

М.В. Кушнарева¹, д-р биол. наук, профессор, Г.М. Дементьева¹, д-р мед. наук, профессор, Е.И. Шабельникова¹, канд. мед. наук, Е.Д. Балашова², канд. мед. наук, А.Ю. Герасимов³, Х.М. Мархулия², канд. мед. наук

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, инфекция, мочевыводящие пути, микроорганизмы, антибиотики
Keywords: preterm infants, infection, urinary tract, microorganisms, antibiotics

Резюме.

Цель исследования – оценить частоту различных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и бессимптомной бактериурии у недоношенных новорожденных и выявить микроорганизмы, ответственные за их развитие.

Материалы и методы. Обследованы 580 недоношенных новорожденных (112 условно здоровых и 468 с инфекционно-воспалительными заболеваниями). Спектр возбудителей ИМП определяли у 51 ребенка; при бессимптомной бактериурии выявляли спектр микроорганизмов у 66 детей с положительными результатами посевов. Масса тела детей при рождении варьировала от 780 до 3000 г, гестационный возраст – от 27 до 37 нед. Посев мочи проводили количественным методом Gould от 3 до 6 раз (в динамике).

Результаты. Бессимптомная бактериурия наблюдалась у недоношенных детей с неурологической инфекцией и у условно здоровых глубоконедоношенных младенцев соответственно в 1,8 и 3 раза чаще, чем у более зрелых детей. Большинство возбудителей ИМП составляли грамотрицательные микроорганизмы. Чаще всего (в 53% случаев) встречались бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Грамположительные кокки (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) обнаружены у 2–20% детей. *Candida* spp. выявлена у 4–32% младенцев. При бессимптомной бактериурии спектр микроорганизмов был аналогичным.

Заключение. Структура возбудителей ИМП у недоношенных новорожденных очень разнообразна, в большинстве случаев выявлены грамотрицательные микроорганизмы. Не установлены различия в спектре микроорганизмов при ИМП и бессимптомной бактериурии.

Summary.

The study objective is to assess the incidence of urinary tract infections (UTIs) and asymptomatic bacteriuria in premature infants and to identify the microorganisms responsible for their development.

Materials and methods. Five hundred and eighty (580) preterm infants (112 conditionally healthy infants and 468 infants with infectious and inflammatory diseases) were examined. The etiological structure of UTIs was studied in 51 preterm infants, and the etiology of asymptomatic bacteriuria was tested in 66 preterm infants with positive microbiological cultures. Birthweight was from 780 to 3000 g, and gestational age was from 27 to 37 weeks. Urine culture was researched by the quantitative.

Results. Asymptomatic bacteriuria was 1.8 and 3 times more common in newborns with a non-urological infection and among conditionally healthy extremely preterm infants than in more mature babies, respectively. Most of pathogens of UTIs was represented by gram-negative microorganisms. *Enterobacteriaceae* were found more often (in 53%). Gram-positive cocci (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) were found in 2–20% of infants. *Candida* spp. was found in 4–32% of infants. Asymptomatic bacteriuria was represented by the same spectrum of microorganisms as UTIs pathogens.

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы»

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) у новорожденных детей, особенно у недоношенных, остается актуальной проблемой. На долю ИМП в структуре заболеваний органов мочевыделительной системы у этой возрастной группы приходится в среднем 37,3% [1]. У доношенных новорожденных с лихорадкой и соматической перинатальной патологией ИМП встречается в 1–7% случаев [2]. В отделениях для недоношенных детей Городской клинической больницы № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы частота ИМП у недоношенных новорожденных с пневмонией составляет 14%, а у доношенных с пневмонией – 10%. По данным научной литературы, воспалительные изменения в клиническом анализе мочи выявляют у 25% новорожденных при нахождении их в отделении реанимации и позже, в постреанимационном периоде [1]. ИМП у новорожденных нередко становится причиной развития тяжелой хронической патологии почек и наступления инвалидности [3–6].

