротьби з мікроорганізмами в даній ситуації раціональніше впливати на локальну запальну реакцію організму, зберігаючи при цьому захисну мікробіоту. Також і при профілактиці рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів рекомендується застосовувати тактику, щадну по відношенню до мікрофлори сечових шляхів - засоби, що впливають на механізми вродженої імунної відповіді, як наприклад бактеріальні лізати. Така концепція толерантності терапії до мікрофлори націлена на розвиток стійкості організму до патогенів.

Так за результатами проспективного багатоцентрового дослідження (М. Нануш і співавт., 2015) за участю 106 пацієнтів в 5 клінічних центрах Чеської Республіки підтвердили, що використання полівалентного комплексу Urivac

курсом 6 місяців дозволило достовірно ($p = 2,2 \times 10^{-16}$) зменшити кількість загострень запальних захворювань сечових шляхів як під час лікування, так і після його завершення (з 4,217 інфекційних атак по медіані до 0,292 в фіналі дослідження). Було показано, що вакцинотерапія призводида до швидкого регресу клінічних проявів у 85% хворих під час лікування, а у 70,8% пацієнтів симптоми були відсутні навіть після закінчення прийому препарату. Автори привертають увагу на високу мікробіологічну ефективність засобу (77% пацієнтів позбулись агресивної патогенної флори, як то клебсієла, протей та ін.) і збереження доброго самопочуття пацієнтів після завершення лікування протягом року [215].

Згадана вище урологічна вакцина - це сучасна розробка провідних європейських експертів-мікробіологів Університету Палацького (Оломоуц, Чехія) та Університету Масарикова (Брно, Чехія). Розробниками було виділено чисті лінії патогенів від пацієнтів з важкими та рецидивуючими ІСШ, резистентними до етіотропної терапії, що пройшли високий ступінь очищення й інактивації збудників методами заморозки, ліофілізації і гомогенізації. Вакцина відноситься до механічних лізатів, тобто із збереженою структурою антигенів бактеріальної стінки, що підвищує їх імуногенність, синтез s-IgA і забезпечує більш повноцінну опсонізацію - поглинання і знищення патогенних мікроорганізмів фагоцитами. Взаємодія бактеріальних антигенів з TLR-рецепторами на поверхні дендритних клітин призводить до дозрівання, активації дендритних клітин і їх міграції в лімфатичні вузли. Дендритні клітини презентують антигени Т-і В-клітин, що супроводжується синтезом цитокінів, диференціюванням Т-хелперів. Надалі відбувається проліферація В-клітин в плазматичні клітини, які синтезують специфічні імуноглобуліни, особливо IgA і s-IgA, що повертаються і захищають слизові. Фагоцити і ЕК-клітини знищують патогени [211, 214, 215]. Даний механізм дії формує імунологічну пам'ять, дозволяє знизити частоту, тривалість і тяжкість інфекційних захворювань сечовидільної системи, не порушує мікробіом сечі, запобігає утворенню резистентності.

Отже пацієнт із рекурентним перебігом ІСС потребує допомоги у напрямку активної стимуляції специфічного імунітету, підвищення захисних сил організму й десенсибілізації до збудника і продуктів його розпаду. Таким завданням відповідає пероральне застосування офіційних вакцинних засобів проти основних збудників ІСС - лізати з інактивованих штамів уропатогенів.

Лізати - це продукти розщеплення бактеріальних клітин на фрагменти, які включають в себе фрагменти клітинної стінки бактерій і їх внутрішньоклітинного вмісту. Лізати не можуть викликати запальну реакцію, тому що не є живими мікроорганізмами, однак розпізнаються цілком однозначно рецепторами імунних клітин як загроза до розвитку захворювання. Вони стимулюють В-лімфоцити і НК-клітини в псерових бляшках кишечника, а також секрецію IgA, приводячи до більш високих рівнів sIgA в сечі.

Бактеріальні лізати мають ряд специфічних властивостей на всіх стадіях імунної відповіді, завдяки яким ефективність їх застосування виявляється високою. Механізм дії полягає в стимуляції процесів фагоцитозу і презентації антигену, посиленні продукції протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ТРФ), розвитку ад'ювантного ефекту. При цьому механізм дії виявляється фізіологічним, так як бактеріальні лізати стимулюють власні реакції організму на вплив антигену і не викликають непотрібних додаткових ефектів. Поряд з продукцією специфічних антитіл до збудників, вони стимулюють також неспецифічний імунітет - підвищується продукція секреторного IgA, інтерлейкіну-1 і α -інтерферону, цитокінів, НК-клітин, клітин макрофагально-фагоцитарної системи та ін. [211]. Останні, в свою чергу, посилюють надходження імунокомпетентних клітин у вогнище запалення, сприяючи вирішенню запального процесу.

Бактеріальні лізати ідеально підходять для лікування ІСС як у дорослих, так і у дітей, так як вони не завдають шкоди мікрофлорі, практично не викликають побічних реакцій і добре поєднуються за потребою з іншими ліками: жарознижувальними, уросептиками, фітопрепаратами, антибіотиками. При

лікуванні неускладнених ІСС вони і зовсім допомагають уникнути застосування антибіотиків. Імуномодулятори на основі лізатів бактерій ефективні на будь-якій стадії хвороби: їх можна використовувати і в розпал захворювання, і як профілактичний засіб [214]. Отже клінічний ефект бактеріальних імуномодуляторів спрямований на зниження числа і тяжкості загострень інфекційних епізодів. Але досі були відсутні дані з вивчення впливу бактеріальних лізатів на зміни у видовому складі збудників, також як і терапевтичних можливостей їх застосування у цілях відновлення антибактеріальної чутливості раніше резистентних патогенних штамів.

1.6. Важливість корекції супутніх станів у пацієнтів із рекурентною інфекцією сечової системи (на прикладі мінерального дизметаболізму)

Як показує клінічна практика, діти із рекурентною ІСС досить часто мають розлади мінерального обміну. Дизметаболічна нефропатія (ДН) становить від 27% до 64% в структурі захворюваності сечовидільної системи у дітей, а в повсякденній практиці лікаря-педіатра синдром обмінних порушень в сечі відзначається практично у кожного третього хворого [217, 218]. За нашими власними спостереженнями майже кожна дитина із рекурентним перебігом ІСС має проблеми із мінеральним обміном, як у вигляді кристалурії, так і в якості задокументованої ДН.

В деяких зарубіжних дослідженнях також підкреслюється зростання захворюваності на рекурентну ІСС поєднану із кристалурією [219, 220]. Так було показано кореляцію кристалоутворення з бактеріальною культурою, переважно кишковою паличкою (19,3%) [221 - 223]. Одним із фактором підвищеного кристалоутворення розглядається надмірне використання антимікробних препаратів у цій категорії пацієнтів. Антибіотики можуть підвищити ризик розвитку каменів в нирках - з'ясували американські вчені. Дослідження показали, що антибіотики змінюють склад мікрофлори кишечника, як наприклад, зменшують колонізацію бактерій *Oxalobacter formigenes*, що метаболізують

оксалат. Це робить пацієнтів чутливими до формування каменів в нирках. Зроблено висновки, що прийом антибактеріальних препаратів значно знижує частоту колонізації *Oxalobacter formigenes*, а негативний ефект зберігається протягом як мінімум 6 місяців [224, 225].

Антибіотикорезистентність, збільшуючи здатність до інфекції, замикає патологічне коло інфекція – кристалурія. При цьому інфекція відіграє неоднозначну роль у кристалоутворенні: сприяє лужному середовищу й відповідно осіданню кристалів фосфатів та оксалатів, гострі краї яких пошкоджують епітелій сечовивідних шляхів та підтримують ріст організмів, утворюючи нідус до інфекційних агентів – сприятливі умови для формування біоплівки й персистенції інфекції. Далі персистентна інфекція призводить до підвищення уреазі, яка залужує сечу й стає індукуючим фактором кристалізації – патологічне коло замкнено [226 - 228].

Отже з огляду останніх даних порушення мінерального обміну розглядаються не лише як супутній урологічний стан, який сприяє розвитку й підтриманню інфекції в сечових шляхах, а й як той, що зніщується й підтримується інфекційно-запальним процесом в урологічному тракті [229 - 231].

Механізм утворення сечових каменів на сьогодні залишається остаточно нез'ясованим. Розглядаються дві основні теорії – кристалізаційна та теорія «матриці». Відповідно до першої утворення каменю є результатом випадання кристалів тих чи інших речовин (солі, сечова кислота, цистин) з насиченого розчину, чому сприяють відповідне рН і недолік інгібіторів кристалізації. Процес кристалізації супроводжується утворенням щільних конгломератів, здатних включати в свій склад різні органічні речовини і структури. Теорія «матриці» ставить процес каменеутворення в залежність від появи центрів кристалізації, роль яких можуть грати білки (наприклад, білок Тамма-Хорсфалла, фібрин), згустки крові, клітинний детрит і ін. [232 - 234]. Серед ендогенних факторів

каменеутворення є декілька головних реалізуючих, але *модифікованих* факторів ризику:

- недостатність протеолізу сечі, що призводить до виникнення органічної основи каменя;
- зміна рН сечі, коливання діурезу і співвідношення інгібіторів і промоторів, що призводить до гіперкристалізації сечових солей та їх агрегації,
- а також ІСС - важливий додатковий місцевий чинник виникнення і підтримки рецидивного перебігу сольової нефропатії та сечо - кам'яної хвороби (СКХ). 40% сечових каменів інфекційні (при коралоподібному уролітіазі - 88%) [235].

Приєднання сечової інфекції не тільки істотно ускладнює перебіг уролітіазу, але і є важливим етіологічним фактором виникнення запальної реакції, сприяє хронізації запального процесу та рецидиву каменеутворення. Причиною є несприятливий вплив на сечу продуктів життєдіяльності (уреаз) ряду мікроорганізмів (*Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, штами *Corynebacterium*, *Micrococcus* і ін.), Які сприяють різкому підвищенню її лужності, утворенню струв'ятних кристалів, а при наявності ядра кристалізації - і швидкому зростанню каменю [236 - 238]. За даними деяких авторів [239, 240], уреазопродукуючі мікроорганізми в сечових шляхах (а їх частка становить до 36,9%) є важливою причиною каменеутворення. Лікувальні заходи при цьому повинні бути одночасно спрямовані як на ерадикацію мікроорганізмів, так і на літоліз або елімінацію конкременту.

З іншого боку досить часто кристалурія чи СКХ стають причиною ІСС, ускладнюють її перебіг та сприяють рекурентній інфекції.

Та однозначно вже встановлено, що є ряд речовин (солубілізатори, інгібітори каменеутворення), здатних впливати на колоїдну стабільність сечі, тобто підтримувати солі в розчиненому стані, перешкоджати їх кристалізації. При цьому в якості солубілізатора виступають різні агенти (гіпурова кислота, ксантини, натрію хлорид, цитрати, магній), а також інгібітори кристалізації в сечі (неорганічний пірофосфат, іони цинку, марганцю, кобальту), концентрація яких

при мінеральному дизметаболізмі знижується [241 - 243]. Отже застосування речовин із такими властивостями стає перспективним напрямом в метафілакції та попередженні рецидивів захворювання.

Таким прикладом є цитрат сечі. Цитрат - дисоційований аніон лимонної кислоти, енергетичний субстрат циклу трикарбонових кислот, має виражений вплив на обмін пуринів.

Цитрат чинить пряму гальмівну дію на кристалізацію і осадження солями кальцію, тобто є інгібітором каменеутворення. Крім того, цитрат пригнічує активність вироблення сечового остеопонтіна - секреторного сіалопротеїна, який є матрицею для утворення каменів. Будучи одним із найважливіших природних механізмів інгібіції кристалоутворення, екскреція цитрату з сечею залежить від стану кислотно-лужного гомеостазу. При метаболічному ацидозі на тлі гіпокаліємії вміст просвіту нефронів має різко кислу реакцію (тубулярний ацидоз), що веде до посилення окислення цитрату в мітохондріях епітелію каналців і зниження його цитозольної фракції. Це призводить до підвищення реабсорбції цитрату і зменшення його кількості в сечі, тобто до гіпоцитратурії, яка в поєднанні з гіперурікозурією і гіпероксалурією різко підвищує ризик утворення сечових каменів, особливо при низьких значеннях рН сечі [244].

Отже гіпоцитратурія - фактор високого ризику формування сечових каменів. При зниженні рівня цитрату в організмі відбувається зрушення рН сечі в кислу сторону і випадання в осад солей сечової кислоти та пуринів. У нормі добова екскреція цитратів повинна бути більше 1,9 ммоль / 1,73 м²/ добу (365 мг/ 1,73 м²/ добу) у чоловіків та більше 1,6 ммоль/ 1,73 м / добу (310 мг/ 1,73 м²/ добу) у жінок. Особливо низький рівень цитрату може спостерігатися в сечі протягом ночі і рано вранці в результаті нормальних циркадних ритмів. Це послужило приводом для рекомендації пацієнтам збільшувати питний режим у другій половині дня [245].

За літературними даними частота гіпоцитратурії при нефролітіазі складає від 19 до 63% гіпоцитратурії [246], що вимагає постійного поповнення цитратів ззовні. Із 2013 року Європейською асоціацією урологів (ЕАУ) цитратні

препарати введено до обов'язкового курсу лікування пацієнтів із СКХ. Згідно рекомендацій ЄАУ, 2013 показанням до лікування цитратними препаратами є гіпоцитратурія, що розвивається на тлі первинної гіпероксалурії, кристалізація оксалату кальцію при кишковій гіпероксалурії, нирково-тубулярний ацидоз, нефрокальциноз на тлі гіпероксалурії, цистинурія [247].

Взагалі директиви ЄАУ з менеджменту СКХ ще з 2001 р. містять такі рекомендації: а) цитратні суміші слід застосовувати для профілактики розвитку каменів на стадії кристалізації (так званий сечокислий діатез) в якості патогенетичного засобу профілактики СКХ; б) при встановленні діагнозу уратного уролітіазу можливо розчинення каменю за допомогою цитратних сумішей, не вдаючись до літотрипсії або до оперативного лікування; в) цитратні суміші є обов'язковою складовою протоколів терапії після позбавлення від каменю, що пройшов будь-яким шляхом (навіть після самостійного відходження).

Така профілактика повторного каменеутворення, називається метафілактика, вважається ефективною й прогностично сприятливою відносно рецидивів та подальших ускладнень СКХ.

Ряд авторів прийшли до висновку, що саме препарати з комбінацією цитрату натрію і цитрату калію забезпечують кристало - колоїдну стабільність сечі при різних видах уролітіазу. Такі препарати є універсальними для лізису уратних конкрементів і метафілактики кальцієвих, так як знижують виведення кальцію і покращують розчинність оксалату кальцію, перешкоджають розвитку рецидивів і збільшенню конкрементів в розмірах [248, 249].

Результати одного такого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (2005 р.) показали, що в групі пацієнтів, які приймали цитратний препарат, знизилася кислотність сечі, концентрація оксалату кальцію і сечової кислоти, кристалізація оксалату кальцію. Це значно знижувало ризик утворення кальцієвих конкрементів, зокрема оксалатів [235].

У схожому дослідженні показано ефективність комбінованого введення цитрату натрію та оксиду магнію в якості інгібітора утворення конкрементів з

солей кальцію. В результаті концентрація оксалатів в сечі знизилася на 66,5% [241].

Універсальна літолітична дія комбінованих цитратів забезпечується тим, що вони представляють собою буферні системи, які при оптимальному рівні рН сечі 6,2-6,8 запобігають акумуляції солей, підвищують розчинність оксалатів, уратів та, навіть, цистинів [250].

Таким чином, аналіз літературних даних дозволяє зробити висновок, що проблема антибіоткорезистентності у дітей із ІСС є нагальною і відкритою й безпосередньо впливає на перебіг і прогноз захворювання.

У сучасній літературі існують окремі дані іноземних джерел стосовно тенденцій АБР кишкової палички у дітей із ІСС, важливості моніторингу локальної резистентності, а також щодо необхідності пошуку альтернативних методів лікування неускладненої та рекурентної ІСС, стратифікації факторів ризику у пацієнта стосовно прогнозу несприятливого перебігу захворювання та персонального рішення до застосування АБТ. Водночас залишається ряд важливих питань із невизначеною позицією, як наприклад щодо медикаментозної можливості впливу на зворотність резистентності у патогенних збудників, не визначено лабораторних критеріїв контролю ефективності й тривалості вакцинотерапії та ін.

У літературі є відомості як на амбулаторному етапі у дитини із урологічною симптоматикою прийняти рішення стосовно стартової терапії шляхом застосування дипстик – тесту. Але розробленої системи діагностично – лікувальних рекомендацій у спостереженні за дитиною із рекурентною ІСС в сучасних умовах антибіоткорезистентності та із урахуванням особливостей системи охорони здоров'я у нас в державі поки що не існує. Комплексне всебічне вивчення зазначеної проблеми дозволить отримати інструмент з менеджменту ІСС у дитини та АБР у сучасній нефро – урології.

Викладені аспекти визначають напрямок дійсної роботи.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

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.
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.
3. Будник Т.В., Багдасарова И.В., Поворознюк В.В., Маменко М.Е. та ін. Хроническое заболевание почек I-III стадии у детей: состояние обеспеченности витамином ДЗ. Перинатология и педиатрия. 2012;3(51):71-3.
4. Будник Т.В. Антибиотикорезистентность в контексте инфекции мочевыводящих путей. Сімейна медицина. 2015;54 (60):77-82.
5. Буднік Т.В. Актуальні питання інфекції сечової системи у дітей раннього віку. Здоров'я дитини. 2020;1(15):88-98.
6. Буднік Т.В. Инфекции мочевыделительной системы: пути повышения комплаенса к терапии у женщин. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2018;10(431):57.
7. Буднік Т.В. Дизметаболична нефропатія у практиці педіатра. Луганськ: ДЗ «ЛДМУ»; 2009. 24 с.
8. Буднік Т.В., Сульженко М.Ю., Натальченко Г.І., Малахова А.В. Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей. Луганськ: ДЗ «ЛДМУ»; 2014. 37 с.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обсяг і матеріал дослідження

У дослідженні взяли участь 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».

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 [132, 190]. Деякі дані було отримано ретроспективно у результаті роботи з історіями хвороби пацієнтів у архіві лікарні.

Критеріями не включення у дослідження були: вік до 3 років для використання методу відтермінованого призначення АБТ; вік до 7 років для застосування урологічної вакцини; вік до 6 років для застосування комбінованого фітоцитратного комплексу.

Структура ІСС за нозологіями у віковому аспекті серед контингенту досліджуваних представлена в таблиці 2.1.1.

Розподіл контингенту досліджуваних за нозологіями та віком

Вік, роки	ІСС, абс.(%)	ХЦ, абс.(%)	ГПН, абс.(%)	ХПН, абс.(%)
до 1	73/352 (20,7±10,23)	5/326 (1,5±43,56)	181/1569 (11,5±6,85)	13/507 (2,6±26,86)
1 – 3	95/352 (27±8,6)	48/326 (14,7±13,08)	548/1569 (35±3,38)	114/507 (22,5±8,09)
4 - 6	69/352 (19,6±10,59)	72/326 (22,1±10,21)	331/1569 (21,1±4,79)	89/507 (17,6±9,44)
7 – 12	73/352 (20,7±10,23)	125/326 (38,3±6,89)	280/1569 (17,8±5,31)	225/507 (44,3±4,88)
13 - 18	42/352 (12±14,21)	76/326 (23,4±9,86)	229/1569 (14,6±5,99)	66/507 (13±11,26)
Загалом	352/2754 (12,8±4,88)	326/2754 (11,8±5,1)	1569/2754 (57,0±1,62)	507/2754 (18,4±3,93)

Як видно з таблиці 2.1.1., серед хворих на ІСС частка хворих на гострий пієлонефрит (ГПН) була найбільшою - 57 % ± 1,62 (1569/2754), на другому місці за частотою – хворі на хронічний пієлонефрит (ХПН) - 18,4 % ± 3,93 (507/2754), хворих на ІСС без визначення топіки локалізації мікробно-запального процесу та на хронічний цистит (ХЦ) була приблизно однакова кількість 12,8 % ± 4,88 (352/2754) і 11,8 % ± 5,1 (326/1754) відповідно.

Тенденції розподілу нозологічної одиниці ІСС за віком були наступними: серед дітей < 1 року переважала ІСС без визначення топіки ураження, у дітей 1 – 3 роки частіше було реєстровано гострий ГПН, у віці 4 – 6 роки вірогідної розбіжності за частотою нозологій не відмічене, в 7 – 12 років - домінували хронічні форми захворювання (ХПН і ХЦ), тоді як 13 – 18 років – ХЦ.

З метою вивчення особливостей поширеності ІСС у дітей залежно від віку та статі, прогностичної оцінки цих факторів у реалізації ІСС та впливі на перебіг

захворювання, а також нозологічної структури ІСС залежно від статі, було обстежено 2658 дітей віком від 1 міс. до 18 р. мешканців Київської області та м. Київ. За статтю та віком контингент пацієнтів був розподілений на 10 груп і мав такі градації: < 1 року, 1- 3 роки, 4 – 6 роки, 7 – 12 років та 13 – 18 років (таблиця 2.1.2.).

Таблиця 2.1.2.

Розподіл дітей, хворих на ІСС за віком та статтю

Вік, роки	стать		Загалом абс. (%)
	хлопці, абс. (%)	дівчата абс. (%)	
до 1	20/98 (18,5)	256/2560 (10)	276/2658 (10,4)
1 – 3	25/98 (25,9)	780/2560 (30,4)	805/2658 (30,3)
4 - 6	19/98 (19,8)	542/2560 (21,2)	561/2658 (21,1)
7 – 12	20/98 (20,9)	583/2560 (22,8)	603/2658 (22,7)
13 - 18	14/98 (14,8)	399/2560 (15,6)	413/2658 (15,5)
Загалом	98/2658 (3,7)	2560/2658 (96,3)	2658 (100,0)

Як видно з таблиці 2.1.2., частка дівчат у виборці склала 96,3% (2560/2658), хлопців – 3,7% (98/2658). Розподіл дівчат по вікових групах був наступним: < 1 року – 10 % (256/2560), 1- 3 роки - 30,4 % (780/2560), 4 – 6 роки - 21,2 % (542/2560), 7 – 12 років - 22,8 % (583/2560) та 13 – 18 років - 15,6% (399/2560).

В той час, як розподіл за віком у хлопців був таким: < 1 року - 18,5 % (20/98), 1- 3 роки - 25,9 % (25/98), 4 – 6 роки - 19,8 % (19/98), 7 – 12 років - 20,9 % (20/98) та 13 – 18 років - 14,8 % (14/98).

Для комплексного вивчення факторів ризику, сприяючих формуванню рекурентного перебігу ІСС у дітей, із визначенням їх прогностичного значення було проведено багатофакторний аналіз серед 2 235 дітей віком від 1 міс. до 18 років із різними нефрологічними захворюваннями.

У цілях вивчення розповсюдженості резистентних штамів серед пацієнтів із ІСС різних вікових категорій та статевої приналежності, дослідження зв'язку між АБР й рекурентною ІСС було проведено аналіз (в т.ч. ретроспективно) історій хвороби 2754 дітей віком від 0 міс. до 18 років за десять років (таблиця 2.1.3.).

Таблиця 2.1.3.

Розподіл хворих на ІСС із резистентними штамми урологічних збудників за віком та статтю

Вік, роки	Резистентні штами	
	у хлопців абс., (%)	у дівчат абс., (%)
до 1	8/95 (9)	75/1491 (5)
1 – 3	25/95 (26)	417/1491 (28)
4 - 6	27/95 (28)	477/1491 (32)
7 – 12	22/95 (23)	298/1491 (20)
13 - 18	13/95 (14)	224/1491 (15)
Загалом	95/166 (57)	1491/2588 (58)

Як видно з таблиці 2.1.3., серед хлопців і дівчат із ІСС антибіотикорезистентність реєструвалась майже із однаковою частотою: у 57,0 % (95/166) випадків серед хлопців та у 58,0 % (1491/2588) серед дівчат.

Для вивчення динаміки чутливості та резистентності *E. Coli* за останні десять років серед дітей, хворих на ІСС, мешканців м. Київ та Київської області, було виконано фрагмент дослідження, у якому прийняли участь 1044 дитини із ІСС віком від 1 міс. до 18 років. За дизайном було передбачено 3 групи порівняння: 1 група – діти 2009 року спостереження (n=337), 2 група – 2014 року (n=328) та 3 група – 2019 року (n= 379). Серед досліджуваних класів антибіотиків, до яких було проаналізовано характер чутливості кишкової палички із динамікою кожні п'ять років, були представники β -лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефуроксим, цефтазидим, ципрофлоксацин) та нітрофуранових (фуразидин К).

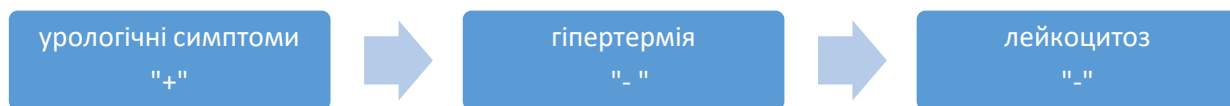
У цілях вивчення ефективності та безпеки стандартизованої фітотерапії, як альтернативи антибактеріальній терапії у пацієнтів із підозрою на ІСС, проведено клінічне спостереження за 50 дітьми віком 12 – 18 років, яким у якості стартової терапії було призначено стандартизований рослинний засіб німецького виробника BNO 1045 (торгова назва *Canephron® N*).

Дослідження проводилось серед пацієнтів амбулаторного прийому, котрі мали скарги урологічного плану, але не мали ознак системної запальної реакції організму. Всі діти пройшли скринінгову діагностику зразків сечі шляхом дїпстік–тесту та мали можливість відтермінованого призначення АБТ у разі клінічної необхідності за розробленим алгоритмом спостереження (рис.2.1.1.).

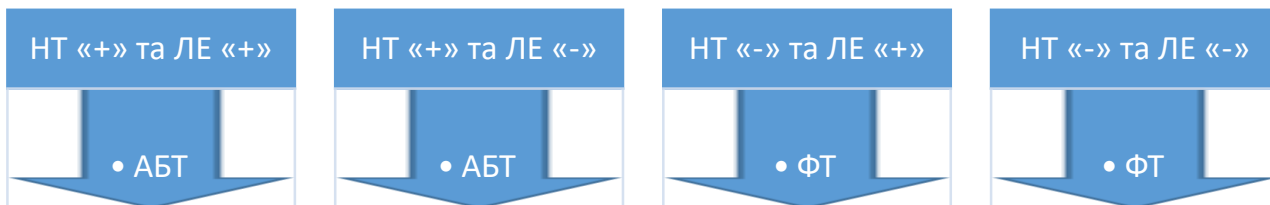
Як видно з наведеного рис. 2.1.1., контроль стану пацієнта відбувався в 1, 3, 7 добу спостереження, а також на 30 та 90 добу від старту терапії.

Як вже було зазначено, у якості стандартизованої фітотерапії було обрано рослинний засіб BNO 1045 через доведену доказовість ефективності та безпеки застосування серед пацієнтів нефро-урологічного профілю [178, 179, 183]. До складу препарату входять висушені лікарські рослини, отримані фітоніринговим способом, у вигляді порошку трави золототисячника (*Herba Centaurii* 18 мг), кореня любистка (*Radix Levistici* 18 мг), листя розмарину (*Folia Rosmarini* 18 мг). Препарат чинить протизапальну, спазмолітичну, знеболювальну та м'яку діуретичну дію.

I етап. Оцінка стану пацієнта на 1 добу за результатами анамнезу та фізичного огляду



II етап. Вибір терапевтичної тактики за результатами дипстик – тесту в 1 добу



Призначити мінімальний діагностичний комплекс для всіх категорій пацієнтів:

- аналіз сечі та крові клінічні, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ

А також за необхідності клінічної ситуації:

- консультація суміжних спеціалістів

III етап. Оцінка стану на 3 добу

За необхідності клінічної ситуації:

- призначення АБТ

Контроль параметрів або дообстеження за мінімальним діагностичним комплексом:

- аналіз сечі клінічний (контроль), аналіз крові клінічний, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ, транспорт солей (за необхідністю)

IV етап. Оцінка стану на 7 добу

Призначити мінімальний діагностичний комплекс та взяти на ДО:

- аналіз сечі та крові клінічні, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ (контроль), транспорт солей (за необхідністю контролю)

За необхідності клінічної ситуації:

- можливі також інші діагностичні рекомендації

V та VI етапи

Оцінка стану на 30 добу (скарги, наявність клініко - лабораторних ознак захворювання)

- рекомендації за алгоритмом ДО пацієнта із ІСС в анамнезі

Оцінка стану на 90 добу (скарги, наявність клініко - лабораторних ознак захворювання)

- рекомендації за алгоритмом ДО пацієнта із ІСС в анамнезі

Рис. 2.1.1. Алгоритм спостереження за дитиною із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

Засіб призначали у дозі по 2 таблетки тричі на день після їжі, запиваючи достатньою кількістю води; курсом 7 днів у якості монотерапії або в комбінації із селективним спазмолітиком (прифінію бромід) за наявності дизурії у пацієнта. Обов'язковим було відстеження індивідуальної переносимості препарату, відсутність побічних ефектів у кожному конкретному випадку.

Клінічна ефективність терапії оцінювалась на 3 добу у вигляді зменшення або регресу дизуричного, больового синдрому, а також на 7 добу у вигляді повного зникнення клінічної симптоматики та лейкоцитурії за клінічним аналізом сечі.

Фітотерапія вважалася ефективною, якщо у дитини у найближчий час після завершення терапії (в ідеалі перші 3 місяці) не було реєстровано повторного епізоду ІСС.

З метою оцінки терапевтичних можливостей урологічної вакцинотерапії (ВТ) при рекурентній ІСС у 21 дитини віком 7 – 18 років було використано оригінальний чеський полівалентний засіб Urivac в фазу клінічної маніфестації захворювання. До складу препарату входять штами типових уропатогенів: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). Унікальний склад продукту має патентний захист в 80 країнах світу згідно Будапештської системи депонування мікроорганізмів (Catalog of Cultures of Microorganisms).

Засіб призначали за інструкцією дітям від 7 років і старше внутрішньо по 1 капсулі вранці натщесерце, запиваючи достатньою кількістю води. Стандартний цикл вакцинації складав 3 цикли протягом 3-х місяців у режимі чергування 10 денного прийому та 20 денної перерви. За клінічною потребою у деяких пацієнтів тривалість курсу терапії було подовжено до 6 – 12 місяців. Протипоказанням до застосування була індивідуальна підвищена чутливість до препарату.

Для оцінки впливу застосованого режиму терапії на уробіом пацієнтів було поділено на 3 групи порівняння: Ia (n=7) – отримували ВТ, Ib (n=7) – комбінацію ВТ та антибактеріальної терапії (АБТ), II (n=7) – лише АБТ.

Ефективність ВТ та тривалість її застосування визначали не лише за результатами стандартного клініко – лабораторного моніторингу, а особлива увага приділялась вивченню характеру змін в уробіомі пацієнта шляхом використання надсучасних методів бактеріологічної діагностики MALDI-TOF та MIC 90. Кінцевою ціллю терапії були відсутність повторних епізодів ІСС та відновлення антибактеріальної чутливості резистентних штамів уропатогенів.

Деякі пацієнти потребували подовження ВТ до 12 циклів і загальна кількість виконаних зверх точних сучасних досліджень, як то мас – спектрометрія (MALDI–TOF) та визначення мінімальної інгібуючої концентрації на рівні знищення 90 % збудників (MIC 90) склала по 60 результатів кожного з них (таблиця 2.1.4.).

Таблиця 2.1.4.

Кількість проведених досліджень із використанням високоточних сучасних методів 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 вивчення значимості корекції мінерального дизметаболізму в лікуванні дітей із рекурентною ІСС, а також в профілактиці її повторних епізодів було проведено вивчення ефективності включення до терапії комбінованого фітоцитратного (ФЦ) засобу. Для цього було проведено спостереження в 2-х групах порівняння серед дітей 6 – 18 років із рекурентною ІСС на тлі сольового

дизметаболізму. В основній групі 33 дитини отримували базову стандартну терапію, підсилену комбінованим ФЦ засобом (цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти) (рис. 2.1.2.).

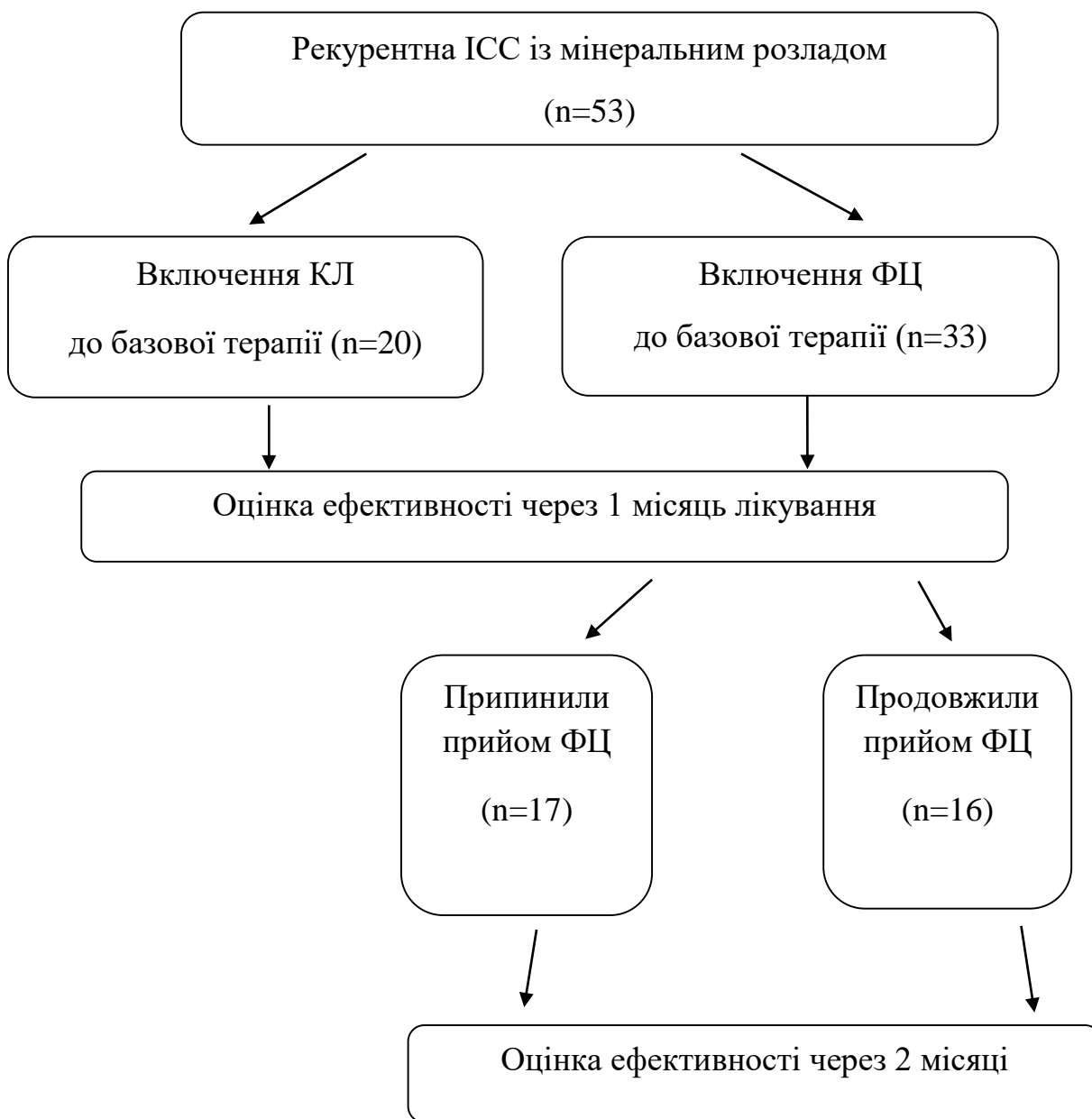


Рис. 2.1.2. Схема дизайну клінічного спостереження за пацієнтами із поєднаною рекурентною ІСС та мінеральним дизметаболізмом

Контрольна група складалася із 20 дітей із подібними діагнозами та подібною базовою терапією (антибіотик та спазмолітик курсом 7 – 10 днів), але замість комбінованого ФЦ пацієнти отримували кристалолітик (КЛ) рослинного

походження. До складу КЛ входять: екстракти насіння моркви дикої, суплідь хмелю, трави материнки звичайної, масло листя м'яти перцевої, масло ялиці.

Пацієнти в обох групах були співставні за віком, статтю та тривалістю захворювання. Курс терапії комбінованим ФЦ в основній групі та КЛ в контрольній тривав 1 місяць.

У якості комбінованого ФЦ засобу було використано болгарський препарат Uriklar, до складу якого входять комбінація цитрату натрія, цитрату калія та фітокомпоненти (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*)).

Механізм дії препарату полягає в ефекті зсунення рН сечі до значень 6,2-7,5 (найбільш оптимальний інтервал 6,2-6,8), коли концентрація бікарбонату в сироватці крові починає регуляцію секреції цитрату клітинами ниркових каналців. Цитрат у лужному середовищі утворює хімічну сполуку з кальцієм, в результаті чого істотно знижується виділення іонів кальцію з сечею. На думку більшості вчених [235–237] цитратна терапія являє собою науково обґрунтований підхід до лікування уратного і оксалатного нефролітіазу, будучи «золотим стандартом» метафілактики.

Діти віком 6 – 11 років отримували препарат внутрішньо по одній капсулі двічі на день після прийому їжі, віком 12 – 18 років – по одній капсулі тричі на день.

Стан пацієнтів було проаналізовано через 2 тижні терапії та через 4 тижні. Критеріями оцінки ефективності терапії були регрес клінічної симптоматики, нормалізація параметрів загального аналізу сечі, транспорту солей, бактеріологічного посіву сечі, ультрасонографічних даних, що свідчило про ремісію ІСС, нормалізацію мінерального обміну. Оцінка параметрів сольового обміну відбувалася за показниками транспорту солей (реакція сечі, сечова кислота, кальцій в крові та добовій сечі, рівень оксалатів у добовій сечі).

Наступним етапом даного фрагменту дослідження стала оцінка ефективності профілактичного застосування комбінованого ФЦ у профілактиці повторних епізодів ІСС. Для цього основна група пацієнтів із 33 дітей, що отримувала у комплексі терапії ФЦ була поділена на 2 групи (І група, n=17 та ІІ група, n=16) із використанням комп'ютерної програми генератора випадкових чисел (рис. 2.1.2.).

В І групі діти припинили застосування ФЦ, тоді як в ІІ групі продовжували приймати його ще 2 місяці, але у режимі чергування 10 денного прийому із 10 денною перервою, контролюючи рН сечі у діапазоні коливання 6,2 – 6,8 (за рекомендаціями деяких авторів у випадку тривалих курсів застосування) [239].

Моніторинг клініко – лабораторного стану пацієнтів у групах порівняння із профілактичною терапією та без неї тривав 2 місяці. Показником ефективності застосованого профілактичного режиму була відсутність рецидиву ІСС наприкінці 3-го місяця загального спостереження пацієнта.

2.2. Методи дослідження.

Під час проведення дослідницької роботи було застосовано наступні методи дослідження:

- клініко - анамнестичний метод оцінки стану пацієнта із використанням поглибленої клініко-лабораторної й інструментальної діагностики та запровадженням новітніх методів;
- лабораторні методи: клінічний (аналізи крові та сечі загальні, аналіз сечі за Нечипоренко, Зимницьким та ін.), біохімічний (ниркові проби із визначенням ШКФ, протеїнограма, показники транспорту солей, скринінговий урінарний дїпстік - тест та ін.), бактеріологічний (посів сечі на живильні середовища для визначення збудника та його чутливості до антибактеріальних препаратів диско–дифузійним методом (ДДМ));
- фізичний: мас-спектрометрія, за новітньою технологією MALDI-TOF для ідентифікації мікроорганізмів та визначення їх чутливості методом MIC 90

(європейський стандарт визначення чутливості мікроорганізмів EUCAST, 2018);

- інструментальні: УЗД нирок та сечового міхура, цистоуретрографія, екскреторна урографія;
- аналітико – статистичний із використанням обчислювального програмного пакету Statistica 13.0 та продукту Microsoft Excel.

Спеціальні методи дослідження.

Для скринінгового дослідження зразка сечі на предмет ІСС в амбулаторних умовах використовували діпстік – тест (в англійській літературі – щуп). Діпстік – тест проводився шляхом використання тест – смужок Uriscan U 25, Nephro 6 N.100 корейського виробника із представленим набором досліджуваних параметрів: кров, білок, нітрити, глюкоза, рН, лейкоцити. Для скринінгового виключення мікробно – запального процесу достатньо було визначити наявність нітритів та лейкоцитів у свіжому зразку сечі [142, 154]. Для цього після туалету зовнішніх статевих органів збиралася середня порція сечі у стерильний посуд, в який занурювалася тест – смужка.

В основі принципу роботи нітритного тесту (НТ) лежить процес відновлення нітратів у нітрити в результаті життєдіяльності грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella* та, ймовірно, ентерококів, стафілококів і *Pseudomonas*. Тест специфічний для нітритів - продуктів життєдіяльності бактерій. У присутності 1,0 мг нітритів в літрі сечі виникає слабо-рожеве забарвлення тест-зони, яке відповідає 1×10^5 бактерій в 1 мл сечі. Тест оцінювали протягом перших 60 секунд після контакту діагностичної зони з сечею.

Визначення лейкоцитів у сечі тест – смужкою засновано на ферментативній реакції, що каталізується лейкоцитарною естеразою (ЛЕ) й створює забарвлення світло-фіолетового кольору. Метод специфічний тільки для нейтрофілів, виявляє в сечі продукти їх розпаду, що містять естерази. Чутливість

методу складає 10 нейтрофілів в 1 мкл нецентрифугованої сечі. Тест оцінювали через 120 с.

Чутливість нітритного тесту складає 69% при високій прогностичній цінності позитивного результату - 90% і високій специфічності - 95%. Тест на визначення лейкоцитарної естерази має діагностичну чутливість 73% з високою прогностичною цінністю позитивного результату - 92% і діагностичною специфічністю - 94% [143].

