

Składam serdeczne podziękowania

**Panu Profesorowi Marcinowi Tkaczykowi**

za inspiracje, wsparcie i nadzór merytoryczny.

Rodzinie i Przyjaciółom

pracę tę poświęcam.

**Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi**

**Agnieszka Seraficka**

Ocena lekowrażliwości flory bakteryjnej izolowanej z dróg moczowych dzieci hospitalizowanych w oddziałach pediatrii, chirurgii i intensywnej terapii III-rzędowego ośrodka referencyjnego w pediatrii.

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych.**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk

**Łódź, 2022**

## Wykaz skrótów użytych w tekście

μl - mikrolitr

AmpC - cefalosporynaza AmpC

ASM - (ang. American Society for Microbiology) - Amerykańskie Towarzystwo Mikrobiologii

CFU - (ang. colony-forming unit) - jednostki tworzące kolonie

CNF1 - (ang. cytotoxic necrotizing factor 1) - cytotoksyczny czynnik nekrotyzujący 1

CPE - (ang. carbapenem-resistant *Enterobacterales*) - *Enterobacterales* wytwarzające karbapenemazy

CRP - (ang. C-reactive protein) - białko C-reaktywne

DES - (ang. dysfunctional elimination syndrome) - zespół zaburzeń wydalania

DNA - (ang. deoxyribonucleic acid) - kwas deoksyrybonukleinowy

EAU - (ang. European Association of Urology) - Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne

ESBL - (ang. extended-spectrum beta-lactamases) - beta - laktamazy o rozszerzonym spectrum substratowym

ESCMID - (ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Europejskie Towarzystwo Kliniczne Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych

ESGNI - (ang. European Study Group on Nosocomial Infections) - Europejska Grupa Badawcza ds. Zakażeń Szpitalnych

EUCAST - (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) - Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości

HGT - (ang. horizontal gene transfer) - poziomy transfer genów

HIV - (ang. human immunodeficiency virus) - ludzki wirus niedoboru odporności

HLAR - (ang. high - level aminoglycoside resistance) - oporność na wysokie stężenia aminoglikozydów

HlyA - hemolizyna A

hVISA - (ang. heteroresistant vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*) - heterogenny *Staphylococcus aureus* o obniżonej wrażliwości na wankomycynę

IBCs - (ang. intracellular bacterial communities) - wewnątrzkomórkowe społeczności bakteryjne

ICZMP - Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

IDSA - (ang. Infectious Diseases Society of America) - Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych

IgA - immunoglobulina A

IgG - immunoglobulina G

IL-6 - interleukina 6

IL-8 - interleukina 8

KORLD - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów

KPC - (ang. carbapenemase KPC) - karbapenemaza KPC

LPS - lipopolisacharyd

LRE - (ang. linezolid-resistant *Enterococcus*) - enterokoki odporne na linezolid

MBL - (ang. metallo- $\beta$ -lactamase) - metalo-beta-laktamaza, enzym o aktywności karbapenemazy

MIC - (ang. minimum inhibitory concentration) - minimalne stężenie hamujące

ml - mililitr

MR - (ang. mannose resistant) - niewrażliwe na mannozę

MRHA - (ang. mannose - resistant hemagglutination) - mannozo-oporna hemaglutynacja

MRSA - (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) - *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę

MS - (ang. mannose sensitive) - wrażliwe na mannozę

NDM-1- (ang. New Delhi metallo-beta-lactamase) - New Delhi metalo - beta -laktamaza

NPOA - Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

OB - odczyn Biernackiego

OXA-48 - (ang. OXA-48 type carbapenemase) - karbapenemaza OXA-48

PAMP - (ang. pathogen - associated molecular patterns) - wzorce molekularne związane z patogenami

PBP - (ang. penicillin binding proteins) - białka wiążące penicylinę

pH - ilościowa skala kwasowości i zasadowości roztworów wodnych związków chemicznych