Термином ИМП в настоящее время обозначают инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) в любом отделе мочевыделительной системы: пиелонефрит, цистит, уретрит. Это обусловлено тем, что у младенцев сложно дифференцировать отдел мочевыделительной системы, где возникло воспаление [4, 5, 7]. Своевременная диагностика и лечение ИМП позволяют предотвратить развитие тяжелой хронической патологии органов мочевыделительной системы [5, 8, 9]. Эффективность лечения ИМП во многом зависит от знания современной этиологии ИМП и адекватности антибактериальной терапии [3–5, 10].

Цель исследования – оценить частоту различных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и бессимптомной бактериурии у недоношенных новорожденных и выявить микроорганизмы, ответственные за их развитие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделений для недоношенных новорожденных детей Городской клинической больницы № 13 и Городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы. Посевы мочи были выполнены у 580 недоношенных новорожденных. Микробиологическое исследование мочи осуществляли количественным методом Gould [11] 3–6 раз в течение неонатального периода. Количество микроорганизмов выражали в lg колониеобразующих единиц в 1 мл мочи (КОЕ/мл). Диагностически значимым считали количество бактерий $>lg 5$ КОЕ/мл и количество грибов рода *Candida* $\geq lg 3$ КОЕ/мл. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли дискодиффузионным методом [12].

Обследованные дети были распределены по 4 группам для выявления частоты ИМП и бессимптомной бактериурии.

В 1-ю группу ($n = 56$) вошли условно здоровые глубоконедоношенные дети с массой тела при рождении ≤ 1500 г без ИВЗ, у которых глубокая незрелость была основной патологией. Средняя масса тела при рождении составила 1295 ± 32 г (от 900 до 1495 г), средний гестационный возраст – $29,4 \pm 0,5$ нед (от 27 до 32 нед).

Во 2-ю группу ($n = 56$) были включены условно здоровые недоношенные дети без ИВЗ с массой тела при рождении >1500 г. Средняя масса тела при рождении составила 2650 ± 70 г (от 1551 до 3100 г), гестационный возраст – $34,5 \pm 1,4$ нед (от 32 до 37 нед).

В 3-ю группу ($n = 264$) вошли глубоконедоношенные дети (масса тела при рождении ≤ 1500 г) с ИВЗ различной локализации (пневмонией, трахеобронхитом, трахеитом, ринитом, отитом, инфекцией кожных покровов, инфекцией мочевыводящих путей, конъюнктивитом), которые развились на фоне перинатальной патологии (задержки внутриутробного развития, поражения центральной нервной системы, отекающего синдрома). Средняя масса тела при рождении составила 1120 ± 30 г (от 780 до 1450 г), средний гестационный возраст – $29,2 \pm 0,4$ нед (от 27 до 32 нед).

В 4-ю группу ($n = 204$) включены недоношенные дети с теми же ИВЗ в неонатальном периоде, что и у детей 3-й группы, и с массой тела при рождении >1500 г. Средняя масса тела составила 2350 ± 55 г (от 1580 до 3000 г), средний гестационный возраст – $34,2 \pm 1,3$ нед (от 32 до 37 нед).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета компьютерных программ Statistica 7. Рассчитывали частоту встречаемости признака в группах (в %). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 463 недоношенных новорожденных посев мочи был стерильным.

Посев мочи у детей без клинических проявлений ИМП (с нормальными показателями анализа мочи, физиологической частотой мочеиспускания, отсутствием опрелости в области наружных половых органов) позволил выявить в 66 (11,4%) случаев бессимптомную бактериурию. Последняя характеризовалась содержанием в моче условно-патогенных микроорганизмов в количестве от lg 6 до lg 7 КОЕ/мл. ИМП была диагностирована у 51 (8,8%) новорожденного (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, бессимптомная бактериурия в 3 раза чаще встречалась у условно здоровых глубоконедоношенных младенцев (1-й группы), чем у более зрелых условно здоровых детей (2-й группы, $p < 0,05$). Частота бессимптомной бактери-

Таблица 1. Частота выявления инфекции мочевыводящих путей и бессимптомной бактериурии у недоношенных новорожденных

Группа	Бессимптомная бактериурия		Инфекция мочевыводящих путей	
	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 56)	6*	10,7	0	0
2-я (n = 56)	2*	3,6	0	0
3-я (n = 268)	40	14,9	30	11,2
4-я (n = 211)	18	8,5	21	10,0

* Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

урии у глубоконедоношенных младенцев с ИВЗ также имела тенденцию к росту (в 1,8 раза) по сравнению с таковой у более зрелых новорожденных с теми же ИВЗ. Бессимптомная бактериурия у глубоконедоношенных с ИВЗ была выявлена в 1,4 раза чаще, чем у условно здоровых с тем же гестационным возрастом, а у более зрелых детей с ИВЗ – в 2,4 раза чаще, чем у условно здоровых с аналогичным гестационным возрастом. По-видимому, меньшая частота бактериурии, выявленная при сравнении более зрелых условно здоровых детей и новорожденных с ИВЗ, обусловлена достаточной активностью у первых местного иммунитета, который успешно противостоял развитию инфекционного процесса в органах мочевыделительной системы.

ИМП встречалась практически с одинаковой частотой у детей 3-й и 4-й групп ($p > 0,05$), причем у каждого 3-го новорожденного этот инфекционный процесс в органах мочевыделительной системы был изолированным, а у остальных детей он сочетался с инфекцией дыхательных путей (пневмонией и/или трахеобронхитом) – у 13 и 5 детей 3-й и 4-й групп соответственно, с кишечными дисфункциями – у половины детей в каждой группе, с омфалитом – у 2 детей в каждой группе. У некоторых новорожденных инфекционный очаг вне органов мочевыделительной системы был выявлен одновременно в 2 локализациях.

У недоношенных новорожденных с ИМП чаще всего (в 53% случаев) встречались бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе у каждого 5-го ребенка была обнаружена *Escherichia coli*. У 13 (25,5%) детей были выявлены грамположительные кокки. С наибольшей частотой высевался *Enterococcus faecalis* (у 20%) (табл. 2). На высокую частоту выявления *Enterococcus faecalis* у новорожденных указывают также Е.А. Мельникова и соавт. [13]. *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia* встречались редко, однако у 3 детей (5,6%) 3-й группы был выделен полирезистентный к антибиотикам госпитальный штамм *Pseudomonas aeruginosa*.

Колонизация 2 штаммами наблюдалась у 18 (35%) детей с ИМП. Как правило, это было сочетание бактерий и грибов рода *Candida*. В нашем исследовании мы не столкнулись со сменой возбудителя ИМП.

При бессимптомной бактериурии спектр микроорганизмов не отличался от видового состава возбудите-

Таблица 2. Возбудители инфекции мочевыводящих путей у недоношенных новорожденных (n = 51)

Микроорганизмы	Количество штаммов	Частота встречаемости штамма среди обследованных, %*
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	19,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i> коагулазоотрицательный	1	2,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,0
<i>Citrobacter</i> spp.	1	2,0
<i>Escherichia coli</i>	11	21,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	13,7
<i>Proteus vulgaris</i>	5	9,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	5,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	7,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,0
<i>Candida krusei</i>	2	3,9
<i>Candida albicans</i>	16	32,0

* Частота указана в процентах от малых чисел для сравнения с данными табл. 3.

Таблица 3. Микроорганизмы, выявленные в моче у недоношенных новорожденных с бессимптомной бактериурией (n = 66)

Микроорганизмы	Количество штаммов	Частота встречаемости штамма среди обследованных, %
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	18,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> коагулазоотрицательный	1	1,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> с гемолизирующими свойствами	5	7,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	3,0
<i>Escherichia coli</i>	20	30,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	6,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,5
<i>Candida krusei</i>	3	4,5
<i>Candida albicans</i>	24	36,4

лей ИМП, представленных в табл. 2. Среди них также большинство составили энтеробактерии (29 штаммов у 44% детей) с преобладанием *Escherichia coli* (у 30% детей). С одинаковой частотой были обнаружены грибы рода *Candida* как у детей с ИМП, так и у детей с бессимптомной бактериурией. Обращает на себя внимание довольно частое обнаружение *Enterococcus faecalis* (18,2%), как и у детей с ИМП (табл. 3).

Массивная колонизация мочевыделительной системы грибами рода *Candida* (>1000 КОЕ/мл) у недоношенных детей с бессимптомной бактериурией и ИМП наблюдалась только при антибактериальной терапии. При этом отмечалась следующая закономерность. У детей, получавших 3 антибиотика, титр грибов обычно составлял от lg 3 до lg 4 КОЕ/мл, а у прошедших лечение 4–6 антибиотиками – от lg 5 до lg 8 КОЕ/мл независимо от степени зрелости новорожденных. У детей же, получавших 1–2 антибиотика, содержание *Candida spp.*, как правило, не превышало lg 3 КОЕ/мл.