Пацієнтам із позитивним нітрит – тестом та позитивним результатом обох тестів показано призначення АБТ з першого дня [203]. Тоді, як в інших випадках можливе застосування альтернативних засобів лікування та відповідне до індивідуальної ситуації клінічно – діагностичне спостереження (таблиця 2.2.1.).

Таблиця 2.2.1.

Вибір терапевтичної тактики ІСС в залежності від результату діпстік - тесту

Діпстік - тест	Діагноз	АБТ
НТ «+», ЛЕ «+»	Можливо ІСС	Так
НТ «+», ЛЕ «-»	Ймовірно ІСС	Так
НТ «-», ЛЕ «+»	Може ІСС або може не ІСС	Так* або Ні
НТ «-», ЛЕ «-»	Не ІСС	Ні

Примітки. * - АБТ при виразних клінічних проявах захворювання та/ або бактеріурії.

Зазначений спосіб стратифікації пацієнта із підозрою на ІСС для призначення АБТ рекомендовано британським національним керівництвом NICE, 2018 [203].

Для високоточної ідентифікації мікроорганізмів та визначення їх чутливості були застосовані такі сучасні методи діагностики, як мас-спектрометрія MALDI-TOF та MIC 90, регламентовані європейським лабораторним стандартом якості EUCAST, 2018 [206, 216].

Основою MALDI (матрикс-асоційована лазерна десорбція-іонізація) є робота лазера, що розбиває культуру збудників на специфічні білки. Спектрометр TOF розпізнає і аналізує спектр білків, порівнюючи з міжнародним каталогом даних мікроорганізмів (у конкретній базі - 1316 штамів). Цінність методу полягає в швидкості отримання результату (протягом доби) та його високій діагностичній точності, порівняній на 90 % з методом секвенування генів [216].

Визначення чутливості до антибіотиків методом MIC 90 проводилося автоматичним аналізатором Vitek 2 Compact з інтегрованою системою Advanced Expert System, що містить набір спеціальних карток до 81 антибіотика із різним ступенем розведення. Використання таких автоматичних високотехнологічних пристроїв мінімізує вплив людського фактору на результат і максимально виключає помилки [216]. Вищезазначені високоточні методи діагностики було проведено в незалежній приватній медичній лабораторії «ІМД» (Інститут мікробіологічних досліджень), м. Київ. Контроль якості роботи лабораторії підтверджено міжнародними сертифікатами: RIQAS EQUAS, Великобританія; EUCAST, Європа; INSTAND, Німеччина.

Для діагностики порушення мінерального розладу проводили визначення показників транспорту солей: одночасне вимірювання в крові та у добовій сечі показників щавлеве – кальцієвого, уратного та фосфатного обмінів. Метод визначення транспорту солей є високоінформативним і дозволяє діагностувати метаболічні порушення ще до появи їх ультразвукових ознак і тим самим дає можливість вчасно коригувати модифікований фактор розвитку таких ускладнень, як СКХ, рекурентна ICC, ХЗН. Дослідження транспорту солей було виконано в приватній медичній лабораторії «DILA», м. Київ.

Умови для забору крові на дослідження - період голодування 8 годин. Для сечі - вся сеча збирається протягом 24 годин при звичайному питному режимі. Вранці після пробудження спорожнити сечовий міхур (ця порція сечі виливається). Останню порцію сечі зібрати точно в той же час наступного дня, коли напередодні було розпочато збір. Протягом всього часу збору ємність з

сечею необхідно зберігати в прохолодному, темному місці (оптимально - в холодильнику на нижній полиці при $t = +4-8^{\circ}\text{C}$). Заморожувати не можна. Після закінчення збору добової сечі її необхідно ретельно перемішати, точно виміряти обсяг і відразу ж відлити невелику кількість сечі близько 50 мл в одноразову ємність для сечі. Вказати об'єм добової сечі.

2.3. Математична обробка отриманих результатів.

Математичне оброблення отриманих 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). Рандомізація хворих у групах порівняння відбувалася із використанням комп'ютерної програми генератора випадкових чисел ППП STATISTICA (парні числа відповідали одній групі, непарні – іншій).

Під час аналітико-математичної обробки бази даних були використані параметричні та непараметричні статистичні методи [251, 252]. Задля оцінки характеру розподілу досліджуваних кількісних показників у генеральній сукупності та перевірки нульової гіпотези H_0 користувалися тестом Шапіро – Уїлка W , якісних показників – тестом Пірсона χ^2 із поправкою Єйтса. Статистичні параметри кількісних значень були представлені 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 користувалися критерієм Краскела – Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою користувалися критерієм 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). Відношення шансів розраховували за формулою $OR = A \times D / B \times C$, де А – група хворих із наявністю певного фактору, В – група пацієнтів із подібним

захворюванням, але без наявності фактору, С – група здорових пацієнтів із наявним фактором, Д – група здорових пацієнтів без фактору. При цьому вважалось, якщо $OR > 1$, то фактор мав прямий зв'язок із імовірністю події, тобто шанс виявити фактор ризику вважався більшим в групі із наявністю події. При $OR < 1$ – фактор мав зворотній зв'язок із імовірністю події і шанс виявити фактор ризику був більшим в групі порівняння. При $OR = 1$ – фактор не мав впливу на імовірність події, тобто шанси виявити фактор ризику в групах порівняння були однаковими. Для оцінки статистичної значимості (р) показника OR розраховувались границі 95% довірчого інтервалу (ДІ). Чим менше були значення 95% ДІ, тим більш істотною була виявлена залежність.

Нами також розраховувався та статистично оцінювався відносний ризик події (RR) – відношення ризику події у пацієнтів, що підпали під дію фактору до контрольної групи пацієнтів, на яких цей фактор не впливав. Відповідна формула: $RR = A \times (C + D) / C \times (A + B)$. При $RR = 1$ залежність події від фактору відхилялась.

Для аналізу залежності двох числових змінних в межах однієї вибірки застосовували кореляційний аналіз Пірсона (r) та 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 $\leq 0,05$.

Спеціальним розділом дослідження був однофакторний та багатофакторний аналізи факторів ризику рекурентної ІСС у дітей, яка проводилась в 2 групах порівняння: із рекурентною ІСС – 1 (n=447), без ІСС (інші нефрологічні стани та захворювання) – 0 (n=1788). До переліку досліджуваних чинників було взято 14 ознак ($X_1 - X_{14}$): 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.; закреп, або синдром подразненого кишківника; кристалурія, сольові утворення за даними УЗД; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці; наявність резистентних урологічних штамів.

У групах порівняння спочатку було розраховано та оцінено статистичну значущість (р за 95 % ДІ) такого параметру, як «відносний ризик» (RR) для кожного досліджуваного фактору [252]. Фактори $X_1 - X_{14}$, включені до переліку досліджуваних (таблиця 2.4), було розглянуто, як бінарні змінні (1 – фактор ризику наявний, 0 – відсутній). При чому, вік було прийнято вивчати, як фактор < 1 року – 1 та фактор > 1 року – 0. А стать, як жіноча – 1, чоловіча – 0. Оскільки саме така категоризація мала прогностичне значення за нашою попередньою оцінкою та літературними даними [1 - 3].

Наступним етапом було застосування методу статистичного моделювання - множинної логістичної регресії задля оцінки комплексного впливу ряду факторів на залежну змінну (наявність рекурентної ІСС – 1, інше нефрологічне захворювання – 0). Для оцінки відносного ризику, пов'язаного із впливом певного фактору, використовували експоненціальний коефіцієнт логістичної регресії:

$$\text{odds} (y \neq 0) = \exp (x_j b_j + b_0), \quad (2.3.1.)$$

де odds – шанс, x_j - значення незалежної змінної (фактору), b_j – невідомі коефіцієнти регресії b_0 , b_0 – константа.

При цьому шанс був пов'язаний із імовірністю за формулою :

$$P_{\text{випадку}} = \text{odds} / \text{odds} + 1 \quad (2.3.2.)$$

Таким чином була отримана мультирегресійна модель, яка мала наступний вигляд:

$$\ln (\text{odds}) = \exp (b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_6 \times X_6 + b_7 \times X_7 + b_8 \times X_8 + b_9 \times X_9 + b_{10} \times X_{10} + b_{11} \times X_{11} + b_{12} \times X_{12} + b_{13} \times X_{13} + b_{14} \times X_{14} + b_0), \quad (2.3.3.)$$

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.

У разі підстановки в рівняння значень змінних, ми отримували значення \ln (odds) випадку, далі користуючись формулою (2.3.2.), отримували значення ймовірності повторної ІСС для конкретного клінічного випадку.

В ході виконання регресійного аналізу була проведена перевірка нульової статистичної гіпотези про відсутність зв'язку ознак. Порогове значення для рівня визнаної статистичної значущості відповідало $p \leq 0,001$.

Для математичного прогнозу поширеності АБР у найближчі 10 років було використано регресійну модель лінійного тренду, в якій залежна змінна була досліджуваним показником (відносний ризик RR антибіотикорезистентності), а незалежна змінна - рік або номер періоду для прогнозованого показника.

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ ЩОДО РЕАЛІЗАЦІЇ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ТА ЇЇ РЕКУРЕНТНОГО ПЕРЕБІГУ

3.1. Прогностичне значення статі та віку дитини в реалізації інфекції сечової системи та формуванні характеру перебігу

Із загальної кількості пацієнтів, хворих на ІСС, дівчатка склали переважну більшість – 96,3 % (2560/ 2658), хлопчики лише – 3,7 % (98/ 2658). Розподіл дітей за статтю по різним віковим категоріям наведено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

Розподіл хворих із ІСС за віком та статтю

Вік, роки	стать		хл. : дів., абс.	Загалом абс.(%)	p
	Хлопці, абс. (%)	Дівчата абс. (%)			
до 1	20/98 (18,5)	256/2560 (10)	1 : 12,8	276/2658 (10.4)	p= 0,0009
1 – 3	25/98 (25,9)	780/2560 (30,4)	1 : 31,2	805/2658 (30,3)	p=0,00003
4 - 6	19/98 (19,8)	542/2560 (21,2)	1 : 28,5	561/2658 (21,1)	p=0,00017
7 – 12	20/98 (20,9)	583/2560 (22,8)	1 : 29	603/2658 (22,7)	p=0,00015
13 - 18	14/98 (14,8)	399/2560 (15,6)	1 : 28,5	413/2658 (15,5)	p=0,00071

Примітка. p – розбіжність між показниками у групах порівняння за критерієм χ^2 із поправкою Єйтса.

Як видно з таблиці 3.1.1., захворюваність на ІСС серед дівчат у порівнянні з хлопцями переважала в абсолютній більшості в усіх вікових категоріях, при

чому максимальний розрив у співвідношенні хлопці : дівчата спостерігався у віковому інтервалі 1-3 роки і склав 1 : 31,2 ($p < 0,001$) на користь дівчат, що як відомо пояснюється анатомо – фізіологічними особливостями уrogenітальної сфери жіночої статі.

У відносній більшості захворюваність на ІСС серед хлопчиків переважала над дівчатками лише у віковій категорії < 1 року - 18,5 % (20/98) проти 10 % (256/2560) у дівчаток ($p < 0,001$). Саме в цей віковий період у хлопчиків високий ризик реєстрації уроджених аномалій розвитку сечової системи (УАРСС), які і є причиною розвитку ІСС.

Якщо розглядати показник захворюваності на ІСС окремо в кожній гендерній групі, то серед хлопчиків максимально часто ІСС реєструвалася у віці 1- 3 роки - 25,9 % (25/98), мінімально – у віці 13 – 18 років - 14,8 % (14/98). У групі дівчат на ІСС частіше страждали пацієнтки також віком 1- 3 роки - 30,4% (780/2560) та рідше – віком < 1 року - 10 % (256/2560).

Нозологічну структуру ІСС у вікових групах дівчат та хлопців наведено в таблицях 3.1.2. та 3.1.3. відповідно.

Як свідчить таблиця 3.1.2., серед дівчат хворих на ІСС без визначення топіки було 13,0 % (334/2560), на хронічний цистит – 12,5% (320/2560), на гострий пієлонефрит – 59,7 % (1528/2560), на хронічний пієлонефрит – 14,8% (378/2560).

Частота виявлення тієї чи іншої нозології за віком серед дівчат мала наступні тенденції. Так в групі хворих на ІСС пацієнтки за віком розподілились приблизно однаково: дівчата < 1 року склали – 20,4 % (68/334), 1- 3 роки – 27,2 % (91/334), 4 – 6 роки 19,5 % (65/334), 7 – 12 років – 20,7 % (69/334); крім вікової категорії 13 – 18 років, де хворих була найменша кількість – 12,2 % (41/334).

Розподіл дівчат із ІСС за нозологіями та віком

Вік, роки	ІСС, абс.(%)	ХЦ, абс.(%)	ГПН, абс.(%)	ХПН, абс.(%)
до 1	68/334 (20,4)	5/320 (1,6)	170/1528 (11,1)	13/378 (3,4)
1 – 3	91/334 (27,2)	48/320 (15)	537/1528 (35,1)	104/378 (27,5)
4 - 6	65/334 (19,5)	70/320 (21,9)	325/1528 (21,3)	82/378 (21,7)
7 – 12	69/334 (20,7)	123/320 (38,4)	272/1528 (17,8)	119/378 (31,5)
13 - 18	41/334 (12,2)	74/320 (23,1)	224/1528 (14,7)	60/378 (15,9)
Загалом	334/2560 (13,0)	320/2560 (12,5)	1528/2560 (59,7)	378/2560 (14,8)

Серед хворих на хронічний цистит дівчат < 1 року була найменша кількість - 1,6 % (5/320), в той час у віці 7 – 12 років відбувалась максимальна реєстрація діагнозу - 38,4 % (123/320); пацієнтки 1- 3 роки склали 15 % (48/320) у структурі ХЦ, 4 – 6 роки – 21,9 % (70/320), та 13 – 18 років – 23,1 % (74/320).

Серед дівчат, хворих на гострий пієлонефрит, діагноз рідше було встановлено у віці < 1 року - 11,1 % (170/1528) та 13 – 18 років – 14,7 % (224/1528); найчастіше - у віковій категорії 1- 3 роки – 35,1 % (537/1528), з невеликою розбіжністю у кількості серед дівчаток 4 – 6 років – 21,3 % (325/1528) та 7 – 12 років – 17,8 % (272/1528).

Діагноз хронічний пієлонефрит нечасто було реєстровано у дівчаток віком < 1 року - 3,4 % (13/378), максимально часто - у дівчат 7 – 12 років – 31,5 % (119/378); нерідко - у пацієнток 1- 3 роки – 27,5 % (104/378); у кожної 5 дівчинки віком 4 – 6 роки – 21,7 % (82/378) та у 15,9 % (60/378) дівчат 13 – 18 років.

Як представлено в таблиці 3.1.3., нозологічна структура ІСС серед хлопців була наступною: хворих на ІСС без визначення топіки ураження було

реєстровано 18,4 % (18/98), діагноз хронічного циститу зустрічався у хлопців нечасто – 6,1 % (6/98), найчастіше зустрічався гострий пієлонефрит – у 46 % (45/98), хронічний пієлонефрит реєстровано у 29,5 % (29/98) пацієнтів.

При цьому серед хворих на ІСС хлопців < 1 року було найбільше - 27,8 % (5/18); у вікових групах 1- 3 роки, 4 – 6 роки та 7 – 12 років була однакова кількість пацієнтів – по 22,2% (4/18); у групі 13 – 18 років таких хворих було найменше - 5,6 % (1/18). Хронічний цистит серед хлопців < 3 років не зустрічався, у вікових категоріях 4 – 6 роки, 7 – 12 років, 13 – 18 років було відмічена однакова кількість пацієнтів – по 33 % (2/6).

Таблиця 3.1.3.

Розподіл хлопців із ІСС за нозологіями та віком

Вік, роки	ІСС, абс.(%)	ХЦ, абс.(%)	ГПН, абс.(%)	ХПН, абс.(%)
до 1	5/18 (27,8)	0	15/45 (33,3)	0
1 – 3	4/18 (22,2)	0	11/45 (24,4)	10/29 (34,5)
4 - 6	4/18 (22,2)	2/6 (33,3)	6/45 (13,3)	7/29 (24,1)
7 – 12	4/18 (22,2)	2/6 (33,3)	8/45 (17,9)	6/29 (20,7)
13 - 18	1/18 (5,6)	2/6 (33,3)	5/45 (11,1)	6/29 (20,7)
Загалом	18/98 (18,4)	6/98 (6,1)	45/98 (46)	29/98 (29,5)

Хлопців, хворих на гострий пієлонефрит віком < 1 року була найбільша кількість - 33,3 % (15/45); досить часто діагноз було реєстровано серед пацієнтів 1- 3 роки – 24,4 % (11/45); найменша кількість хворих була у віці 13 – 18 років –

11,1 % (5/45) та 4 – 6 роки – 13,3 % (6/45); у хлопців 7 – 12 років – в 17,9 % (8/45) випадків.

Із хронічним пієлонефритом хлопців < 1 року не було, у віці 1- 3 роки була найбільша кількість пацієнтів – 34,5 % (10/29); майже кожний 4 хлопчик віком 4 – 6 роки – 24,1 % (7/29) та кожний 5 (по 20,7 % (6/29)) у вікових категоріях 7 – 12 та 13 – 18 років виявили цей діагноз.

Оцінка ризику ІСС в залежності від віка пацієнта (OR) у групах за статтю та відносний ризик події залежно від віку та статі (RR) наведено в таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.4.

Імовірність (OR) та відносний ризик (RR) ІСС в залежності від віка та статі пацієнта

Показники OR, RR	До 1 року	1 – 3 роки	4 – 6 роки	7 – 12 років	13 – 18 років
OR ₁ ± S, 95% ДІ	0,095±0,23 [0,061; 0,149] *	0,083±0,2 [0,056; 0,124] *	0,081±0,23 [0,051; 0,128] *	0,085±0,23[0,054; 0,133] *	0,071±0,27 [0,041; 0,120] *
OR ₂ ± S, 95% ДІ	1,7±0,08 [1,451; 1,982] *	1,901±0,05 [1,718; 2,103] *	1,793±0,06 [1,593; 2,012] *	1,808±0,06 [1,617; 2,022] *	1,738±0,07 [1,526; 1,980] *
RR ₁ ± S, 95% ДІ	2,318±0,26[1,395; 3,852] *	0,782±0,24 [0,492; 1,240] #	0,895±0,26 [0,538; 1,491] #	0,870±0,26 [0,527; 1,433] #	0,903±0,29 [0,508; 1,605] #
RR ₂ ± S, 95% ДІ	0,433±0,26 [0,260; 0,717] *	1,28±0,24 [0,806; 2,031] #	1,179±0,27 [0,7; 1,984] #	1,150±0,23 [0,698; 1,846] #	1,108±0,29 [0,623; 1,970] #

Примітки. OR₁ - імовірність події для хлопців та OR₂ – для дівчат, RR₁ – відносний ризик події для хлопців та RR₂ – для дівчат; * - p < 0,05, # - p > 0,05.

За аналізом даних таблиці 3.1.4. видно, що серед хлопчиків найбільший шанс події ІСС приходився на вік < 1 року (OR = 0,095±0,23 [0,061;0,149], p < 0,05)

та найменший шанс спостерігався у віці 13 – 18 років ($OR = 0,071 \pm 0,27$ [0,041;0,120], $p < 0,05$). У дівчат найбільший шанс реалізувати ІСС припадав на вік 1 – 3 роки ($OR = 1,901 \pm 0,05$ [1,718;2,103], $p < 0,05$) із майже однаковими можливостями в інші вікові періоди життя.

Результати аналізу показників відносного ризику ІСС показали, що хлопці віком < 1 року мали ризик ІСС в 2,3 рази більший за дівчат ($RR = 2,318 \pm 0,261$ [1,395;3,852] vs $0,433 \pm 0,26$ [0,260;0,717], $p < 0,05$). Дівчата мали переваги в відносному ризику ІСС починаючи з 2-го року життя, однак у підлітковому віці відносний ризик ІСС у дівчат та хлопців був біля 1,0, тобто майже однаковим.

Слід також зазначити, що числові значення показників імовірності (OR) ІСС у дівчат в усі вікові періоди були вищі за хлопців, тоді як значення відносного ризику (RR) ІСС у дівчат були вищими з 2-го року життя.

Розподіл частоти ІСС за нозологічним визначенням в гендерних групах та статистична оцінка зв'язку між ними за показниками OR та RR приведено в таблиці 3.1.5.

Як видно з таблиці 3.1.5., у хлопців частіше реєстрували гострий та хронічний пієлонефрит (46% (45/98) і 29,5% (29/98) відповідно). При чому показники ймовірності (OR , $p > 0,05$) та відносного ризику (RR , $p < 0,05$) гострого пієлонефриту у хлопців були меншими за відповідні у дівчат.

Тоді, як імовірність хронічного пієлонефриту та його відносний ризик у хлопців був вірогідно вищим в 2,4 рази (OR хлопців - $0,42 \pm 0,26$ [0,251;0,704] vs OR дівчат - $0,173 \pm 0,06$ [0,153;0,196] та RR хлопців - $2,426 \pm 0,23$ [1,551;3,795] vs RR дівчат - $0,412 \pm 0,23$ [0,264;0,645]).

У хлопців також достовірно частіше виникали складнощі із діагностикою топіки ураження сечового тракту порівняно із дівчатами (OR ІСС у хлопців - $0,225 \pm 0,29$ [0,12;0,403] vs OR ІСС у дівчат $0,150 \pm 0,07$ [0,132;0,170] та RR ІСС у хлопців - $1,5 \pm 0,27$ [0,888;2,533] vs RR ІСС у дівчат - $0,667 \pm 0,27$ [0,395;1,126]).

**Частота, ймовірність та ризик нозологічної одиниці ІСС
в залежності від статі пацієнта**

Нозологія, абс. (%)	Стать		OR ₁ ± S, 95% ДІ	OR ₂ ± S, 95% ДІ	RR ₁ ± S, 95% ДІ	RR ₂ ± S, 95% ДІ
	хлопці, абс. (%)	дівчата, абс. (%)				
ІСС	18/98 (18,4)	334/2560 (13,0)	0,225±0,29 [0,12; 0,403] *	0,150±0,07 [0,132; 0,170] *	1,5±0,27 [0,888; 2,533] #	0,667±0,27 [0,395; 1,126] #
ХЦ	6/98 (6,1)	320/2560 (12,5)	0,065±0,45 [0,027; 0,156] *	0,143±0,07 [0,126; 0,163] *	0,457 ±0,43 [0,198; 1,051] #	2,190 ±0,43 [0,951; 5,044] #
ГПН	45/98 (46)	1528/256 0 (59,7)	1,047±0,26 [0,633; 1,731] #	1,481±0,05 [1,345; 1,630] *	0,573 ±0,21 [0,382; 0,860] *	1,744 ±0,21 [1,163; 2,615] *
ХПН	29/98 (29,5)	378/2560 (14,8)	0,42±0,26 [0,251; 0,704] *	0,173±0,06 [0,153; 0,196] #	2,426 ±0,23 [1,551; 3,795] *	0,412 ±0,23 [0,264; 0,645] *

Примітки. OR₁ - імовірність події для хлопців та OR₂ – для дівчат, RR₁ – відносний ризик події для хлопців та RR₂ – для дівчат; * - p < 0,05, # - p > 0,05.

У дівчат в 2,2 рази була вищою імовірність хронічного циститу (OR дівчат - 0,143±0,07 [0,126;0,163] vs OR хлопців 0,065±0,45 [0,027;0,156], p < 0,05; тоді як відносний ризик хронічного циститу у дівчат був вищим у 4,8 рази (RR дівчат - 2,190±0,43 [0,951;5,044] vs RR хлопців 0,457 ±0,43[0,198;1,051], p > 0,05). Імовірність гострого пієлонефриту у дівчат була вищою в 1,7 рази (OR дівчат - 1,481±0,05 [1,345;1,630], p < 0,05 vs OR хлопців 1,047±0,26 [0,633;1,731], а відносний ризик ГПН у дівчат був вищим в 3 рази (RR дівчат - 1,744 ±0,21 [1,163;2,615] vs RR хлопців 0,573 ±0,21 [0,382;0,860], p < 0,05).

У нашому дослідженні 48 % (47/98) хлопців мали рекурентний перебіг ICC, дівчата - у 37,7 % (964/2560) випадків. Результати аналізу показників ймовірності та відносного ризику ICC, її рекурентного перебігу залежно від статі пацієнта відбито в таблиці 3.1.6.

Як видно з таблиці 3.1.6., дівчата мали дуже високу ймовірність ICC, в сотні разів більше, ніж у хлопців (OR дівчат - $18,151 \pm 0,105$ [14,764;22,315] vs OR хлопців - $0,055 \pm 0,105$ [0,045;0,068], $p < 0,05$), так само як і відносний ризик ICC у дівчат був вищим за хлопців (RR дівчат - $682,382 \pm 0,146$ [513,003;907,69] vs RR хлопців - $0,001 \pm 0,146$ [0,001;0,002], $p < 0,05$).

Таблиця 3.1.6.

Ймовірність ICC та її реінфекції в залежності від статі пацієнта

OR та RR	ICC	Реінфекція
OR ₁ ± S, 95% ДІ	$0,055 \pm 0,105$ [0,045;0,068]*	$0,922 \pm 0,248$ [0,567;1,497] #
OR ₂ ± S, 95% ДІ	$18,151 \pm 0,105$ [14,764;22,315]*	$0,371 \pm 0,047$ [0,339;0,407]*
RR ₁ ± S, 95% ДІ	$0,001 \pm 0,146$ [0,001;0,002]*	$1,526 \pm 0,21$ [1,018;2,286]*
RR ₂ ± S, 95% ДІ	$682,382 \pm 0,146$ [513,003;907,69]*	$0,655 \pm 0,206$ [0,437;0,982]*

Примітки. OR₁ - ймовірність події для хлопців та OR₂ – для дівчат, RR₁ – відносний ризик події для хлопців та RR₂ – для дівчат; * - $p < 0,05$, # - $p > 0,05$.

Хлопці в свою чергу мали невірогідну в 2,5 рази вищу ймовірність реінфекції (OR хлопці - $0,922 \pm 0,248$ [0,567;1,497] vs OR дівчат - $0,371 \pm 0,047$ [0,339;0,407]), $p > 0,05$ та водночас достовірно вищий в 1,5 рази відносний ризик повторної ICC (RR хлопців - $1,526 \pm 0,21$ [1,018;2,286] vs RR дівчат $0,655 \pm 0,206$ [0,437;0,982], $p < 0,05$).

Отримані дані не ідуть всупереч існуючим літературним, на кшталт того, що дівчата більш схильні до ІСС, а ранній вік для хлопчика є фактором ризику щодо ІСС [3, 5]. Але в нашому дослідженні ми звернули увагу на те, що дівчата із ІСС мали абсолютну більшість в усі вікові періоди, а у хлопців в підлітковому віці відносний ризик ІСС зростав й майже дорівнювався з таким у дівчат. Крім того, нами було показано, що хлопці мали більшу схильність до рекурентного й ускладненого перебігу ІСС, лікарі частіше мають діагностичні труднощі в топії запального процесу саме у хлопців.

Дівчата же, маючи більші шанси на ІСС, відносно рідше реалізовували реінфекцію та ускладнений перебіг ІСС. Так, наприклад, вони частіше формували хронічний цистит, ніж хронічний пієлонефрит. Вік 1-3 роки виявився однаково значимим як для дівчат, так і для хлопців у плані найвищої загальної захворюваності на ІСС, порівняно з іншими віковими періодами.

Таким чином, стать та вік дитини вірогідно впливали на ймовірність та відносний ризик ІСС. Нами було визначено, що відносний ризик ІСС у хлопців <1 року в 2,3 рази був більший, ніж у дівчат. У підлітковому віці відносний ризик ІСС у дівчат та хлопців майже зрівнювався. Відносний ризик хронічного пієлонефриту у хлопців був вірогідно вищим в 2,4 рази. У дівчат в 2,2 рази був вищим відносний ризик хронічного циститу та в 1,7 разів - вищим відносний ризик гострого пієлонефриту. Загалом же, дівчата мали в сотні разів вищий відносний ризик ІСС, а хлопці - в 1,5 рази вищий відносний ризик рекурентного перебігу ІСС.

Ми вважаємо перспективним динамічне вивчення прогностичного значення цих факторів та можливих інших в їх сукупній дії щодо ініціації ІСС у дітей, впливі на характер перебігу. Чітко означений перелік та градація факторів ризику ІСС дозволять лікарю педіатру, нефрологу підвисити терапевтичну та профілактичну ефективність моніторингу захворювання.

3.2. Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи у дітей

Із контингенту досліджуваних 447/2235 (20%) пацієнтів мали ІСС із рекурентним перебігом та 1788/2235 (80%) не мали ІСС, а було діагностовано інші нефрологічні захворювання. Таким чином, в цих двох групах (із ІСС - 1, без ІСС – 0) вивчались потенційні фактори ризику, які було прийнято за незалежні змінні $X_1 - X_{14}$. Фактори ризику та їх наявність із статистичною оцінкою у групах порівняння наведено у табл. 3.2.1.

Як показує таблиця 3.2.1., найвищу статистичну розбіжність за частотою у групах порівняння мали такі фактори, як: жіноча стать; уретерогідронефроз та інші аномалії розвитку; міхурово – сечовідний рефлюкс.

Таблиця 3.2.1.

Частота різних факторів ризику серед хворих на ІСС та хворих на інші нефрологічні стани

№	Фактор ризику		Хворі із рекурентною ІСС абс. (%±ДІ)	Хворі без ІСС абс. (%±ДІ)	p
1.	X_1	Вік < 1 року	76/447 17 ± 10,25	93/1788 5,2 ± 9,9	p=0,02
2.	X_2	Жіноча стать	430/447 96,2 ± 0,92	1216/1788 68 ± 1,6	p=0,000
3.	X_3	ГРВІ, ≥ 3 за останні 6 міс.	80/447 18 ± 9,94	375/1788 21 ± 4,5	p=0,3
4.	X_4	Недиференційована дисплазія сполучної тканини	350/447 78,3 ± 2,44	1299/1788 72,7 ± 1,42	p=0,05
5.	X_5	Кістозні утворення нирок	15/447 3,4 ± 24,9	28/1788 1,6 ± 18,38	p=0,11
6.	X_6	Уретерогідронефроз	21/447 4,7 ± 20,9	5/1788 0,3 ± 43,78	p=0,000
7.	X_7	МСР	32/447 7,2 ± 16,71	34/1788 1,9 ± 16,65	p=0,000
8.	X_8	НСМ, енурез	107/447 24,0 ± 8,27	375/1788 21,0 ± 4,5	p=0,08

<i>продовження таблиці 3.2.1.</i>					
1	2	3	4	5	6
9.	X ₉	Синехії, фімоз	94/447 21,0 ± 8,99	215/1788 12,0 ± 6,27	p=0,03
10.	X ₁₀	Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	362/447 81,0 ± 2,25	1359/1788 76,0 ± 1,3	p=0,05
11.	X ₁₁	Закреп, або СПК	63/447 14,0 ± 11,46	160/1788 9,0 ± 7,39	p=0,01
12.	X ₁₂	Кристалурія, сольові утворення при УЗД	317/447 71,0 ± 3,0	1091/1788 61,0 ± 1,85	p=0,04
13.	X ₁₃	АБТ в найближчі 3 місяці	130/447 29,0 ± 7,25	358/1788 20,0 ± 4,7	p=0,03
14.	X ₁₄	Наявність АБР	67/447 15,0 ± 11,05	125/1788 7,0 ± 8,46	p=0,01

Примітки. X_n – фактор ризику, ДІ – 95 % довірчий інтервал, p – оцінка статистичної значущості за критерієм χ^2 з поправкою Сйтса;

Невірогідну статистичну розбіжність виявили такі фактори, як: ГРВІ ≥ 3 епізоди за 6 міс.; кістозні утворення нирок; нейрогенний сечовий міхур, енурез. В той час, як наступні фактори підтвердили свою статистичну розбіжність у групах: вік < 1 року; недиференційована дисплазія сполучної тканини; синехії, фімоз; відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.; закреп, або синдром подразненого кишківника; кристалурія, сольові утворення за даними УЗД; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці; наявність резистентних урологічних штамів.

Результати однофакторного аналізу у вигляді оцінки відносного ризику (RR) для кожного фактору окремо наведено в таблиці 3.2.2.

**Оцінка імовірності факторів ризику рекурентної ІСС у дітей за
результатами однофакторного впливу**

№	Фактор ризику, X_n		Віднос- ний ризик (RR)	95% довірчий інтервал		Рівень значи- мості р
				верхня границя	нижня границя	
1.	X_1	Вік < 1 року	3,734 ±0,165	2,702	5,158	p=0,023
2.	X_2	Жіноча стать	11,898 ±0,252	7,255	19,514	p=0,0002
3.	X_3	ГРВІ, ≥ 3 епізоди за 6 міс.	0,821 ±0,136	0,629	1,073	p=0,25
4.	X_4	Недиференційо- вана дисплазія сполучної тканини	1,393 ±0,126	1,088	1,784	p=0,0489
5.	X_5	Кістозні утворення нирок	1,734 ±0,349	0,875	3,438	p=0,116
6.	X_6	Уретерогідроне- фроз та інші аномалії розвитку	10,968 ±0,419	4,825	24,933	p=0,0001
7.	X_7	Міхурово – сечовідний рефлюкс	8,308 ±0,221	5,380	12,804	p=0,0007
8.	X_8	Нейрогенний сечовий міхур, енурез	1,186 ±0,125	0,928	1,515	p=0,084
9.	X_9	Синехії, фімоз	1,948 ±0,137	1,490	2,548	p=0,031
10.	X_{10}	Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	1,344 ±0,133	1,037	1,744	p=0,0467

<i>продовження 3.2.2.</i>						
1	2	3	4	5	6	7
11.	X ₁₁	Закреп, або синдром подразненого кишківника	1,669 ±0,159	1,222	2,281	p=0,008
12.	X ₁₂	Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	1,558 ±0,115	1,244	1,951	p=0,036
13.	X ₁₃	Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	1,638 ±0,120	1,295	2,071	p=0,027
14.	X ₁₄	Наявність резистентних урологічних штамів	2,346 ±0,162	1,708	3,225	p=0,011

Примітки. X_n – фактор ризику; p – оцінка статистичної значущості за критерієм χ^2 з поправкою Сйтса.

Як видно з таблиці 3.2.2., із 14 взятих у дослідження показників, 11 підтвердили свою прогностичну значимість при їх незалежному впливі на розвиток ІСС (p < 0,05).

Наступним етапом стало вивчення спільного впливу означених факторів на розвиток ІСС. В таблиці 3.2.3. показано результати параметрів рівняння множинної логістичної регресії із їх оцінкою для кожної змінної X_n. Відносний ризик ІСС тим більший, чим вище значення експоненціального коефіцієнту в рівнянні логістичної регресії (Exp (b) = RR).

Як видно з таблиці 3.2.3, такі фактори, як жіноча стать, уретерогідронефроз, міхурово – сечоводний рефлюкс, вік < 1 року показали свою перевагу і в мультирегресійній моделі (p < 0,001).

**Розрахункові параметри множинної логістичної регресії
для факторів ризику рекурентної ІСС у дітей**

Фактор ризику		Коефіцієнт b (МНК)	Exp (b)	95% довірчий інтервал		Рівень значимості p
				верхня границя	нижня границя	
X ₁	Вік < 1 року	0,712	2,038	3,170	5,351	p=0,0005
X ₂	Жіноча стать	3,808	5,273	9,015	19,904	p=0,0001
X ₆	Уретерогідронефроз	6,982	1077,61	7,125	25,003	p=0,000
X ₇	Міхурово-сечовідний рефлюкс	2,248	9,468	6,990	14,004	p=0,0008
X ₈	Нейрогенний сечовий міхур, енурез	0,165	1,178	1,203	2,380	p=0,038
X ₉	Синехії, фімоз	0,300	1,349	1,780	2,81	p=0,037
X ₁₀	Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	0,200	1,221	1,284	1,800	p=0,041
X ₁₁	Закреп або синдром подразненого кишківника	0,306	1,357	1,322	2,396	p=0,034
X ₁₂	Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	0,196	1,216	1,407	2,009	p=0,009
X ₁₃	Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	0,217	1,242	1,705	2,274	p=0,006
X ₁₄	Наявність резистентних урологічних штамів	0,440	1,552	2,008	4,003	p=0,003
Константа b ₀		-3,489				

Примітки. МНК – метод найменших квадратів; p - оцінка статистичної значущості за критерієм χ^2 з поправкою Єйтса.

Отримана нами мультирегресійна модель прогнозу мала наступне вираження (рівняння 3.2.1.):

$$\ln(\text{odds}) = \exp(0,712 \times X_1 + 3,808 \times X_2 + 6,982 \times X_6 + 2,248 \times X_7 + 0,165 \times X_8 + 0,300 \times X_9 + 0,200 \times X_{10} + 0,306 \times X_{11} + 0,196 \times X_{12} + 0,217 \times X_{13} + 0,440 \times X_{14} + (-3,489)), \quad (3.2.1.)$$

де \ln – логарифм за основою e , X_n – змінна (або фактор), яка дорівнює 1 у разі наявності фактору та 0 – у разі його відсутності.

У разі підстановки в рівняння значень змінних, ми отримуємо значення $\ln(\text{odds})$ випадку, далі користуючись формулою $P_{\text{випадку}} = \text{odds} / (\text{odds} + 1)$ (2.3.2.), отримуємо значення ймовірності.

Регресійна модель виявила високу статистичну значущість - за критерієм Пірсона, $\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$.

Проведена перевірка моделі на наступних прикладах, підтвердила її працездатність.

Приклад 1. Дитина М. має у наявності (тобто $X_n = 1$) наступні ознаки: X_2 , X_{11} , X_{12} .

Підставляючи дані у рівняння (2): $\ln(\text{odds}) = 3,808 + 0,306 + 0,196 - 3,89$, отримуємо значення $\ln(\text{odds}) = 0,42$.

Знаходимо його експонентне значення, $\exp(0,42) = 1,52$ і, користуючись формулою (1) $P_{\text{вип.}} = 1,52 / (1,52 + 1)$, отримуємо значення ймовірності реалізації ІСС рівне 0,6.

Тобто, дитина жіночої статі із закріпом та кристалурією, яка мала вже в анамнезі епізод ІСС, має ймовірність реалізувати повторну ІСС, що дорівнює 60 %.

Приклад 2. Дівчинка К., віком < 1 року має у наявності усі заявлені фактори ризику (X_1 , X_2 , $X_6 - X_{14}$). Результатом розрахунку буде 12,08; $\exp(12,8) = 176\,310$. $P_{\text{вип.}} = 176\,310 / 176\,311 = 0,99$.

Приклад 3. Хлопчик > 1 року із попереднім епізодом ІСС страждає на уретерогідронефроз (X_6). Розрахунки за моделлю: $\ln(\text{odds}) = (6,982 - 3,489) = 3,493$; $\exp(3,493) = 32,88$. $P_{\text{вип.}} = 32,88 / 33,88 = 0,97$. Тобто, у цьому випадку, навіть

при наявності одного такого фактору, дитина має дуже високу ймовірність формування рекурентного перебігу ІСС.

Отже такі фактори, як часті ГРВІ (RR – 0,8, p=0,25), кістозні утворення нирок (RR – 1,734, p=0,116), недиференційна дисплазія сполучної тканини (RR – 1,393, p=0,0489) виявились статистично не значущими і не підтвердили свій ризик для реалізації ІСС. Водночас такий фактор ризику, як нейрогенний сечовий міхур, енурез не виявив своєї статистичної значущості при однофакторному впливі (RR – 1,186, p=0,084), але підтвердив свою впливовість у багатофакторній моделі (RR – 1,178, p=0,038).

У результаті ранжування факторів ризику за їх прогностичними коефіцієнтами було визначено серед них головні та другорядні (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4.

**Ранжування факторів ризику рекурентного перебігу ІСС у дітей
за їх прогностичними коефіцієнтами в порядку спадання**

Фактори першого ряду впливу				Другорядні фактори впливу			
	X _n		К		X _n		К
1.	X ₂	Жіноча стать	11,9	1.	X ₉	Наявність синехій/ фімозу	1,9
2.	X ₆	Уретерогідронефроз	10,9	2.	X ₁₁	Закреп або синдром подразненого кишківника	1,7
3.	X ₇	Міхурово – сечовідний рефлюкс	8,3	3.	X ₁₃	Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	1,6
4.	X ₁	Вік < 1 року	3,7	4.	X ₁₂	Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	1,6
5.	X ₁₄	Наявність резистентних урологічних штамів	2,3	5.	X ₁₀	Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	1,3
				6.	X ₈	Нейрогенний сечовий міхур, енурез	1,2

Примітки. X_n – фактор ризику в множинній регресії, К – прогностичний коефіцієнт ризику (рази), що відповідає RR.

Як видно з таблиці 3.2.4. максимально впливовими, а отже головними, виявились такі фактори, як жіноча стать ($RR=11,898 \pm 0,252$ [7,255;19,514], $p < 0,001$), яка 11,9 разів підвищувала ризик ІСС; уретерогідронефроз - в 10,9 разів ($RR = 10,968 \pm 0,419$ [4,825; 24,933], $p=0,000$); міхурово – сечовідний рефлюкс - в 8,3 рази ($RR = 8,308 \pm 0,221$ [5,380;12,804], $p = 0,0007$), вік < 1 року - в 3,7 рази ($RR = 3,734 \pm 0,165$ [2,702;5,158], $p = 0,023$), наявність резистентних урологічних штамів – в 2,3 рази ($RR = 2,346 \pm 0,162$ [1,708;3,225], $p = 0,011$).

Інші ж фактори за прогностичними коефіцієнтами зайняли позиції другорядних: синехії/ фімоз – в 1,9 рази ($RR=1,948 \pm 0,137$ [1,490;2,548], $p = 0,031$); закрепи, синдром подразненого кишківника – в 1,7 рази ($RR = 1,669 \pm 0,159$ [1,222;2,281], $p = 0,008$); антибактеріальна терапія за останні 3 місяці, також як і кристалурія, сольові утворення – в 1,6 рази ($RR = 1,638 \pm 0,120$ [1,295;2,071], $p = 0,027$ та $RR = 1,558 \pm 0,115$ [1,244;1,951], $p = 0,036$ відповідно); відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. – в 1,3 рази ($RR = 1,344 \pm 0,133$ [1,037;1,744], $p = 0,0467$); нейрогенний сечовий міхур, енурез – в 1,2 рази ($RR = 1,186 \pm 0,125$ [0,928;1,515], $p = 0,084$) підвищували шанс ІСС порівняно із дітьми, що не мали цих чинників.