PRR - (ang. pattern recognition receptors) - receptory rozpoznawania wzorców

PTNFD - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej

RNA - (ang. ribonucleic acid) - kwas rybonukleinowy

SIRS - (ang. systemic inflammatory response syndrom ) - zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

TL - (ang. Toll - like) - Toll - podobne

TLR - (ang. Toll - like receptors) - receptory Toll-podobne

TNF- $\alpha$  - (ang. tumor necrosis factor  $\alpha$ ) - czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$

UPEC - (ang. Uropathogenic *Escherichia coli*) - uropatogenne *Escherichia coli*

USG - badanie ultrasonograficzne

UTI - (ang. urinary tract infection) - zakażenia układu moczowego

Van - enzym Van

van - gen van

VISA - (ang. vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) - *Staphylococcus aureus* o obniżonej wrażliwości na wankomycynę

VRE - (ang. vancomycin-resistant *Enterococcus*) - enterokoki odporne na wankomycynę

VRSA - (ang. vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) - *Staphylococcus aureus* odporne na wankomycynę

WHO - (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

ZUM - zakażenia układu moczowego

## SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów użytych w tekście .....	2
<b>1 WSTĘP .....</b>	<b>13</b>
1.1 Zakażenia układu moczowego.....	13
1.2 Częstość występowania zakażeń układu moczowego.....	13
1.3 Rodzaje i obraz kliniczny zakażeń układu moczowego.....	14
1.4 Czynniki sprzyjające zakażeniom układu moczowego.....	19
1.5 Czynniki etiologiczne w zakażeniach układu moczowego.....	22
1.5.1 Pałeczki z rzędu <i>Enterobacterales ord.nov.</i> .....	23
1.5.1.1 Uropatogenne szczepy <i>Escherichia coli</i> (UPEC) .....	27
1.5.1.1.1 Czynniki wirulencji uropatogennych szczepów <i>Escherichia coli</i> ..	28
1.5.1.1.2 Odpowiedź immunologiczna na zakażenie uropatogennym szczepem <i>Escherichia coli</i> .....	31
1.5.2 Pałeczki z rodzaju <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> i <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	33
1.5.3 Bakterie Gram-dodatnie z rodzaju <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp</i> .....	34
1.5.4 Bakterie beztlenowe.....	35
1.5.5 Grzyby.....	35
1.5.6 Wirusy.....	35
1.5.7 Pierwotniaki.....	36
1.6 Diagnostyka zakażeń układu moczowego .....	37



1.6.1	Diagnostyka laboratoryjna .....	37
1.6.1.1	Badanie ogólne moczu .....	37
1.6.1.2	Mikroskopowa ocena moczu barwionego metodą Grama.....	38
1.6.1.3	Posiew moczu.....	38
1.6.1.3.1	Częstotliwość wykonywania badań mikrobiologicznych .....	40
1.6.1.4	Pobieranie moczu do badań mikrobiologicznych .....	40
1.6.1.4.1	Nakłucie nadłonowe pęcherza moczowego.....	41
1.6.1.4.2	Cewnikowanie (diagnostyczne) pęcherza moczowego.....	41
1.6.1.4.3	Pobierania moczu od pacjenta zacewnikowanego .....	42
1.6.1.4.4	Pobieranie moczu ze środkowego strumienia .....	42
1.6.1.4.5	Pobieranie moczu od noworodków i niemowląt z wykorzystaniem woreczka.....	43
1.6.1.4.6	Transport i przechowywanie próbek moczu .....	44
1.6.2	Badania obrazowe w ZUM.....	44
1.6.2.1	Ultrasonografia (USG) .....	44
1.6.2.2	Cystouretrografia mikcyjna .....	45
1.6.2.3	Urografia .....	45
1.6.2.4	Scyntygrafia nerek.....	45
1.7	Profilaktyka w zakażeniach układu moczowego .....	45
1.8	Leczenie farmakologiczne zakażeń układu moczowego .....	47
1.8.1	Nitrofurantoina.....	50