Бессимптомная бактериурия у недоношенных детей обычно купировалась в процессе антибиотикотерапии основного ИВЗ, что было связано с чувствительностью штаммов, выделенных из мочи, к применяемым антибиотикам. Кроме того, уменьшение выраженности ко-

лонизации мочевыводящих путей могло быть связано с активной местной противомикробной защитой организма [14]. Обнаружение грибов рода *Candida* в моче требовало дополнительного назначения противогрибковой терапии или увеличения доз применяемых профилактически противогрибковых препаратов и, при необходимости, замены препарата.

Бессимптомная бактериурия у большинства детей была вызвана 1 микроорганизмом (в 74% случаев у 34 глубоко недоношенных детей и в 80% случаев у 16 более зрелых младенцев). Колонизация 2 штаммами встречалась редко (26 и 20% соответственно). Таким образом, группы детей с бессимптомной бактериурией с различным гестационным возрастом и массой тела при рождении статистически значимо не отличались по частоте обнаружения монокультуры и ассоциаций микробов.

Возбудители ИМП и бессимптомной бактериурии, как правило, были чувствительны к антибиотикам, действующим на соответствующие группы микроорганизмов. Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* были чувствительны к комбинации имипенема с циластатином, меропенему, амикацину, цефтазидиму, цефотаксиму, цефоперазону, комбинации пиперациллина с тазобактамом. Штаммы *Escherichia coli* были чувствительны также к гентамицину и ципрофлоксацину (по 18 штаммов), нетилмицину (12 штаммов), к комбинации ампициллина с сульбактамом (15 штаммов), рифампицину (14 штаммов), азлоциллину (16 штаммов), хлорамфениколу (12 штаммов), карбенициллину (7 штаммов). Все (6) штаммы *Pseudomonas aeruginosa* были чувствительны к колистину, комбинации имипенема с циластатином, меропенему, амикацину. Три штамма сохраняли чувствительность к цефтазидиму, а другие 3 штамма были устойчивы к нему. Последние 3 штамма *Pseudomonas aeruginosa* были госпитальными. Штаммы *Stenotrophomonas maltophilia* были чувствительны к комбинации тикарциллина с клавулановой кислотой, ко-тримоксазолу, комбинации сульфаметоксазола с триметопримом. *Enterococcus faecalis* был чувствителен к ванкомицину, линезолиду (все штаммы), к комбинации имипенема с циластатином и меропенему (12 штаммов), к цефазолину (8 штаммов), умеренно устойчив к ампициллину (8 штаммов). *Staphylococcus epidermidis* с гемолизирующими свойствами был чувствителен к ванкомицину, линезолиду, цефазолину, цефтазидиму, ципрофлоксацину (все штаммы), эритромицину, линкомицину, гентамицину и хлорамфениколу (по 3 штамма). Коагулазоотрицательные штаммы *Staphylococcus epidermidis* (без гемолизирующих свойств) и штамм *Staphylococcus aureus* были чувствительны к ванкомицину, линезолиду, ципрофлоксацину, эритромицину, линкомицину, бензилпенициллину, оксациллину, комбинациям ампициллина с сульбактамом, амоксициллина с клавулановой кислотой, цефазолину, цефтазидиму, амикацину, гентамицину, канамицину, рифампицину, фузидин-натрию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование ИМП у новорожденных зависит от массивности бактериурии, свойств микроорганизмов и состояния макроорганизма [5, 14]. Высокая степень колонизации новорожденного микрофлорой матери в родах и микрофлорой окружающей госпитальной среды в условиях сниженной противoinфекционной защиты может быть причиной бактериурии у младенцев. Ежедневная санитарная обработка наружных половых органов и отверстия уретры препятствует восходящему инфицированию [5, 8, 14].

Нарушение микробиома кишечника с увеличением количества условно-патогенной микрофлоры является одним из доказанных механизмов инфицирования мочевого тракта у младенцев [3, 5, 8, 9].