Отримані нами результати не ідуть всупереч сучасним літературним даним стосовно чільної ролі уроджених аномалій розвитку сечової системи, як то уретерогідронефроз, міхурово – сечовідний рефлюкс та ін., в формуванні рекурентного перебігу ІСС [53, 55, 57], так само, як і належність до жіночої статі [16, 17]. Однак, нами вперше була розроблена й прогностично оцінена множинна логістична модель регресії із участю інших, менш вагомих за однофакторним впливом, факторів ризику.

Багатофакторна модель чітко показала коефіцієнт вкладу кожного окремого чиннику в комплексний прогноз реалізації ІСС у конкретного пацієнта. Вона дозволила статистично оцінити другорядні фактори, які раніше не вивчалась в подібних дослідженнях, як-от: антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці (X_{13}), закреп або синдром подразненого кишківника (X_{11}), відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. (X_{10}) й дійти висновку про їх вклад у сукупний

результат шансу повторної ІСС. Нами також було підтверджено роль й виведено математичні коефіцієнти ризику факторів, які на сьогодні не мають однозначної позиції стосовно їх впливу на розвиток ІСС та її рекурентний характер. А саме: наявність синехії, фімозу (X_9), кристалурії, сольових утворень (X_{12}), резистентних урологічних штамів (X_{14}), нейрогенного сечового міхура, енурезу (X_8).

Отже нами було показано, що такі фактори, як часті ГРВІ, недиференційована дисплазія сполучної тканини, кістозні утворення нирок не формували ризик повторного епізоду ІСС. Домінуючі позиції в сприянні ІСС займали: жіноча стать, уретерогідронефроз, міхурово – сечовідний рефлюкс, вік < 1 року, наявність резистентних штамів уропатогенів. Інші чинники мали свою впливовість на розвиток ІСС лише при їх сукупній дії та підвищували імовірність ІСС в 1,2 – 1,9 разів, ($p < 0,05$).

Виявлені нами залежності спільного впливу досліджених факторів на ризик формування рекурентного характеру ІСС свідчать про необхідність їх активного виявлення лікарем – педіатром, дитячим нефрологом і інформування батьків. В диспансеризації цього контингенту пацієнтів може бути необхідною участь таких спеціалістів, як уролог, гінеколог, гастроентеролог, імунолог, ендокринолог. Своєчасне виявлення та корекція заявлених факторів ризику дозволить зменшити кількість повторних епізодів ІСС у більшості дітей та в цілому сприятливо впливати на прогноз захворювання і самопочуття пацієнта.

Таким чином:

- стать та вік дитини мали прогностичне значення для реалізації ІСС та впливали на характер перебігу захворювання. Так дівчата мали в сотні разів вірогідно вищий відносний ризик реалізації ІСС ($p < 0,05$), в той час, як хлопці мали в 1,5 рази вищий відносний ризик рекурентного перебігу ($p < 0,05$);

- відносний ризик ІСС у хлопців <1 року в 2,3 рази був вірогідно вищим за дівчат ($p < 0,05$); у підлітків же відносний ризик ІСС був майже однаковим ($p < 0,05$), як у хлопців, так і у дівчат;
- відносний ризик хронічного пієлонефриту у хлопців був вірогідно вищим в 2,4 рази ($p < 0,05$); у дівчат же в 2,2 рази вищим виявився відносний ризик хронічного циститу та в 1,7 рази - відносний ризик гострого пієлонефриту ($p < 0,05$);
- однофакторний та багатофакторний аналізи дозволили розробити логістичну модель персонального прогнозу рекурентного перебігу ІСС у дитини із високою статистичною точністю ($\chi^2 = 161,9$, $p < 0,001$);
- часті ГРВІ, недиференційована дисплазія сполучної тканини, кістозні утворення нирок вірогідно не впливали на ризик ІСС ($p > 0,05$);
- жіноча стать підвищувала шанс ІСС у дитини майже в 12 разів, уретерогідронефроз в 11 разів, міхурово – сечовідний рефлюкс в 8 разів, вік <1 року – в 4 рази, наявність резистентних урологічних штамів – в 2,3 рази і були віднесені до головних факторів ризику рекурентної ІСС, що було підтверджено достатнім рівнем статистичної значущості ($p < 0,05$);
- другорядні фактори вірогідно підвищували ризик реінфекції наступним чином: фімоз, синехії - в 1,9 рази; закреп, або 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;
- подальше вивчення прогностичного значення інших чинників ІСС, розробка подібних багатофакторних моделей регресії дозволить не лише прогнозувати характер перебігу ІСС у конкретного пацієнта, а й взяти під контроль різнобічні ризики реалізації ІСС та скоротити кількість хворих із рекурентним перебігом захворювання.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. 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.
2. Буднік Т.В., Квашніна Л.В. Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи у дітей. Запорізький медичний журнал. 2020;Том 22,4(121):479-484.
3. Буднік Т.В. Прогностичне значення статі та віку дитини в реалізації інфекції сечової системи та формуванні характеру перебігу. Нирки. 2020;1(9):40-5.
4. Буднік Т.В., Багдасарова І.В., Малахова А.В. Захворювання органів сечової системи у дітей та синдром дисплазії сполучної тканини. Новості медицини и фармації. 2009;6:34-7.
5. Буднік Т.В., Ерохіна О.І., Малахова А.В., Обменная нефропатия у детей раннего и дошкольного возраста: актуальность диагностики и прогноза. Материали V Всероссийской конференции с международным участием. Современные проблемы состояния здоровья детей и подростков. 2011 дек. 20 -21; Курск. Курск: КГМУ; 2011, с. 62-4.
6. Буднік Т.В., Малахова А.В., Захворювання органів сечової системи у дітей асоційовані з синдромом дисплазії сполучної тканини. В: Лук'янова О.М., Антипкін Ю.Г., Майданник Ю.Г., редактори. Матеріали VI конгресу педіатрів України. Актуальні проблеми педіатрії; 2009 жовт. 14 – 16; Київ. Київ: ДУ «ІПАГ»;2009, с. 138.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ПОРТРЕТА ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА М. КИЄВА ЗА ОСТАННЄ ДЕСЯТИРІЧЧЯ (2009 – 2019 рр.)

4.1 Розповсюдженість антибактеріальної резистентності урологічних штамів у дітей із інфекцією сечової системи: її динаміка, прогноз та вплив на перебіг захворювання

Було вивчено розповсюдженість АБР у госпіталізованих дітей та підлітків із ІСС, проведена оцінка темпів селекції стійких штамів *E. Coli* за останні 10 років, а також вплив АБР на перебіг захворювання.

До дослідження увійшли діти з різними нозологічними формами ІСС в активну фазу захворювання. Пацієнтами переважно були дівчатка - 94% (2588/2754), на долю хлопців прийшлося 6% (166/2754). Етіологічну структуру ІСС генеральної сукупності представлено на рис. 4.1.1.

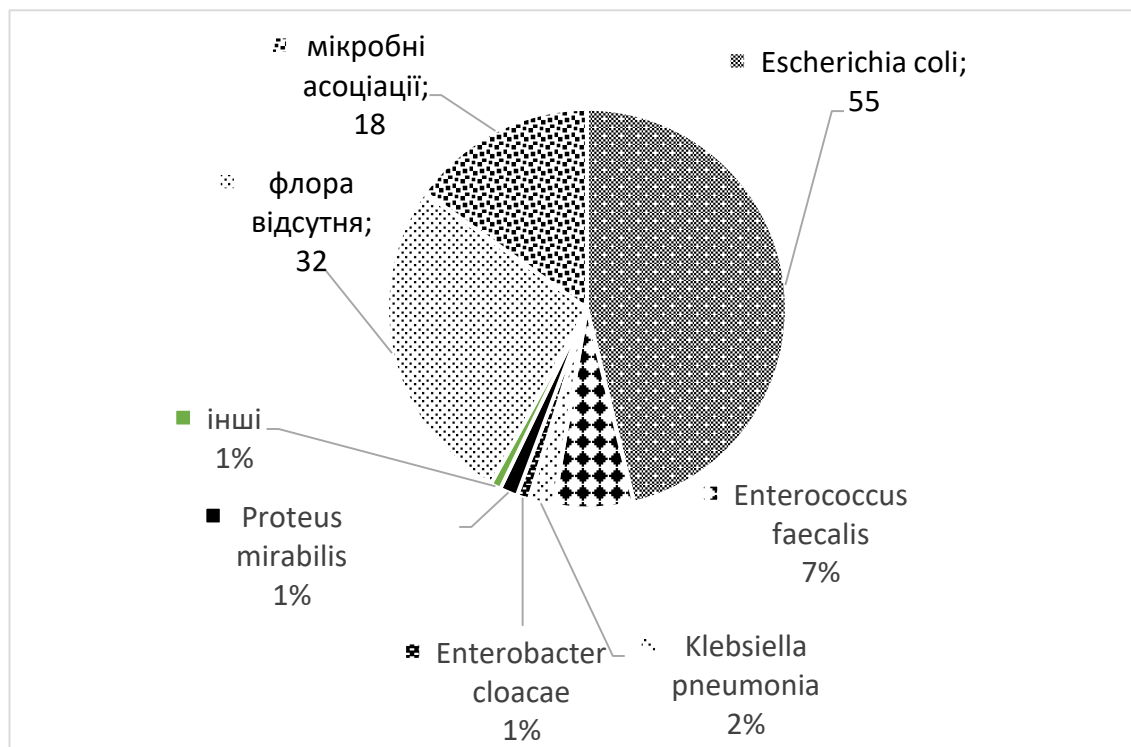


Рис. 4.1.1. Етіологія ІСС у дітей за останні 10 років (2009 – 2019 рр.)

Як видно, *Escherichia coli* була виділена у $55,0\% \pm 1,69$ (1514/2754) хворих, *Enterococcus faecalis* – у $7,7\% \pm 6,47$ (212/2754), *Klebsiella pneumoniae* - $2,4\% \pm 11,83$ (67/2754), *Enterobacter cloacae* - $1,2\% \pm 16,96$ (33/2754), *Proteus mirabilis* - $1,7\% \pm 14,33$ (46/2754), інші - $1,0\% \pm 18,43$ (28/2754). У $31\% \pm 2,79$ (854/2754) дітей бактеріальну флору не було типовано, а у $18\% \pm 3,99$ (496/2754) мала місце асоціація мікробних збудників.

Ідентифікація збудників на цьому етапі дослідження відбувалася в бактеріологічному відділі лабораторії дитячої міської лікарні № 1, м. Києва із застосуванням загальноприйнятих методів посіву сечі на живильні середовища. Оцінка чутливості культури до антибіотиків та протимікробних засобів проводилася шляхом серійного розведення у бульйоні Мюлера – Хінтона (BBL, США) [217]. Чутливість до антибіотиків визначалась диско – дифузійним методом. Для контролю якості було використано культури *E.coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Kl. pneumoniae* ATCC 13883, *Acinetobacter anitratus* ATCC 43498, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Proteus mirabilis* ATCC 29245.

Резистентні штами у загальній кількості патогенів було виявлено в $57,6\% \pm 1,6$ (1586/2754), тобто кожна 2 дитина мала АБР (див. табл. 4.1.1.). При чому до амоксициліну АБР була у $53,4\% \pm 1,75$ (1470/2754), цефуроксиму - $34,2\% \pm 2,59$ (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 склала $27,4\% \pm 3,04$ (755/2754), тобто до 2-х і більше антибактеріальних препаратів одночасно мала місце АБР у кожної 3 - 4 дитини (див. табл. 4.1.1.).

Розподіл пацієнтів із резистентними та полірезистентними штамми за віком та статтю наведено в таблиці 4.1.1. Як бачимо, резистентні штами уропатогенів були поширені майже однаково в популяціях дівчат - $58\% \pm 1,65$ (1491/2588) та хлопців - $57\% \pm 6,6$ (95/166), $p=0,93$. Так само, як і полірезистентність, перевага якої серед хлопців було статистично не значущою: $32\% \pm 11,14$ (53/166) – у хлопців vs $27\% \pm 3,16$ (702/2588) – у дівчат, $p=0,078$.

**Розподіл хворих на ІСС із виявленими стійкими штамами уропатогенів
за віком та статтю**

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

Примітка. р – розбіжність між показниками у групах порівняння за статтю, оцінені критерієм χ^2 із поправкою Сйтса; *р – статистична розбіжність за резистентністю, # - статистична розбіжність за полірезистентністю.

Однак, якщо аналізувати показники за віковими категоріями, то очевидними стали наступні тенденції розповсюдженості АБР: резистентні штами уропатогенів максимально часто реєструвались у дітей вікових категорій 1- 3 р. та 4 – 6 р., як серед хлопців (26 % ± 16,91 (25/95) та 28 % ± 16,04 (27/95) відповідно до вікової категорії), так і серед дівчат (28 % ± 4,07 (417/1491) і 32 %

$\pm 3,7$ (477/1491)). У віці до 1 року серед дівчат вірогідно рідше було реєстровано резистентність - $5 \% \pm 11,03$ (75/1491), ніж у хлопців - $9 \% \pm 33,33$ (8/95), $p = 0,039$; також, як і полірезистентність: $2 \% \pm 25,95$ (14/702) – у дівчат vs $5 \% \pm 55,48$ (3/53), $p = 0,034$ – у хлопців.

Також статистично значущою була розбіжність у реєстрації полірезистентності у віковій категорії 7 – 12 років на користь хлопців: $33 \% \pm 19,78$ (17/53) vs у дівчат - $22 \% \pm 6,98$ (154/702), $p = 0,021$), а у віковій категорії 1-3 роки на користь дівчат ($25 \% \pm 6,42$ (175/702) vs $16 \% \pm 32,2$ (38/53), $p = 0,04$).

Динаміку змін у видовому складі збудників ІСС кожні 5 років можна оцінити за аналізом даних діаграми, зображеної на рис. 4.1.2. Як бачимо, за останні 10 років в 1,33 рази зросла питома вага кишкової палички ($50\% \pm 5,36$ (168/337) в 2009 р. та $66,5\% \pm 3,58$ (252/379) в 2019 р., $p < 0,05$) та в 3,34 рази зменшилась частка клінічних випадків із відсутністю бактеріальної флори в активну фазу захворювання ($40,5 \% \pm 6,5$ (136/337) у 2009 р. та $12,1 \% \pm 13,56$ (46/379) у 2019 р., $p < 0,05$).

Майже вдвічі виросла частка збудника *Enterococcus faecalis* в сечі дітей, хворих на ІСС, за останні 5 років ($11,8 \% \pm 13,91$ (44/379) у 2019 р. vs $6,0 \% \pm 21,27$ (20/328), $p < 0,05$ у 2014 р.), що можливо пов'язано із втратою чутливості збудника до антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду в дитячій популяції [164]. Відмічене вірогідне зменшення питомої ваги збудника *Klebsiella pneumoniae* за останнє п'ятиріччя – в 3,8 рази ($3 \% \pm 30,56$ (10/328) в 2014 р. та $0,8 \% \pm 56,43$ (3/379) в 2019 р., $p < 0,05$). Водночас було реєстровано розширення спектру та частки інших збудників (*Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* та ін.) – в 4,8 рази за останні 5 років. Частота бактеріальної культури у вигляді міксту збудників за десятирічний період була майже однаковою – на рівні 3 – 4 %.

Отже, провідним етіологічним збудником ІСС у дітей за період спостереження 2009 – 2019 рр. залишилась кишкова паличка із тенденцією зросту її питомої ваги за останні десять років в 1,33 рази та майже однаково збереженою часткою у структурі уропатогенів за останні п'ять років (64% у 2014 р. та $66,5 \%$ у 2019 р.), як відображено в таблиці 4.1.2.

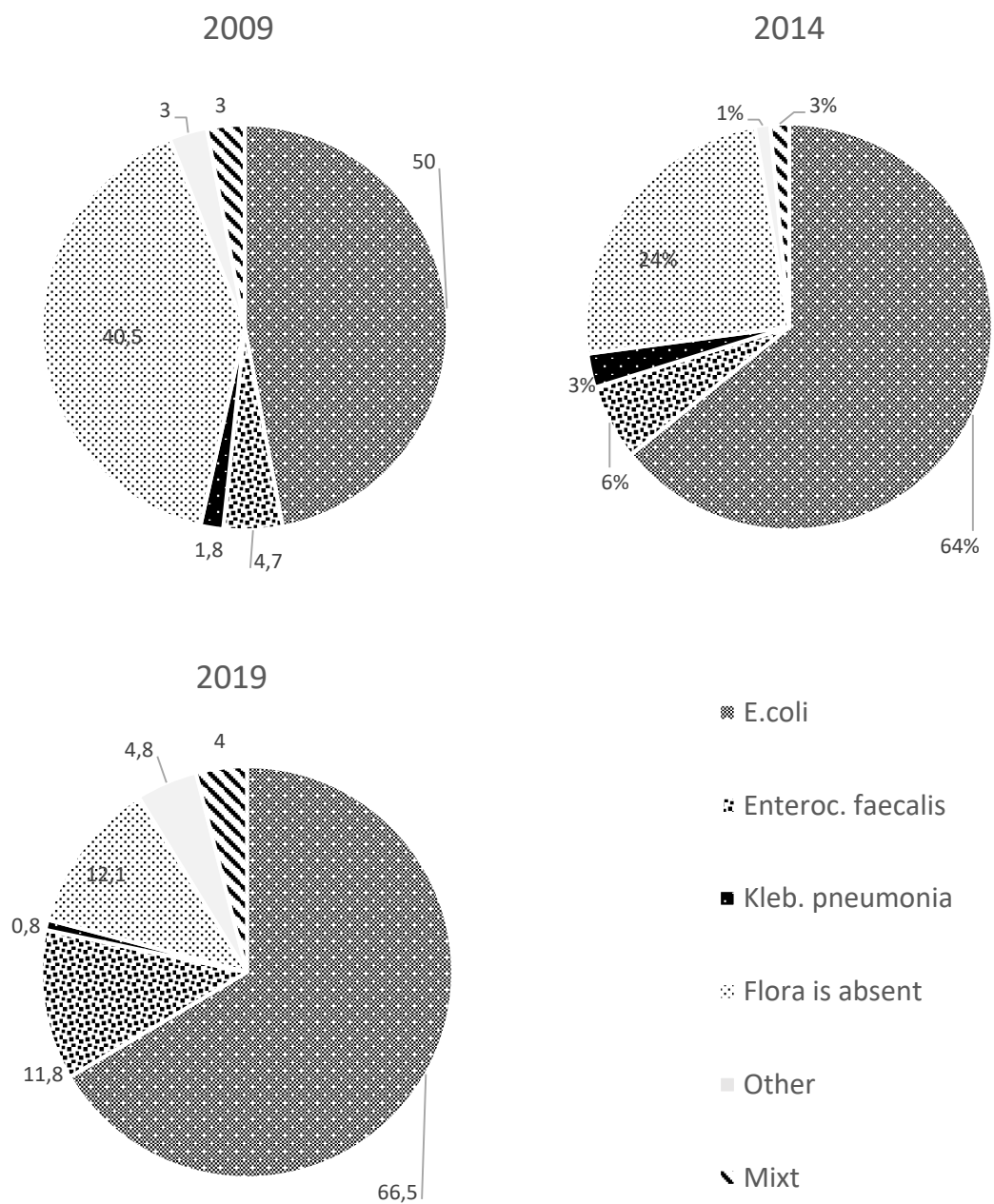


Рис. 4.1.2. Етіологічний спектр збудників ІСС у дітей в групах порівняння за останні 10 років, %

Отже моніторинг локальної чутливості та резистентності саме *E. Coli* відіграє важливу роль для емпіричного вибору антибактеріального препарату.

Питома вага E.coli у хворих на ІСС за період 2009 - 2019 рр.

Уропатоген	Групи порівняння за періодом			р
	2009 % ± 95% ДІ, (абс.)	2014 % ± 95% ДІ, (абс.)	2019 % ± 95% ДІ, (абс.)	
E. Coli	168/337 50 ± 5,36	210/328 64 ± 4,06	252/379 66,5 ± 3,58	p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05

Примітки. ДІ – 95 % довірчий інтервал, р – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона із поправкою Єйтса, p₁ - порівняно з 1-ою групою, p₂ - порівняно з 2-ою групою.

Оцінка розповсюдженості резистентних штамів кишкової палички із визначенням частки монорезистентних та полірезистентних штамів та динамікою змін кожні 5 років показана в таблиці 4.1.3.

**Поширеність та структура резистентності E. coli у хворих на ІСС
по рокам: 2009, 2014, 2019**

Штами E. coli	Період, роки		
	2009 % ± 95% ДІ, (абс.)	2014 % ± 95% ДІ, (абс.)	2019 % ± 95% ДІ, (абс.)
Резистентні	51,2±7,41 (86/168)	59±5,65# (124/210)	70±4,06* (176/252)
Монорезистентні	25±13,13 (42/168)	32,4±9,8* (68/210)	42±7,26* (106/252)
Полірезистентні	26,2±12,73 (44/168)	26,6±11,24# (56/210)	28±9,97# (70/252)

Примітки. р – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона, порівняно з 1-ою групою, * - p < 0,05, # - p > 0,05.

За даними таблиці 4.1.3. видно, що загальний рівень резистентних штамів E.Coli при 95% ДІ у 2009 р. складав - 51,2 % ± 7,41 (86/168), у 2014 р. – 59 % ± 5,65 (124/210) та в 2019 р. – 70 % ± 4,06 (176/252). Тобто рівень резистентності

E. Coli серед дітей із ІСС мав тенденцію до зросту: за останні 5 років – на 11 %, а у порівнянні за 10 років - на 19 %.

Частка полірезистентних штамів кишкової палички також мала тенденцію до зросту так, у 2009 р. кількість дітей із полірезистентними штамми становила $26,2 \% \pm 12,73$ (44/168) із невірогідною розбіжністю у порівнянні з показником 2014 р. - $26,6 \% \pm 11,24$ (56/210), $p > 0,05$ та показником 2019 р. – $28 \% \pm 9,97$ (70/252), $p > 0,05$. При чому кількість монорезистентних штамів E. Coli у 2019 р. зросла в 1,3 рази порівняно з 2014 р. ($42 \% \pm 7,26$ (106/252) випадків у 2019 р. vs з $32,4 \% \pm 9,8$ (68/210) у 2014 р., $p < 0,05$), а за десятирічний період зросла в 1,7 рази ($25 \% \pm 13,13$ (42/168), $p < 0,05$ у 2009 р.). Такі тенденції свідчать про формування і зріст АБР кишкової палички саме за рахунок монорезистентних станів.

Результати вивчення динаміки резистентних штамів кишкової палички за лінією тренду в означений період показано на рис. 4.1.3.

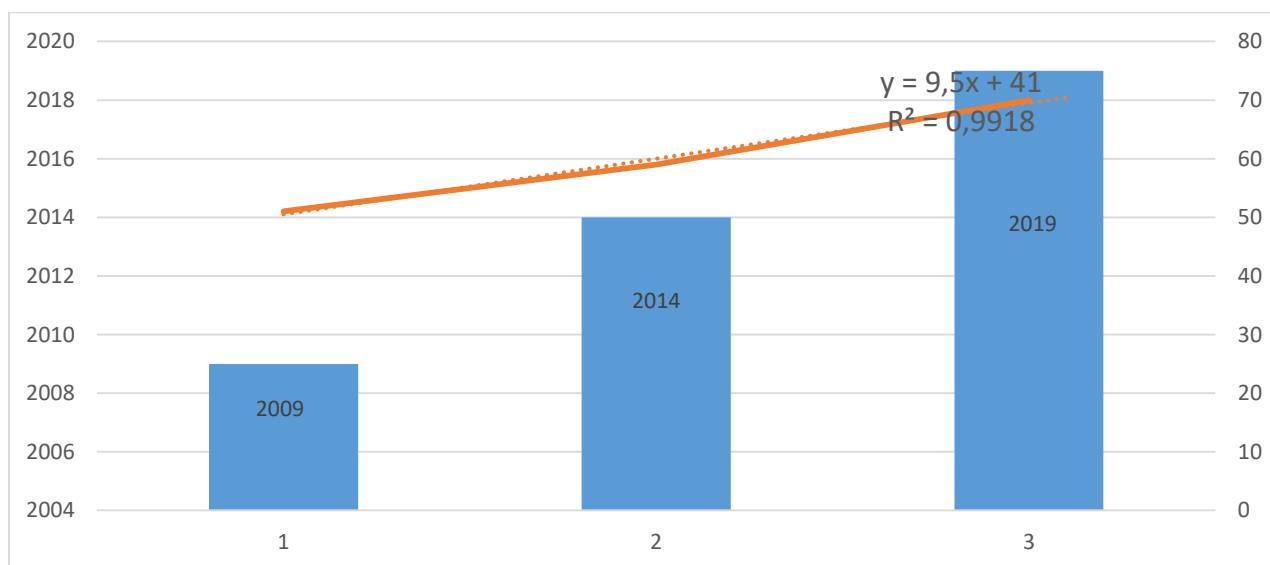


Рис. 4.1.3. Динаміка резистентності E. coli у дітей із ІСС за останні 10 років

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

Математичне рівняння лінії тренду дозволило нам визначити прогноз відносно АБР на найближчі 5 – 15 років. Так прогноз поширеності резистентних

штамів за формулою лінії тренду говорить, що через 15 років, кількість хворих на ІСС із АБР буде наближатись до 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при високій статистичній точності прогнозу, бо $R^2 = 0,9918$. Через 10 років показник АБР буде відповідати 88,5% поширеності серед дітей із ІСС, а через 5 років – 79%.

Ми також зробили статистичну оцінку темпів АБР за аналізом відносного ризику RR (табл. 4.1.4.). Розробили математичне рівняння лінії тренду темпів відносного ризику АБР, яке дозволило нам визначити прогноз цього показника на найближчі 5 – 10 років. Рівняння мало вигляд $y = 0,7405x - 0,0443$, де x – номер періоду; R^2 – достовірність апроксимації. При чому під номером 1 розуміється 2009 рік і далі з інтервалом в кожні 5 років: 2 період – 2014 р., 3 – 2019 р. і т.д.

Таблиця 4.1.4.

Оцінка відносного ризику (RR) формування антибактеріальної резистентності у дітей із ІСС в 2009 – 2019 рр. та його математичний прогноз на найближчі десять років

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

Примітки. RR – відносний ризик, p – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона, порівняно з 1 –им періодом (2009 р.)

Як видно з наведеної таблиці 4.1.4., відносний ризик антибіотикорезистентності *E. Coli* у 2009 р. складав $RR = 0,727 \pm 0,209$ [0,483;1,095], в 2014 р. - $RR = 1,375 \pm 0,209$ [0,913;2,063], p>0,05 та в 2019 р. - $RR = 2,208 \pm 0,207$ [1,473;3,310], p<0,05. За математичним прогнозом відносний ризик резистентності *E. Coli* у 2024 році становитиме $RR = 0,7405 \cdot 4 - 0,0443 = 2,918$, а в 2029 р. – $RR = 3,658$ при високому рівні статистичної значущості ($R^2 = 0,9948$).

Отже нами встановлено прогресуюче зростання відносного ризику АБР. Який у 2019 р. 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 в 3 рази - порівняно з 2009 р. ($RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$ [0,483;1,095]). У найближчі 5 -10 років ризик росту АБР зростає 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 $R^2 = 0,9948$).

За нашими даними рекурентний перебіг ІСС серед загального контингенту досліджуваних за період 2009 – 2019 рр. становив $32,8\% \pm 2,67$ (903/2754). Динаміку рекурентного перебігу ІСС у дітей з інтервалом кожні 5 років та розрахунки його ймовірності (OR) і відносного ризику (RR) відображено в таблиці 4.1.5.

Таблиця 4.1.5.

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

Показники	2009	2014	2019	p
% \pm ДІ (абс.)	29,8 \pm 11,65 (50/168)	32,4 \pm 9,8 (68/210)	42,0 \pm 7,26 (106/252)	*p>0,05 #p<0,05 ** p<0,001
OR \pm S, ДІ	0,919 \pm 0,213 [0,605;1,396]	1,088 \pm 0,213 [0,717;1,652]	1,299 \pm 0,181 [0,911;1,853]	*p>0,05 #p>0,05 ** p<0,05
RR \pm S, ДІ	0,885 \pm 0,224 [0,570;1,373]	1,130 \pm 0,224 [0,728;1,753]	1,496 \pm 0,195 [1,021;2,191]	*p>0,05 #p<0,05 ** p<0,001

Примітки. p – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона; *p – порівняно 2014 р. із 2009 р.; , #p - порівняно 2019 р. із 2014 р.; ** p - порівняно 2019 р. із 2009 р.

Як видно з таблиці 4.1.5., ймовірність (OR) реінфекції мала тенденцію зросту кожні 5 років в 1,2 рази, але розбіжність в показниках не виявила статистичної значущості в такому інтервалі ($OR_{2009} = 0,919 \pm 0,213$ [0,605;1,396] vs $OR_{2014} = 1,088 \pm 0,213$ [0,717;1,652], $p > 0,05$ та $OR_{2014} = 1,088 \pm 0,213$ [0,717;1,652]

vs $OR_{2019} = 1,299 \pm 0,181$ [0,911;1,853], $p > 0,05$). В той час, як у порівнянні за десятирічний відрізок часу частка пацієнтів із реінфекцією збільшилась в 1,4 рази й статистична різниця у показниках була вірогідною.

Водночас відносний ризик реінфекції (RR) у пацієнтів 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть за останній п'ятирічний інтервал часу: 2014 р. ($RR_{2014} = 1,130 \pm 0,224$ [0,728; 1,753] vs $RR_{2019} = 1,496 \pm 0,195$ [1,021; 2,191], $p < 0,05$), де мав приросту в 1,32 рази, а у порівнянні за 10 років відносний ризик реінфекції зріс в 1,7 рази, $p < 0,001$.

Виявлено прямо пропорційну кореляцію високої сили (за критерієм Пірсона, $r=0,975$, $p < 0,05$) між показниками резистентності *E. Coli* та показниками реінфекції сечової системи у дітей за означений період (2009 – 2019 рр.).

Отже провідним уропатогеном в усіх групах спостереження (2009, 2014, 2019 рр.) було визнано кишкову паличку: в 1 групі її доля склала 47% (158/337), в 2 групі - 64 % (210/328) та в 3 групі – 66,5 % (252/379). Показано розповсюдженість антибактеріальної стійкості штамів *E. Coli* й високу динаміку її зросту: на 11% > порівняно із 2014 р. та на 18,8 % > порівняно із 2009 р. Таким чином, на 2019 р. кожна 2 дитина, хвора на ІСС, мала резистентність (57,6 % \pm 1,6 (1586/2754)) та кожна 3 - 4 - полірезистентність (27,4% \pm 3,04 (755/2754)).

Частка полірезистентних штамів також мала тенденцію до зросту: у 2009 р. становила 26,2 % \pm 12,73 (44/168), в 2014 р. - 26,6 % \pm 11,24 (56/210), $p > 0,05$ та в 2019 р. – 28 % \pm 9,97 (70/252), $p > 0,05$. Було відмічене зростання відносного ризику АБР у 2019 р. в 1,6 рази порівняно з 2014 р. та в 3 рази порівняно з 2009 р.

Резистентні штами кишкової палички частіше було реєстровано у дітей вікових категорій 1- 3 р. та 4 – 6 р., як серед хлопців - 26 % (25/95) і 28 % (27/95), так і серед дівчат - 28 % (417/1491) і 32 % (477/1491), відповідно до вікових категорій.

Статистично значущі переваги полірезистентності виявлено у хлопців віком 7 – 12 років (33 % (17/53) vs у дівчат 22 % (154/702), $p = 0,021$). У дівчат же ситуації з полірезистентністю частіше виникали у віці 1- 3 роки (25 % (175/702) vs 16 % (8/53), $p = 0,04$).

Математичний прогноз поширеності резистентних штамів E.Coli через 15 років наближався до 100% ($y=9,5x6+41=98\%$) при $R^2 = 0,9918$. Через 10 років показник відповідав 88,5%, через 5 років – 79%. Було встановлено прогностичне зростання відносного ризику АБР в 2,9 – 3,7 рази у найближчі 5 – 10 років.

Отримані дані мають важливе практичне значення для лікарів загальної практики та профільних спеціалістів, оскільки вказують на високі темпи розповсюдженості резистентних штамів уропатогенів серед хворих на ІСС. Особливої важливості набуває розуміння прямої залежності АБР та формування рекурентного перебігу ІСС у дитини, як це було показано за результатами нашого дослідження.

4.2 Емпіричне призначення антибактеріального лікування інфекції сечової системи у дітей: аргументація вибору

Обґрунтоване емпіричне призначення антибіотика дитині із ІСС є дуже важливим і водночас складним питанням. Поширеність АБР серед штамів кишкової палички унеможлиблює ефективність емпіричної терапії без даних локальної чутливості та резистентності.

Порівняння структури антибактеріальної чутливості кишкової палички у вигляді зрізу кожні 5 років приведено в таблиці 4.2.1. Серед досліджуваних класів антибіотиків - представники β -лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефуроксим, цефтазидим, ципрофлоксацин) та нітрофуранових (фуразидин К).

Отже, як зазначено в таблиці 4.2.1. чутливість E. Coli до ампіциліну у 2009 р. склала – 20 % $\pm 15,06$ (34/168), у 2014 р. - 30,5 % $\pm 10,24$ (64/210), у 2019 - 3,5 % $\pm 32,14$ (9/252). Кількість помірно-резистентних (ПР) штамів до ампіциліну у 2009 р. склала 28,6% $\pm 11,99$ (48/168), у 2014 р. - 29,5% $\pm 10,47$ (62/210) та у 2019 р. - 90,5% $\pm 2,01$ (228/252).

**Структура антибактеріальної чутливості E. Coli у дітей із ІСС по рокам:
2009, 2014, 2019 рр.**

Антибактеріальний ряд	Штами E.coli	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)

<i>продовження 4.2.1.</i>				
1	2	3	4	5
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; ДІ – довірчий інтервал, р – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона, порівняно з 1-ою групою, * - $p < 0,05$, # - $p > 0,05$.

На наш погляд застосування антибіотиків у лікуванні ІСС (особливо ПН) із ПР до них збудника не може бути рекомендованим у якості терапії вибору, тим більше як монотерапія. Оскільки призводитиме до персистенції інфекції, сприятиме селекції резистентних штамів та повторним епізодам ІСС. Призначення антибіотиків із ПР може бути клінічно виправданим лише при полірезистентності збудника та у складі комбінованої антибактеріальної терапії.

Таким, чином загальна резистентність (Р + ПР) кишкової палички до ампіциліну в 2009 р. становила – 80% ± 3,82 (134/168), у 2014 р. – 69,5 % ± 4,49 (146/210), у 2019 р. – 96,5% ± 1,19 (243/252). Тобто вже, як мінімум, 10 останніх років ампіцилін не може бути препаратом вибору в лікуванні ІСС у дітей, а тим більше на сучасному етапі.

Чутливість до амоксициліну у 2009 р. становила 23,2 % ± 13,79 (39/168) та вже в 2014 р. - 4,3 % ± 32,04 (9/210) і у 2019 р. - 3,5 % ± 32,14 (9/252). В той час як у загальній резистентності до антибіотику зростала частка саме резистентних штамів, так резистентність у 2009 р. становила 44,7 % ± 8,34 (76/168), у 2014 р. – 59 % ± 5,65 (124/210) та у 2019 р. – 70 % ± 4,06 (176/252).

Чутливість до цефуроксиму у 2009 р. становила 63,7 % ± 5,73 (107/168), у 2014 р. - 56,2 % ± 5,99 (118/210), у 2019 р. - 53,6 % ± 5,76 (135/252). Як бачимо, втрата чутливості відбувалась за рахунок приросту насамперед кількості помірно-резистентних штамів: 2009 р. - 14,2 % ± 18,58 (24/168), 2014 р. - 34,8 % ± 9,29 (73/210), 2019 р. - 27,4 % ± 10,07 (69/252). Таким чином, загальна резистентність у 2009 р. становила – 36 % ± 10,04 (61/168), у 2014 р. – 44 % ± 7,68 (92/210), у 2019 р. – 46,4 % ± 6,64 (117/252).

Чутливість до цефтазидиму у 2009 р. становила 89,3 % ± 2,63 (150/168), у 2014 р. - 54,8 % ± 6,16 (115/210), у 2019 р. - 77,4 % ± 3,34 (195/252). В той час, як рівень загальної резистентності сягав у 2009 р. – 9 % ± 24,22 (15/168), у 2014 р. – 45 % ± 7,46 (95/210), у 2019 р. – 22,6 % ± 11,44 (57/252).

Чутливість до ципрофлоксацину у 2009 р. становила 88,1 % ± 2,79 (148/168), у 2014 р. - 78,6 % ± 3,54 (165/210) та у 2019 р. – 83 % ± 2,81(209/252). Загальний рівень резистентності у 2009 р. склав 12 % ± 20,63 (20/168), у 2014 р. – 21,4 % ± 12,98 (45/210), у 2019 р. – 17 % ± 13,64 (43/252).

Чутливість до фуразидину К у 2009 р. відповідала 84,5 % ± 3,24 (142/168), у 2014 р. - 66,7 % ± 4,79 (140/210), у 2019 р. - 85,7% ± 2,53 (216/252). Загальна резистентність у 2009 р. становила 15% ± 17,72 (26/168), у 2014 р. – 33 % ± 9,59 (70/210), у 2019 р. – 14 % ± 15,15 (36/252).

Динаміку змін чутливості кишкової палички до поширеного ряду антибіотиків за останні 10 років із визначенням статистичної значущості розбіжності показників відображено на рис 4.2.1.

Як видно з рис. 4.2.1., за останні 10 років динаміка чутливості *E. Coli* до представників β - лактамів мала чітко виражені тенденції до зниження. У ампіциліну к 2019 р. реєстровано зниження чутливості в 5,7 рази; у амоксициліну - в 6,6 рази; у цефуроксиму та у цефтазидиму – в 1,2 рази; у ципрофлоксацину – в 1,12 рази та у фуразидину К – без змін.

Динаміка росту загальної резистентності штамів кишкової палички за останнє десятиріччя була наступною: до ампіциліну – в 1,2 рази, амоксициліну - в 1,6 рази, цефуроксиму – в 1,3 рази, цефтазидиму – в 0,9 рази, ципрофлоксацину – в 1,4 рази, фуразидину К – на одному рівні. У випадку наявності результатів культурального дослідження слід призначати препарати лише зі збереженою до них чутливістю мікроорганізмів. При цьому перевагу слід віддавати антибіотикам неширокого спектру дії та із найменшим показником мінімальної інгібуючої концентрацією (МІК90) антибіотика [203].

Отже результати нашого дослідження показали, що ні ампіцилін, ні амоксицилін не можуть бути препаратами емпіричного вибору в лікуванні ІСС у дітей, що збігалось з дослідженнями інших авторів [171 - 173]. Але ми також зазначили, що цефуроксим не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки лише кожна друга дитина підтвердила чутливість до нього ($53,6 \pm 5,76$ (135/252)), в той час який рівень загальної стійкості (Р штами + ПР штами) склав $46,4 \pm 6,64$ (117/252).

До цефтазидиму та ципрофлоксацину на 2019 р. було показано відносно високий рівень чутливості ($77,4 \pm 3,34$ (195/252) та $83 \pm 2,81$ (209/252) відповідно), в той час, як резистентність до них досить швидко зростала - майже вдвічі за останні 5 років. Таким чином, загальна стійкість (Р + ПР) у 2019 р. для цефтазидиму склала $22,6 \pm 11,44$ (57/252), для ципрофлоксацину – $17,0 \pm 13,64$ (43/252).

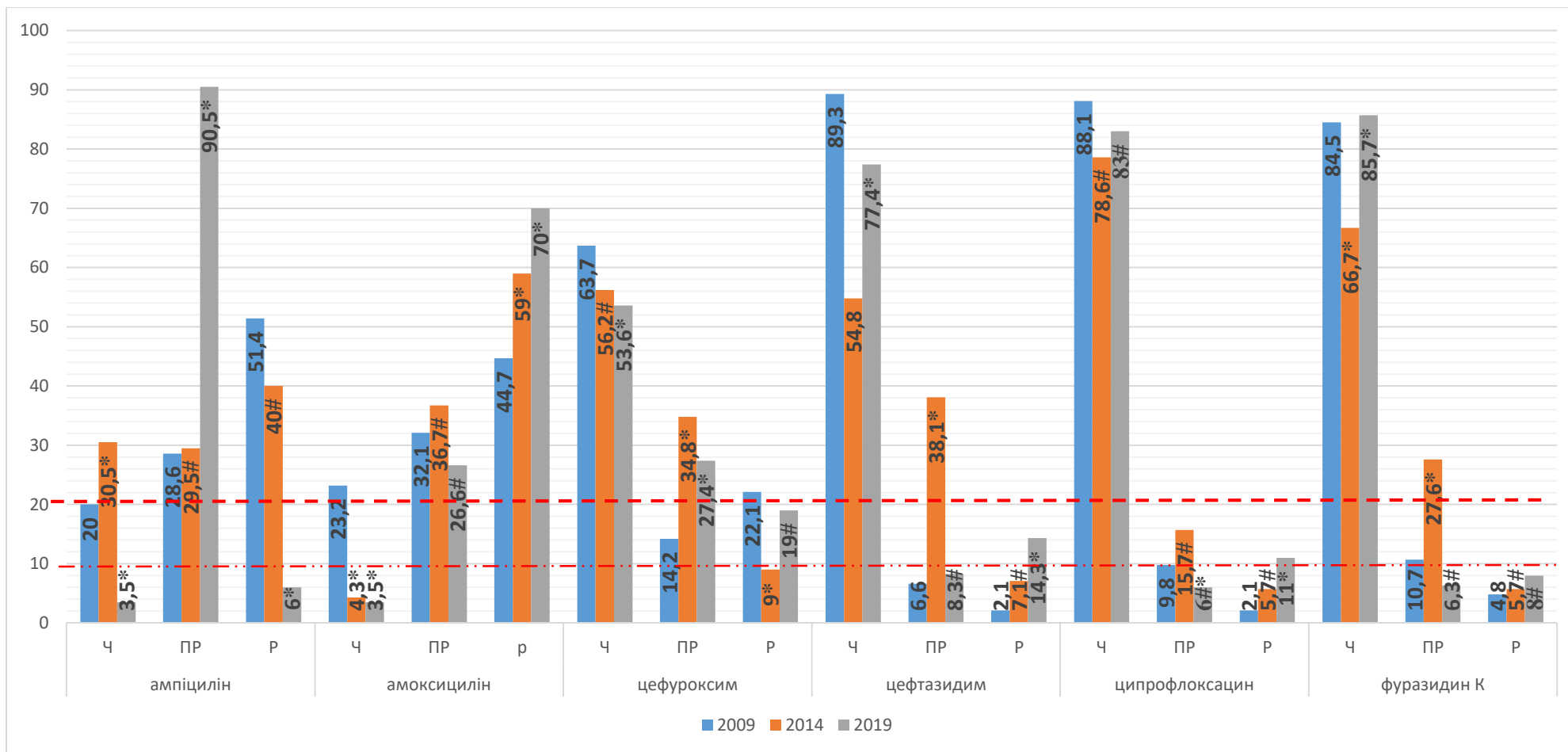


Рис. 4.2.1. Динаміка чутливості E.coli у хворих на ІСС за період 2009 - 2019 рр.