1.8.2	Trimetoprim i kotrimoksazol .....	51
1.8.3	Cefalosporyny .....	51
1.8.3.1	Cefalosporyny II generacji (cefuroksym).....	51
1.8.3.2	Cefalosporyny III generacji (ceftazydym, ceftriakson) .....	51
1.8.4	Amoksycylina z kwasem klawulanowym .....	52
1.8.5	Fosfomycyna .....	52
1.8.6	Fluorochinolony .....	52
1.8.7	Karbapenemy.....	52
1.8.8	Wankomycyna .....	53
1.8.9	Linezolid.....	53
1.8.10	Metronidazol .....	53
1.9	Lekooporność szczepów w ZUM .....	53
1.9.1	Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) .....	54
1.9.2	Oporność na karbapenemy .....	55
1.9.3	Meticylinooporne gronkowce .....	57
1.9.4	Wankomycynooporne gronkowce .....	57
1.9.5	Wankomycynooporne enterokoki.....	58
1.10	Powikłania ZUM.....	59
1.11	Uzasadnienie podjęcia badań będących przedmiotem rozprawy doktorskiej.....	60
<b>2</b>	<b>CEL BADANIA .....</b>	<b>62</b>

<b>3</b>	<b>MATERIAŁY I METODY .....</b>	<b>63</b>
3.1	Opis badania .....	63
3.2	Materiał .....	63
3.2.1	Kryteria kwalifikacyjne.....	64
3.3	Metodyka wykonywanych badań.....	65
3.3.1	Pobieranie materiału do badań.....	65
3.3.2	Posiew materiału .....	65
3.3.3	Określenie liczby bakterii w moczu .....	66
3.3.4	Identyfikacja drobnoustrojów .....	66
3.3.5	Oznaczenie lekowrażliwości drobnoustrojów .....	67
3.3.5.1	Metoda półilościowa z wykorzystaniem stężeń granicznych antybiotyku/chemioterapeutyku .....	68
3.3.5.2	Metoda płytkowo-dyfuzyjna .....	68
3.3.5.3	Metoda z użyciem E-testów .....	69
3.4	Metody analizy statystycznej .....	69
<b>4</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>70</b>
4.1	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM z podziałem na oddziały.....	70
4.1.1	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM na oddziałach pediatrycznych.....	70
4.1.2	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM na oddziałach intensywnej opieki.....	71

4.1.3	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci.....	72
4.1.4	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii. ....	73
4.1.5	Analiza udziału procentowego <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> i <i>Klebsiella spp.</i> w poszczególnych grupach wiekowych. ....	75
4.2	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych. ....	76
4.2.1	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia .....	76
4.2.2	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w wieku 1-3 rok życia.....	78
4.2.3	Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia.....	80
4.3	Analiza czynników etiologicznych u pacjentów uwzględniając obecność i brak wady w obrębie układu moczowego. ....	82
4.4	Analiza czynników etiologicznych u pacjentów z podziałem na płeć.....	83
4.5	Lekowrażliwość.....	85
4.5.1	Analiza licznosci <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i> uwzględnianych w ocenie lekowrażliwości.....	85
4.5.2	Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> .....	86
4.5.2.1	Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na poszczególnych oddziałach .....	87
4.5.2.1.1	Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały .....	93