Особенности организма также влияют на развитие ИМП у детей. Это малые и большие врожденные аномалии органов мочевыделительной системы, нарушения уродинамики, снижение местной и системной противoinфекционной защиты [1, 4–6, 8, 14].

В настоящее время выделяют уропатогенные штаммы микроорганизмов. Эти микробы обладают высокой способностью к адгезии к эпителию мочевыводящих путей. Для уропатогенных штаммов характерны высокие темпы колонизации и роста [8, 9, 14]. Определенный вклад в развитие ИМП вносят госпитальные штаммы бактерий, которым свойственна высокая патогенность из-за высокой способности к адгезии, к синтезу токсинов (коагулазы, фосфолипазы, ДНКазы и др.) и полирезистентности к антибиотикам. В нашем исследовании у 3 новорожденных с ИМП был выделен госпитальный штамм *Pseudomonas aeruginosa*.

Следует отметить, что возможно существенное снижение выраженности бактериурии на фоне антибактериальной терапии ИВЗ, локализованных вне мочевыделительных путей (пневмонии, трахеобронхита, омфалита, менингита и др.). Применение антибиотиков может, с одной стороны, препятствовать развитию ИМП и купировать их, а с другой – затруднять диагностику ИМП, определение патогена [3, 5, 8, 13, 14]. Лечение ИМП нужно проводить с учетом как индивидуальной чувствительности возбудителей к антибиотикам, так и чувствительности госпитальных штаммов, циркулирующих в конкретном стационаре [3, 6, 9, 13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр возбудителей ИМП у недоношенных новорожденных очень разнообразен. Большинство возбудителей составляют грамотрицательные микроорганизмы. Среди них чаще всего (53%) встречались бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*) обнаружены у 2–20% детей.

Candida spp. высевалась у 4–32% младенцев. В нашем исследовании не наблюдалась смена возбудителя ИМП. При бессимптомной бактериурии выявлен тот же спектр микроорганизмов, что и при ИМП. ■

Литература

1. Чугунова О.Л., Думова С.В. Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста // Фармакотерапия детских болезней: Руководство / Под ред. А.Д. Царегородцева. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. С. 704–734.
2. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate // Current Opinion in Pediatrics. 2012. Vol. 24. No. 2. P. 205–211. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834f0423.
3. Campanella S., Kara T. Urinary tract infection: Starship children's health clinical guideline. 2007. P. 1–6.
4. Маковецкая Г.А., Борисова О.В., Мазур Л.И., Гасилина Е.С. Прогнозирование развития заболеваний почек, ассоциированных в дебюте с инфекцией // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 6. С. 12–17.
5. Чугунова О.Л., Шумихина М.В. Инфекция мочевой системы у детей. Эффективная фармакотерапия // Педиатрия. 2015. Т. 94. № 3. С. 10–20.
6. Stein R., Dogan H.S., Hobeke P. et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines // European Urology. 2015. Vol. 67. No. 3. P. 546–558.
7. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. М.: Медицина, 1989.
8. Игнатова М.С. Детская нефрология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2011.
9. Warady B.A., Chadha V. Clinic kidney disease in children: the global perspective // Pediatric Nephrology. 2007. Vol. 22. No. 12. P. 1199–2009. DOI: 10.1007/s00467-006-0410-1.
10. Панова Л.Д., Чугунова О.Л., Ахметшин Р.З. и др. Донозологическая диагностика заболеваний почек у новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией // Нефрология. 2016. Т. 20. № 3. С. 48–59.
11. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство. В 2 т. Т. 2 / Под ред. В.В. Меньшикова и В.В. Долгова. М.: Гэотар-Медиа, 2013.
12. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. М.: Медицина, 2004.
13. Мельникова Е.А., Лучанинова В.Н., Крукович Е.В. и др. Трудности и возможности диагностики инфекции мочевой системы у новорожденных // Педиатрия. 2017. Т. 96. № 5. С. 8–14.
14. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б. и др. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 162–167. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-162-167.
15. La Scola C., De Mutis C., Hewitt I.K. et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation // Pediatrics. 2013. Vol. 131. No. 3. P. 665–671. DOI: 10.1542/peds.2012-0164.