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

До представника нітрофуранових фуразидину К було визначено високий рівень чутливості $85,7 \pm 2,53$ (216/252). Із найменшим показником загальної стійкості штамів на 2019 р. - $14,3 \pm 15,15$ (36/252) та відносно повільними темпами формування загальної резистентності. Показник якої залишився майже одному рівні за останні 10 років.

Отримані результати мають важливе значення для розуміння механізмів управління педіатричною ІСС, як у первинній медичній допомозі так і для оптимальних клінічних рішень вузькими профільними спеціалістами. Лікарі повинні враховувати вплив будь-якого застосування антибіотиків на подальшу стійкість мікроорганізмів і уникати їх непотрібного використання. Рівно, як і дотримуватись локальних даних чутливості та національних рекомендацій у разі необхідності емпіричного призначення антибактеріального засобу.

Таким чином:

- рекурентний перебіг ІСС серед контингенту досліджуваних дітей за період 2009 – 2019 рр. становив 32,8%. Була засвідчена динаміка зросту кількості пацієнтів із рекурентною ІСС кожні 5 років: 2009 р. - 29,8 %, 2014 р. - 32,4 %, 2019 р. - 42,0 %. Відносний ризик реінфекції ІСС у пацієнтів мав статистично значущий зріст порівняно навіть за останні п'ять років ($RR_{2019} = 1,496$ vs $RR_{2014} = 1,130$);
- антибактеріальна стійкість уропатогенів виявилась поширеним явищем серед дітей із ІСС: кожна 2 дитина (57,6%) мала резистентність та кожна 3 - 4 дитина (27,4%) – полірезистентність;
- пряму пропорційну залежність високої сили між показниками резистентності E.Coli та реінфекції підтверджено за кореляційним аналізом Пірсона, ($r = 0,975$);
- резистентні штами патогенів однаково часто було реєстровано у дітей вікових категорій 1- 3 р. та 4 – 6 р., як серед хлопців (26 % і 27 % відповідно віку), так і серед дівчат (28 % та 32 %). У віці до

1 року серед хлопців частіше, ніж у дівчат реєстровано резистентні (9%) vs (5%) та полірезистентні (5%) vs (2%) штами збудників. Статистично значущими також були переваги полірезистентності у хлопців віком 7 – 12 років (33%) vs дівчатам (22%), в той час як дівчата частіше мали полірезистентність у віці 1 - 3 роки (25 %) vs хлопцям (16 %);

- резистентність штамів E. Coli зросла на 11 % за останні 5 років та на 19 % за 10 років, так що на 2019 р. складала 70 %. Частка полірезистентних штамів E.Coli також зростала, і в 2019 р. - становила 40 %. Відносний ризик АБР у 2019 р. підвищився в 1,6 рази порівняно з 2014 р. та в 3 рази - порівняно з 2009 р. Математичний прогноз поширеності резистентних штамів E.Coli через 15 років наближався до 100%;
- дуже низький рівень чутливості кишкової палички показано до ампіциліну та амоксициліну, тому вони не можуть бути препаратами емпіричного вибору в лікуванні ІСС. Цефуроксим також не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки лише кожна друга дитина підтвердила чутливість до нього. До цефтазидиму та ципрофлоксацину показано відносно високий рівень чутливості, тож вони можуть бути препаратами першого вибору (ципрофлоксацин у дітей – за життєвими показами). До фуразидину К показано високий рівень чутливості й повільні темпи формування АБР, тобто препарат може бути вибором в лікуванні неускладненої ІСС;
- прогноз відносного ризику АБР в найближчі 5 – 10 років визначено, як зростання в 2,9 – 3,7 рази при збереженні існуючої діагностично – терапевтичної тактики відносно ІСС.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Буднік Т.В., Мордовець Є.М. Результати вивчення мікробіологічного портрета інфекції сечової системи в дітей м. Києва та Київської області. *Почки*. 2016;2(16):22-26.
2. 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.
3. 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):32-37.
4. 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):70–75.
5. Будник Т.В., Мордовець Є.М., Результати изучения мікробіологічного портрета інфекції мочевої системи у дітей города Києва и Киевской области. *Матеріали IV конгресу асоціації нефрологів нових незалежних держав*. 2016 вер. 29 – 30; Мінськ; 2016, с. 16.
6. Budnik T., Mordovets E., Andrunevych R., Derkach A., Petrenko E., Evolution of urobiome in children with recurrent UTI as an example of a decade-long pattern. *Nephro Update Europe*. 2019 Sept. 21 – 22; Prague, Czech Republic; 2019, P. 18.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СТАНДАРТИЗОВАНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ У ДІТЕЙ ІЗ НЕУСКЛАДНЕНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

5.1. Спосіб стратифікації пацієнта із підозрою на інфекцію сечової системи для терапії без антибактеріального режиму

На сучасному етапі існує ризик гіпердіагностики ІСС у дитини із урологічними ознаками на амбулаторному прийомі і як наслідки цього - загроза хибного діагнозу, зловживання антибактеріальною терапією (АБТ), розвиток резистентності. Нами проведено оцінку ефективності способу стратифікації дитини із підозрою на ІСС для терапії без застосування антибіотику.

На даному етапі дослідження прийняли участь 50 дітей із урологічною симптоматикою, що звернулись до лікаря – нефролога. Дівчата із контингенту досліджуваних склали 98 % (49/50), хлопці - 2 % (1/50). Слід зазначити, що всі мали скарги урологічного характеру без підвищення t тіла. Але виключити ІСС за результатами першого огляду було досить складно. Результати оцінки клініко – лабораторного стану пацієнтів із підозрою на ІСС в 1–й день звернення наведено в таблиці 5.1.1.

Як видно з таблиці 5.1.1., домінуючим клінічним проявом була дизурія – у 76% \pm 7,87 (38/50), серед якої частіше реєстровано полакіурію (прискорення сечопуску) – у 34% \pm 19,51 (17/50) та ургентність – у 32% \pm 20,41 (16/50). Больовий синдром був присутнім майже у кожній 5-ої дитини – 22% \pm 26,36 (11/50). При цьому у 40 % \pm 17,15 (20/50) пацієнтів мала місце комбінаторність клінічних проявів. Кожна 5 дитина (22 % \pm 26,36 (11/50)) звернулась до лікаря з причини патологічних змін у аналізі сечі (лейкоцитурія та/ або бактеріурія), але без скарг на самопочуття.

Вже з першого дня спостереження у більшості пацієнтів серед лабораторних проявів захворювання на першому місці була лейкоцитурія – $88 \% \pm 5,17$ (44/50), досить частою була бактеріурія – у $68 \% \pm 9,6$ (34/50), кристалурія - у кожного 5-го пацієнта – $22\% \pm 26,36$ (11/50).

Таблиця 5.1.1.

Клініко – лабораторна характеристика пацієнтів із підозрою на ІСС

Параметри	n, абс.	% \pm 95 % ДІ
Клінічні симптоми		
Прискорений сечопуск	17/50	34 \pm 19,51
Утруднений сечопуск	5/50	10 \pm 42
Больовий сечопуск	3/50	6 \pm 55,41
Ургентність позиву на сечопуск	16/50	32 \pm 20,41
Біль в ділянці сечового міхура	6/50	12 \pm 37,91
Біль в попереку	2/50	4 \pm 55,41
Полісимптомність	20/50	40 \pm 17,15
Відсутність клінічної симптоматики	11/50	22 \pm 26,36
Лабораторні прояви захворювання		
Лейкоцитурія	44/50	88 \pm 5,17
Бактеріурія	34/50	68 \pm 9,6
Кристали солей	11/50	22 \pm 26,36
Комбінація симптомів	23/50	46 \pm 15,17
Нормальний аналіз сечі	7/50	14 \pm 34,7
Зміни за УЗ - даними		
Сольові утворення	14/50	28 \pm 22,45
Пієлоектазія	5/50	10 \pm 42
Подвоєння мискової системи нирки	4/50	8 \pm 47,48
Варіант норми	27/50	54 \pm 12,92

При цьому кожна 7 дитина мала нормальний аналіз сечі на тлі урологічного розладу - $14 \% \pm 34,7$ (7/50) та кожна 2-га дитина ($54\% \pm 12,92$ (27/50) – нормальні дані за результатами УЗД зображення. УЗ сканування у $28 \% \pm 22,45$ (14/50) виявило сольові утворення та у $18 \% \pm 25,16$ (9/50) – малі аномалії розвитку органів сечової системи.

Прийняття рішення відносно призначення АБТ пацієнтові в 1-й день спостереження було суто індивідуальним і базувалось на результатах діпстік – тесту (рис. 5.1.1.).

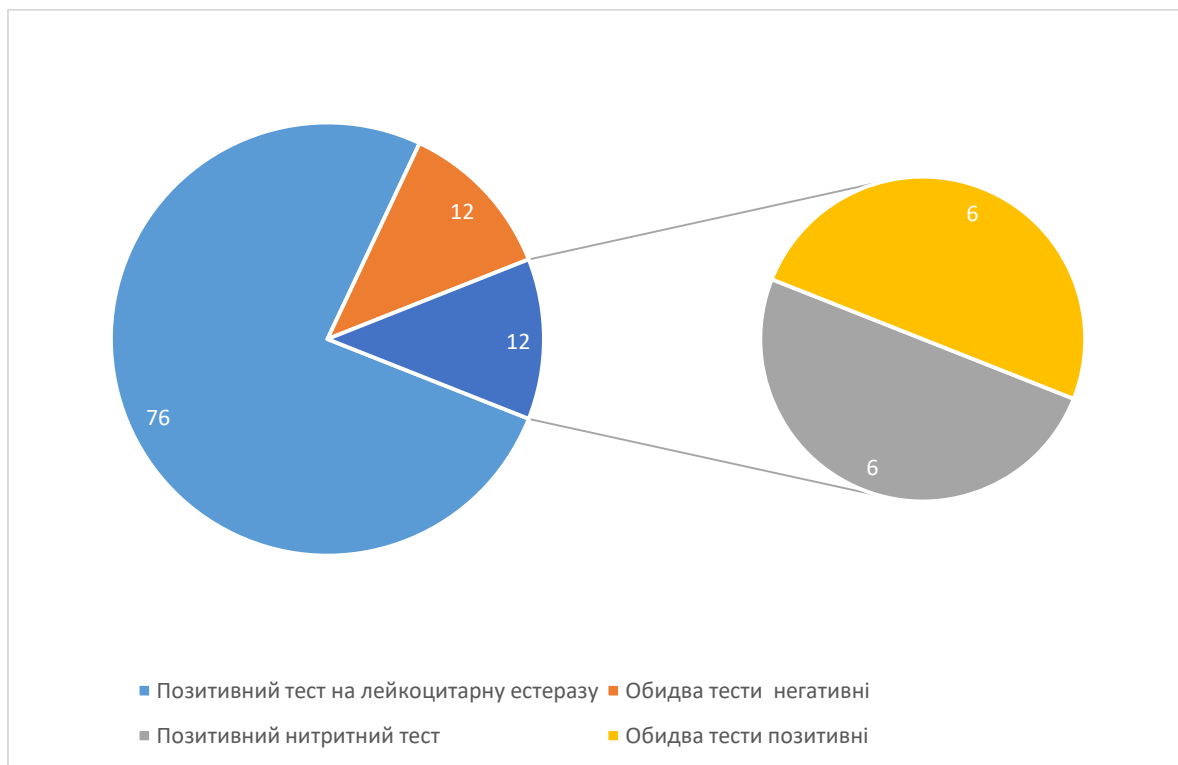


Рис. 5.1.1. Розподіл пацієнтів із підозрою на ІСС за результатами діпстік – тесту, %

Як видно на рис. 5.1.1., $12\% \pm 37,91$ (6/50) пацієнтів показали позитивний нітрит-тест. При чому, $6\% \pm 55,41$ (3/50) із них мали обидва тести позитивними (тест на нітрити та лейкоцитарну естеразу).

Для вибору тактики терапії та подальшого спостереження пацієнтів ми дотримувалися розробленого алгоритму спостереження за пацієнтами із підозрою на ІСС в амбулаторних умовах (5.1.2.).

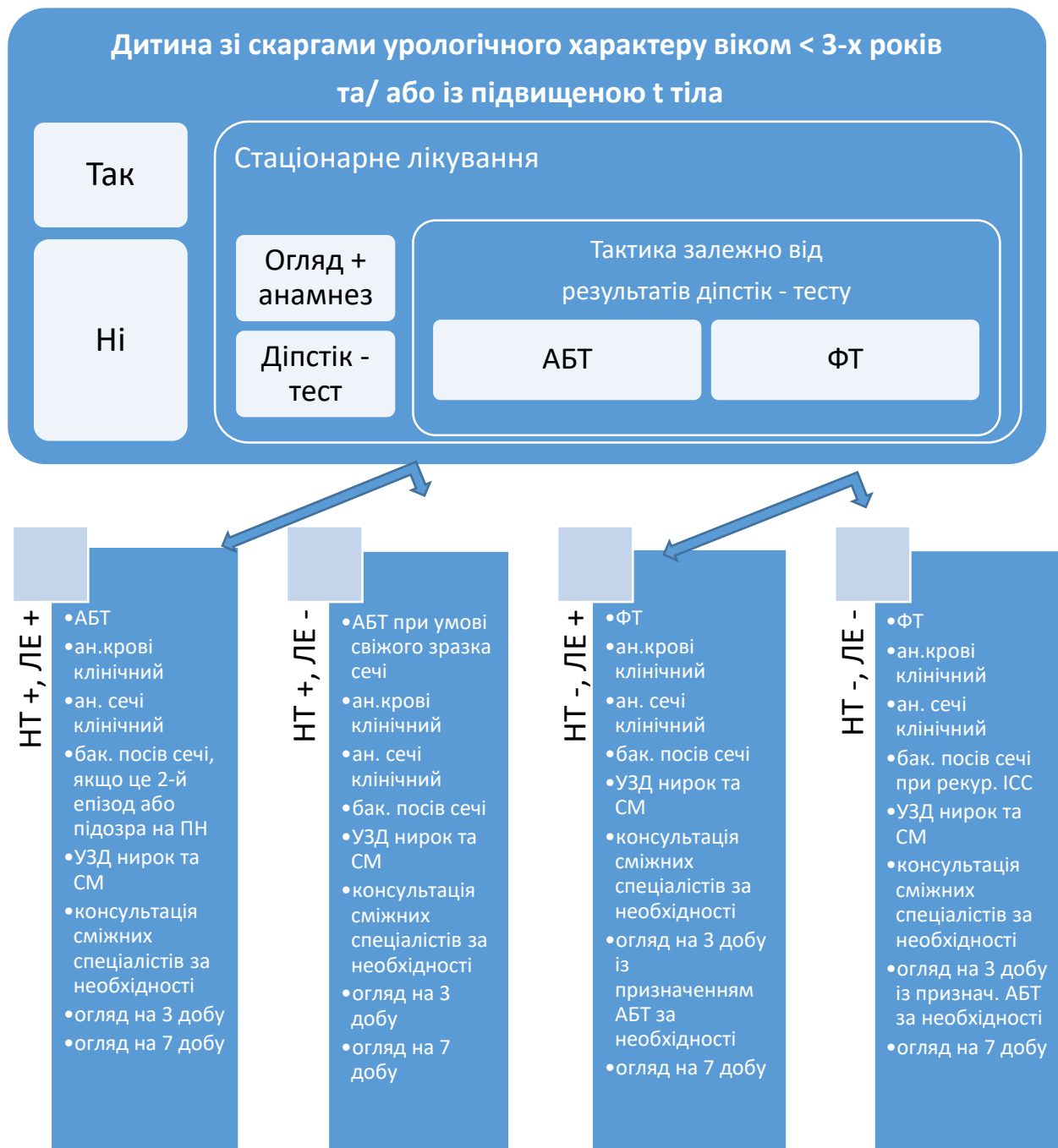


Рис. 5.1.2. Алгоритм спостереження пацієнта із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

Отже пацієнтам із позитивним нітрит - тестом АБТ терапію було призначено в день звернення. Друга, більш чисельна група пацієнтів (88% ± 5,17 (44/50)) в 1 добу спостереження не мали показів до АБТ за результатами тесту. Їм було призначено обстеження за відсутніми даними (аналіз крові клінічний, аналіз сечі клінічний, УЗД нирок та сечового міхура, бактеріальний

посів сечі), а також – фітотерапію (ФТ) стандартизованим рослинним препаратом (BNO 1045) у якості монотерапії або в комбінації із спазмолітиком (прифінію бромід) при наявності дизурії.

На 3 добу спостереження усі пацієнти мали необхідні результати обстеження для встановлення клінічного діагнозу за нозологією (рис. 5.1.3.).

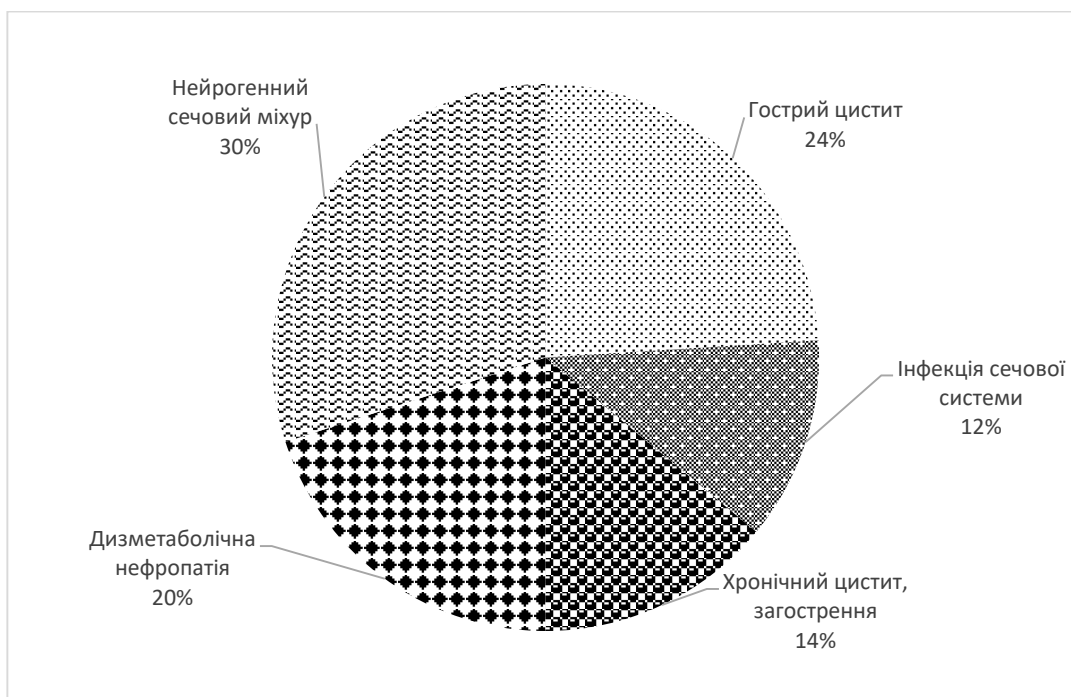


Рис. 5.1.3. Розподіл пацієнтів спостереження за нозологією, %

Було визначено, що пацієнти із ІСС склали $50\% \pm 11,79$ (25/50), тобто кожна 2-га дитина підтвердила наявність мікробно – запального процесу в урологічному тракті.

На 2 візиті (3 доба після звернення) $18\% \pm 31,7$ (8/44) пацієнтам, що отримували стандартизований фітопрепарат було додатково призначено АБТ (цефіксим) за результатами клінічного та лабораторного моніторингу стану пацієнта.

Тобто група пацієнтів, яка продовжувала отримувати рослинний засіб без АБТ надалі становила 72% (36/50) від стартової вибірки, із них хворі на ІСС склали $22\% \pm 26,36$ (11/50). Слід зазначити, що всі ці пацієнти не мали лейкоцитозу, підвищеного ШОЕ та нейтрофільного зсуву.

На 7 добу терапії у 100% пацієнтів були відсутні скарги на самопочуття та лейкоцитурія, $p < 0,001$. Кількість пацієнтів із бактеріурією знизилась майже вдвічі з 40% до 22%, кількість пацієнтів із кристалуриєю зросла з 22% до 62%, $p < 0,001$.

Було визначено, що заради протизапальної дії виявилось достатнім 7-денного застосування стандартизованого рослинного засобу, у тому числі й для пацієнтів із неускладненою ІСС, та заради нормалізації мінерального розладу було очевидним більш тривале застосування фітопрепарату.

Оцінка ефективності запропонованого способу стратифікації пацієнта із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі для призначення АБТ чи ФТ за лабораторною динамікою показано на рис. 5.1.4. та 5.1.5.

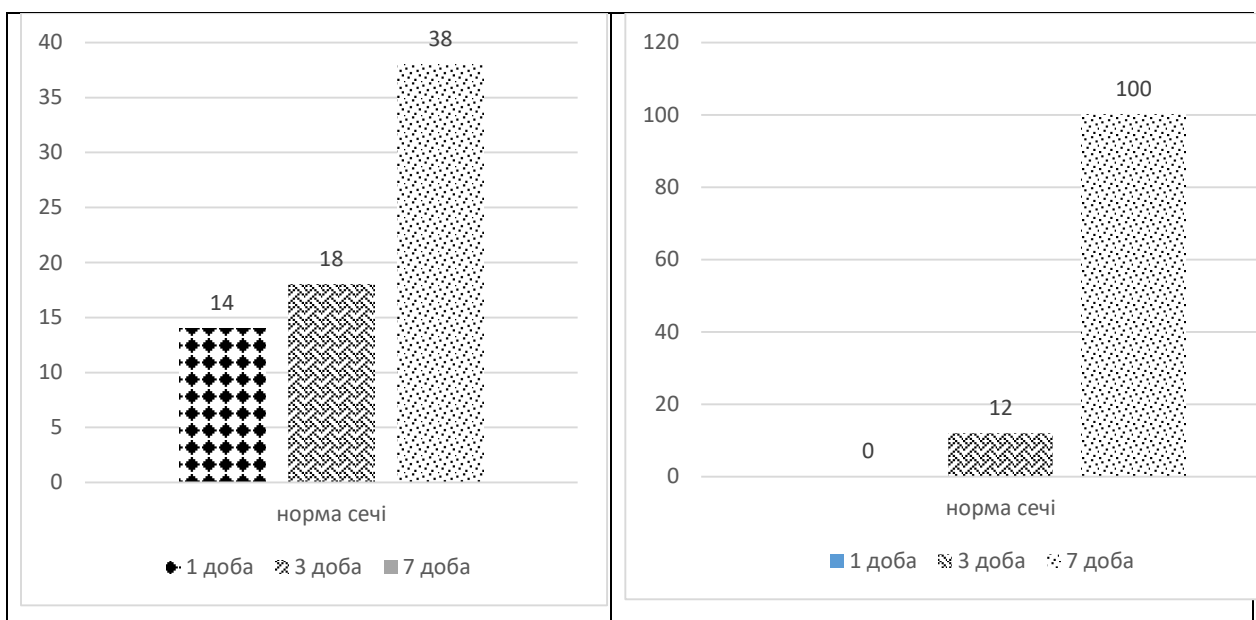


Рис. 5.1.4. Кількість пацієнтів із нормальним аналізом сечі (мікроскопія) упродовж застосованого режиму спостереження серед когорти пацієнтів із неінфекційними урологічними станами (а) та серед пацієнтів із ІСС (в), %

Як видно на рис 5.1.4., притримуючись тактики відтермінованого призначення АБТ, на 7 день терапії у 100% пацієнтів із ІСС показники клінічного аналізу сечі відповідали нормі. У пацієнтів із урологічними

симптомами неінфекційного походження нормалізація аналізів сечі відбулась у 38 %, в той час, як у 62 % пацієнтів була присутня кристалурія, яка потребувала пролонгації фітотерапії під контролем показників транспорту солей і УЗД.

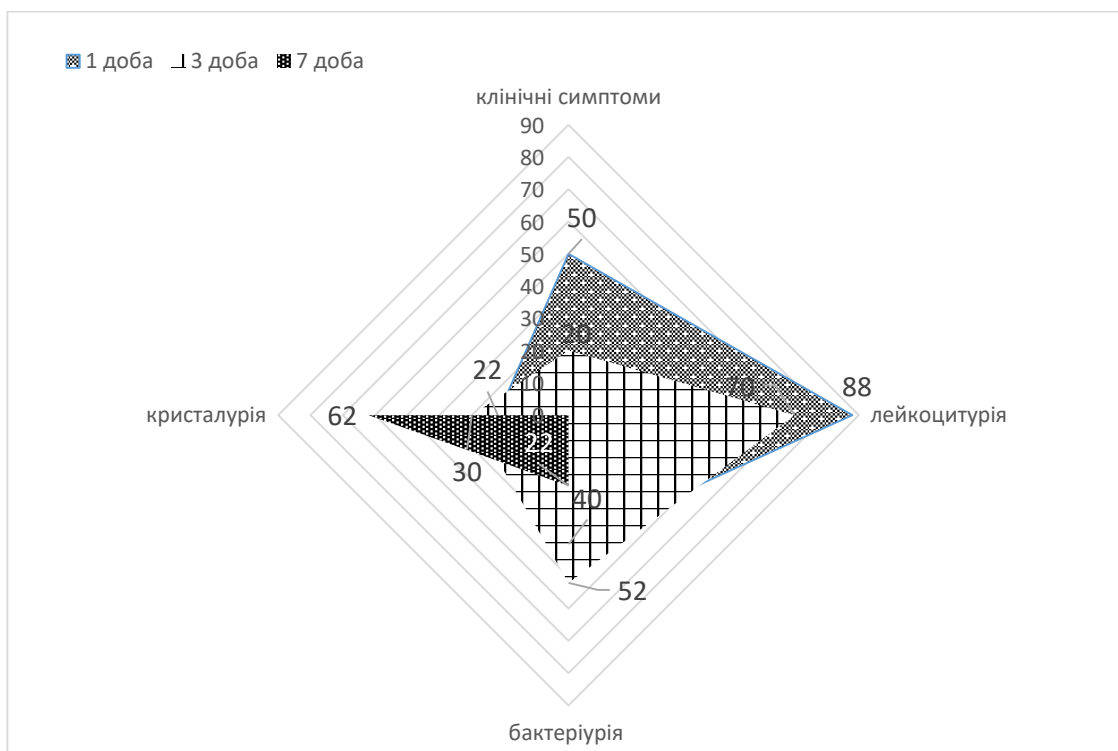


Рис. 5.1.5. Динаміка клініко – лабораторних проявів урологічного захворювання упродовж 1-го тижня терапії за тактикою відтермінованого призначення АБТ, %

Графічне зображення на рис. 5.1.5. відтворює загальну уяву клініко – лабораторного стану пацієнта на трьох етапах спостереження: 1 доба, 3 та 7. Й чітко демонструє відновлення самопочуття пацієнта із урологічною симптоматикою вже на 7 добу застосованого діагностично – лікувального режиму.

Таким чином, опрацьована нами методологія виявила безпеку й ефективність серед дітей жіночої статі віком 12 – 18 років (вікова категорія дітей була обмежена інструкцією застосування препарату; а хлопчикам

прийшлося призначити АБТ на 3 добу терапії за результатами клініко – лабораторного спостереження). Теоретично, запропонований діагностико – лікувальний алгоритм може бути застосованим для дітей від 3-х років життя, але ми розуміємо необхідність та важливість подальшого клінічного опрацювання запропонованої тактики для доказовості його ефективності.

Представлені результати співзвучні з рядом авторів [16, 17], котрі вказують на існуючий ризик гіпердіагностики ІСС у дитини із урологічними ознаками на амбулаторному етапі із наслідками цього у вигляді зловживання АБТ та загрозою хибного діагнозу. У нашому дослідженні кожна 2 дитина мала причину урологічного розладу неінфекційного генезу. Так нейрогенний сечовий міхур було засвідчено у 30 % \pm 21,39 (15/50), а дизметаболічну нефропатію у 20% \pm 28 (10/50) пацієнтів. Серед дітей із проявами ІСС 44% \pm 22,57 (11/25) пацієнтів справились із мікробно – запальним станом сечового міхура без залучення АБТ. Тоді як клініко – лабораторне покращення стану пацієнтів із урологічними симптомами неінфекційного генезу спостерігалось у 100 % (25/25) пацієнтів.

Таким, чином спосіб стратифікації пацієнта із урологічною симптоматикою у цілях прийняття рішення стосовно АБТ на амбулаторному етапі виявив свою ефективність та безпеку у дівчат із підозрою на ІСС віком 12 – 18 років: серед пацієнтів констатовано 100% клінічне одужання та 100% позитивна лабораторна динаміка.

5.2. Стандартизована фітотерапія і тактика відтермінованого призначення антибіотика у дітей із урологічною симптоматикою

Нами було проведено вивчення ефективності та безпеки застосування стандартизованого рослинного засобу у дітей із урологічною симптоматикою без ознак системної запальної реакції із можливістю відтермінованого призначення антибактеріальної терапії на амбулаторному етапі.

Серед групи досліджуваних дівчата склали 98 % (49/50), хлопці 2 % (1/50). Всі пацієнти мали нормальну t тіла, у 22 % \pm 26,36 (11/50) хворих була

відсутня клінічна симптоматика (лише лабораторні зміни), $38\% \pm 17,88$ (19/50) хворих мали лише один клінічний прояв, у $40\% \pm 17,15$ (20/50) – реєстровано полісимптомний стан (рис. 5.2.1.).

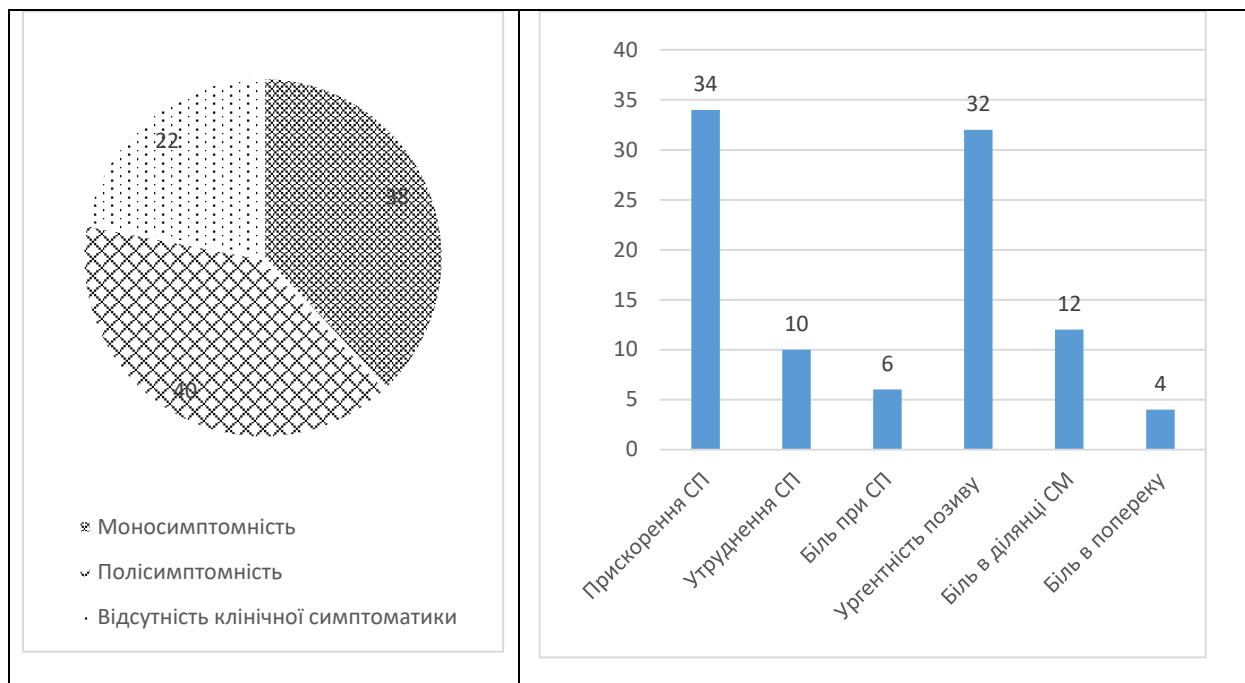


Рис. 5.2.1. Клінічна характеристика контингенту досліджуваних, %
Примітки. СЧ – сечопуск, СМ - сечовий міхур.

Як видно з рис. 5.2.1., провідним клінічним синдромом була дизурія – у $76\% \pm 7,87$ (38/50) хворих, на другому місці – больовий синдром, реєстровано у $22\% \pm 26,36$ (11/50). У пацієнтів зі скаргами на розлад сечопуску частіше було реєстровано полакiрiю – у $34\% \pm 19,51$ (17/50) та ургентність – у $32\% \pm 20,41$ (16/50).

Скринінг на ІСС за допомогою тест-смужки для сечі або щупа (в англomовній літературі) - це основний діагностичний інструмент, який використовується для визначення патологічних змін в сечі пацієнта при аналізі свіжого зразку сечі в амбулаторних умовах. Розподіл пацієнтів за результатами визначення нітритного тесту та тесту на лейкоцитарну естеразу наведено в таблиці 5.2.1.

Отже серед пацієнтів дослідження $12 \% \pm 37,91$ (6/50) виявили позитивний нітритний тест, із яких $6 \% \pm 55,41$ (3/50) показали позитивний результат за обома тестами й потребували АБТ терапії вже на цьому етапі захворювання.

Таблиця 5.2.1.

**Результати дріпстік – тесту у пацієнтів із урологічною
симптоматикою**

Дріпстік - тест	n, абс.	% \pm 95 % ДІ
Позитивний нітритний тест	6/50	12 \pm 37,91
Позитивний тест на лейкоцитарну естеразу	38/50	76 \pm 7,87
Позитивні обидва тести	3/50	6 \pm 55,41
Негативні обидва тести	6/50	12 \pm 37,91

Інша чисельна когорта пацієнтів $88\% \pm 5,17$ (44/50) на I етапі (1 доба спостереження) не мали показу до АБТ, а потребували обстеження за наведеним алгоритмом (див. рис. 5.2.1.) та стандартизованої фітотерапії у якості монотерапії, або в комбінації із селективним спазмолітиком за наявності дизурії. При чому кількість пацієнтів із позитивним тестом на лейкоцитарну естеразу склала $76\% \pm 7,87$ (38/50), пацієнти із негативним результатом на нітрити та лейкоцити – $12\% \pm 37,9$ (6/50).

За даними лабораторного обстеження пацієнтів було підтверджено відсутність лейкоцитозу та інших ознак запальної реакції крові. Результати лабораторного аналізу показників сечі наведено на рис. 5.2.2.

Як видно з рис. 5.2.2., у більшості пацієнтів була присутня лейкоцитурія – у $88 \% \pm 5,17$ (44/50), бактеріурію виявлено у $68 \% \pm 9,6$ (34/50) хворих, кристалурію - у кожного 5-го, $22\% \pm 26,36$ (11/50). Пацієнтів із нормальним

аналізом сечі було 14 % ± 34,7 (7/50), із нормальними УЗД даними – 54 % ± 12,92 (27/50).

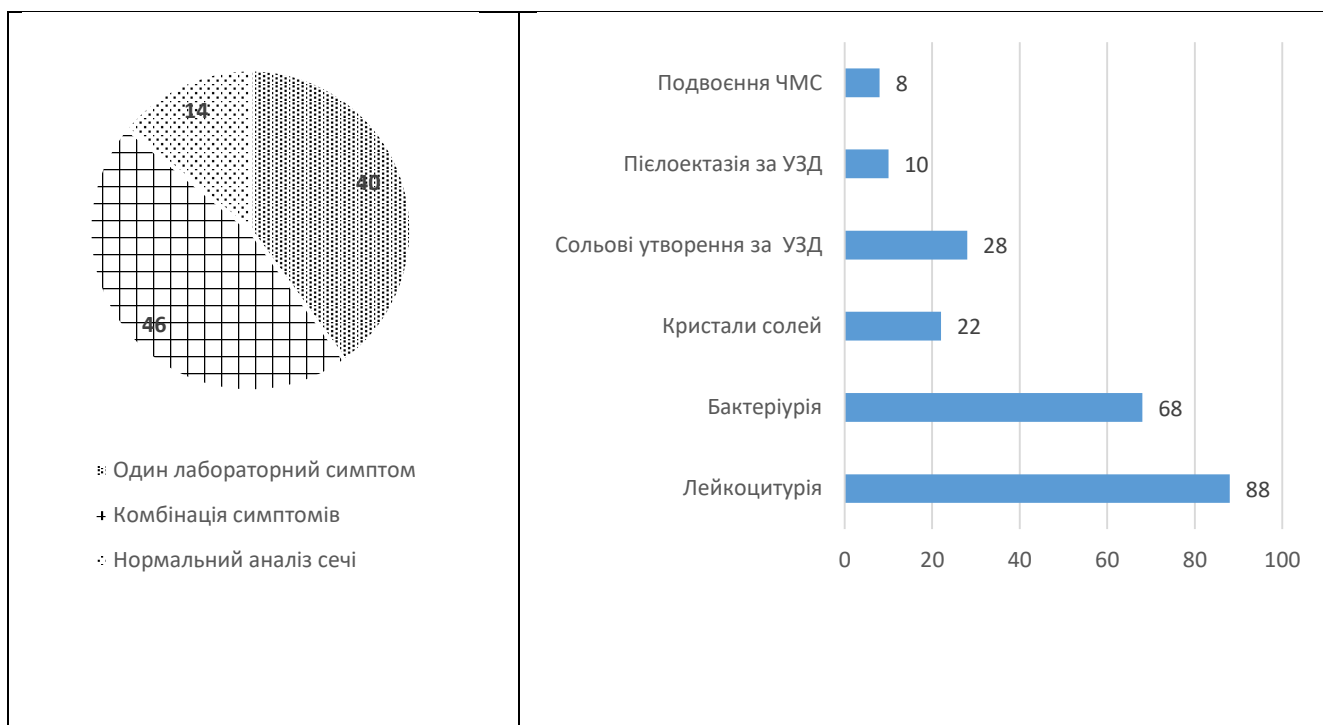


Рис. 5.2.2. Лабораторно – інструментальна характеристика контингенту досліджуваних, %

Таким чином, на 3 добу спостереження усі пацієнти мали клінічний діагноз за нозологією, розподіл якого представлено в таблиці 5.2.2.

Як видно з таблиці 5.2.2., переважна більшість пацієнтів із представленою клініко – лабораторною симптоматикою мали нейрогенний розлад сечового міхура 30 % ± 21,39 (15/50), на другому місці за частотою був гострий цистит – 24 % ± 24,91 (12/50), частка дизметаболічної нефропатії склала 20 % ± 28 (10/50). Переважна більшість пацієнтів мали коморбідні стани з боку сечовидільної системи 74 % ± 8,3 (37/50), серед яких превалювали кристалурії - 22 % ± 26,36 (11/50).

Таблиця 5.2.2.

Розподіл хворих із урологічною симптоматикою за нозологією

Нозологія	n, абс.	% ± 95 % ДІ
Основний діагноз		
Гострий цистит	12/50	24 ± 24,91
Інфекція сечової системи	6/50	12 ± 37,91
Хронічний цистит, загострення	7/50	14 ± 34,7
Дизметаболична нефропатія	10/50	20 ± 28
Нейрогенний сечовий міхур	15/50	30 ± 21,39
Супутній діагноз		
Подвоєння мискової системи нирки	4/50	8 ± 47,48
Нейрогенний сечовий міхур	3/50	6 ± 55,41
Пієлоектазія однобічна	5/50	10 ± 42
Везіко – уретральний рефлюкс	1/50	2 ± 98
Дизметаболична нефропатія	4/50	8 ± 32,08
Енурез	2/50	4 ± 47,48
Кристалурія	11/50	22 ± 26,36
Хронічний пієлонефрит в стадії ремісії	5/50	10 ± 42
Хронічний гломерулонефрит в стадії ремісії	5/50	10 ± 42
Рекурентна інфекція сечової системи в анамнезі	16/50	32 ± 20,41
Без коморбідних станів	13/50	26 ± 23,62

Серед досліджуваних пацієнтів рекурентний перебіг ІСС мали 32 % ± 20,41 (16/50) дітей.

Клініко – лабораторні дані динамічного спостереження за ефективністю терапії цих пацієнтів протягом 7 діб приведено на рис. 5.2.3.

Поширеним лабораторним синдромом у пацієнтів була лейкоцитурія - 88 % ± 5,17 (44/50), яка у 68 % ± 9,6 (34/50) випадків мала бактеріальне підтвердження. Як показує рис. 5.8, вже на 3 добу терапії 30% (15/50) пацієнтів позбавилось клінічної симптоматики, у 18% (9/50) пацієнтів зникла лейкоцитурія, $p < 0,05$. На 7 добу терапії у 100% пацієнтів були відсутні клінічні прояви захворювання та лейкоцитурія, $p < 0,001$.

Кількість пацієнтів із бактеріурією знизилась майже вдвічі з 40% (20/50) до 22% (11/50), натомість виросла кількість пацієнтів із кристалурією майже в 3 рази (з 22% (11/50) до 62 % (31/50), $p < 0,001$) у порівнянні з 1-им днем спостереження.

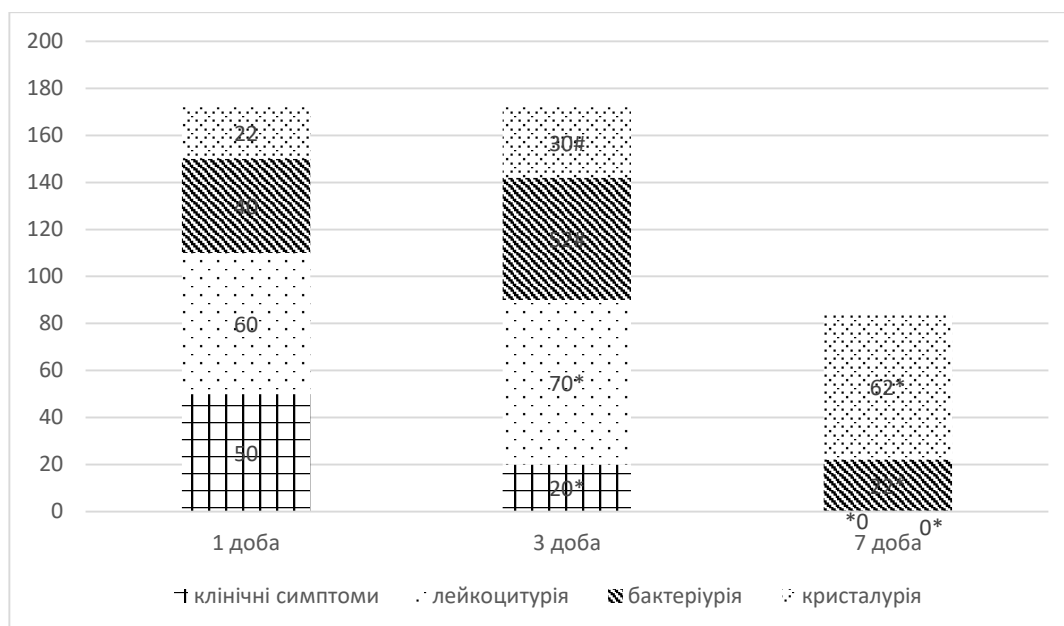


Рис. 5.2.3. Динаміка клініко – лабораторних параметрів у дітей із урологічною симптоматикою протягом 7 днів терапії стандартизованим рослинним засобом, %

Примітки. p – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона, з поправкою Єйтса порівняно з 1-ою добою спостереження, * - $p < 0,05$, # - $p > 0,05$.

Елімінація мікробних збудників на тлі стандартизованої фітотерапії мала місце в 18 % випадків. Так рівень бактеріурії до початку терапії відповідав $40\% \pm 11,86$ (18/44), а на 7 день терапії – $22\% \pm (8/36)$. Нами було трактовано, як результат сприятливого впливу стандартизованої ФТ на сануючі властивості сечі та водночас на становлення уробіому.

Отже, із загальної кількості дітей із урологічною симптоматикою, що були без ознак системного запалення, 72 % отримували стандартизовану фітотерапію без використання АБТ і виявили клініко – лабораторне одужання вже наприкінці 1-го тижня терапії. Слід зазначити, $74\% \pm (37/50)$ пацієнтів мали коморбідні стани з боку органів сечової системи, серед яких в тому числі і серйозні хронічні захворювання, як то хронічний пієлонефрит та хронічний гломерулонефрит в стадії ремісії, вади розвитку (пієлоектазія, подвоєння ЧМС), везіко-уретральний рефлюкс, енурез, рекурентна ІСС. Серед пацієнтів, що отримували стандартизовану фітотерапію і виявили позитивний результат, частка пацієнтів із коморбідними становила $64\% \pm 12,45$ (23/36).

Комбінація препаратів стандартизованого рослинного засобу та селективного спазмолітика виявила досить потужну дію, оскільки вже на 3 добу лікування кількість пацієнтів із спастичними, больовими та дизуричними проявами скоротилась вдвічі, а на 7 добу 100% пацієнтів позбулись скарг подібного характеру.

Очікуваним для нас стало підвищення частки пацієнтів із кристалурією на тлі ФТ. Оскільки її кристалоуретичні та кристалолітичні властивості було показано в попередніх дослідженнях [179, 183]. Побічних ефектів у наших пацієнтів унаслідок застосування стандартизованого рослинного засобу ВНО 1045 та його комбінації із спазмолітиком зареєстровано не було.

Певна кількість пацієнтів $18\% \pm 17,96$ (8/44) у нашому дослідженні потребувала призначення АБТ на 3 добу спостереження через погіршення стану – підйом t тіла та підсилення дизурії. Розрахунок імовірності таких ситуацій серед зазначеного контингенту пацієнтів відповідав низькому статистичному ризику - $OR = 0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146], $p < 0,05$.

Катамнез спостереження склав 90 діб для 100% пацієнтів із контингенту досліджуваних. Він дозволив визначити, що протягом найближчих 3-х місяців лише у однієї дитини із ІСС, що отримувала стандартизовану ФТ було зареєстровано повторний епізод ІСС й це відповідало 9 % (1/11) серед хворих із підтвердженою ІСС та 2,0 % (1/50) серед хворих із підозрою на ІСС, що було значно нижчим за популяційні показники рекурентної ІСС у дітей після застосованого антибактеріального режиму – 30 % і більше [18, 21].

Оцінка імовірності розвитку ІСС у найближчі 3 місяці після застосованого режиму терапії за методом відношення шансів становила $OR = 0,001 \pm 1,434$ при 95 % ДІ [0,000; 0,014], $p < 0,05$.

Отже, отримані статистичні показники вказали на можливість використання альтернативного антибіотикам методу лікування для більшості пацієнтів із урологічною симптоматикою (без ознак системного запалення) - курс терапії стандартизованим рослинним засобом. Навіть 7 – денний курс стандартизованої ФТ виявив високий рівень ефективності і безпеки із майже відсутнім ризиком відновлення симптомів захворювання у найближчий час.

Застосування тактики відтермінованого призначення АБТ на амбулаторному етапі набуло успіху ефективності і безпеки при умові проведення скринінгової діагностики аналізу сечі шляхом використання діпстік – тесту. У нашому дослідженні в 1-й день спостереження лише 12 % \pm 37,91 (6/50) дітей із урологічними проявами (без температурної реакції) виявили необхідність застосування АБТ за результатами позитивного нітрит – тесту. Отримані результати дослідження вказують на можливість застосування стандартизованої ФТ у якості альтернативного амбулаторного заходу для більшості пацієнтів із урологічною симптоматикою (без ознак системного запалення) після скринінгової діагностики діпстік – тестом свіжого зразка сечі. Ми вважаємо за необхідне подальше поглиблене вивчення відтермінованого призначення антибіотикотерапії пацієнтам із урологічною симптоматикою без ознак системного запалення в молодших вікових групах, в тому числі й у хлопців.

Таким чином:

- тактика відтермінованого призначення АБТ під прикриттям рослинного стандартизованого засобу була виправданою для дівчат 12 -18 років при умові стратифікації пацієнта дівчат – тестом сечі на вміст нітритів та лейкоцитів;
- стандартизована фітотерапія довела свою спроможність у якості альтернативного рішення замість призначення АБТ амбулаторному пацієнтові із урологічною симптоматикою без ознак системної запальної реакції. Через тиждень терапії 72% хворих мали клінічне одужання, 100% пацієнтів мали позитивну лабораторну динаміку: повний регрес дизурії, больового синдрому, лейкоцитурії; елімінація бактеріурії мала місце у кожного другого пацієнта;
- 44% пацієнтів із підтвердженою ІСС мали клініко – лабораторне одужання унаслідок 7 денного курсу стандартизованої фітотерапії. В той час, як лише 18 % хворих потребували призначення АБТ на 3 добу спостереження. Так що ймовірність в необхідності відтермінованого залучення АБТ до стандартизованої фітотерапії була низькою (OR = 0,049);
- лише 9 % пацієнтів після курсу стандартизованої фітотерапії мали повторний епізод ІСС наприкінці 3-го місяця спостереження, що було значно нижчим за середньо популяційні показники повторної ІСС після застосування АБТ. Отже ймовірність повторної ІСС при цьому була мінімальною (OR = 0,001).

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. 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):30-37.
2. Буднік Т.В. Спосіб стратифікації пацієнта із підозрою на інфекцію сечової системи для застосування антибактеріального режиму. Сімейна медицина. 2020;2(87-88):34-40.
3. Буднік Т.В. Инфекции мочевыделительной системы: пути повышения комплаенса к терапии у женщин. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2018;10(431):57.
4. Буднік Т.В. Антибіотикорезистентність та інфекція сечової системи: терапевтична тактика. Мистецтво лікування. 2016;6(54):10 – 15.
5. Буднік Т.В. Пацієнт із рекурентною інфекцією сечовивідної системи: діагностично - лікувальна тактика. Мистецтво лікування. 2018;7-8(153 – 154):66 – 70.
6. Буднік Т.В. Раціональний вибір антибактеріальної терапії інфекцій сечової системи на сучасному етапі. Мистецтво лікування. 2020;7(173):80–82.

РОЗДІЛ 6

УРОЛОГІЧНА ВАКЦИНОТЕРАПІЯ, ЯК АЛЬТЕРНАТИВНА ОПЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЇЇ ПЕРСПЕКТИВИ В УПРАВЛІННІ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

6.1. Клініко – лабораторна ефективність вакцинотерапії в лікуванні рекурентної інфекції сечової системи у дітей

Нами було вивчено клініко – лабораторну ефективність урологічної вакцинотерапії оригінальним полівалентним засобом у дітей із рекурентною ІСС у групах порівняння. Протягом 2018 – 2019 рр. велось спостереження за 21 дитиною (дівчатка) віком 7 – 18 рр. із рекурентною ІСС в фазу загострення. У всіх пацієнтів були відсутні ознаки системної запальної реакції (СЗР).

Середній вік пацієнтів склав $10 \pm 3,84$ років з міжквартильним діапазоном [8,5;15]. Всі хворі мали клініко – лабораторні ознаки загострення ІСС 1-2 ступеню активності на час обстеження та від 3 до 8 епізодів ІСС в анамнезі. Розподіл пацієнтів за нозологією відображено в таблиці 6.1.1.

Провідною нозологією серед пацієнтів у нашому дослідженні став хронічний пієлонефрит 13/21 (61,9%), хронічний цистит був представлений у кількості 7/21 (33,3%), у одного пацієнта констатовано одночасно хронічний пієлонефрит і хронічний цистит 1/21 (4,8%). Серед супутніх станів, які слід розглядати як сприяючі формуванню ускладненого рекурентного перебігу ІСС, були одnobічний міхурово-сечоводний рефлюкс (МСР) II ступеню - 3/21 (14,3%) та IV ступеню - 2/21 (9,5%), гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – 4/21 (19%), ГАСМ з енурезом – 2/21 (9,5%), гіпоактивний СМ – 2/21 (9,5%), рецидивуючий вульвіт - 2/21 (9,5%), дизметаболична нефропатія – 9/21 (42,9%), яка зустрічалася частіше за інші. У одного пацієнта - 1/21 (4,8%) було сформовано таке несприятливе ускладнення МСР, як рефлюкс – нефропатія та 2/21 (9,5%) пацієнти вже сформували хронічну ниркову недостатність ХНН II ступеню.

Розподіл пацієнтів за нозологією

Нозологія	Кількість, абс./%
Основний діагноз	
Хронічний пієлонефрит	13/21 (61,9)
Хронічний цистит	7/21 (33,3)
Хронічний пієлонефрит з хронічним циститом	1/21 (4,8)
Супутні стани, п	
Однобічний МСР II ступеню	3/21
Однобічний МСР IV ступеню	2/21
Гіперактивний СМ	4/21
Гіпоактивний СМ	2/21
Гіперактивний СМ з енурезом	1/21
Рефлюкс нефропатія	1/21
ХНН II ступеню	2/21
ДМН	9/21
Вульвіт рецидивного перебігу	2/21

Примітки. МСР – міхурово-сечоводний рефлюкс, СМ – сечовий міхур, ХНН – хронічна ниркова недостатність, ДМН – дизметаболічна нефропатія.

Характеристика пацієнтів у групах порівняння за клінічно-значущими ознаками захворювання представлена в таблиці 6.1.2.

Таблиця 6.1.2.

Клініко – лабораторна характеристика хворих у групах порівняння

Параметри	Ia група, n=7	Iв група, n=7	II група, n=7	p
Клінічні ознаки				
Температура тіла °С, Me±SD [Q ₁ ;Q ₃]	37,1±0,27 [36,9;37,4]	37,9±0,66 [37,3;38,4]	37,5±0,63 [37,4;38,2]	p*=0,38
Дизурія, n	3/7	3/7	4/7	^o p=0,44 ['] p=1,0
Больовий синдром, n	2/7	4/7	3/7	^o p=0,12 ["] p=0,44
Лабораторні ознаки, Me±SD [Q ₁ ;Q ₃]				
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	6,2±1,4 [4,7;7,1]	5,7±0,97 [4,8;6,4]	7,2±1,23 [5,6;7,3]	p*=0,36
СРБ, мг/л	23,43 ±7,66 [18;30]	25±12,2 [12;38]	26±8,7 [16;35]	p*=0,42
Лейкоцитурія, п/з	29,6 ±11,8 [18;35]	39 ±22,6 [18;50]	39 ±19,9 [18;50]	p*=0,32
ⁱ Ступінь бактеріурії, КУО/мл	5 ±1,39 [4;6]	6 ±1,46 [5;8]	6±1,67 [4;8]	p*=0,55
Нозологія, n				
ХПН	3/7	5/7	5/7	^o p=0,09 ["] p=1,0
ХЦ	4/7	1/7	2/7	^o p=0,05 ['] p=0,001 ["] p=0,4
ХПН+ХЦ	0	1/7	0	['] "p=0,008

Примітки. ⁱ - ступінь бактеріурії зазначено для кишкової палички. СРБ – с-реактивний білок, ХПН – хронічний пієлонефрит, ХЦ – хронічний цистит; p>0,05 – невірогідна розбіжність результатів за критерієм χ^2 з поправкою Сйтса; p*>0,05 – невірогідна розбіжність результатів за критерієм Краскела – Уоліса; ['] - порівняно групи Ia та Ib; ^o - порівняно групи Ia та II; ["] - порівняно групи Ib та II.

За результатами бактеріологічного дослідження серед означеного контингенту досліджуваних штами *Escherichia coli* було типовано в 76,2% (16/21) випадків, *Klebsiella pneumoniae* - 14,3% (3/21), *Enterococcus faecalis* - 9,5% (2/21). У 19% (4/21) випадків було виявлено мікст уропатогенів із кишковою паличкою, серед яких в т.ч. були *Staphylococcus epidermidis*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* (рис. 6.1.1.).

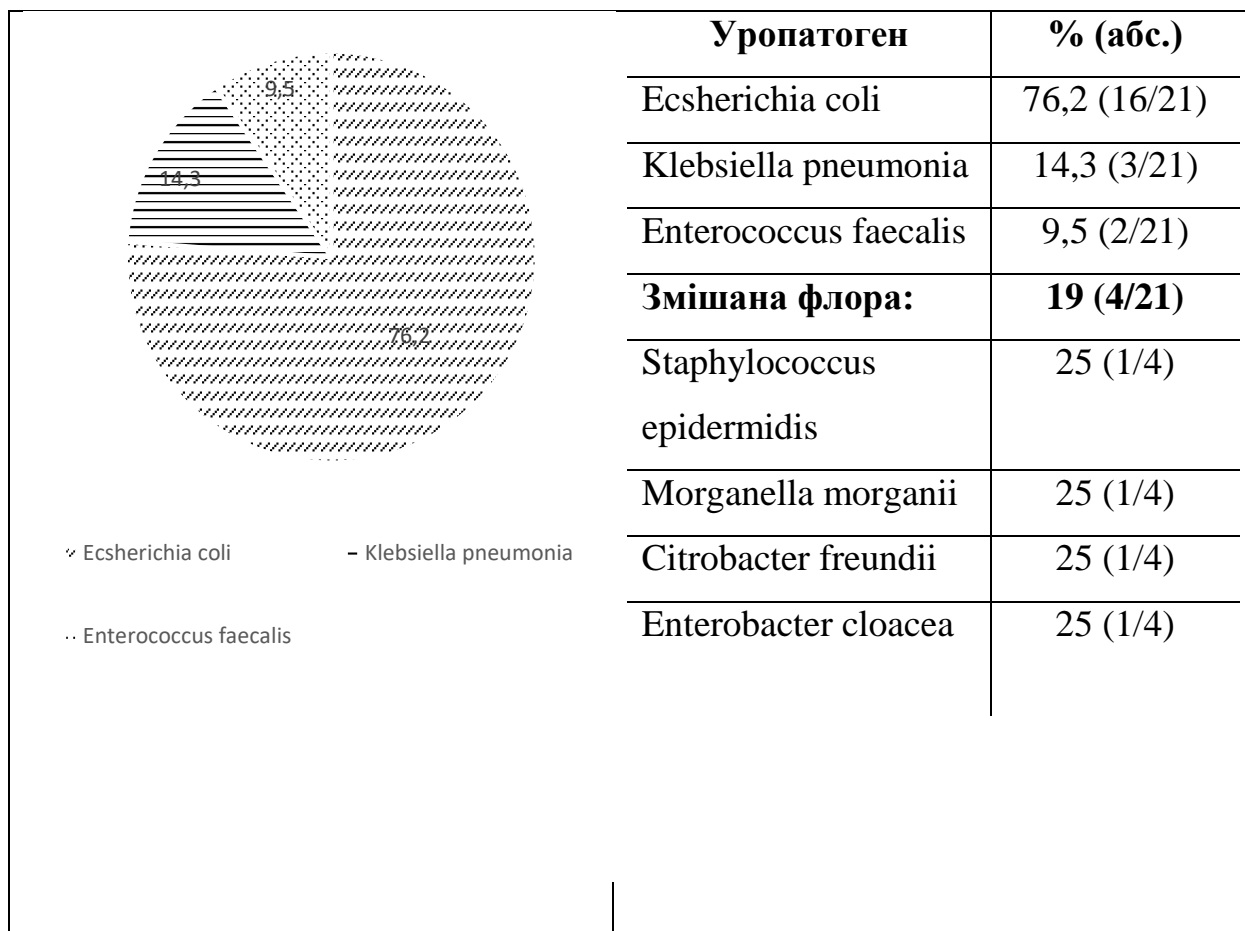


Рис. 6.1.1. Структура етіологічного чинника серед контингенту досліджуваних хворих на рекурентну ІСС, %

Важливо зазначити, що позитивна клінічна і лабораторна динаміка відбувалася в усіх групах спостереження із клінічним одужанням хворого наприкінці 2 тижня терапії. Але метою цього фрагменту дослідження було вивчення змін спектру мікробних агентів у сечі внаслідок вакцинотерапії у групах порівняння. Особлива увага приділялась оцінці змін характеру чутливості патогенної флори до антибактеріальних препаратів після

вакцинотерапії, а також виявленню залежності подібних змін від тривалості застосування полівалентної вакцини.

У результаті проведеної терапії була відмічена кількісна та якісна перебудова спектру мікробних збудників за результатами бактеріального аналізу сечі методом MALDI TOF (рис. 6.1.2.).

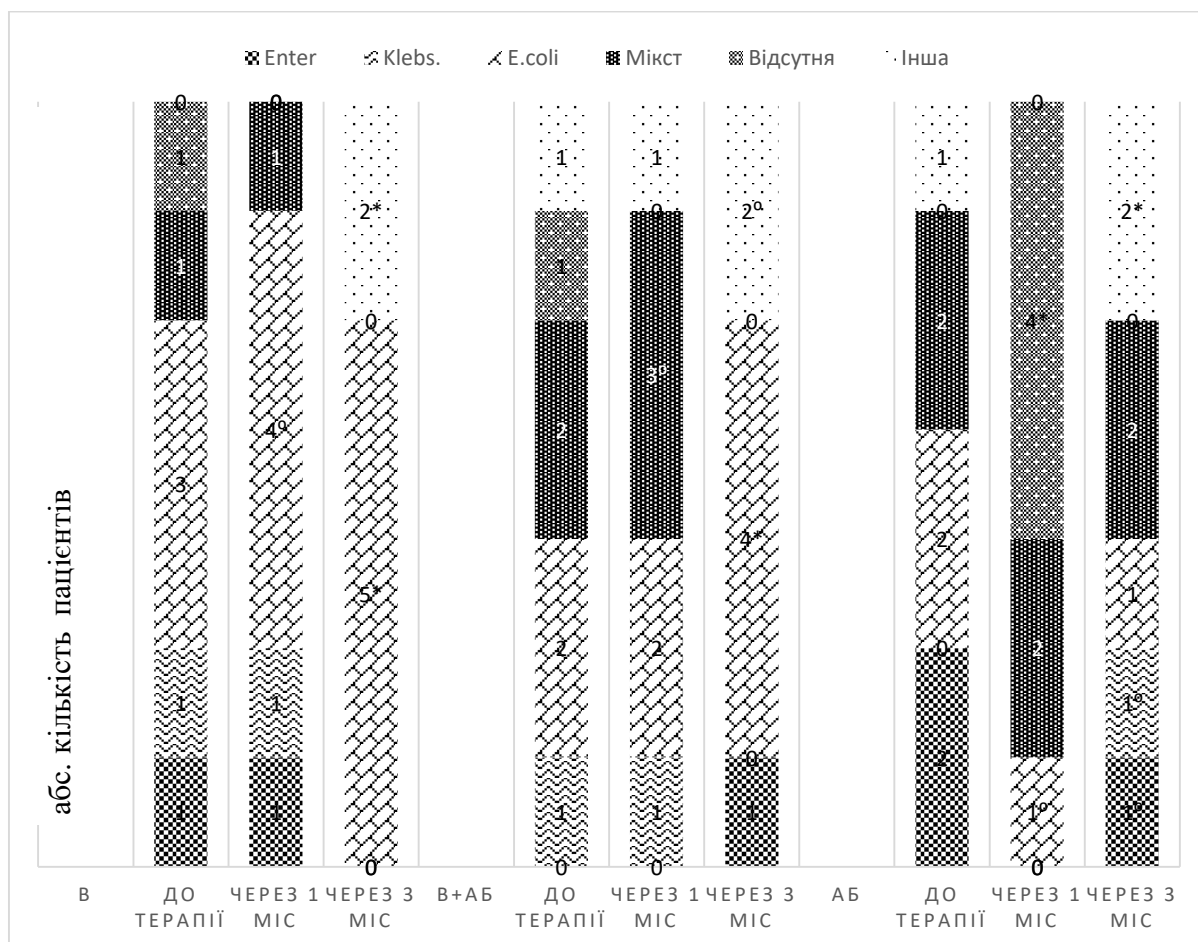


Рис. 6.1.2. Динаміка спектру мікроорганізмів під час терапії у групах порівняння за результатами MALDI TOF

Примітка. АБ – антибактеріальна терапія, В+АБ – вакцина + антибактеріальна терапія, В – вакцина; розбіжність показників за критерієм χ^2 з поправкою Сїтса позначено як * - при $p < 0,05$ та ⁰ - при $p > 0,05$.

Як видно на рис. 6.1.2. у групі Іа із вакцинотерапією (ВТ) та Ів (ВТ + АБТ) через 1 міс. після терапії змін у складі майже не відбулося, але вже через 3 міс. ВТ кишкову паличку було типовано у більшості пацієнтів Іа групи ($p=0,09$) та Ів групи ($p=0,1$), як моноагент.

У більшості пацієнтів II групи (котрі отримували АБТ) наприкінці 1-го міс. спостереження показано відсутність мікробного агента ($p=0,002$) та вже наприкінці 3-го міс. терапії статистичної відмінності в складі мікробних збудників порівняно із станом до терапії не було. У одного пацієнта 1/7 (14,3%) відбулося заміщення флори на більш агресивного патогена - *Klebsiella pneumoniae*.

Динаміку чутливості урологічних збудників у групах порівняння зображено на рис. 6.1.3.



Рис. 6.1.3. Динаміка чутливості штамів унаслідок 3-х циклів ВТ у групах порівняння за результатами МІК90

Примітки. АБ – антибактеріальна терапія, В+АБ – вакцина + антибактеріальна терапія, В – вакцина; Р – резистентні штами, ПЧ – помірно чутливі, Ч – чутливі; розбіжність показників у групах порівняння оцінено за критерієм χ^2 з поправкою Єйтса й позначено як * - при $p < 0,05$ та ° - при $p > 0,05$.

Загальна кількість резистентних штамів уропатогенів серед обстежених становила 33,3% (7/21) на початок терапії. Аналіз динаміки змін чутливості штамів під час терапії показав, що у групах пацієнтів (Ia та Ib), які отримували ВТ, після 3-го циклу збільшилась кількість пацієнтів із чутливими штамми та зменшилась кількість із резистентними ($p = 0,1$). У II групі пацієнтів унаслідок АБТ наприкінці 1-го міс. спостереження констатовано вірогідний приріст частки резистентних штамів ($p = 0,001$) і повна відсутність чутливих штамів через 3 міс. від проведеної терапії.

Моніторинг резистентності у групах спостереження тривалістю до 12-ти місяців (табл. 6.1.3.) дозволив виявити наступні тенденції.

Таблиця 6.1.3.

Динаміка резистентності урологічних штамів у групах порівняння

Тривалість терапії	Ia група	Ib група	II група	P
0 міс.	3/7	3/7	1/7	' $p=1,0$ " $p=0,03$
1 міс.	3/7	3/7	3/7	" $p=1,0$
3 міс.	2/7	3/7	5/7	' $p=0,44$ " $p=0,09$ ° $p=0,01$
6 міс.	1/7	2/7	-	' $p=0,4$
9 міс.	0	1/7	-	' $p=0,008$
12 міс.	0	0	-	

Примітки. Ia – група отримувала вакцину, Ib – вакцину + антибіотик, II – антибіотик. ' - порівняно групи Ia та Ib; ° - порівняно групи Ia та II; " - порівняно групи Ib та II за критерієм χ^2 із поправкою Сйтса.

Як видно з таблиці 6.1.3., після 3-го циклу ВТ було виявлено статистично значущу різницю за кількістю резистентних штамів між групою пацієнтів Ia (ВТ) та групою II (АБТ), ($p=0,01$). Спостереження за пацієнтами груп Ia (ВТ) і

Ів (ВТ+АБТ) протягом року дозволило зробити висновки відносно лікувального ефекту ВТ у напрямку нівелювання АБР. У пацієнтів відновлювалась чутливість штамів до антибіотиків, що було засвідчено після 6-го циклу під час персональної оцінки МІК90 пацієнтів та статистично достовірно підтверджено цей ефект у пацієнтів після 9-го циклу ВТ ($p = 0,008$).

Аналіз кореляційної асоціації за Спірменом між показниками резистентності та кількістю циклів ВТ дозволив визначити зворотній зв'язок високого ступеню в обох групах спостереження, що отримували ВТ. Коефіцієнт кореляції Спірмена в групі Іа (ВТ) дорівнював $r = -0,97$ ($p < 0,05$), в групі Ів (ВТ +АБТ) - $r = -0,94$ ($p < 0,05$), тобто позбавлення резистентності прямо залежало від тривалості ВТ (рис. 6.1.4.).

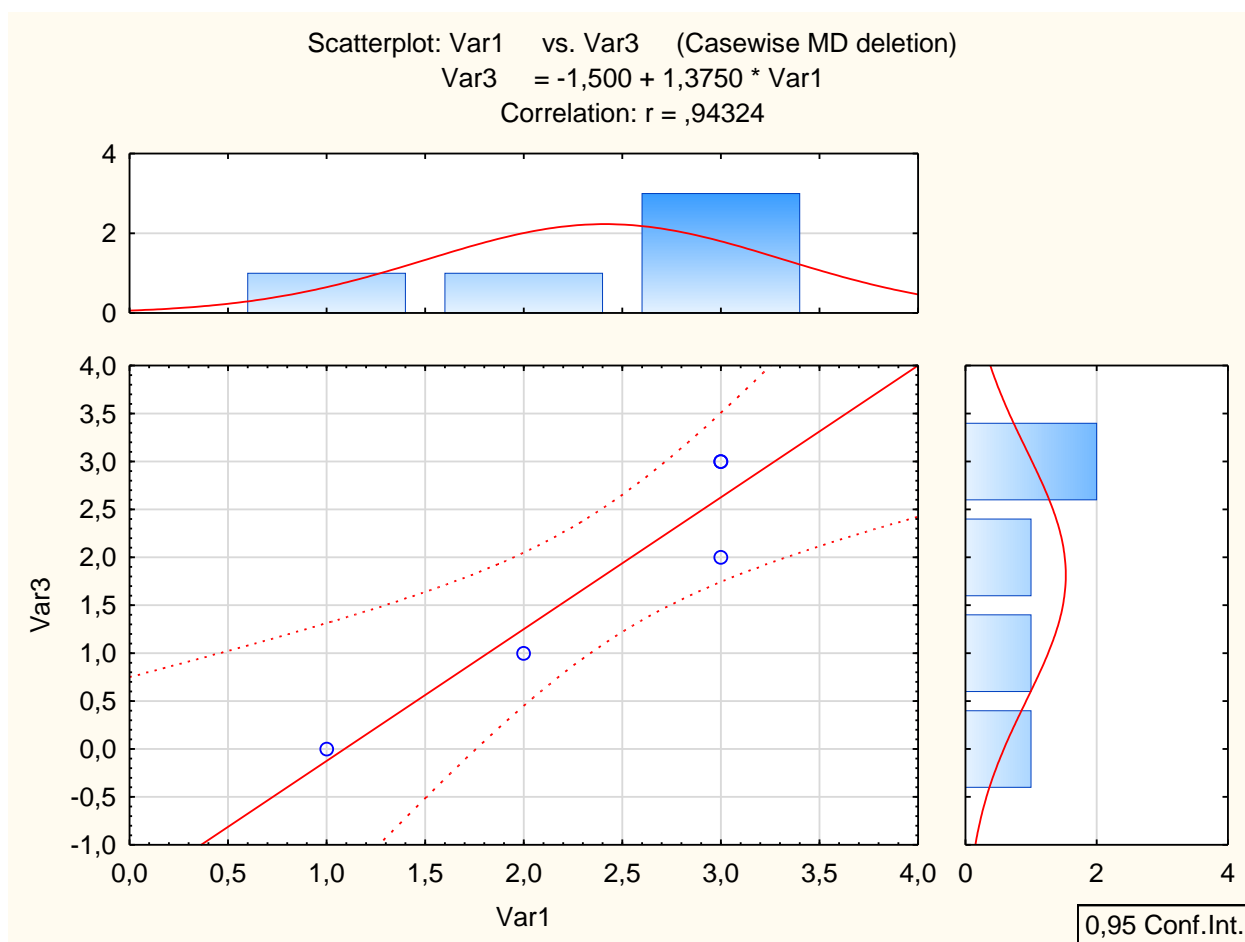


Рис. 6.1.4. Кореляційний зв'язок тривалості вакцинотерапії та наявності резистентних штамів

Аналіз показників відношення шансів (OR) підтвердив високу ймовірність формування резистентності (OR = 4,5 ± 1,32 [0,33;63,5] при ДІ 95%) унаслідок АБТ протягом 1-го міс. спостереження та в 3,3 рази вищу ймовірність АБР наприкінці 3-го міс. спостереження АБТ (OR = 15 ± 1,4 [1,03;218,3]). Це свідчило про тривалі негативні наслідки стандартного курсу АБТ (тривалістю 10 – 14 днів) в плані серйозного порушення мікробіому. За даними деяких авторів навіть один курс АБТ може стати причиною появи резистентних штамів, а відновлення мікробної флори може тривати від 6 міс. і більше після його завершення прийому антибіотика [55, 61].

Водночас існувала вірогідна ймовірність відновлення чутливості мікроорганізмів у результаті ВТ вже після 3-го циклу застосування (OR = 1,87 ± 1,13 [0,2;17,3] при ДІ 95%), $p < 0,05$), та в 2,4 рази ще вища після 6 –го циклу терапії (OR = 4,5 ± 1,32 [0,33;60,1] при ДІ 95%). Після 9-го циклу ВТ у нашому дослідженні у всіх пацієнтів із резистентними штамми кишкової палички було констатовано відновлення чутливості ($p = 0,008$).

Тривале спостереження (до 12 місяців) за пацієнтами в групах порівняння дозволило зробити висновок відносно ризику реінфекції в залежності від терапевтичної тактики. Так в Іа групі (ВТ) у одного пацієнта 1/7 (14,3%) на 3 циклі відбулося загострення пієлонефриту із маніфестацією клініко – лабораторної симптоматики 2 ступеню активності. На наш погляд така реакція пацієнта на вакцинотерапію може бути розцінена як підвищення імунореактивності організму при тривалій персистенції інфекції. Для доказовості та підтвердження подібних припущень необхідна оцінка імунологічних показників. Цьому пацієнтові було призначено 14 денний курс АБТ із подальшою пролонгацією ВТ до 9 циклів.

В Ів групі (ВТ + АБТ) повторних епізодів ІСС не спостерігалось до 12 міс. клінічного спостереження. В ІІ (АБТ) групі 3/7 (42,6%) пацієнти реалізували реінфекцію сечової системи протягом 3-го місяця спостереження.

Аналіз показника OR щодо ймовірності реінфекції вказав на вірогідно ($p < 0,05$) високий ризик події (OR = 4,5 ± 1,32 [0,34;60,2] при ДІ 95%) у разі

застосування АБТ порівняно із 3 циклами ВТ (OR = 0,22 ± 1,32 [0,02;2,9] при ДІ 95%). Тобто ризик повторного епізоду ІСС в 20,5 разів виявився вищим після курсу АБТ ніж у разі застосування 3-х циклів ВТ.

Отримані нами результати повністю відповідають сучасним літературним даним відносно того, що вакциноterapia може бути ефективною на будь-якій стадії хвороби: її можна використовувати і в розпал захворювання, і як профілактичний засіб, а очікуваний клінічний ефект буде спрямований на зниження числа і тяжкості інфекційних загострень [213 - 215]. Але нами вперше було зафіксовано можливість регресу АБР та відновлення чутливості уропатогенів до антибіотиків унаслідок застосування полівалентної урологічної вакцини тривалими циклами від 6 місяців. Максимально достовірно ефект відновлення чутливості штамів було підтверджено у пацієнтів після 9-го циклу терапії (p = 0,008). Показано, що ризик реінфекції після 3-х циклів вакцинотерапии в 20,5 разів менший, ніж після проведеного курсу АБТ.

6.2. Ефективність вакцинотерапии на прикладі клінічних випадків.

Клінічний випадок №1.

Пацієнтка В., віком 9 р. із діагнозом: ХЗН 1 ступ. Хронічний пієлонефрит, часткова клініко – лабораторна ремісія, хвилеподібний перебіг, без порушення функції нирок. Нейрогенний гіперактивний сечовий міхур із денним неутриманням сечі.

Anamnesis morbi: в 10 місячному віці перенесла гострий пієлонефрит, аномалія розвитку органів уrogenітального тракту була виключена. Відтоді спостерігалась персистенція урологічної інфекції у вигляді помірної та масивної лейкоцитурії, бактеріурії комбінованого складу, нейрогенний розлад сечового міхура. Останні 2 роки батьки активно займались самолікуванням у вигляді курсів антибіотикотерапії, які не призводили до нормалізації аналізу сечі. Навпаки, за вказаний термін спостерігалось 3 епізоди загострення пієлонефриту із підвищенням t тіла

та запальною активністю крові, лейкоцитурією на все поле зору. *Status praesens communis*: після консультації нефролога дитині було призначено вакцинотерапію (ВТ) – полівалентний оригінальний засіб в режимі чергування 10 днів прийому та 20 днів перерви. На 4-му циклі застосування препарату було відзначено загострення пієлонефриту II ступеню активності, що було розцінене позитивним терапевтичним ефектом ВТ, бо свідчило про функціональну активацію TLR із подальшим розвитком імунологічних реакцій захисту організму. Дитині додатково було призначено 10 денний курс антибактеріальної терапії та подовження циклів ВТ під контролем показників культурального дослідження сечі методом MALDI-TOF із визначенням чутливості методом МІК90. Як результат, було констатовано зміни в видовому складі мікробних збудників: до ВТ – мікст флора у вигляді *Klebsiella pneumoniae* 10^8 КУО/мл + *Citrobacter freundii* 10^8 КУО/мл, після 3-го циклу ВТ – без змін у бактеріальному посіві сечі, після 5 циклу - *Klebsiella pneumoniae* 10^5 КУО/мл + *Morganella morganii* 10^5 КУО/мл, після 6 циклу ВТ - моноагент *Escherichia coli* 10^6 КУО/мл. Після 9 циклу ВТ спостерігались зміни у чутливості штамів *Escherichia coli*: відновлення чутливості до нітрофурантоїну, триметоприму. Після 12 циклу ВТ *Escherichia coli* визначалась у менших титрах 10^4 КУО/мл та із відновленням чутливості до цефалексину, ципрофлоксацину; збереженням помірної резистентності до хлорамфеніколу, амоксициліну, гентаміцину (Додаток А). На сьогодні катамнез спостереження складає 9 місяців: повторних епізодів ІСС не реєстровано, бактеріурія у вигляді моноагента *Escherichia coli* 10^4 – 10^6 КУО/мл, незначна лейкоцитурія до 20 п/з, епізодів неутримання сечі та гіперактивності сечового міхура не спостерігалось.

Клінічний випадок №2.

Пацієнтка К, 7 р. Діагноз: ХЗН 1 ст., хронічний пієлонефрит, рекурентний перебіг, без порушення функції нирок. Міхурово – сечовідний рефлюкс II ст. Рецидивуючий вульвіт.

В анамнезі рецидивний пієлонефрит з 5 років на тлі міхурово – сечоводного рефлюксу та рецидивуючого вульвіту. Після чергового загострення пієлонефриту було призначено ВТ із контролем показників сечі шляхом мікроскопії та культуральним дослідженням методами мас – спектрометрії та МІК90. Вже після 1-го циклу ВТ замість *Escherichia coli* з гемолітичними властивостями 10^5 КУО/мл було типовано звичайні штами *Escherichia coli* в пограничних титрах 10^3 КУО/мл (Додаток В). Зміна чутливості штамів *Escherichia coli* спостерігалась після 3-го циклу ВТ: було відновлено чутливість до триметоприму, цефалексину, цефуроксиму; до амоксицилину зберігалась помірна резистентність. Рекомендовано продовжити ВТ під контролем показників сечі до 6 циклів.

Катамнез спостереження склав 1 рік, за який було відмічене відсутність епізодів ІСС і вульвіту, нормальні показники аналізів сечі.

Отже, важливість захисної імуноактивної функції уробіома людини важко переоцінити. Антигени патогенних мікроорганізмів вакцинного засобу стимулюють підвищення імунної відповіді в сечовивідних шляхах, активують неспецифічний імунітет слизових оболонок, специфічну імунну відповідь організму, призводять до якісної перебудови уробіому та підвищують його функціональну спроможність. Отримані нами результати свідчать про перспективність подальшого всебічного вивчення альтернативної антибіотикам опції – ВТ для профілактики та лікування рекурентної ІСС у дітей, що дозволить зрозуміти механізми відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів.

Таким чином:

- було доведено можливість застосування вакцинотерапії без антибактеріального супроводу у пацієнтів із рекурентною ІСС без ознак системно – запальної реакції;
- вакцинотерапія виявила потужну ефективність у дітей із рекурентною ІСС й призводила до відновлення антибактеріальної чутливості урологічних збудників. Імовірність відновлення чутливості урологічних штамів після 3-го циклу лікування вакциною становила $OR = 1,87$ ($p < 0,05$), після 6 –го циклу - $OR = 4,5$ ($p < 0,05$). Максимально достовірно ефект відновлення чутливості штамів було підтверджено після 9-го циклу вакцинотерапії - у 100% пацієнтів;
- за критерії ефективності вакцинотерапії слід вважати клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відсутність резистентних штамів мікроорганізмів, або відновлення їх чутливості до антибіотиків, та як наслідок відсутність повторних епізодів ІСС;
- критерієм бактеріологічної ефективності та терміну тривалості вакцинотерапії можуть бути результати мікробіологічної ідентифікації методом мас-спектрометрії MALDI – TOF із визначенням чутливості штамів МІК90;
- висока сила зворотної асоціації між наявністю резистентних штамів і кількістю отриманих циклів вакцинотерапії за критерієм Спірмена ($\rho = -0,97$, $p < 0,05$) свідчила про залежність бактеріальної ефективності від тривалості застосування засобу;
- ризик реінфекції сечової системи вже тільки після 3-х циклів вакцинотерапії був у 20,5 разів менший, ніж після проведеного курсу антибактеріальної терапії;
- подальше поглиблене вивчення можливостей вакцинотерапії у напрямі відновлення антибактеріальної чутливості

мікроорганізмів укупі з оцінкою імунологічних показників дозволить зрозуміти механізми зворотного розвитку антибіотикорезистентності, застосування же урологічних вакцинних засобів сприятиме покращенню прогнозу перебігу ІСС у дітей.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Буднік Т.В. Антибіотикорезистентність та інфекція сечової системи: терапевтична тактика. Мистецтво лікування. 2016;6(54):10 – 15.
2. Буднік Т.В. Пацієнт із рекурентною інфекцією сечовивідної системи: діагностично - лікувальна тактика. Мистецтво лікування. 2018;7-8(153 – 154):66 – 70.
3. Буднік Т.В. Проблема раціонального використання антибіотиків в лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю. Сімейна медицина. 2019;1(81):19–22.
4. 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 уробінома у дітей із рекурентним перебігом інфекції сечової системи. Перинатологія і педіатрія. 2019;4(80):50-7.
5. 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 – 15.
6. 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.

7. Budnik T.V., E.M. Mordovets, N.A. Tikhonenko, T.A. Gorokhovskaya, T.N. Vinogradova, O. O. Markotenko, Evaluation of therapeutic tactics on the impact on some indicators of urobiome in children with a recurrent course of urinary tract infection. Nephro Update Europe.2019 Sept. 21 – 22; Prague, Czech Republic; 2019, P. 8.

РОЗДІЛ 7

КОМБІНОВАНИЙ ФІТОЦИТРАТ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ РЕКУРЕНТНОЇ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ІЗ СУПУТНІМ МІНЕРАЛЬНИМ ДИЗМЕТАБОЛІЗМОМ

7.1 Клініко – лабораторна ефективність комбінованого фітоцитратного комплексу в терапії рекурентної інфекції сечової системи у дітей із проявами мінерального розладу

Нами було проведено вивчення ефективності застосування комбінованого фітоцитратного засобу в комплексній терапії дітей із рекурентним перебігом ІСС на тлі сольового дизметаболізму в групах порівняння.

Всі пацієнти загальною кількістю 53 дитини мали черговий епізод загострення ІСС (при чому пієлонефрит склав 26,4 % (14/53) випадків, цистит – 73,6% (39/53) на тлі констатованого мінерального розладу. Салурія серед означеного контингенту була представлена оксалатурією у 60% (32/53), уратурією у 18,9% (10/53), поєднанням уратурії із фосфатурією, або оксалатурією у 21,1% (11/53) пацієнтів. У 5,7% (3/53) пацієнтів була підвищена сечова кислота крові.

В основній групі спостереження 33 дитини (серед яких дівчат було 76% (25/33), а хлопців 24% (8/33)) отримували базову стандартну терапію, підсилену комбінованим фітоцитратним засобом (цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти: подрібнений околоплідник квасолі звичайної, сухі екстракти листя берези пласколистої, кореня петрушки кучерявої, листя брусниці звичайної, трави ромашки лікарської). Контрольна група складала 20 дітей із подібними діагнозами та подібною базовою терапією (антибіотик, спазмолітик (прифінію бромід) курсом 7 – 10 днів, жарознижувальне за потребою), але замість фітоцитратного засобу пацієнти приймали кристалолітик (КЛ) рослинного походження (у складі якого: екстракти насіння

моркви дикої, суплідь хмелю, трави материнки звичайної, масло листя м'яти перцевої, масло ялиці). Пацієнти в обох групах спостереження були співставні також за віком, статтю та тривалістю захворювання. Курс терапії в групах спостереження тривав 1 місяць.

Реакція сечі унаслідок терапії у групах спостереження мала подібні закономірності: на початку лікування у переважної більшості пацієнтів - 81,1% (43/53) мала місце лужна рН, лише у хворих із стійкою уратурією - 18,9% (10/53) була присутня слабо-кисла або кисла реакція сечі. В той час, як з 2 тижня терапії та до кінця 4 тижня лікування більшість пацієнтів в контрольній групі мали кислу реакцію сечі, в основній групі у більшості пацієнтів - 85% (28/53) було зафіксовано стабільне зниження кислотності сечі до рівня 6,5 – 7,0 (слабо-кисла, нейтральна рН).

Звичайно слабо – кисла реакція сечі є нормальною для здорової людини, сечові шляхи якої вільні від запального процесу, але не завжди є оптимальною для збереження стану дисперсності багатої на солі сечі, як у таких пацієнтів. Безумовно, відмічений факт чіткого контролю рН сечі на рівні 6,5 – 7,0 в основній групі пацієнтів є важливим критерієм ефективності цитратної терапії, який забезпечує зниження ризику каменеутворення.

Динаміка клінічної симптоматики та деяких лабораторних показників відбито в нижче приведених таблицях 7.1.1., 7.1.2., 7.1.3.

Як видно з таблиці 7.1.1., добра частка пацієнтів обох груп мали покращення самопочуття вже наприкінці 2 тижня лікування у вигляді регресу больового синдрому, дизурії, підвищення діурезу. Але в групі спостереження, в котрій хворі отримували ФЦ засіб, позитивна динаміка реєструвалася частіше із максимальною розбіжністю показників в групах порівняння наприкінці 4 тижня терапії.

Посилення салурії на 2 тижні спостереження у 81,8% (27/33) пацієнтів основної групи та у 70% (12/20) контрольної трактувалося, як позитивний кристало-, літокінетичний ефект терапії.

Таблиця 7.1.1.

Динаміка клінічної симптоматики у пацієнтів в групах порівняння на фоні лікування

Клінічні симптоми	Основна група, n=33			Контрольна група, n=20			p ₁	p ₂
	до терапії, абс.,%±ДІ	через 2 т., абс.,%±ДІ	через 4 т., абс.,%±ДІ	до терапії, абс.,%±ДІ	через 2 т., абс.,%±ДІ	через 4 т., абс.,%±ДІ		
Біль у животі/ поперек	17/33 51,5±16,81	7/33 21,2±33,39	1/33 3±98	10/20 50±22,48	6/20 30±34,34	2/20 10±67,45	>0,05	<0,05
Дизурія	25/33 75,8±9,8	11/33 33,3±24,5	4/33 12±46,65	14/20 70±14,72	12/20 60±18,36	3/20 15±53,52	<0,05	>0,05
Пастозність періорбітальна	15/33 45,5±18,98	9/33 27,2±28,29	3/33 9±54,78	10/20 50±22,48	8/20 40±27,54	4/20 20±44,97	<0,05	<0,05
Зниження апетиту	24/33 72,7±10,61	10/33 30,3±26,27	4/33 12±46,65	15/20 75±12,98	8/20 40±27,54	3/20 15±53,52	>0,05	>0,05
Осад сечі після стояння	16/33 51,6±17,86	27/33 81,8±8,17	9/33 27±28,29	7/20 21±30,64	12/20 70±18,36	7/20 35±30,64	<0,05	>0,05

Примітки. ДІ – 95% довірчий інтервал; p₁ – розбіжність показників між групами порівняння через 2 тижні терапії; p₂ – розбіжність показників між групами порівняння через 4 тижні терапії.

Тим більше, завдяки спазмолітичній та протизапальній дії ФЦ препарату, літоліз в основній групі не супроводжувався посиленням дизурії, присутністю болю та не призводив до обструкції сечового тракту. Наприкінці 4 тижня терапії пацієнтів із помірною кристалурією стало значно менше - 27% (9/33) в основній групі та 35% (7/20) в контрольній.

Показники лабораторно-інструментального контролю стану пацієнтів в обох групах спостереження також вказують на більш позитивні зміни саме в основній групі пацієнтів (табл. 7.1.2.).

Таблиця 7.1.2.

**Динаміка лабораторно - інструментальних даних пацієнтів
у результаті лікування в групах порівняння**

Параметри дослідження	Основна група (n=33)		Контрольна група (n=20)	
	до терапії, абс.,%±ДІ (або М±m)	через 4 т., абс/%/ДІ (або М±m)	до терапії, абс.,%±ДІ (або М±m)	через 4 т., абс/%/ДІ (або М±m)
Діурез, л/добу	1,0 ±0,04	1,4 ±0,03*	1,1 ±0,04	1,2 ±0,04
pH сечі	7,28±0,06	6,52±0,04	7,02±0,05	4,58±0,06*
Лейкоцити, п/з	25,31±0,4	5,67±0,6*	24,89±0,4	16,87±0,7
Еритроцити,п/з	18,92±0,35	4,32±0,3*	16,85±0,41	5,84±0,4*
Білок, г/добу	0,12±0,06	0,034±0,04*	0,091±0,05	0,062±0,06
Кристалурія	16/33	9/33	11/20	7/20
	51,6±17,86	27±28,29*	55±20,34	35±30,64
Бактеріурія	28/33	5/33	14/20	5/20
	85±7,32	15±41*	70 ±14,72	25 ±38,94*
Сольові утворення за УЗД	19/33	4/33	9/20	6/20
	57±14,87	12±46,65*	45±24,86	30±34,34

Примітка. * - $p < 0,05$, достовірність різниці порівняно з вихідними даними.

Як видно з таблиці 7.1.2., у 100% пацієнтів основної групи ($p < 0,05$) відновився діурез до вікової норми на 2 - 4 тижні терапії, були відсутні ознаки запалення сечі та повторні епізоди ІСС. В той час, як у 20% (4/20) пацієнтів контрольної групи була присутня незначна лейкоцитурія (середній показник відповідав $16,87 \pm 0,7$ п/з) на 4 тижні лікування, а у 10% (2/20) пацієнтів відбулося загострення циститу по закінченню терапії.

Аналіз показників відношення шансів (OR) показав в 18 разів більшу імовірність ($p < 0,001$) розвитку ІСС протягом 1-го місяця у разі не включення до комплексу терапії ІСС, поєднаної із мінеральним розладом, комбінованого ФЦ. Так показник OR до терапії складав $4,25 \pm 0,65$ при 95% ДІ [1,18;15,3], після терапії - $OR = 0,235 \pm 0,65$ [0,066;0,846], $p < 0,001$.

Еритроцитурія, кристалурія, сольові включення за даними УЗД мали максимально вірогідний регрес саме в основній групі пацієнтів, чому ймовірно сприяли капіляропротекторна дія екстракту листя брусниці (*Vaccinium vitis-idaea*) та околоплідника квасолі (*Faseolus vulgaris*) у комбінації із літолітичною дією екстракта кореня петрушки (*Petroselinum crispum*) та кристало-дезінтегруючою дією калій – натрієво цитратної складової. Цікавим фактом виявився регрес мікропротеїнурії ($p < 0,05$) унаслідок дії фітоцитратного засобу. Цей ефект можливо був забезпечений дією екстракту листя берези (*Betula platyphylla*), який здатний впливати на зменшення альбумінурії за рахунок покращення мікроциркуляції в паренхімі нирки та регуляції реабсорбції в каналцях [207].

Бактеріурія, представлена *E. coli* в титрах $\leq 10^4$ КУО/мл наприкінці терапії була реєстрована у 15% (5/20) пацієнтів основної та 25% (5/20) пацієнтів контрольної групи. Результати бактеріологічного аналізу сечі пацієнтів в динаміці та відсутність повторної ІСС у пацієнтів основної групи після припинення терапії свідчили про більш ефективну протизапальну та антиадгезивну дію саме ФЦ комплексу.

Терапія ФЦ засобом виявилася переважно ефективною в плані нормалізації показників мінерального обміну. Так кількість пацієнтів, котрі не

досягли нормальних параметрів мінерального обміну наприкінці 4-го тижня терапії, в основній групі була в 2,6 рази меншою: $21\% \pm 36,75$ (6/33) vs $55\% \pm 20,34$ (11/20) (табл. 7.1.3.).

Як бачимо з таблиці 7.1.3., істотно знизились середні показники вмісту оксалатів в добовій сечі, рівні сечової кислоти в крові та сечі, екскреція кальцію із сечею ($p < 0,05$) у пацієнтів основної групи, в той час як у групі контролю подібна динаміка виявилася невірогідною ($p > 0,05$). У групі контролю оксалатурія та уратурія зменшились у середньому незначно (з $53,4 \pm 3,5$ мг/добу до $46,7 \pm 2,8$ мг/добу та з $7,7 \pm 1,6$ ммоль/добу до $6,5 \pm 0,7$ ммоль/добу відповідно).

Таблиця 7.1.3.

Динаміка показників транспорту солей у пацієнтів в групах порівняння на фоні лікування

Лабораторний показник	Основна група (n=33)		Контрольна група (n=20)	
	до терапії, M±m або абс.,%±ДІ	через 4 тижні M±m або абс.,%±ДІ	до терапії, M±m або абс.,%±ДІ	через 4 тижні M±m або абс.,%±ДІ
Сечова кислота крові, мкмоль/л	370±10,3	176±18,4*	340±9,8	295±16,7
Сечова кислота сечі, ммоль/добу	7,6±1,68	5,1±0,8*	7,7±1,6	6,5±0,7
Кальцій крові, ммоль/л	2,31±0,04	2,43±0,05	2,34±0,03	2,35±0,04
Кальцій сечі, ммоль/добу	10,5±2,1	4,8±1,8*	9,6±1,9	7,4±2,1
Оксалати сечі, мг/добу	66,2±4,8	38,4±2,6*	53,4±3,5	46,7±2,8
Показники транспорту солей за межами норми	28/33 85±7,32	6/33 19 ±36,75*	17/20 85±9,44	11/20 55±20,34 *

Примітка. * - $p < 0,05$, достовірність різниці порівняно з вихідними даними.

Отримані результати повністю відповідають сучасним уявленням відносно доведеного ефекту залуження цитратами, який підвищує дисоціацію

солей сечової кислоти та зменшує схильність до утворення каменів; впливає на обмін пуринів в організмі - блокуючи аміногенез, викликає зменшення вмісту аміаку і похідних пуринів в плазмі крові, що й сприяє гіпоурікемії [235, 236].

В нашому дослідженні на кінець 4 тижня терапії в основній групі 19 % (6/33) пацієнтів таки не досягли нормальних значень показників транспорту солей, тоді як в контрольній таких хворих було ще більше 55% (11/20). Це свідчило не лише про наявну переважну ефективність терапевтичних заходів в основній групі, а й про необхідність продовження курсу лікування під контролем показників транспорту солей та ультрасонографії.

За літературним аналізом мінімальний курс цитратної терапії може проводитися протягом 1 - 2 міс, подовжений - не менше 6 міс, при цистинових утвореннях - навіть до 12 місяців. Ряд авторів вважають, що для підтримки нормальних значень показників мінерального обміну постійний прийом цитратних сумішей не обов'язковий. Натомість після стабільного встановлення сприятливих тенденцій хімізму сечі (рН сечі на рівні 6,2 – 6,8 протягом 2 міс), можна проводити 10-денні курси чергування терапії з 10-денною перервою протягом необхідного терміну. Критерієм ефективності лікування і профілактики є стабільне підвищення рН до 6,2-6,8, літоліз конкрементів або нормалізація показників транспорту солей [243, 249].

Під час дослідження усі хворі добре переносили призначену терапію, побічних ефектів відмічено не було. Деякі пацієнти (21% (7/33)), що отримували комбінований ФЦ, окрім описаних вище ефектів, відмічали щоденний стілець, не характерний для них раніше, що ймовірно пов'язано з жовчогінною дією препарату та здатністю підвищувати тонус гладкої мускулатури кишківника за рахунок таких компонентів, як наприклад екстракт кореня петрушки. Що, по суті, є додатковим позитивним ефектом препарату, поліпшуючим функцію травного тракту та самопочуття пацієнта.

Таким чином, включення ФЦ комплексу до терапії рекурентної ІСС на фоні сольового дизметаболізму у дітей 6 – 18 років призводило до покращення

показників мінерального обміну та водночас сприяло більш швидкому усуненню проявів мікробно – запального захворювання. У нашому дослідженні застосування комбінованого ФЦ в комплексі терапії дозволило у 82% (27/33, $p < 0,05$) пацієнтів нормалізувати показники транспорту солей вже наприкінці 4 тижня терапії і запобігти повторному епізодів ІСС у найближчий час. Отже за критерії ефективності ФЦ терапії слід вважати: зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові, рівня екскреції сечової кислоти, оксалатів, кальцію з сечею, а також літолiз конкрементів за даними УЗД.

7.2. Важливість корекції мінерального розладу в профілактиці повторних епізодів ІСС у дітей: акцент на режим та тривалість терапії

Нами було проаналізовано ефективність вище зазначеного фітоцитратного комплексу в профілактиці повторних епізодів ІСС та опрацьовано оптимальні терміни і режим застосування.

Для цього група пацієнтів із 33 дітей віком від 6 до 18 років, що отримувала у комплексі терапії ФЦ була поділена на 2 групи (І група, $n=17$ та ІІ група, $n=16$) із використанням комп'ютерної програми генератора випадкових чисел (рис. 2.1.2.). За дизайном дослідження хворих спостерігали у 2 групах порівняння. В І групі ($n=17$) діти отримували базову стандартну терапію в фазу загострення захворювання (антибіотик, спазмолітик, жарознижувальне за потребою) підсилену ФЦ комплексом (цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти). Тривалість терапії ФЦ у дозі 1 капсула 2 рази на день дітям 6 – 11 років та 1 капсула 3 рази на день віком від 12 до 18 років складала лише 1 місяць без продовження курсу у цілях профілактики.

В ІІ групі спостереження ($n=16$) діти також отримували ФЦ у складі комплексної терапії у відповідних вікових дозах (як зазначено вище). Але пацієнти цієї групи спостереження продовжили приймати ФЦ наступні ще 2 місяці з ціллю профілактики повторної ІСС. Профілактичний прийом ФЦ проводився у режимі чергування 10 денного прийому препарату з 10 денною

перервою при умовах стабільної рН сечі у діапазоні коливання 6,2 – 6,8. За рекомендаціями деяких авторів у випадку тривалих курсів застосування такої режим прийому цитратного засобу зберігає свою терапевтичну ефективність [236, 240]. Отже загальна тривалість застосування ФЦ у II групі спостереження складала 3 місяці, в I групі - 1 місяць використання.

Середній вік пацієнтів у групах порівняння склав $10,8 \pm 4,2$ років. Серед них було 76 % (25/33) дівчат та 24 % (8/33) хлопців. Всі пацієнти на момент залучення до дослідження мали клініко – лабораторну ремісію ІСС, але певна частка пацієнтів в обох групах (по 21% - 4/17 та 3/16) мали лабораторні прояви мінерального дизметаболізму. За основною нозологією контингент досліджуваних був представлений хворими на хронічний цистит у 55% (18/33) випадків, хронічний пієлонефрит – в 45% (15/33). Розподіл пацієнтів за віком, статтю, діагнозами та клініко – лабораторними характеристиками захворювання у групах порівняння в активну стадію ІСС наведено в таблиці 7.2.1. Як бачимо, статистично значущої розбіжності за означеними параметрами в групах співставлення виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 7.2.1.

Розподіл хворих за основними клініко – лабораторними, інструментальними характеристиками захворювання

Параметри		I група, n=17 абс.,%±ДІ (або $M \pm m$)	II група, n=16 абс.,%±ДІ (або $M \pm m$)	p
Вік		$10,3 \pm 5,2$	$10,9 \pm 3,6$	$p=0,88$
Стать	Жін.	13/17 $76 \pm 13,59$	12/16 $75 \pm 14,61$	$p=0,68$
	Чол.	4/17 $23,5 \pm 44,17$	4/16 $25 \pm 43,83$	$p=0,68$
Температура тіла °C		$37,4 \pm 0,27$	$37,5 \pm 0,63$	$p=0,48$
Дизурія		13/17 $76 \pm 13,59$	14/16 $87,5 \pm 9,56$	$p=0,84$
Больовий синдром		9/17 $53 \pm 23,1$	7/16 $44 \pm 28,69$	$p=0,72$

<i>продовження таблиці 7.2.1.</i>			
1	2	3	4
Періорбітальна пастозність	8/17 47±25,99	8/16 50±25,3	p=0,84
Кристалурія	9/17 53±23,1	8/16 50±25,3	p=0,94
Бактеріурія	14/17 82±11,34	12/16 75±14,61	p=0,62
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	5,2±1,4	5,6±1,23	p=0,86
СРБ, мг/л	22,43 ±3,46	21±6,7	p=0,62
Лейкоцитурія, п/з	29,6 ±11,8	26 ±19,9	p=0,42
Еритроцитурія, п/з	18,92±0,35	20,2±0,26	p=0,72
Протеїнурія, г/добу	0,12 ±0,06	0,18 ±0,07	p=0,42
Сольові утворення за даними УЗД	10/17 59±20,5	11/16 69±17,06	p=0,65
ХПН	7/17 41±29,28	8/16 50±25,3	p=0,79
ХЦ	10/17 59±20,5	8/16 50±25,3	p=0,45

Примітки. ДІ – 95% довірчий інтервал, ХПН – хронічний пієлонефрит, ХЦ – хронічний цистит. $p > 0,05$ – невірогідна розбіжність показників за критерієм χ^2 з поправкою Сйтса.

Кристалурія серед означеного контингенту була у переважної більшості дітей у вигляді оксалатурії у 60% (20/33), уратурія зустрічалась у 19 % (6/33), поєднання уратурії із фосфатурією, або оксалатурією у 21 % (7/33) пацієнтів.

Реакція сечі у більшості пацієнтів в обох групах спостереження на початку лікування була лужною, лише у хворих із стійкою уратурією 19 % (6/33) було визначено кислу реакцію сечі.

Наприкінці 4 тижня терапії у всіх пацієнтів було зафіксовано коливання кислотності сечі у діапазоні рН 6,5 – 7,0 (слабко-кисла – нейтральна реакція).

Цей факт був трактований нами, як ознака підвищення рівня цитрату сечі, що сприяє солюбілізуючим властивостям сечі.

Нівелювання клініко – лабораторних ознак інфекційно - запального процесу було констатовано наприкінці 2 тижня терапії у більшості пацієнтів в обох групах: в I групі у 82% (14/17) пацієнтів та в II групі – у 81,3 % (13/16).

У хворих було констатовано відсутність дизурії, больового синдрому, нормалізація температури тіла (у всіх дітей), діурезу, рівня СРБ, лейкоцитурії, лейкоцитозу (табл. 7.2.2.).

Таблиця 7.2.2.

Динаміка клініко – лабораторних ознак ІСС наприкінці 2-го тижня терапії у пацієнтів в групах порівняння

Параметри	I група, (n=17)		II група, (n=16)		p
	до терапії	через 2 т. терапії	до терапії	через 2 т. терапії	
Клінічні характеристики, абс.,%±ДІ					
Біль у животі/ поперек	9/17 53±23,1	2/17 12±67,1	7/16 44±28,69	1/16 6±98	p=0,79
Дизурія	13/17 76±13,59	3/17 18±52,93	14/16 88±9,56	3/16 19±52,67	p=0,89
Пастозність періорбітальна	8/17 47±25,99	4/17 23,5±44,17	6/16 37,5±32,67	4/16 25±43,83	p=0,89
Зниження апетиту	12/17 70,5±15,81	4/17 23,5±44,17	10/16 62,5±19,6	3/16 19±52,67	p=0,89
Осад сечі	10/17 59±20,5	15/17 88±8,95	9/16 56±22,32	14/16 88±9,56	p=0,79
Лабораторні та інструментальні дані, M±m (або абс.,%±ДІ)					
Діурез, л/добу	1,0 ±0,04	1,4 ±0,03	0,9 ±0,04	1,2 ±0,04	p=0,79
pH сечі	7,28±0,06	6,52±0,04	7,02±0,05	5,58±0,06	p=0,69
Лейкоцити, п/з	25,31±0,4	5,67±0,6	24,89±0,4	6,87±0,7	p=0,79
Еритроцити, п/з	18,92±0,35	4,32±0,3	16,85±0,41	5,84±0,4	p=0,79

продовження таблиці 7.2.2.					
1	2	3	4	5	6
Білок, г/добу	0,12±0,06	0,034±0,04	0,091±0,05	0,062±0,06	p=0,46
Бактеріурія	14/17 82±11,34	5/17 29±37,96	14/16 87,5±9,56	3/16 18,8±52,67	p=0,64
Сольові утворення, УЗД	9/17 53±23,1	4/17 23,5±44,17	9/16 56±22,32	5/16 31±37,53	p=0,79

Примітка. $p > 0,05$ – невірогідна розбіжність результатів за критерієм χ^2 з поправкою Єйтса через 2 тижні лікування у групах порівняння.

У 78,8 % (13/17) та у 79,2 % (13/16) пацієнтів обох груп порівняння показники мінерального обміну за результатами транспорту солей відповідали нормі наприкінці 1-го місяця терапії унаслідок ФЦ терапії (табл. 7.1.3.). Регрес сечового синдрому у вигляді зниження рівнів протеїнурії та еритроцитурії до рівня «мікро-» став вірогідним ($p < 0,05$) вже наприкінці 2-го тижня ФЦ терапії (табл. 7.2.1.).

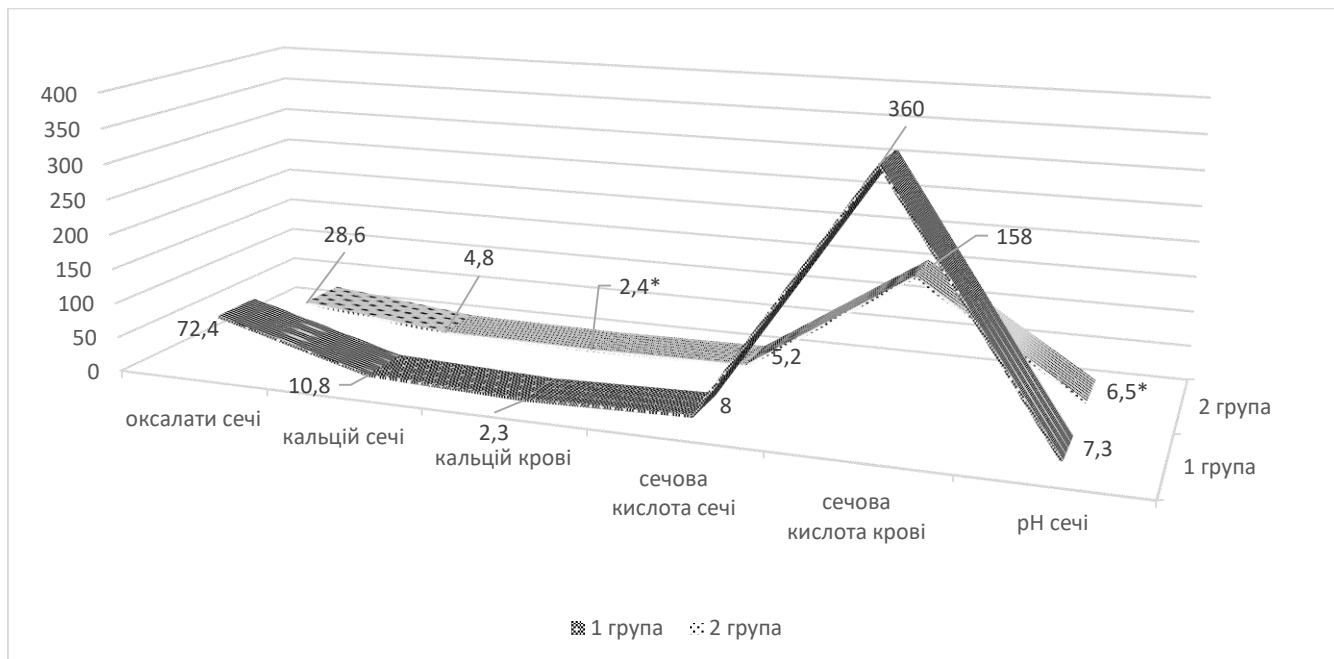


Рис. 7.2.1. Показники мінерального обміну наприкінці 2-го місяця клінічного спостереження у групах порівняння

Примітка. * - $p > 0,05$ – невірогідна розбіжність результатів за критерієм χ^2 з поправкою Єйтса у порівнянні з показниками до терапії.

Дані, приведені на рисунках 7.2.1. та 7.2.2. відбивають стан показників мінерального обміну та параметрів загального аналізу сечі наприкінці 2-го місяця клінічного спостереження у групах порівняння.

Як видно з рис. 7.2.1., у пацієнтів I групи (котрі припинили терапію ФЦ) наприкінці 2 –го місяця спостереження середні показники параметрів транспорту солей свідчили про відновлення порушення мінерального обміну, як щавлевого (оксалати сечі – 72,4 мг/добу), так і пуринового (сечова кислота крові – 360 мкмоль/л; сечова кислота сечі – 8 ммоль/добу). Тобто відбулося нівелювання терапевтичного ефекту від попереднього 1-го місячного застосування ФЦ у складі комплексної терапії через ранню відміну препарату у пацієнтів цієї групи. В той час, як у пацієнтів II групи було констатовано збереження контролю показників мінерального обміну унаслідок продовження прийому ФЦ у переривчастому режимі застосування (оксалати сечі – 28,6 мг/добу, сечова кислота крові – 158 мкмоль/л, сечова кислота сечі – 5,2 ммоль/л).

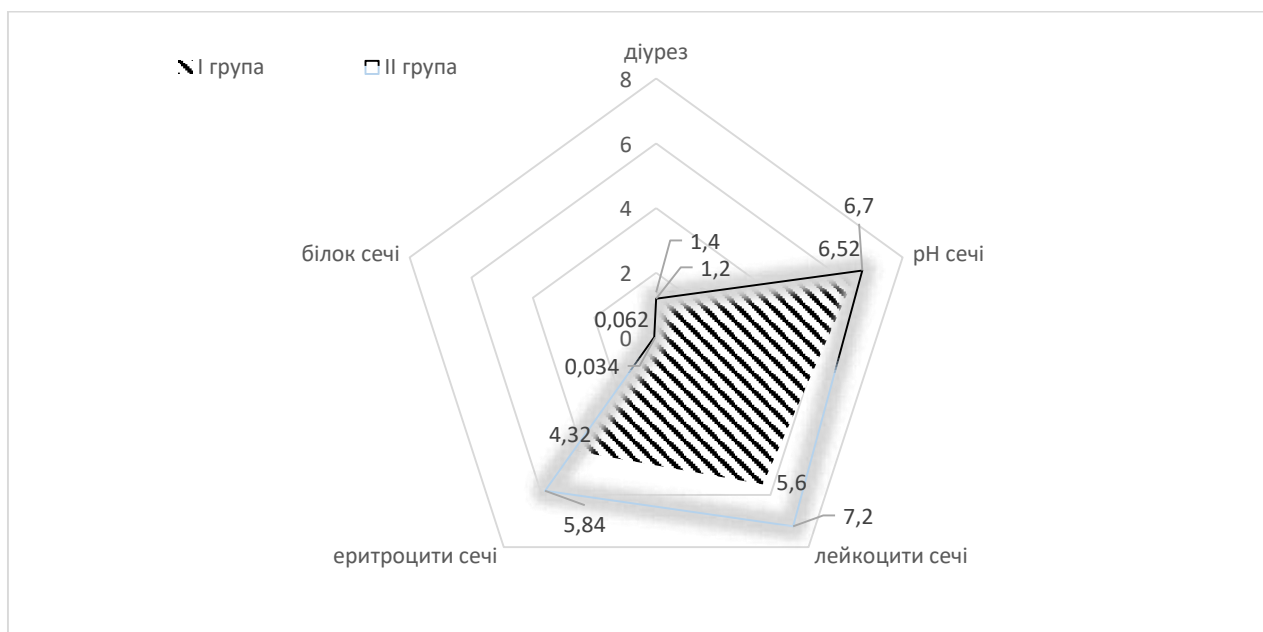


Рис. 7.2.2. Співставна оцінка параметрів загального аналізу сечі наприкінці 2-го місяця клінічного спостереження у групах порівняння

Примітка. $p > 0,05$ – невіргодна розбіжність результатів за критерієм χ^2 з поправкою Сйтса між групами порівняння.

Як видно з рис. 7.2.2., розбіжність у середніх показниках параметрів загального аналізу сечі у групах порівняння наприкінці 2-го місяця спостереження була статистично не значущою.

Аналіз показників відношення шансів (OR) показав, що імовірність рецидиву у разі вибору терапевтичного підходу I групи склала $OR=1,88\pm 0,9$ [0,302;11,73] при 95% ДІ та у разі вибору терапії, застосованої в II групі спостереження $OR= 0,53\pm 0,83$ [0,085;3,3], ($p<0,05$). Тобто ризик рецидиву ІСС у 3,5 рази був менший, якщо пацієнти дотримувались пролонгованої переривчастої терапії ФЦ засобом протягом 2-х місяців по завершенню терапевтичного 1-місячного курсу його застосування.

Отримані результати співпадають із літературними даними, котрі вказують на патогенетичний вклад метаболітів порушеного мінерального обміну в підтримання рекурентного перебігу ІСС та свідчать про актуальність подальших клінічних досліджень й розробок в цьому напрямку. За результатами нашого дослідження застосування фітоцитратного комплексу у дітей із рекурентною ІСС сприяло профілактиці її повторних епізодів.

Таким чином:

- застосування фітоцитратного комплексу у дітей 6 – 18 років із рекурентним перебігом ІСС на фоні сольового дизметаболізму призводило до покращення показників мінерального обміну та одночасно сприяло профілактиці повторної ІСС;
- включення комбінованого фітоцитратного засобу до схеми терапії ІСС призводило до нормалізації показників транспорту солей у 82 % пацієнтів вже наприкінці 1-го місяця терапії;
- комплекс терапії (антибіотик + фітоцитрат) у дітей із рекурентною ІСС в фазу інфекційного загострення був ефективним ($p<0,001$) й знижував ризик реінфекції протягом 1-го місяця в 18 разів;
- тривалість терапії комбінованим фітоцитратом та його профілактичного застосування визначалась індивідуально за

показниками транспорту солей: від 1-2 міс. до 6 міс. і довше, за потребою;

- підтверджено ефективність застосування тривалих переривчастих курсів фітоцитрату шляхом чергування по 10 день терапії та 10 день перерви. Такий спосіб застосування протягом 2-х місяців по завершенню основного курсу лікування зменшував ризик повторних епізодів ІСС в 3,5 рази у порівнянні із 1-місячним курсом застосування.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Буднік Т.В. Цитратна терапія у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок: покази та оцінка ефективності. Сучасна педіатрія. 2019;6(102):18 – 26.
2. 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.
3. Будник Т.В. Обменная нефропатия у детей: актуальность диагностики, прогноза и современной коррекции. Здоров'я України. 2012;6(283):74-5.
4. Буднік Т.В. Раціональний вибір антибактеріальної терапії інфекцій сечової системи на сучасному етапі. Мистецтво лікування. 2020;7(173):80–2.
5. Буднік Т.В., Д.Д. Іванов, Є.М. Мордовець, Н.О. Тихоненко, О.О. Маркотенко. Спосіб корекції мінерального дизметаболізму у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок. Київ: МОЗ України; 2019. 4 с. № 246 – 2019.
6. Budnik T.V., D.D. Ivanov, E. M. Mordovets, Citrate therapy in patients with UTI in combination with mineral dysmetabolism. Nephro Update Europe. 2019 Sept. 21 – 22; Prague, Czech Republic; 2019, P.10.

РОЗДІЛ 8

ДІАГНОСТИЧНО – ЛІКУВАЛЬНА СИСТЕМА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНУ ІНФЕКЦІЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ

Сьогодні в Україні відсутній клінічний протокол діагностики та лікування мікробно – запальних захворювань сечової системи у дітей. Останній затверджений уніфікований клінічний протокол МОЗ України № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом» [132] був від 3.11.2008 р. Наказ втратив статус чинного за давністю й декотрі його положення дійсно неактуальні, але деякі зберегли свою практичну цінність.

Результатом аналізу та узагальнення, надбаних у ході виконаної дослідницької роботи даних, став розроблений нами алгоритм спостереження дітей із інфекцією сечової системи в умовах антибіотикорезистентності (рис. 8.1.).

Як видно з рис. 8.1, ми пропонуємо й вважаємо клінічно важливим вже під час першого огляду пацієнта із підозрою на ІСС відповісти на наступні запитання. По-перше, пацієнт має перший чи повторний епізод ІСС? Надалі слід визначитися з віковою категорією пацієнта (< 3 років чи > 3 років), локалізацією мікробно – запального процесу – верхні (чашечно – мискова система) чи нижні відділи (сечовий міхур, уретра) урологічного тракту.

Таким чином, тактика та об'єм діагностично – лікувального втручання будуть залежати від клінічної ситуації конкретного пацієнта (див. рис. 8.1.).

Більшість дітей із другим епізодом ІСС та > потребують докладного обстеження в умовах стаціонару, бажано профільного напряму – нефрологічного або урологічного.

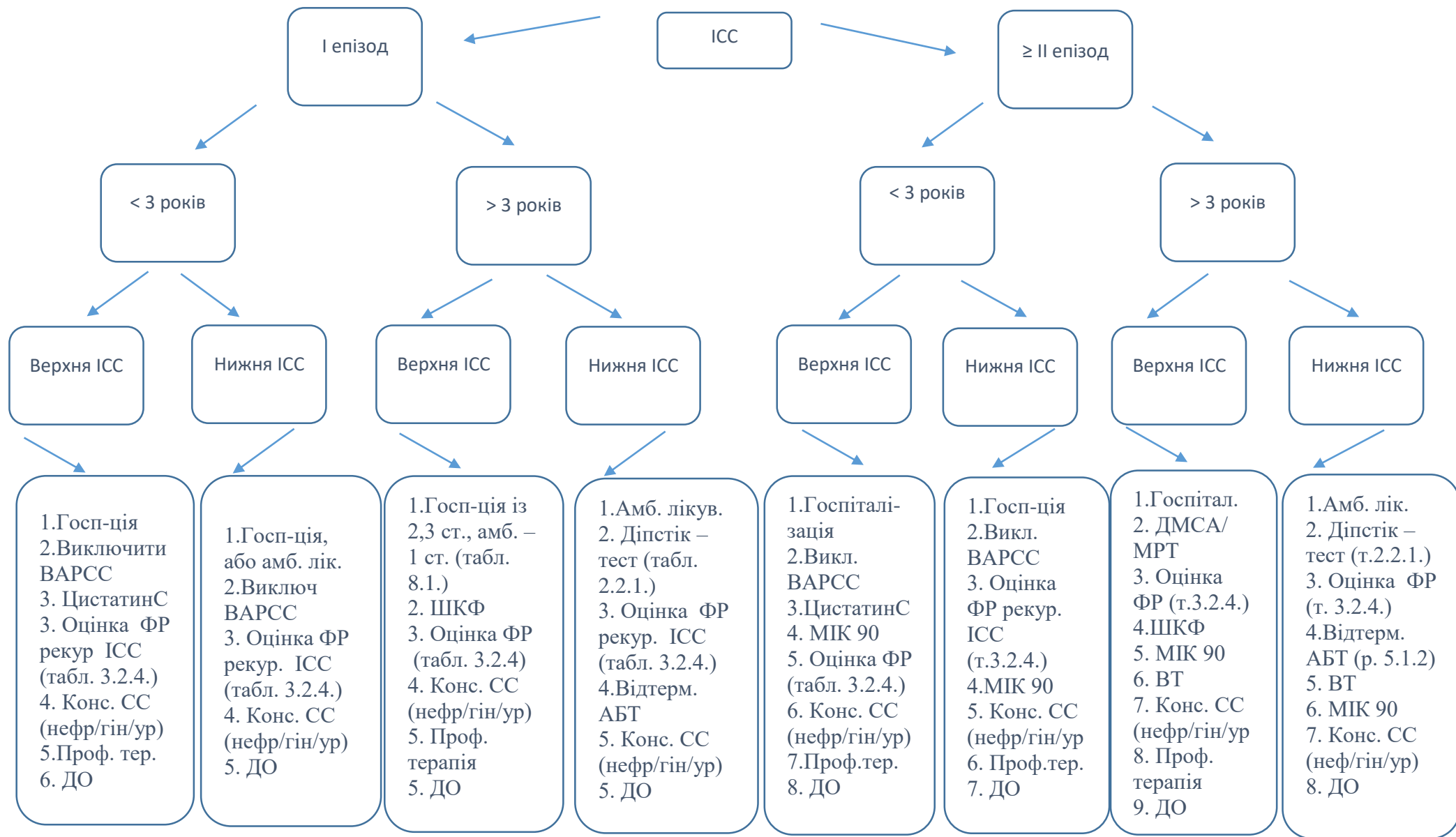


Рис. 8.1. Алгоритм спостереження дітей із інфекцією сечової системи в умовах антибіоткорезистентності. Примітки. ФР – фактори ризику, ВАРСС – вроджені аномалії розвитку сечової системи, ДО – диспансерний облік, СС – суміжні спеціалісти.

Обов'язковим для цих пацієнтів є виключення вродженої аномалії розвитку сечової системи (за даними мікційної цистоуретрографії або екскреторної урографії) та інших факторів ризику (табл. 3.2.4.), сприяючих рекурентному перебігу ICC; ідентифікація мікробного збудника методом мас – спектрометрії MALDI-TOF та його чутливості методом MIC90, виключення урогенітального збудника методом ІФА; оцінка функції нирок шляхом калькуляції ШКФ або визначення сироваткового рівня цистатину С; виключення нефросклерозу чи фіброзу паренхіми нирок у зв'язку з перенесеним пієлонефритом шляхом проведення реносцинтиграфії із ⁹⁹МТс – ДМСА або МРТ; консультації суміжних спеціалістів – нефролога, гінеколога, уролога та, за необхідності, інших.

Всі діти із повторною ICC потребують профілактичної терапії ICC, але антибіотикопрофілактику слід застосовувати лише при неефективності альтернативних заходів, через загрозу антибіотикорезистентності та інших негативних наслідків [52, 183].

До альтернативних антибіотикам заходів відносяться фітопрофілактика, фаготерапія, вакцинотерапія. У якості фітопрофілактики прийнято застосовувати стандартизований рослинний засіб ВНО 1045 дітям від 12 років по 2 таб. 3 рази на день тривалістю 1 – 3 місяці. Також ефективним у профілактиці повторних епізодів ICC, особливо на тлі мінерального розладу, є застосування курсів запропонованого нами комбінованого ФЦ комплексу у дітей від 6 років по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу. Режим застосування може бути тривалим, за необхідності до 6 міс., під контролем УЗД та показників транспорту солей. При стійкому досягненні рН сечі рівня 6,2 – 6,8 можлива зміна режиму прийому ФЦ із переходом на переривчастий: чергування по 10 день терапії та 10 день перерви.

Безумовно перспективним методом профілактики ICC є вакцинотерапія оригінальним полівалентним засобом у дітей від 7 років. Препарат призначають по 1 капсулі вранці натщесерце протягом 10 день,

наступні 20 днів робиться перерва. Мінімальний курс вакцинації становить 3 цикли, тобто 3 місяці. Пацієнтам із завзято рецидивною інфекцією, а також у цілях відновлення чутливості мікробних збудників можливе більш тривале застосування вакцини до 12 циклів. У цьому разі контроль ефективності терапії слід проводити шляхом бактеріальної діагностики сечі методом MALDI-TOF та MIC90. У разі клінічної необхідності вакцинотерапію можна поєднувати із АБТ, або фітотерапією.

У разі необхідності застосування саме антибіотикопрфілактики ІСС вибір препарату визначається за результатами культурального дослідження чутливості урологічних штамів пацієнта. Найчастіше призначається представник сучасних нітрофуранових, а саме фуразидин К, через низьку поширеність резистентних штамів у дітей.

Діти із ІСС < 3 років мають високий ризик ВАРСС, особливо хлопчики із лихоманкою неясного генезу. Тому діти цієї вікової категорії незалежно від номеру епізоду ІСС повинні бути госпіталізовані, бажано в профільний стаціонар, для поглибленої діагностики та повноцінного лікування. Слід також пам'ятати, що запальні стани зовнішніх статевих органів, як то баланопостит у хлопчиків і вульвіт у дівчаток можуть стати також причиною ІСС у дітей цієї вікової категорії. Отже огляд зовнішніх статевих органів лікарем – педіатром та скерування на консультацію уролога чи гінеколога є важливим моментом в спостереженні дітей із ІСС, а тим більше при її рекурентному перебігу.

Для оцінки функції нирок у дітей < 3 років рекомендовано застосовувати визначення цистатину С, як раннього маркера ушкодження нирок. Є клінічно виправданим проведення антибіотикопрфілактики ІСС у дітей із ВАРСС за результатами індивідуальної чутливості збудників до антибіотиків у профдозі (1/3 – 1/4 добової дози). Режим застосування визначається індивідуально, частіше це інтермітуючий режим, також можливо застосування альтернативного або дублюючого режимів антибіотикопрфілактики.

Діти > 3 років із інфекцією верхніх відділів сечової системи, а найчастіше це – пієлонефрит, у яких розцінене 1 ступінь активності (табл. 8.1.) захворювання, можуть проходити курс лікування амбулаторно із емпіричним призначення АБТ згідно даних локальної чутливості.

Діти із 2-им ступенем активності пієлонефриту можуть бути проліковані амбулаторно за умови можливості виконання призначеного режиму та об'єму терапії в повному обсязі, під контролем стану дільничним педіатром, або дитячим нефрологом. Якщо через 48 годин позитивна динаміка відсутня, то приймається рішення про госпіталізацію пацієнта із долученням інфузійної терапії та парентеральним введенням АБТ. Всі діти із 3 ступенем активності пієлонефриту повинні отримувати терапію лише в стаціонарних умовах із застосуванням ступінчатого способу АБТ.

Таблиця 8.1.

Режим терапії пієлонефриту у дітей залежно від клініко – лабораторної активності захворювання

Ознака	Ступінь активності		
	I	II	III
Температура тіла	Нормальна чи субфебрильна	< 38,5 °С	> 38,5 °С
Симптоми інтоксикації	Відсутні чи незначно виражені	Помірно виражені	Значно виражені
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	< 10	11-14	≥ 15
ШОЕ, мм/год	< 15	16-24	≥ 25
С - реактивний білок	-/+	++	+++ /++++
Режим лікування	Амбулаторний	< 3 років - стаціонарний >3 років – можливо амбулаторний, але краще стаціонарний	Стаціонарний

У дітей із пієлонефритом є обов'язковою оцінка функції нирок шляхом калькуляції ШКФ за формулою Шварца, або визначенням сироваткового цистатину С. Також після перенесеного пієлонефриту, особливо якщо це вже не перший епізод, важливою є діагностика нефросклерозу через 6 місяців після загострення шляхом проведення радіоізотопної діагностики - Tc^{99m} -*DMSA*-сканування.

У дітей > 3 років із інфекцією нижнього відділу урологічного тракту на амбулаторному етапі необхідно проводити скринінговий аналіз свіжого зразка сечі шляхом дїпстік – тесту (табл. 2.2.1.). У разі позитивного нітрит – тесту слід призначати АБТ за даними локальної чутливості, у разі негативного результату нітрит – тесту слід застосовувати тактику відтермінованого призначення АБТ із призначенням стандартизованої фітотерапії, як наприклад рослинний засіб із доведеною ефективністю BNO 1045 (рис. 5.1.2.).

За критерій ефективності лікування циститу слід вважати ліквідацію клінічних проявів на 2-3 добу терапії, нормалізацію аналізів сечі – на 3-4 добу. Критеріями ефективності терапії пієлонефриту є покращення клінічного стану на 2-3 добу, нормалізація аналізів сечі на 4-5 добу, відсутність бактеріурії на 3-4 добу [6, 133].

Важливим етапом спостереження дітей, що перенесли ІСС, є диспансерний облік. В цьому питанні зберігають актуальність положення клінічного протоколу № 627 МОЗ України «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Згідно якому, по досягненню ремісії ІСС хворий обстежується в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно. Амбулаторно оглядається педіатром 1-2 рази на місяць в перший рік та щоквартально - в наступному (при можливості - нефрологом не рідше 1 раз в 6 місяців) [133].

Під час огляду слід звертати увагу на загальний стан і фізичний розвиток дитини, адекватність питного режиму, наявність сечового синдрому, артеріальний тиск, функціональний стан нирок, дотримання

рекомендацій стаціонару та відсутність побічних ефектів від терапії, регулярність обстеження у отоларинголога, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано - 1 раз в 6 місяців), профілактику небажаних статевих контактів у підлітків.

Слід приділяти увагу усуненню чинників, що можуть стати причиною погіршення стану (хронічні вогнища інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження). За необхідності лікування інтеркурентних інфекцій, соматичної патології, слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів. Інформувати батьків та дитину, що проста гігієна, наприклад, протирання у дівчаток промежини у напрямку спереду назад може сприяти уникненню потрапляння бактерій у отвір уретри; що режим спорожнення сечового міхура дитини повинен відбуватися кожні 2 – 3 години, а для запобігання функціональної дисфункції сечового міхура та кишечника важливим є уникнення закрепів. Можливим профілактичним заходом може бути рекомендація проходження загально - зміцнюючого курсу в умовах місцевого нефрологічного санаторію в період ремісії захворювання [133].

Планову вакцинацію слід проводити за графіком профілактичних щеплень, але не раніше ніж через місяць від початку ремісії з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі) в деяких випадках в умовах стаціонару. Реакція Манту проводиться за графіком. Збереження стійкої ремісії протягом 1 року після перенесеного циститу, 3 років після епізоду гострого пієлонефриту і 5 років після останнього загострення хронічного пієлонефриту (при виключенні рубцювання за результатами ДМСА) дозволяє констатувати одужання.

Вибіркова апробація, проведена нами на групі навчання (n=104), довела клініко – лабораторну ефективність і безпеку алгоритму діагностики, профілактики та лікування ІСС у дітей в умовах антибіотикорезистентності в 91% (95/104) випадків.

В основу розробленої нами системи спостереження покладено діагностичний контроль та терапевтичний вплив на різні ланки патогенезу інфекційного процесу в органах сечовидільної системи (рис. 8.2).

Так в період продрому інфекції призначення фітотерапії (фітонірингового рослинного засобу із доведеним профілем безпеки) сприяє нормалізації уродинаміки, підвищенню саногенних властивостей сечі, зашкоджує колонізації патогенів й запобігає їх міграції в урологічному тракті [181, 183 - 186]. Призначення полівалентної урологічної вакцини пацієнтові із рекурентною ІСС в продромальному періоді призводить до стимуляції мукозального захисту й ерадикації уропатогенів [205, 210 - 212].

В розпал ІСС відбувається активне розмноження патогенів із ушкодженням органів та тканин органів сечовидільної системи.

Отже актуальним на цьому етапі є застосування антибіотику бактерицидної дії, до якого збережена чутливість уропатогену. Для цього слід керуватися даними локальної чутливості або, навіть персональної чутливості, у разі повторного епізоду ІСС, визначеної зверх точним методом MALDI-TOF [109, 216].

Залучення до терапії фітоцитратного комплексу у пацієнтів із супутнім мінеральним розладом на стадії розпалу ІСС призводитиме до підвищення протизапальної дії, покращення уродинаміки, попереджуватиме організацію біоплівкових утворень та забезпечуватиме кристалолітичний ефект [226, 243]. Застосування вакцинотерапії в розпал захворювання у пацієнтів із рекурентною ІСС сприятиме імуномодуючій, протизапальній та пребіотичній діям [214, 215].

На етапі одужання пацієнта від ІСС для певної частки пацієнтів (із наявними факторами ризику) важливим постає питання профілактичної терапії. З цією ціллю можливим є застосування фітотерапії або фітоцитратної терапії, як наприклад пацієнтам із супутнім мінеральним розладом [217, 218, 228, 235].

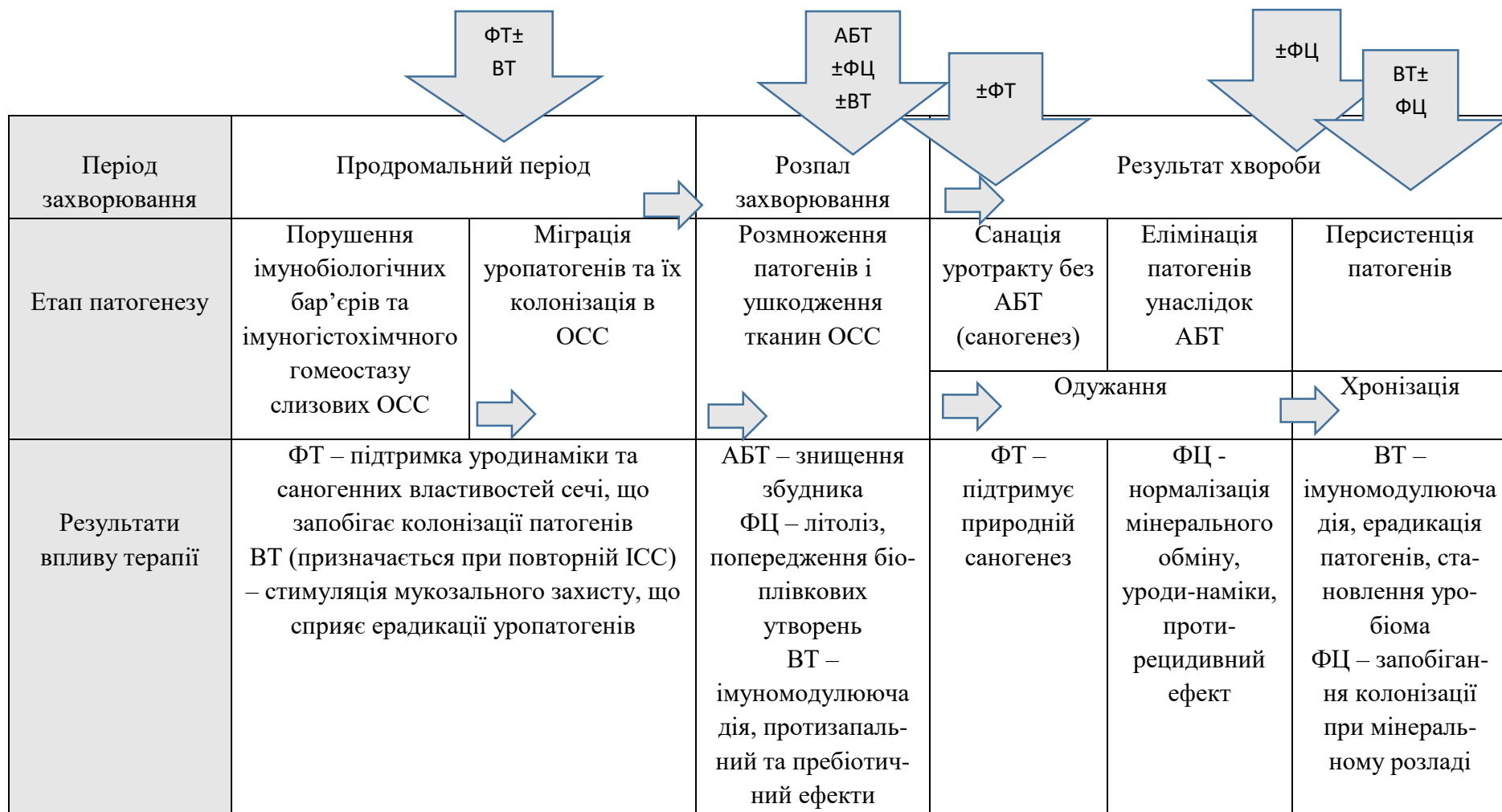


Рис. 8.2. Вплив запропонованих терапевтичних заходів на різні патогенетичні ланки ІСС у дітей

Примітки. ОСС – органи сечової системи, АБТ – антибактеріальна терапія, ВТ – вакцинотерапія, ФТ – фітотерапія, ФЦ – фітоцитрат.

Такі заходи сприятимуть підтримці уродинаміки й механізмів природнього саногенезу, підвищенню протизапальним властивостям сечі, нормалізації мінерального обміну й, в цілому, забезпечуватиме протирецидивний ефект.

Та частка пацієнтів, що формує хронічний перебіг ІСС, як правило унаслідок персистенції патогенів, потребує курсів вакцинотерапії. Вони будуть забезпечувати імуномодулюючу дію, призводитимуть до ерадикації патогенів та становлення захисної функції уробіома [212, 213]. В той час, як додавання ФЦ до схеми терапії буде покращувати уродинаміку й додатково запобігатиме колонізації збудників, а у пацієнтів із порушенням мінерального обміну призводитиме до його нормалізації.

Таким чином, використання розробленого і патогенетично – обґрунтованого нами алгоритму діагностики, лікування і профілактики ІСС у дітей залежно від персонального прогнозу ризику реінфекції, із залученням сучасних діагностичних методів, диференційованого призначення альтернативних методів лікування і профілактики дозволило оптимізувати систему спостереження пацієнтів в умовах антибіотикорезистентності. Що, безумовно, підвищить ефективність терапії ІСС, сприятиме профілактиці її рекурентного перебігу, зменшенню резистентних станів і антибіотикорезистентності в соціумі, також як і пов'язаних з ними економічних збитків держави й родини, покращить прогноз захворювання та якість життя дітей, хворих на ІСС.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Буднік Т.В. Проблема раціонального використання антибіотиків в лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю. Сімейна медицина. 2019;1(81):19–22.

2. Буднік Т.В. Оптимізація системи спостереження дітей з інфекцією сечової системи в умовах антибіотикорезистентності. Сучасна педіатрія. 2020;3(107):9-16.
3. Буднік Т.В., Іванов Д.Д., Мордовець Є.М. Оптимізація лікування та профілактики інфекції сечової системи у дітей. Київ: МОЗ України; 2017. 4 с. № 275 –2017.
4. Буднік Т.В., Іванов Д.Д., Мордовець Є.М., Гороховська Т.О., Виноградова Т.М. Урологічна вакцинація при рекурентному перебігу інфекції сечових шляхів, як ефективний засіб лікування та профілактики антибіотикорезистентності. Київ: МОЗ України; 2019. 4 с. № 245 –2019.
5. Буднік Т.В., Д.Д. Іванов, Є.М. Мордовець, Н.О. Тихоненко, О.О. Маркотенко. Спосіб корекції мінерального дизметаболізму у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок. Київ: МОЗ України; 2019. 4 с. № 246 – 2019.
6. Будник Т.В., Багдасарова И.В., Любимая В.Н., Дисметаболическая нефропатия: актуальность своевременной верификации и коррекции. Материалы международной научно-практической конференции. Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки. 2011 сент. 29 - окт. 1; Одесса; 2011, с. 16.
7. Будник Т.В., Мордовец Е.М., Результаты изучения микробиологического портрета инфекции мочевой системы у детей города Киева и Киевской области. Матеріали ІV конгресу асоціації нефрологів нових незалежних держав. 2016 вер. 29 – 30; Мінськ;2016, с. 16.
8. Буднік Т.В. Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей. Сучасна педіатрія. 2019;8(104):57-70.
9. Буднік Т.В. Антибіотикорезистентність та інфекція сечової системи: терапевтична тактика. Мистецтво лікування. 2016;6(54):10 – 15.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вивчення проблемних аспектів ІСС у дітей зберігає свою актуальність в клінічній педіатрії на сучасному етапі. Насамперед це зростаюча розповсюдженість захворювання. Сечовивідні шляхи є другим за частотою місцем зараження дітей після дихальних шляхів і першим у немовлят та дітей віком до 2 років.

Належна діагностика і своєчасне раціональне лікування ІСС дуже важливі для профілактики повторних епізодів. Але управління хронізацією та прогнозом захворювання направлено не просто на ефективність лікування гострого епізоду ІСС, а й на швидке встановлення мікробної етіології й чутливості, ранню діагностику вроджених аномалій розвитку органів сечової системи (ВАРСС) та інших факторів ризику, сприяючих реінфекції та реалізації ускладнень (нефросклероз, артеріальна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність), адекватну раціональну терапію без зловживання антибактеріальними засобами та ін.

Особливої значимості набуває проблема управління ІСС в сучасну еру масштабної антибіотикорезистентності (АБР), яка стає сприятливим підґрунтям для формування рекурентного перебігу захворювання, ризиком формування хронічного захворювання нирок (ХЗН) у дітей. Нинішня ситуація з АБР в урології досить складна. Серед дітей із рекурентним перебігом ІСС Київського регіону, за нашими даними, мікробіологічна резистентність на 2019 р. становила 57,6 %, а полірезистентність - 28 %. В той час як частота рекурентного перебігу ІСС у дітей, за літературними даними, складає від 30% до 50% випадків.

Отже важливість точної ідентифікації мікробного збудника захворювання, інформація про поширеність та динаміку АБР на популяційному рівні, так само, як і доступність отримання цієї інформації стосовно конкретного пацієнта у ранні терміни стає клінічно важливим завданням. Але диско – дифузійний метод культурального дослідження сечі,

саме який сьогодні користають рутинно у клінічній практиці, не дозволяє швидко отримати результати й займає часу від 3-х днів до 1 – 2 тижнів. Цей фактор, а також відсутність поточних даних з локальної чутливості патогенів утруднюють стартовий емпіричний вибір АБТ при ІСС в Україні.

Сучасні уявлення взаємодій організм-патоген сприяють пошуку нових терапевтичних підходів. Адже можливість впливу на інтенсивність відповіді макроорганізму, на шляхи взаємодії макро- і мікроорганізму вважається на сучасному етапі найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІСС. Нарівно важливою постає стратифікація пацієнта із ІСС для призначення АБТ чи альтернативного заходу вже на амбулаторному етапі.

Однак проведений нами аналіз вітчизняної та іноземної літератури не виявив жодного багаточисельного педіатричного дослідження, присвяченого комплексній мультифакторній оцінці факторів ризику рекурентної ІСС у дітей, опрацюванню сучасних методів швидкої діагностики та дослідженню альтернативних методів лікування ІСС.

Саме цим пояснюється необхідність клінічної стратифікації пацієнта до диференційованого застосування альтернативних методів діагностики та лікування ІСС у дітей із розробкою на їх основі актуальної діагностично – лікувальної системи спостереження пацієнта на різних етапах захворювання. В цьому зв'язку застосування сучасних швидких та точних скринінгових тестів й методів діагностики, спрямованих на визначення збудника в сечі та його чутливості, дозволить у ранні терміни захворювання визначитися у діагнозі та оптимальній терапевтичній тактиці для конкретного пацієнта.

Розроблені в поданому дослідженні положення й висновки базуються на матеріалах обстеження й спостереження 2754 дітей віком від 0 до 18 років, хворих на ІСС в активну фазу захворювання та тих, що мали прояви урологічного розладу у період 2009 – 2019 рр. Комплексне клініко-анамнестичне, лабораторне та інструментальне обстеження проводилося за загальними методами та специфічними, запропонованими нами. Основні та супутні діагнози приведені згідно МКХ-10.

Обстеження всіх пацієнтів і оцінку отриманих даних проведено за інформованою згодою дітей, їх батьків й у відповідності з Гельсінською декларацією прав людини.

Для вивчення особливостей захворюваності дітей на ІСС залежно від віку та статі, а також нозологічної структури ІСС, було відібрано та проаналізовано 2658 історії хвороби дітей віком від 1 міс. до 18 р., мешканців Київської області та м. Києва, котрі були обстежені і проліковані на базі дитячого нефрологічного відділення ДМКЛ № 1 у період 2009 – 2019 рр. За статтю та віком контингент пацієнтів був розподілений на 10 груп: < 1 року, 1- 3 роки, 4 – 6 роки, 7 – 12 років та 13 – 18 років.

Для комплексного вивчення факторів ризику, сприяючих формуванню рекурентного перебігу ІСС у дітей, із визначенням їх прогностичного значення було проведено багатофакторний аналіз серед 2 235 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 ввійшли 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.; закреп, або синдром подразненого кишківника; кристалурія, сольові утворення за даними УЗД; антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці; наявність резистентних урологічних штамів.

У цілях вивчення розповсюдженості резистентних штамів серед пацієнтів із ІСС різних вікових категорій та статевої приналежності, дослідження зв'язку між АБР й рекурентною ІСС було проведено аналіз (в т.ч. ретроспективно) історій хвороби 2754 дітей віком від 0 міс. до 18 років, котрі також були обстежені і проліковані у дитячому нефрологічному відділенні МДКЛ №1 протягом 2009 – 2019 рр. Наступним етапом для

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

У цілях вивчення ефективності та безпеки стандартизованої фітотерапії, як альтернативи антибактеріальній терапії у пацієнтів із підозрою на ІСС, проведено клінічне спостереження за 50 дітьми віком 12 – 18 років, яким у якості стартової терапії було призначено засіб ВНО 1045. Дослідження проводилось серед пацієнтів амбулаторного прийому, котрі мали скарги урологічного плану, але не мали ознак системної запальної реакції організму. Всі діти пройшли скринінгову діагностику зразків сечі шляхом діпстік-тесту (оцінювали нітрит-тест та тест на лейкоцитарну естеразу) та мали можливість відтермінованого призначення АБТ у разі клінічної необхідності за розробленим алгоритмом спостереження.

З метою вивчення клінічної ефективності вакцинотерапії у лікуванні та профілактиці рекурентної ІСС у 21 дитини віком 7 – 18 років було використано оригінальний полівалентний вакцинний засіб в фазу клінічної маніфестації захворювання. Препарат призначався внутрішньо по 1 капсулі натщесерце вранці у режимі 10 денного прийому та 20 – денної перерви. Тривалість застосування становила від 3-х циклів до 12-ти. Контроль ефективності відбувався за результатами культурального дослідження сечі методами MALDI-TOF та MIC90. Для оцінки впливу застосованого режиму терапії на уробіом пацієнтів було поділено на 3 групи порівняння: Іа – отримували ВТ, Ів – комбінацію ВТ та АБТ, ІІ – АБТ.

Для оцінки значимості корекції мінерального дизметаболізму в лікуванні дітей із рекурентною ІСС, а також в профілактиці її повторних епізодів, було проведено вивчення ефективності включення до терапії комбінованого фітоцитратного (ФЦ) засобу. Для цього було проведено спостереження в 2-х групах порівняння серед дітей 6 – 18 років із

рекурентною ІСС на тлі сольового дизметаболізму. В основній групі 33 дитини отримували базову стандартну терапію, підсилену комбінованим ФЦ засобом, до складу якого входять цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти. Контрольна група складалася із 20 дітей із подібними діагнозами та подібною базовою терапією, котрі замість ФЦ засобу отримували кристалолітик (КЛ) рослинного походження. Контроль стану мінерального обміну відбувався за аналізом показників транспорту солей.

Наступним етапом цього фрагменту дослідження стала оцінка ефективності профілактичного застосування комбінованого ФЦ у профілактиці повторних епізодів ІСС. Для цього група пацієнтів із 33 дітей, що отримувала у комплексі терапії ФЦ, була поділена на 2 групи (І група, n=17 та ІІ група, n=16) із використанням комп'ютерної програми генератора випадкових чисел. В І групі діти припинили застосування ФЦ, тоді як в ІІ групі продовжували його приймати ще 2 місяці, але у режимі чергування 10 денного прийому із 10 денної перерви, 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 упродовж терміну спостереження.

Під час аналітико-математичної обробки отриманих результатів були використані параметричні та непараметричні статистичні методи. 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). В роботі рівень статистичної значущості прийнято при $\leq 0,05$.

За результатами проведеного дослідження було підтверджено, що стать та вік дитини несуть прогностичне значення відносно реалізації ІСС та мають вплив на характер її перебігу. Так нами було показано, що у хлопців <1 року відносний ризик ІСС в 2,3 рази більший, ніж у дівчат (RR - 2,318 ±

0,261 [1,395; 3,852] vs 0,433 ± 0,26 [0,260; 0,717], p< 0,05). В той час, як у підлітковому віці відносний ризик ІСС у дівчат та хлопців був майже однаковим (RR - 1,108 ± 0,29 [0,623; 1,970] vs 0,903±0,29 [0,508; 1,605], p >0,05).

Стосовно нозологічного розподілу було встановлено, що відносний ризик хронічного пієлонефриту у хлопців був вірогідно вищим в 2,4 рази (RR - 2,426 ±0,23 [1,551; 3,795] vs 0,412 ±0,23 [0,264; 0,645], p<0,05), ніж у дівчат. На наш погляд це пов'язано із більш частою реєстрацією ВАРСС саме у хлопців. Підтвердженням цього положення став також той факт, що хлопці виявили в 1,5 рази вищий відносний ризик рекурентної ІСС (RR - 1,526 ±0,21 [1,018; 2,286] vs 0,655 ±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 ± 0,43 [0,951; 5,044] vs 0,457 ± 0,43 [0,198; 1,051], p>0,05) та в 1,7 разів - гострого пієлонефриту (RR - 1,744 ± 0,21 [1,163; 2,615] vs 0,573 ±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 ±0,146 [513,003;907,69] vs 0,001 ±0,146 [0,001;0,002], p <0,05). Поясненням таких тенденцій є анатомо – фізіологічні особливості будови уrogenітальної сфери жіночої статі.

Нами вперше у результаті проведеного однофакторного та багатофакторного аналізу чинників ІСС, на основі багаточисельної бази даних, було розроблено логістичну модель регресії для персонального прогнозу перебігу захворювання 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 згадані вище фактори), яка дорівнює 1 у разі наявності фактору та 0 – у разі його відсутності. 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 $\chi^2=161,9$, $p<0,001$, 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 підтвердили свого вірогідного впливу на ризик ІСС. В той час, як чільне місце в реалізації ІСС у дітей достовірно посіли жіноча стать ($p<0,001$), вік < 1 року ($p<0,05$), наявність уретерогідронефрозу ($p<0,001$), міхурово – сечоводного рефлюксу ($p<0,05$), резистентних штамів уропатогенів ($p<0,05$).

Нами було з'ясовано, що навіть при однофакторному впливі жіноча стать підвищувала шанс ІСС у дитини майже в 12 разів (RR = $11,898 \pm 0,252$ [7,255;19,514], $p<0,001$), уретерогідронефроз в 11 разів (RR = $10,968 \pm 0,419$ [4,825; 24,933], $p<0,001$), міхурово – сечовідний рефлюкс в 8 разів ($8,308 \pm 0,221$ [5,380; 12,804], $p<0,05$), вік <1 року – в 4 рази (RR = $3,73 \pm 0,165$ [2,702; 5,158], $p<0,05$), наявність резистентних штамів – в 2,3 рази (RR = $2,346 \pm 0,162$ [1,708;3,225], $p=0,011$).

Другорядними факторами за прогностичними коефіцієнтами було визначено: синехії/ фімоз, які в 1,9 рази підвищували ризик ІСС (RR= $1,948\pm 0,137$ [1,490;2,548], $p = 0,031$); закрепи, синдром подразненого кишківника – в 1,7 рази (RR = $1,669\pm 0,159$ [1,222;2,281], $p = 0,008$); антибактеріальна терапія за останні 3 місяці, також як і кристалурія, сольові утворення – в 1,6 рази (RR = $1,638 \pm 0,120$ [1,295;2,071], $p = 0,027$ та RR = $1,558 \pm 0,115$ [1,244;1,951], $p = 0,036$ відповідно); відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс. – в 1,3 рази (RR = $1,344 \pm 0,133$ [1,037;1,744], $p = 0,0467$); нейрогенний сечовий міхур, енурез – в 1,2 рази (RR = $1,186 \pm 0,125$ [0,928;1,515], $p = 0,084$).

Нами вперше була вивчена розповсюдженість АБР серед дітей із ІСС Київського регіону та м. Києва. Було встановлено, що кожна 2 дитина із ІСС мала резистентність, що відповідало $57,6 \% \pm 1,6$ (1586/ 2754) пацієнтів та у

кожної 3 - 4 дитини було встановлено полірезистентність - $27,4 \% \pm 3,04$ (755/ 2754). Нами також було проаналізовано особливості АБР у дітей залежно від віку та статі. Їй відмічене, 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 - 25/95 ($26 \% \pm 16,91$) і 27/95 ($28 \% \pm 16,04$) відповідно віковим категоріям, так і серед дівчат - 417/1491 ($28 \% \pm 4,07$) та 477/1491 ($32 \% \pm 3,7$). У віковій категорії до 1 року серед хлопців частіше, ніж у дівчат було реєстровано резистентність (8/95 ($9 \% \pm 33,33$) vs 75/1491 ($5 \% \pm 11,03$), $p=0,039$) та полірезистентність (3/53 ($5 \% \pm 55,48$) vs 14/702 ($2 \% \pm 25,95$), $p= 0,034$). В той час, як у дівчат віком 1- 3 роки полірезистентність зустрічалась частіше, ніж у хлопців цього віку - (175/702 ($25 \% \pm 6,42$) vs 8/53 ($16 \% \pm 32,23$), $p= 0,04$).

За результатами вивчення розповсюдженості та динаміки резистентності штамів *E. Coli* було встановлено, що вона зросла на 11 % за останні 5 років та на 19 % за 10 років. Та на 2019 р. її рівень становив $70 \% \pm 4,06$ (176/252) серед дітей із ІСС. Частка полірезистентних штамів *E.Coli* також зросла за останні 10 років і в 2019 р. становила – $40 \% \pm 9,12$ (70/176) серед пацієнтів із резистентними штамми та $28 \% \pm 9,97$ (70/252) серед контингенту хворих на ІСС.

Математичний прогноз дозволив визначитися із подальшими темпами поширеності резистентних штамів *E.Coli* й було встановлено, що через 5 років АБР відповідатиме 79 % хворих, через 10 років - 88,5%, а через 15 років наблизиться до 100% ($R^2 = 0,9918$). Що відповідало зростанню АБР в 2,9 – 3,7 рази у найближче десятиріччя при збереженні існуючої діагностично – терапевтичної тактики відносно ІСС.

Нами було підкреслено, що з кожним роком також зростає кількість хворих на рекурентний перебіг ІСС. Так відносний ризик реінфекції (RR) у пацієнтів у 2019 р. мав статистично значущі переваги порівняно навіть з 2014 р. ($RR_{2014} = 1,130 \pm 0,224 [0,728; 1,753]$ vs $RR_{2019} = 1,496 \pm 0,195 [1,021; 2,191]$, $p<0,05$). Ми акцентували увагу на прямо пропорційну залежність

зв'язку високої сили між показниками резистентності E.Coli та реінфекції ICC за коефіцієнтом Пірсона χ^2 , $r = 0,975$, $p < 0,05$.

Звичайно, що в такій ситуації дуже складним постає емпіричний вибір етіотропної терапії ICC. За результатами нашого дослідження було встановлено, що ампіцилін та амоксицилін не можуть бути препаратами емпіричного вибору в лікуванні ICC, бо до них підтверджено дуже низький рівень чутливості штамів кишкової палички ($3,5 \% \pm 32,14$ (9/252)). В той час, як цефуроксим не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки лише кожна друга дитина підтвердила чутливість до нього ($53,6 \% \pm 5,76$ (135/252)). До цефтазидиму та ципрофлоксацину було показано прийнятний рівень чутливості - $77,4 \% \pm 3,34$ (195/252) і $83 \% \pm 2,81$ (209/252) відповідно, та водночас реєстровано швидко зростаючу резистентність - майже вдвічі за останні 5 років. До представника сучасних нітрофуранових (фуразидину К) засвідчено збереження високого рівня чутливості $85,7 \pm 2,53 \%$ (216/252) та досить повільні темпи формування резистентності.

Ми першими в Україні серед дітей із неускладненою ICC та із підозрою на ICC (урологічні симптоми без лихоманки та інших проявів системної запальної реакції організму) на амбулаторному прийомі провели клінічну апробацію способу стратифікації пацієнта для призначення альтернативного засобу терапії, а не АБТ серед дівчат віком 12 – 18 років. Спосіб довів свою ефективність та безпеку – у 100% пацієнтів клінічне одужання та 100% позитивна лабораторна динаміка. В основу способу покладено скринінгову діагностику сечі дідпстик – тестом та тактику відтермінованого призначення АБТ, але під прикриттям стандартизованої фітотерапії засобом BNO 1045.

Отже у $72 \% \pm 8,73$ (36/50) пацієнтів із урологічними проявами амбулаторного плану було підтверджено можливість застосування стандартизованого рослинного засобу без додаткового призначення АБТ. Вже на 7 добу фітотерапії 100 % пацієнтів ($p < 0,05$) мали регрес дизурії,

больового синдрому та лейкоцитурії. Було констатовано скорочення кількості пацієнтів із бактеріурією в 1,8 рази ($40 \% \pm 20,77 (14/36)$ vs $22 \% \pm 30,99 (8/36)$, $p < 0,05$) вже наприкінці 1 тижня фітотерапії. Була відзначена кристалолітична дія зазначеного засобу 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, $p < 0,05$) та відсутність побічних реакцій.

Кількість пацієнтів, що потребували призначення АБТ на 3 добу спостереження через погіршення стану на фоні фітотерапії, відповідала $18 \% \pm 17,96 (8/44)$. Отже імовірність в необхідності відтермінованого залучення до фітотерапії АБП була низькою та склала $OR = 0,049 \pm 0,553$, $[0,017; 0,146]$, $p < 0,05$. У $9 \% \pm 98 (1/11)$ пацієнтів після фітотерапії мав місце повторний епізод ІСС наприкінці 3-го місяця спостереження, що було значно нижчим за середньо популяційні показники повторної ІСС після застосування АБТ (за літературними даними 30 – 50 %). Таким чином, імовірність повторної ІСС найближчі у 3 місяці після 7 денного курсу препаратом ВНО 1045 була мінімальною й становила $OR = 0,001 \pm 1,434$ при 95 % ДІ $[0,000; 0,014]$, $p < 0,05$.

Отримані нами данні стосовно ефективності застосування урологічної вакцини у цілях профілактики повторних епізодів ІСС повністю відповідали ствердженням інших дослідників (Darouiche R.O., 2012; Miroslav Hanuš, 2015; Крючко Т.О., 2019), але нами вперше було засвідчене відновлення антибактеріальної чутливості урологічних збудників у результаті вакцинотерапії. Нами було показано ефективність та безпеку застосування полівалентного вакцинного засобу без антибактеріального супроводу у дітей із рекурентною ІСС, що не мають ознак системно – запальної реакції.

За критерії ефективності було взято клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відсутність резистентних штамів мікроорганізмів, або відновлення їх чутливості до антибіотиків, та як наслідок відсутність повторних епізодів ІСС. Критерієм бактеріологічної ефективності та терміну тривалості вакцинотерапії стали результати мікробіологічної

ідентифікації збудників методом мас-спектрометрії MALDI – TOF із визначенням чутливості штамів МІК 90.

Було встановлено, що імовірність відновлення чутливості урологічних штамів після 3-го циклу лікування вакциною становила $OR = 1,87 \pm 1,13 [0,2;17,3]$ при ДІ 95% ($p < 0,05$), після 6 –го циклу – в 2,4 рази більше ($OR = 4,5 \pm 1,32 [0,33;60,1]$). Максимальний же ефект відновлення чутливості штамів було підтверджено після 9-го циклу терапії вакциною - у 100% пацієнтів ($p = 0,008$). Підтвердженням залежності бактеріальної ефективності від тривалості вакцинотерапії також стала висока сила асоціації за критерієм Спірмена ($\rho = -0,97, p < 0,05$). При цьому ризик реінфекції сечової системи вже після 3-х циклів вакцинотерапії був в 20,5 разів менший, ніж після проведеного курсу антибактеріальної терапії.

Нами вперше в дитячій нефрології було вивчено та доведено ефективність застосування комбінованого фітоцитрату у дітей із рекурентним перебігом ІСС на фоні сольового дизметаболізму не лише з ціллю покращення показників мінерального обміну, а і з метою попередження повторних епізодів. Було показано, що включення комбінованого ФЦ комплексу до схеми терапії дітей 6 – 18 років призводило до нормалізації показників транспорту солей у 82 % (27/33), $p < 0,05$ вже наприкінці 1-го місяця терапії. Крім того, комплекс терапії (антибіотик + фітоцитрат) у дітей із рекурентною ІСС в фазу інфекційного загострення знижував ризик реінфекції в 18 разів протягом 1-го місяця ($p < 0,001$).

За критерії ефективності фітоцитратної терапії нами було взято зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові, рівня екскреції сечової кислоти, оксалатів, кальцію з сечею, а також літоліз конкрементів за даними УЗД. Ми встановили, що тривалість терапії ФЦ повинна визначатись індивідуально за показниками транспорту солей і може становити від 1-2 міс. до 6 міс. і довше. Нами було опрацьовано і клінічно доведено ефективність застосування тривалих переривчастих курсів шляхом чергування по 10 день терапії та 10 день перерви у цілях

профілактики рецидивів ІСС. Такий пролонгований переривчастий прийом ФЦ протягом 2-х місяців зменшував ризик повторних епізодів ІСС в 3,5 рази, $p < 0,05$.

Результатом аналізу та синтезу отриманих нами у ході дослідження напрацювань стала оптимізація діагностично – лікувальної системи спостереження дітей, хворих на ІСС на різних етапах захворювання. Ми вважаємо важливим під час огляду пацієнта із підозрою на ІСС хід аналізу його клінічної ситуації здійснювати за наступним напрямком: пацієнт має перший чи повторний епізод ІСС, його вік - < 3 років чи > 3 років, передбачувана локалізація інфекції – верхні чи нижні відділи сечової системи.

Від відповіді на ці запитання залежить подальша діагностично – лікувальна тактика. Так, ми вважаємо, що більшість дітей із повторним епізодом ІСС потребують обстеження в умовах профільного стаціонару. Обов'язковим для цих пацієнтів є виключення ВАРСС, прогноз за факторами ризику, з прорахунком імовірності рецидиву за мультирегресійною моделлю. Та безперечно обов'язковим є точна ідентифікація мікробного збудника, для чого ми рекомендуємо метод MALDI-TOF із визначенням чутливості МІК 90 та визначення функції нирок для ранньої верифікації ХЗН.

Наші погляди співпадають із багатьма авторами відносно того, що діти із повторною ІСС потребують профілактичної терапії ІСС, але для більшості з них це повинна бути не АБТ, а інші альтернативні заходи (Стоєва Т.В., 2018; Крючко Т.О., 2019). Дітям 7 – 18 років із рекурентною ІСС (вже з 2-го епізоду) ми рекомендуємо вакцинотерапію полівалентним засобом від 3-х циклів до 12-ти під контролем культурального дослідження методами MALDI-TOF та МІС90. В залежності від клінічної потреби вакцину можна застосовувати з іншими медикаментами одночасно, в тому числі з АБТ.

Особливу увагу ми приділяємо корекції несприятливих факторів, як наприклад порушений мінеральний розлад. Для цього нами рекомендовано включення до комплексу терапії комбінованого ФЦ комплексу в режимі безперервного застосування 1 місяць, а надалі переривчастими циклами по 10 день. Цей препарат, як було нами визначено, призводить до контролю показників мінерального розладу та запобігає наступним епізодам ІСС одночасно.

За нашим спостереженням більшість дітей із неускладненою ІСС (наприклад гострий цистит чи загострення хронічного) не потребують застосування АБТ. Для цієї когорти пацієнтів ми рекомендуємо проводити обстеження сечі, застосовуючи діпстік – тест в амбулаторних умовах, і у випадку негативного результату визначення нітритів, використовувати тактику відтермінованого призначення АБТ. Тобто пацієнтові з першого дня спостереження призначається стандартизований рослинний засіб у вікових дозах і спостереження згідно розробленого алгоритму. Оцінка стану пацієнта під час наступного огляду на 3 добу дозволяє зробити висновки стосовно обраної тактики і при цьому не зашкодити здоров'ю дитини зайвим навантаженням антибактеріальним засобом.

Безумовно, всі пацієнти із пієлонефритом та ІСС із ознаками системного запалення потребують призначення АБТ в перший день огляду. При цьому, акцент робиться на вибір препарату за даними локальної чутливості. Якщо лікар не володіє такою інформацією, то вибір робиться на користь цефалоспоринової 3 генерації. У випадку повторного епізоду інфекції пацієнтові краще провести культуральну діагностику сечі із визначенням спектру чутливості до найбільш вживаного антибактеріального ряду препаратів.

Клінічно виправданим є проведення антибіотикопрофілактики ІСС у дітей із ВАРСС за результатами індивідуальної чутливості збудників до антибіотиків в профілактичній дозі (1/3 – 1/4 добової дози). Режим застосування визначається індивідуально, частіше це інтермітуючий режим,

або можливе застосування альтернативного чи дублюючого режимів. Препаратом вибору у цих цілях на сьогодні є фуразидин К у дітей > 3 років та триметоприм, при збереженій чутливості до нього, у дітей < 3 років.

Диспансеризація хворих на ІСС дітей може проводитись згідно положень не перезатвердженого клінічного протоколу МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом».

Проведена нами апробація розробленого алгоритму діагностики, профілактики та лікування ІСС у дітей в умовах антибіотикорезистентності на групі навчання (n=104) довела його клініко – лабораторну ефективність і безпеку в 91% (95/104) випадках, адже рекомендовані методи корекції та контролю захворювання несуть патогенетичний вплив на усіх етапах розвитку захворювання.

Так в продромальний період ІСС актуальним є підтримка імунобіологічних бар'єрів та імуногістохімічного гомеостазу слизових ОСС, запобігання міграції уропатогенів та їх колонізації. Отже застосування стандартизованої фітотерапії сприятиме підтримці уродинаміки та саногенних властивостей сечі, запобігатиме колонізації патогенів. В той час, як вакцинотерапія пацієнтам із повторною ІСС на цьому етапі призводитиме до стимуляції мукозального захисту й також сприятиме ерадикації уропатогенів.

Розпал захворювання характеризується розмноженням патогенів, ушкодженням органів та тканин СС. Тому прямим показом є застосування АБТ із бактерицидною дією (за даними локальної або персональної чутливості для максимального знищення збудника). Застосування в комплексі терапії ФЦ у пацієнтів із супутнім мінеральним розладом на цьому етапі призводитиме до кристалолітичного ефекту, покращення уродинаміки та попереджуватиме організацію біоплівкових утворень. Залучення же ВТ до терапії пацієнтів із рекурентною ІСС буде забезпечувати імуномодуючі ефекти, протизапальну та пребіотичну дію.

Як результат хвороби можливе одужання пацієнта за рахунок самостійної елімінації збудника без АБТ у разі неускладненої ІСС та саногенезу. Але у пацієнтів із супутнім мінеральним розладом ми вважаємо доцільним застосування ФЦ, що призводитиме до нормалізації мінерального обміну, уродинаміки та оказуватиме профілактичний протирецидивний ефект.

Пацієнт, який одужав унаслідок проведеної АБТ, надалі також може отримувати ФЦ у якості профілактичної терапії. Певна частка пацієнтів формує хронічний перебіг ІСС, як правило унаслідок персистенції патогенів. В цьому разі курси ВТ будуть забезпечувати імуномодулюючу дію, призводитимуть до ерадикації патогенів та становлення захисної функції уробіома. В той час, як додавання ФЦ до схеми терапії буде покращувати уродинаміку й додатково запобігати колонізації збудників, а у пацієнтів із порушенням мінерального обміну призводитиме до його нормалізації.

Таким чином, використання розробленої патогенетично обґрунтованої системи спостереження хворих на ІСС в умовах АБР в клінічній практиці педіатра, дитячого нефролога/уролога дозволить отримати контроль над ефективністю лікування та профілактики захворювання у дітей. Адже сприятиме зменшенню кількості АБР станів, також як і кількості рекурентної ІСС у дітей, покращить прогноз та якість життя дитини.

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 пацієнтів у $44\% \pm 22,6$ вже через 7 днів, в той час як $18\% \pm 17,9$ хворих 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 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.
2. У дівчат 12 – 18 років із урологічною симптоматикою та підозрою на ІСС (але без 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. O'Brien K, Edwards A, Hood K, et al Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. *Br J Gen Pract* 2013; 63:e156–64. doi:10.3399/bjgp13X663127
2. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018. p.395.
3. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM, et al The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:595–9. doi:10.1097/INF.0000000000000225
4. Beiraghdar F, Panahi Y, Einollahi B, Moharamzad Y, Nemati E, Amirsalari S. Predisposing factors for renal scarring in children with urinary tract infection. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2012;23(3):532–37.
5. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, Chapple CR, Kaplan S, Tubaro A, Aiyer LP, Wein AJ. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int*. 2009;104:352–360.
6. Фоміна С. П. Інфекція сечової системи у дітей: проект клінічного протоколу. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017;4(56):48–67.
7. Козловский А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современный взгляд на проблему. *Медицинские новости*. 2014;4:6–11.
8. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, et al. Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. *JAMA Pediatr* 2018; 172:550.

9. Swerkersson S., Jodal U., Åhrén C., Sixt R., Stokland E., Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31(2):239–245. doi: 10.1007/s00467-015-3199-y
10. Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Думова С.В. Современные представления об инфекции органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. *Педиатрия.* 2013;4:38-45.
11. Ammenti A., Cataldi L., Chimenz R., Fanos V., La Manna A., Marra G., et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr.* 2012; 101(5):451–457. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02549.
12. Ahn DH, Kim KW, Cho HK, Tchah H, Jeon IS, Ryoo E, Sun YH. Febrile Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and-Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *Pediatr Infect Vaccine.* 2015; 22: 29-35. doi: 10.1016/j.eimc.2016.01.012
13. Schlager T.A. Urinary tract infections in infants and children. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4 (5) doi: 10.1128 / microbiolspec.UTI-0022-2016.
14. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014; 168:893.
15. Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon & Scott J. Hultgren. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology.* 2015;13: 269–284.

16. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, et al Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:302–8. doi: 10.1097/INF.0b013e31815e4122
17. Baligyan E., Burke M. Urinary tract infections in children. *Pediatr. Rev.* 2018; 39 (1): 3–12.
18. Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Рецидивирующая инфекция мочевых путей - междисциплинарная проблема. *Медицинский совет.* 2014;2:36 – 44.
19. Иванов Д.Д., Кушніренко С.В. Інфекції сечових шляхів у практиці сімейного лікаря. *Семейная медицина.* 2015;2 (58):46-50.
20. Baumer J.H., Jones R.W. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2017; 92(6):189–192. DOI:10.1136/adc.2017.130799
21. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. Association Between Uropathogen and Pyuria. *JM Pediatrics.* 2016;138(1)
22. Clark S.J., Kennedy V.A., II, Shortliff L.D. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol. Clin. North Am.* 2010; 37 (2): 229-241. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940
23. Copp H. L. Schmidt B. Work up of pediatric urinary tract infection // *Urology Clinika North America – 2015. – Vol. 42. - P. 519-526.* doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.011. Epub 2015 Aug 4.
24. Corbel L., Howell M., Spencer J. D. Clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr. Int. Children's health.* 2017; 37 (4): 273–279. doi: 10.1080/20469047.2017.1382046
25. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *Am. Fam. Physician.* 2010; 82(10):1252–1256. doi.org/10.2217/fmb.14.48.
26. Leung A.K. Urinary tract infection. Common problems in outpatient pediatrics: specific clinical problems. Volume 1. New York: Nova

- Science Publishers, Inc; 2011. P. 173–181. doi.org/10.2174/1872213X13666181228154940
27. Arora N., Saha A., Kaur M. Tuberculous pyelonephritis in children: Three case reports. *Paediatr. Int. Child Health*. 2017; 37(4):292–297. doi: 10.1080/20469047.2017.1386847
28. Bishop BL, et al. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med*. 2007; 13:625–630.
29. Firoozeh F., Saffari M., Neamati F., Zibaei M. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis. *Int. J. Infect. Dis*. 2014; 29:219–222. doi: 10.1016/j.ijid.2014.03.1393.
30. Hannan TJ, et al. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36:616–648
31. Microbiota in 2016: Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. Brubaker L, Wolfe AJ. *Nature Reviews Urology*. 2017 Feb; 14(2):72-74. doi: 10.1038/nrurol.2016.262.
32. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision. *Pediatrics* 2012; 130:e756.
33. Johnson JR, et al. Rapid and specific detection, molecular epidemiology, and experimental virulence of the O16 subgroup within *Escherichia coli* sequence type 131. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1358–1365.
34. Tina Gao, Kymora B. Scotland *The Role of Bacteria in Urology (Bacteria in the Genitourinary Tract: The Microbiota and Efforts to Address Infection)*// Springer Nature Switzerland AG. - 2019. - 193 P.
35. Wu X.R., Kong X.P., Pellicer A., Kreibich G., Sun T.T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int* 2009; 75(11): 1153–1165. DOI: 10.1038/ki.2009.73

36. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev*, 2016 Jul 1, 40(4): 437-463.
37. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May; 13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
38. Kudinha T, Johnson JR, Andrew SD, Kong F, Anderson P, Gilbert GL. *Escherichia coli* sequence type 131 (ST131) as a prominent cause of antimicrobial resistance among clinical and fecal *Escherichia coli* isolates from reproductive-age women. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51:3270-3276.
39. Staerk K, Khandige S, Kolmos HJ, Moeller-Jensen J, Anderson TE. Uropathogenic *Escherichia coli* express type 1 Fimbriae only in surface adherent populations under physiological growth conditions. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;213:386-394.
40. Robino L, et al. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis*. 2014; 59:e158–e164.
41. Paalanne N, Husso A, Salo J, Pieviläinen O, Tejesvi M, Koivusaari P, et al. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(10):1881–91.
42. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, et al Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011; 128: 840–7. doi:10.1542/peds.2010-3520
43. Williams G.J., Hodson E.H., Isaacs D., Craig J.C. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J. Paediatr. Child Health*. 2012; 48(4):296–301. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01925.

44. Rosen J.M., Kriegermeier A., Adams P.N., Klumpp D.J., Saps M. Urinary tract infection in infancy is a risk factor for chronic abdominal pain in childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60(2):14–216. doi: 10.1097/MPG.0000000000000599.
45. Lisa K. McLellanan, David A. Hunstad. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med.* 2016; 22(11): 946–957. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
46. Miao Y, et al. A TRP channel senses lysosome neutralization by pathogens to trigger their expulsion. *Cell.* 2015; 161:1306–1319.
47. Milani G.P., Grava A., Bianchetti M.G., Lava S.A.G. Dell’Era L, Teatini T, Fossali EF. Electrolyte and acid-base abnormalities in infants with community-acquired acute pyelonephritis: Prospective cross-sectional study. *Nephron.* 2017; 137(2):99–104. doi: 10.1159/000478054.
48. Shin K., Lee J., Guo N., Kim J., Lim A., Qu L., Mysorekar I.U., Beachy P.A. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder. *Nature* 2011; 472(7341): 110–114. DOI: 10.1038/nature09851
49. Янковский, Д.С., Ширококов, В.П., Дымент, Г.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. К.: ТОВ «Червона Рута-Турс». 2011; 169 с.
50. Lene K., Vestby, Torstein Grønseth, Roger Simm, Live L. Nesse. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics.* 2020;9(2): 59; doi.org/10.3390/antibiotics9020059.
51. Соболева Ю.В., Фадеев С.Б. Межмикробные взаимодействия стрептококков с ассоциантами на слизистой оболочке миндалин. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;6; URL: <http://www.science-education.ru>
52. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al (2015). Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract

- infection: a meta-analysis with individual patient data. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*; 168:893–900. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.637.
53. Shaikh N., Ewing A.L., Bhatnagar S., Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics*. 2010; 126(6):1084–1091. doi: 10.1542/peds.2010-0685
54. Mohseny A.B., van Velze V., Steggerda S.J., Smits-Wintjens V.E.H.J., Bekker V., Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. *Eur. J. Pediatr*. 2018; 177(1):33–38. doi: 10.1007/s00431-017-3030-9
55. Larcombe J. (2015). Urinary tract infection in children: Recurrent infections. *British Medical Journal Clinical Evidence*. 2015:0306. doi: 10.1136/bmj.319.7218.1173.
56. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*. 2015;174:783–790. doi:10.1007/s00431-014-2459-3.
57. Amna MA, Chazan B, Raz R, Edelstein H, Colodner R. 2013. Risk factors for non-*Escherichia coli* community-acquired bacteriuria. *Infection* 41:473–477.
58. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection–related renal scarring: a systematic review [Электронный ресурс]/ I. K. Hewitt, M. Pennesi, W. Morello [et al.]// *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139. doi: 10.1542/peds.20163145.
59. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Jan; 13(1):81-90. doi: 10.1586/14787210.2015.986097. Epub 2014 Nov 25.

60. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:54.
61. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, Wiese B, Gagyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci.* 2016; 14 Doc01.
62. Bulum B., Özçakar Z.B., Kavaz A., Hüseyinova M., Ekim M., Yalçinkaya F. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatr.* 2014; 103(10):e454–e458. doi: 10.1111/apa.12732.
63. Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases. Hiergeist A, Gessner A. *Curr Opin Urol.* 2017 Mar; 27(2):93-98.
64. Community profiling of the urinary microbiota: considerations for low-biomass samples. Karstens L, Asquith M, Caruso V, Rosenbaum JT, Fair DA, Braun J, Gregory WT, Nardos R, McWeeney SK. *Nat Rev Urol.* 2018 Dec;15(12):735-749. doi: 10.1038/s41585-018-0104-z.
65. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring [Электронный ресурс] / N. Shaikh, T. K. Mattoo, R. Keren [et al.] // *JAMA Pediatr.* - 2016. DOI : 10.1001/jamapediatrics.2016.1181.
66. Conover MS, Hadjifrangiskou M, Palermo JJ, Hibbing ME, Dodson KW, Hultgren SJ. Metabolic requirements of *Escherichia coli* in intracellular bacterial communities during urinary tract infection pathogenesis. *mBio.* 2016;7(2):1–13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00104-16>

67. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. Kline KA, Lewis AL// *Microbiol Spectr*. 2016 Apr; 4(2).
68. Gondim R., Azevedo R., Braga A.A.N.M., Veiga M.L., Barroso U., Jr Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency. *Int. Braz J Urol*. 2018; 44(2):378–383. doi: 10.1590/S1677-5538.
69. Harshman V.P., Kryuchko T.O., Kolenko I.O., Kushnereva T.V., Tkachenko O.Y. Role of genetic mutations in development of immunological and clinical disorders in children with chronic pyelonephritis. *Wiad. Lek*. 2017; 70(1):47–51. [Ukrainian]
70. Johnson EK, Malhotra NR, Shannon R, Jacobson DL, Green J, Rigsby CK, et al. Urinary tract infection after voiding cystourethrogram. *J Pediatr Urol*. 2017; 13(4):384e1–e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.04.018.
71. Balakrishna Bandari, Seema Pavaman Sindgikar, Soma Santosh Kumar, Mangalapady Shenoy Vijaya, Raghu Shankar. Renal scarring following urinary tract infections in children Sudan *J Paediatr*. 2019; 19(1): 25–30. doi: 10.24911/SJP.106-1554791193.
72. Site of American Urological Association. Management and screening of primary vesicoureteral reflux in children. Validity confirmed 2017. Retrieved from [www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/vesicoureteral-reflux-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2017)). Accessed June 4, 2018.
73. Tej K. Mattoo, Russell W. Chesney, Saul P. Greenfield, Alejandro Hoberman, Ron Keren, Ranjiv Mathews et al. (2016). Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Jan 7; 11(1):54–61. doi:10.2215/CJN.05210515

74. Keren R, Shaikh N, Pohl H, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* 2015; 136:e13.
75. Морозов С.Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Рос вестн перинатол и педиат* 2013; 4: 24—29.
76. Морозов С.Л., Гусева Н.Б., Длин В.В. Перспектива энерготропной терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Рос вестн перинатол и педиат* 2013;5: 35—38.
77. Acute pyelonephritis in children / W. Morello, C. La Scola, I. Alberici, G. Montini *Pediatr. Nephrol.*, 2016;31:1253-1265. doi: 10.1007/s00467-015-3168-5.
78. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol*, 2016 Jul 27; 6:78.
79. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Mar; 66(3):650-6. doi: 10.1093/ jac/dkq465.
80. The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. Schneeweiss J, Koch M, Umek W// *Int Urogynecol J.* 2016 Sep; 27(9):1307-12.
81. An Integrative Review of Current Research on the Role of the Female Urinary Microbiota in Overactive Bladder Symptoms. Angelini KJ. *Urol Nurs.* 2017 Mar-Apr; 37(2):94-100.
82. Avays M., Rehman A., Baluj N.U., Khan F., Khan N. Evaluation and treatment of recurrent urinary tract infections in children: state of affairs. *Expert Prep. Anti-Infect. Ther.* 2015; 13 (2): 209–231.

83. Curtiss N, Balachandran A, Krska L, Peppiatt Wildman C, Wildman S, Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun 18 228: 126-129.
84. Jackson E. C. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future [Электронный ресурс] / E. C. Jackson // *Pediatrics in Review.* – 2015. – Vol. 36. doi: 10.1542/pir.36-4-153.
85. Karmazyn B.K., Alazraki A.L., Anupindi S.A., Dempsey M.E., Dillman J.R., Dorfman S.R. et al. Pediatric Imaging Expert Group: ACR Adequacy Criteria, Urinary Tract Infection - Child. *Jam. Coll. Radiol.* 2017; 14 (5S): S362-S71. doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.028
86. Megged O. Bacteremic vs. nonbacteremic urinary tract infection in children. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35(1):36–38. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.060.
87. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2016 Aug; 31(8):1253-65. doi: 10.1007/s00467-015-3168-5.
88. Blango MG, et al. Forced resurgence and targeting of intracellular uropathogenic *Escherichia coli* reservoirs. *PLoS One.* 2014;9:e93327
89. O'Brien VP, et al. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:97–105.
90. Carson C.M., Phillip N., Miller B.J. Urinary tract infections in children and adolescents with acute psychosis. *Schizophr. Res.* 2017; 183:36–40. doi: 10.1016/j.schres.2016.11.004.
91. Recent advances in managing lower urinary tract infections. Lee SJ. *F1000Res.* 2018 Dec 21; 7. pii: F1000 Faculty Rev-1964. doi: 10.12688/f1000
92. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M.J, Huang S., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., Torralba M., Nelson KE., Groah S.L. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA

and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012; 10: 174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174

93. Lewis D. A., Brown R., Williams J. et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3: 41.
94. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Клинико-лабораторное обоснование генотипирования изолятов микоплазм методом секвенирования участка гена 16S рибосомальной РНК. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014; 8-3: 33-37;
95. Stevens G.M., Akers S., Nguyen H., Voxland H. Evaluation and treatment of urinary tract infections in schoolchildren. *Note Caring.* 2015; 42(1): 33–41.
96. The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP // *Nat Rev Urol.* 2015 Feb; 12(2): 81-90.
97. Urobiome: In Sickness and in Health. Wojciuk B, Salabura A, Grygorcewicz B, Kędzierska K, Ciechanowski K, Dołęgowska B. *Microorganisms.* 2019 Nov 10; 7(11). pii: E548. doi: 10.3390/microorganisms7110548.
98. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28: 1–13.
99. Daniela S., Christian S., Peter F.H. et al. Urinary Incontinence in Children. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 37: 613—620.
100. Simões e Silva AC, Oliveira E.A. Update on childhood urinary tract infection approach. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2015; 91 (6) add. 1: S2-S10. Doi.10.1016/j.jpmed.2015.05.003

101. Roberts James R Urine Dipstick Testing: Everything You Need to Know. *Emergency Medicine News*.2015;29(6):24-27doi: 10.1097/01.
102. Yamasaki Y., Uemura O., Nagai T., Yamakawa S., Hibi Y., Yamamoto M., et al. Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children. *Pediatr. Int. (Roma)* 2017; 59(7):786–792. doi: 10.2174/1872213 X13666181228154940
103. Вакуленко Л.І. Діагностика, профілактика та прогнозування порушень центральної та периферичної гемодинаміки у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит: дис. ... канд. мед.наук: 14.01.10: К., 2019. - 38 с.
104. Иванов Д.Д., Кушніренко С.В. Лечение цистита с позиций доказательной медицины. *Український терапевтичний журнал*.2009;1:30–32.
105. Пиріг Л.А., Иванов Д.Д., Кушніренко С.В. Ступінчата терапія пієлонефриту. *Інф. лист МОЗ України з проблеми «Педіатрія»*. 2011; вип. 2, № 246.
106. Курносова Н.В. Оптимизация лечебной и диагностической тактики у женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом: автореферат дис. ... канд. мед. наук: Саратов. гос. мед. ун-т, Саратов, 2011 - 20 с.
107. Коган М. И., Набока Ю. Л., Ибишев Х. С., Гудима И. А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. *Урология*.2014;5:48-52.
108. Чеботкевич В.Н., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В., Щетинкина Е.Е. Современные методы лабораторной диагностики сепсиса. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(4):295–300.
109. Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Тепаев Р.Ф., Карасева О.В., Чеботарь И.В. Масс-спектрометрическая идентификация возбудителей инфекций

- кровотока: опыт в педиатрической практике. Российский педиатрический журнал. 2014; 17(5): 4–9
110. Бондар М.В., Пилипенко М.М., Свінтуковський М.Ю. та ін. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):11 – 17.
111. Гузий А.В. Эспа-фоцин. Преимущества уроселективного антибиотика в лечении цистита. Український медичний часопис. 2017;4(120)-VII/VIII.
<http://www.umj.com.ua/article/113608/espafot>
112. Wagenlehner F, et al. The global prevalence of infections in urology (GPU) study: a worldwide surveillance study in urology patients. Eur Urol Focus. 2016;2(4):345–7 gpiu.esiu.org/
113. Abe Y., Inan-Erdogan I., Fukuchi K., Wakabayashi H., Ogawa Y., Hibino S., et al. Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. J. Infect. Chemother. 2017; 23(8):517–522. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.006
114. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The review on antimicrobial resistance chaired by Jim O’Neill. 2014.
115. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. 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. 2016; 15:939–945. doi: 10.1136/bmj.i939
116. Палагин И.С. и соавт. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010 -

- 2011). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2012;14(4):280 - 302.
117. Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС». *Экспериментальная и клиническая урология.*2012;2:78-83.
118. Чащина И.Л., Таточенко В.К., Баркадзе М.Д. Место цефалоспоринов в терапии инфекций мочевыводящих путей у детей. *Вопросы современной педиатрии.*2012;11(1):158-161.
119. Bryce A, Costelloe C, Hawcroft C et al. Faecal carriage of antibiotic resistant *Escherichia coli* in asymptomatic children and associations with primary care antibiotic prescribing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 359. doi: 10.1186/s12879-016-1697-6
120. de Kraker, Marlieke EA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.* 2016; 13(11):e1002184
121. Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. *J Am Geriatr Soc*, 2017 Aug 65(8): 1650-1655.
122. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, et al Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*2013; 190:222–7. doi: 10.1016 / j.juro. 2013.01.069
123. Fitzgerald A., Mori R., Lakhnpaul M., Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8):CD006857. doi: 10.1002/14651858.
124. Jackson M.A., Schutze G.E. Committee On Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2016; 138 (5):e20162706. doi: 10.1542/peds.2016-2706

125. Kim SH, Lee JA. The impact of the antibiotic burden on the selection of its resistance among gram-negative bacteria isolated from children. *Pediatr Infect Vaccine*. 2015; 22: 178-85. Doi: <http://dx.doi.org/10.14776/piv.2015.22.3.178>
126. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Сизов К.А., Снегирев И.В. Терапия пациенток с хроническим циститом с применением методики озонотерапии. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: X региональная научно-практическая конференция урологов Сибири. Барнаул, 2011:201 - 203.
127. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Panopoulou M, Tsouvala E, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalised children with community acquired urinary tract infections in Thrace, Greece. *J Glob Antimicrob Resist* 2015; 3: 85-90. doi: 10.1016/j.jgar.2015.02.006.
128. MG, Losurdo G, Piaggio G. Resistance to oral antibiotics in 4569 Gramnegative rods isolated. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 1219-25. doi: 10.1007/s00431-016-2763-1.
129. Robinson J.L., Le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2016; 14(9):809–816. doi: 10.1080/14787210.2016.1206816.
130. Schwartz DJ, et al. Population dynamics and niche distribution of uropathogenic *Escherichia coli* during acute and chronic urinary tract infection. *Infect Immun*. 2011;79:4250–4259.
131. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, Naber K, Tenke P, van Ostrum E, Johansen TB. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol*. 2014; 32:791–801.

132. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther.* 2015; 40:277–283.
133. Наказ МОЗ України № 627 від 3.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».
134. Colgan R, Williams M. 2011. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am. Fam. Physician* 84:771–776.
135. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. *Медицинский совет.* 2017;19:162-167.
136. Clinical guideline for the management and investigation of urinary tract infection in children [Електронний ресурс]. – NHS Trust : Royal Cornwall Hospital. 2017; 19 p. - Режим доступу: www.rcth.nhs.uk.
137. Чеботкевич В.Н., Кайтанджан Е.И., Бурьлев В.В., Щетинкина Е.Е. Современные методы лабораторной диагностики сепсиса. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2013; 15(4): 295–300.
138. Chen SL, et al. Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. *Sci Transl Med.* 2013; 5:184ra160.
139. Янковский Д.С, Ширококов В.П., Волосовец А.П., Моисеенко Р.А., Дымент Г.С. Микробиом человека и современные методы его оздоровления. *Репродуктивна ендокринологія.* 2015;4(24):13-28.
140. Заборова В.А., Арзуманян В.Г., Гуревич К.Г. и др. Видовое разнообразие стафилококковой микрофлоры у спортсменов водных видов спорта. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* 2011;6(151):685–688.
141. Маянский Н.А., Калакуцкая А.Н., Мотузова О.В., Ломинадзе Г.Г., Крыжановская О.А., Катосова Л.К. MALDI-TOF масс-

- спектрометрия в рутинной работе микробиологической лаборатории. Вопросы диагностики в педиатрии 2011; 3(5): 20–25.
142. Бела́й С.И., Довбыш М.А., Бела́й И.М. Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса и перспективы его развития. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016;15(5):19-26. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.5.19>.
143. Cyriac J, Holden K, Tullus K. How to use... urine dipsticks. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2017; 102:148–54. doi: 10.1136/archdischild-2015-309083
144. Glissmeyer E.W., Korgenski E.K., Wilkes J., Schunk J.E., Sheng X., Blaschke A.J., et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. Pediatrics. 2014; 133(5):e1121–e1127. doi: 10.1542/peds.2013-3291.
145. Herráez O., Asencio M.A., Carranza R., Jarabo M.M., Huertas M., Redondo O., et al. Sysmex UF-1000i flow cytometer to screen urinary tract infections: The URISCAM multicentre study. Lett. Appl. Microbiol. 2018; 66(3):175–181. doi: 10.1111/lam.12832.
146. Mejuto P, Luengo M, Díaz-Gigante J. Automated Flow Cytometry: An Alternative to Urine Culture in a Routine Clinical Microbiology Laboratory? Int J Microbiol. 2017;2017:8532736. doi: 10.1155/2017/8532736.
147. Behzadi P, Behzadi E, Pawlak-Adamska EA. Urinary tract infections (UTIs) or genital tract infections (GTIs)? It's the diagnostics that count. GMS Hyg Infect Control. 2019 Fe 18;14:Doc14. doi: 10.3205/dgkh000320
148. Williams G.J., Macaskill P., Chan S.F., Turner R.M., Hodson E., Craig J.C. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 2010; 10(4):240–250. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70031-1.

149. Shah AP, Cobb BT, Lower DR, Shaikh N, Rasmussen J, Hoberman A, Wald ER, Rosendorff A, Hickey RW. Enhanced versus automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the emergency department. *J Pediatr Infect Dis.* 2014; **33**:272–275. doi:10.1097/INF.0000000000000215.
150. Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. Биопрепараты. 2011;2:С. 4-44.
151. Kaufman J, Knight AJ, Bryant PA, et al. Liquid gold: the cost-effectiveness of urine sample collection methods for young precontinent children. *Arch Dis Child* 2019. 10.1136/archdischild-2019-317561.
152. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;4(16):254–265.
153. Are microbiome studies ready for hypothesis-driven research? Tripathi A, Marotz C, Gonzalez A, Vázquez-Baeza Y, Song SJ, Bouslimani A, McDonald D, Zhu Q, Sanders JG, Smarr L, Dorrestein PC, Knight R. *Curr Opin Microbiol.* 2018 Aug; 44:61-69. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.002. Epub 2018 Jul 27
154. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018; 67(1):108–19.
155. Darouiche R.O., Hull R.A. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1400–1407. DOI: 10.1093/cid/cis639.

156. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T, et al. Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:1047–63. [10.1080/14787210.2016.1236685](https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1236685).
157. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. (2017). Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *Journal Pediatrics Urology*. 13:567–73.[doi:10.1016/j.jpurol.2017.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2017.07.018)
158. Komesu YM, Richter HE, Carper B, Dinwiddie DL, Lukacz ES, Siddiqui NY, Sung VW, Zyczynski HM, Ridgeway B, Rogers RG, Arya LA, Mazloomdoost D, Gantz MG. The urinary microbiome in women with mixed urinary incontinence compared to similarly aged controls. *Int Urogynecol J*. 2018 Jun 16. [doi: 10.1007/s00192018-3683-6](https://doi.org/10.1007/s00192018-3683-6).
159. Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria - a novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens*. 2016; 5:52.
160. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012 Sep; 55(6):771-7. [doi: 10.1093/cid/cis534](https://doi.org/10.1093/cid/cis534).
161. Wolfe A. J., Brubaker L. «Sterile Urine» and presence of bacteria // *European Urology*, 2015 / www.sciencedirect.com.
162. Urobiome updates advances in urinary microbiome research. Wolfe AJ, Brubaker L// *Nat Rev Urol*. 2019 Feb; 16(2):73-74. [doi: 10.1038/s41585-018-0127-5](https://doi.org/10.1038/s41585-018-0127-5)
163. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016; 11(1):18–24. <https://doi.org/10.1007/s11884-016-0345-8>

164. The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? Magistro G, Stief CG// Eur Urol Focus. 2019 Jan; 5(1):36-38.
165. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, Yucel G, Lara MF.// Eur Urol Focus. 2018 Jan; 4(1):128-138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.
166. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? Brubaker L, Wolfe A. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2016 Oct; 28(5):407 - 412. doi: 10.1097/GCO.0000000000000298.
167. Nicolle LE. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. Pathogens. 2016; 5(2):38. <https://doi.org/10.3390/pathogens5020038>
168. Эрман М.В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Эффективная фармакотерапия. 2014;16:18-22
169. Asma B, Vicky L, Stephanie D, Yves D, Amy H, Sylvie D. Standardised high dose versus low dose cranberry proanthocyanidin extracts for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women [PACCANN]: a double blind randomised controlled trial protocol. BMC Urol. 2018; 18(1):29.
170. Desai D. J., Gilbert B., McBride C. A. Paediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. The Royal Australian College of General Practitioners. 2016;45:558 - 564.
171. Annukka Hannula, Marja Perhomaa, Mika Venhola et al Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(12):1117-1122. doi:10.1001/archpediatrics.2012.1383
172. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. Can Urol Assoc J. 2011 Oct; 5(5):316-22. doi: 10.5489/cuaj.11214.

173. Delbet J.D., Lorrot M., Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017; 18(15):1619–1625. doi: 10.1080/14656566.
174. Hewitt I.K., Pennesi M., Morello W., Ronfani L., Montini G. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: A systematic review. *Pediatrics.* 2017; 139(5):e20163145. doi: 10.1542/peds.2016-3145
175. EAU Guidelines Edn presented at the EAU Annual Congress Copenhagen. 2018 ISBN 978-94-92671-01- <http://www.uroweb.org/guide-line/urological-infections>.
176. Pineiro Perez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Alvarez J, et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *Anales de pediatria* 2019;90:400.e1–00.e9.
177. Loew D, Dieter D, Habs M, Klimm HD, Trunzler G, Erkrankungen der ableitenden Harnwege. *Phytopharmaka-Report: Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln*. In: Loew D, Habs M, Klimm H-D, Trunzler G, editors. Heidelberg: Steinkopff-Verlag Heidelberg; 2013.
178. K.G. Naber, Z. Tandogdu, B. Köves, G. Bonkat, F. Wagenlehner UTI – quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections. *Clinical Phytoscience.* – 2019. – Vol. 5. DOI: 10.1186/s40816-019-0132-0
179. Wagenlehner FM, et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double - blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol Int.* 2018; 101(3):327–36.
180. Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder: 13th International Congress of the Society for

Ethnopharmacology. 2nd to 6th September 2012, Graz, Austria [Google Scholar]

181. Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A, Muhlemann K, da Costa BR, Battaglia M, Meli DN, Frey P, Limacher A, Reichenbach S, Juni P. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2017; 359:j4784
182. Künstle G et al. Efficacy of Canephron N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. European Association of Urology Congress, Milan 2013, Congress poster 671. 2013.
183. European Association of Urology. EAU guidelines on urological infections. 2019. uroweb.org/guideline/urological-infections
184. Künstle G, Brenneis C, Pergola C, Werz O, Haunschild J. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. *Urologe*. 2013; 52((suppl 1)):e97.
185. Naber K, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women - a pilot study. *Planta Med*. 2013; 79:PB1.
186. Nausch B et al. Canephron N reduced nociception in experimental cystitis and inhibited the pain-related targets NK1 receptor and ASIC1a. Internationale Tagung Phytotherapie 2014, Winterthur, Schweiz, 18. - 21. Juni 2014. Congress poster. 2014.
187. Nausch B, Koeberle A, Werz O, Ammendola A, Künstle G. 262 Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production. *European Urology Supplements*. 2016; 15:e262.
188. Shaikh N, et al. (2016). Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*. Sep1; 170(9):848–54.doi: 10.1001/jamapediatrics. 2016.1181.

189. Stange R, Schneider B, Albrecht U, Mueller V, Schnitker J, Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris herba* and *A Armoraciae rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res Rep Urol*. 2017; 9:43–50.
190. Jonathan Kaufman, Meredith Temple-Smith. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019; 3(1): e000487 doi: 10.1136/bmjpo-2019-000487.
191. Іванов Д. Д. Імунопрофілактика рецидивуючих інфекцій сечових шляхів. *Нирки*. 2019; 1(8):40-42.
192. Strohmeier Y., Hodson E.M., Willis N.S., Webster A.C., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; (7):CD003772. doi: 10.1002/14651858.
193. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management, clinical guideline CG54. United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence; 2017
194. Williams G, Craig JC, Cochrane Kidney and Transplant Group Long-Term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database System Rev* 2011; 39 (Suppl 1).doi:10.1002/14651858.CD001534.pub3
195. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016; 8:39.
196. Yousefichaijan P., Kahbazi M., Rasti S., Rafeie M., Sharafkhah M. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. *Iran. J. Kidney Dis*. 2015; 9(2):97–104. PMID:25851287
197. Kupelian A, Horsley H, Khasriya R, Amussah R, Badiani R, Courtney A, Chandhyoke N, Riaz U, Savlani K, Moledina M, Montes

- S, O'Connor D, Visavadia R, Kelsey M, Rohn J, Malone-Lee J. 2013. Discrediting microscopic pyuria and leucocyte esterase as diagnostic surrogates for infection in patients with lower urinary tract symptoms: results from a clinical and laboratory evaluation. *BJU Int.* doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11694.x.
198. Lubell T.R., Barasch J.M., Xu K., Ieni M., Cabrera K.I., Dayan P.S. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the diagnosis of urinary tract infections. *Pediatrics.* 2017; 140(6):e20171090. doi: 10.1542/peds.2017-1090.
199. Zhang H., Yang J., Lin L., Huo B., Dai H., He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: An updated meta-analysis. *World J. Urol.* 2016; 34(3):431–441. doi: 10.1007/s00345-015-1630-4.
200. Urological Infections. Guidelines. (2018). European Association of Urology, March, 2018.
201. Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., Kočvara R., Nijman R.J., Radmayr C., et al. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol.* 2015; 67(3):546–558. doi.org/10.1016/j.euroro.2014.11007
202. Robinson J.L., Finlay J.C., Lang M.E., Bortolussi R. Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr. Child Health.* 2015; 20(1):45–51. doi:10.1093/pch/20.1.45
203. Proctor LM. The National Institutes of Health human microbiome project. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(6):368–72. CrossRefGoogle Scholar

204. NICE Resource impact report: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management (CG54): National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
205. Schwenger E.M., Tejani A.M., Loewen P.S. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (12):CD008772. doi: 10.1002/14651858.
206. *Иванова Н. А.* Системные бактериальные лизаты: механизм действия и показания к применению. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2015; 02: 29–32.
207. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Бурменская О.В., Непша О.С., Никитина И.В., Любасовская Л.А., Ионов О.В., Ильина Е.Н., Трофимов Д.Ю., Митрохин С.Д. Использование методов MALDI-TOF масс-спектрометрии и количественной ПЦР для быстрой диагностики септических состояний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(1):4–9.
208. Гарна С. В., Владимирова І. М., Бурд Н. Б. та ін. Сучасна фітотерапія: навчальний посібник, Харків: «Друкарня Мадрид», 2016; 580 с.
209. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78(1):481–504. CrossRefGoogle Scholar
210. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(8):5408.CrossRefGoogle Scholar
211. Ingersoll M.A., Albert M.L. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa. *Mucosal Immunol* 2013; 6(6): 1041–1053. DOI: 10.1038/ mi.2013.72
212. Крючко Т.О., Кузьменко Н.В., Харшман В.П., Козяр Н.Г. Рецидивуючий цистит у дітей: резерви профілактики. *Сімейна медицина.* 2019;2(82):С. 43 – 48.

213. Benito-Villalvilla C., Cirauqui C., Diez-Rivero C.M., Casanovas M., Subiza J.L., Palomares O. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol.* 2017; 10(4):924–935. doi: 10.1038/mi.2016.112.
214. Eldridge G., Martin S.M. Composition of vaccines and adjuvants and methods for the treatment of urinary tract infections. Patent US20180028648 (2018).
215. Ivanov, D.D. (2019) Imunoprofilaktika retydyvuiuchykh infektsii sechovykh shliakhiv [Immunoprophylaxis of recurrent urinary tract infections] *Nyrky*, 1(8), 40-42. [in Ukrainian] http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2019_8_1_9
216. Miroslav Hanuš, Michaela Matoušková Vlasta Králová, Jan Hiblbauer jr., Jakub Szewczyk, Radek Sýkora, Riad Sabra, Peter Tomašík, Jiří Paseka / Imunostimulace polybakteriálním lyzátem (Urivac®) v prevenci recidivujících infekcí dolních močových cest // *Česká urologie*, 2015 (roč. 19), číslo 1. <https://clsi.org/> (Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines)
217. Вощула В.І., Лиш Е.Я., Станкевич С.І. Інфекція в етіопатогенезі сечокам'яної хвороби. *Медичні новості*. 2007;11:113-118.
218. Аверьянова Н.И., Балужева Л.Г. Динамика кристаллурии у детей в процессе лечения обострения хронического пиелонефрита. *Фундаментальные исследования* 2013; 2: 13–15.
219. Домбровский Я.А. Медикаментозное лечение мочекаменной болезни при помощи цитратной терапии. *Почки*. 2014;1(07):74-78.
220. Сташевська Н.В. Гіпероксалурія у хворих на піелонефрит: механізми формування та лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.01.37: К., 2018. - 26 с.

222. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. Эффективная фармакотерапия. 2016;5 (41):10-15.
223. Hadjifrangiskou M, et al. Transposon mutagenesis identifies uropathogenic *Escherichia coli* biofilm factors. J Bacteriol. 2012;194:6195–6205.
224. Гайбуллаев А.А., Кариев С.С. Состояние мочевых факторов кальциевого уролитиаза и варианты их коррекции. Урология. 2018; 4:19-23.
225. Siener R, Bangen U, Sidhu H et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. Kidney International. 2013 Jun;83(6):1144–9. doi: 10.1038/ki.2013.104.
226. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М. и др. Дисметаболические нефропатии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012;5:36–44.
227. Попенко Е.В. Клиническая значимость определения цитрата мочи у больных с мочекаменной болезнью. Вестник хирургии Казахстана. 2012;1: 76-78.
228. Calcium oxalate dihydrate crystal induced changes in glycoproteome of distal renal tubular epithelial cells. Chiangjong W, Sinchaikul S, Chen ST, Thongboonkerd V. Molecular Biosystems journal impact factor. 2011 Jun; 7(6):1917-25. doi: 10.1039/c1mb05052d.
229. Nacaroglu H.T., Demircin G., Bülbül M., Erdogan O., Akyüz S.G., Caltik A. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. Ren. Fail. 2013; 35(3):327–332. doi: 10.3109/0886022X.2013.764254.
230. K.P. Aggarwal, S. Narula, M. Kakkar, C. Tandon. Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. Biomed Res Int, 2013; pp. 1-21.

231. Khan S.R. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol*, 189 (2013), pp. 803-811. doi.org/10.1016/j.juro.2012.05.078
232. Xu H., Zisman A. L., Coe F. L., Worcester E. M. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013; 14(4):435–447. doi: 10.1517/14656566.2013.775250.
233. Mauricio Carvalho. Urinary pH in calcium oxalate stone formers: does it matter? *J Bras Nefrol*. 2018;40(1): 6–7. doi: 10.1590/1678-4685-JBN-2018-00010002.
234. Єрмоленко Т.І., Зупанець І.А., Лісовий В.М. Застосування комбінованих лікарських засобів у метафілактиці сечокам'яної хвороби. *Мистецтво лікування*. 2013; №1 (97):42-45.
235. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб: «Питер», 2010. – 379 с.
236. Phillips, R., Hanchanale, V. S., Myatt, A., Somani, B., Nabi, G., Biyani, C. S. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015;10:1-42.DOI: 10.1002/14651858.CD010057.pub2
237. Пепенин, В.В. Роль цитратной терапии при лечении уратного уролитиаза с помощью малоинвазивных технологий. Пепенин, В.В. Спиридоненко, В.Н. Комаревцев, О.В. Беличенко, С.В. Пепенин// *Здоровье мужчины*. – 2011. - №4. – С. 140 – 147.
238. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *Journal Nephrology*. 2014 Jun;27(3):241–5. doi: 10.1007/s40620-013-0034-z
239. Dawson C. H., Thomson C. R. V. Kidney stone disease: pathophysiology, investigation and medical treatment. *Journal of*

- Clinical Medicine*. 2012; 12(5):467–471. doi: 10.7861/clinmedicine.12-5-467.
240. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни. *Фарматека*. 2012;4:10-13.
241. Enikeev D.V., Glybochko P., Alyaev Y., Enikeev M., Rapoport L. Imaging technologies in the diagnosis and treatment of acute pyelonephritis. *Urologia*. 2017; 84(3):179–184. doi: 10.5301/uj.5000234.
242. Chen Y.T., Hsuan S.L., Jiann B.P., Chou C.C., Chang S.C., Lee Y.F., Chien M.S., Lee W.C., Tsai F.J., Liao J.W. Effects of sodium citrate on melamine-cyanuric acid mixture-induced urolithiasis in rats. *Clin. Chim. Acta*. 2013 Sep 23.;424:76-82. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.016.
243. Andreas Skolarikos, Michael Straub, Thomas Knoll, Kemal Sarica, Christian Seitz, Ales Petr̃i'k, Christian Tu'rk. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *European urology*.2015;67:750–763.
244. Hassan Niroomand, Amin Ziaee, Keivan Ziaee, Alaleh Gheissari Evaluating the effectiveness of adding magnesium chloride to conventional protocol of citrate alkali therapy on kidney stone size *Adv Biomed Res* 2016, 5:168
245. Lojanapiwat B., Tanthanuch M., Pripathanont C., Ratchanon S., Srinualnad S., Taweemonkongsap T., Kanyok S., Lammongkolkul S. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Int. Braz. J. Urol.* 2011 Sep-Oct. — 37(5). — 611-6.
246. Ratkalkar V. N., Kleinman J. G. Mechanisms of stone formation. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2011; 9(3-4):187–197. doi: 10.1007/s12018-011-9104-8.
247. Riccabona M. Imaging in childhood urinary tract infection. *Radiol. Med. (Torino)* 2016; 121(5):391–401. doi: 10.1055/s-0037-1599121

248. Michael R. Wiederkehr, Orson W. Moe. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2011;9(3-4):207–217. doi: 10.1007/s12018-011-9106-6
249. Siener R., Glatz S., Nicolay C. et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes. Res.* 2014; 12(1):106-113.
250. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W. et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J. Urol.* 2015;23(5):309-323.
251. Viswanathan P., Rimer J. D., Kolbach A. M., Ward M. D., Kleinman J. G., Wesson J. A. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein. *Urological Research.* 2011;39(4):269–282. doi: 10.1007/s00240-010-0353-7.
252. А.М. Носовский, А.Э. Пихлак, В.А. Логачев, И.И. Чурсинова, Н.А. Мутьева Статистика малых выборок в медицинских исследованиях. 2013;6:57 – 60.
253. Martin Bland (2015). *An introduction to medical statistics*: Oxford University Press, 4th edition. 464 pp. ISBN 978-0-19-958992-0.