4.5.2.2	Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> uwzględniając obecność i brak wady w obrębie układu moczowego. ....	104
4.5.2.3	Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> uwzględniając płeć pacjenta .....	106
4.5.3	Lekowrażliwość <i>Enterococcus spp.</i> .....	106
4.5.3.1	Lekowrażliwość <i>Enterococcus spp.</i> na poszczególnych oddziałach ....	107
4.5.3.1.1	Lekowrażliwość <i>Enterococcus spp.</i> w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały .....	109
4.5.3.2	Lekowrażliwość <i>Enterococcus spp.</i> uwzględniając płeć pacjenta .....	110
4.5.4	Lekowrażliwość <i>Klebsiella spp.</i> .....	110
4.5.4.1	Lekowrażliwość <i>Klebsiella spp.</i> na poszczególnych oddziałach .....	112
4.5.4.1.1	Lekowrażliwość <i>Klebsiella spp.</i> w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały .....	113
4.5.4.2	Lekowrażliwość <i>Klebsiella spp.</i> uwzględniając płeć pacjenta .....	114
4.5.5	Lekowrażliwość <i>Pseudomonas spp.</i> .....	114
4.5.5.1	Lekowrażliwość <i>Pseudomonas spp.</i> na poszczególnych oddziałach...	116
4.5.5.1.1	Lekowrażliwość <i>Pseudomonas spp.</i> w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały .....	116
4.5.5.2	Lekowrażliwość <i>Pseudomonas spp.</i> uwzględniając płeć pacjenta.....	117
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>118</b>
5.1	Profil czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów pediatrycznych. ....	119

5.1.1	Profil czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów pediatrycznych z uwzględnieniem płci i wad w obrębie układu moczowego. .....	129
5.2	Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i> jako najczęściej izolowanych uropatogenów u pacjentów pediatrycznych. ....	132
<b>6</b>	<b>IMPLIKACJE KLINICZNE .....</b>	<b>142</b>
<b>7</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>146</b>
<b>8</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>147</b>
<b>9</b>	<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>160</b>
<b>10</b>	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>163</b>
<b>11</b>	<b>PODZIĘKOWANIA.....</b>	<b>166</b>
<b>12</b>	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>167</b>
<b>13</b>	<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>170</b>

# 1 WSTĘP

## 1.1 Zakażenia układu moczowego

2 - 8% interwencji lekarza pierwszego kontaktu w przypadku populacji dziecięcej dotyczy zakażeń układu moczowego (1). W populacji pacjentów dorosłych odsetek ZUM w zakażeniach pozaszpitalnych wynosi 10 - 20% i 40 - 50% u pacjentów hospitalizowanych (2,3,4). ZUM często jest następstwem występowania wad wrodzonych układu moczowego (50% przypadków), wad metabolicznych, zaburzeń odporności i chorób ogólnoustrojowych (np. cukrzyca).

## 1.2 Częstość występowania zakażeń układu moczowego

Zakażenia układu moczowego występują w każdym przedziale wiekowym populacji dziecięcej. Ze względu na nawracający charakter ZUM u dzieci często skutkują znacznie poważniejszymi następstwami niż u pacjentów dorosłych. Mogą prowadzić do powstawania zmian bliznowatych w mięszu nerek, a to z kolei do przewlekłej niewydolności i nadciśnienia tętniczego. Zakażenia towarzyszące wadom nadal są znaczącą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i dializoterapii u dzieci.

U wcześniaków ZUM występuje z częstością 4 - 25% (5,6), u noworodków donoszonych 0,1 - 1% (7,8,9). Ze względu na większy odsetek występowania wad wrodzonych układu moczowego częściej w okresie noworodkowym i w pierwszym kwartale życia chorują chłopcy. ZUM 10-krotnie częściej stwierdza się u chłopców nieobrzezanych (10,11,12). Czynnikiem sprzyjającym jest występująca często u chłopców stulejka (zwężenie ujścia napletka), co w znacznym stopniu utrudnia lub wręcz uniemożliwia zsunięcie napletka z żołędzi prącia. Do pewnego wieku (2-3 r.ż.) stulejka jest fizjologicznym objawem. Potem, powoduje podrażnienie, miejscowe infekcje, ból przy oddawaniu moczu i krwimocz (13).

W późniejszym okresie życia systematycznie wzrasta liczba zachorowań na ZUM u dziewczynek, nawet o 10 - 50 razy. Przyczynia się do tego o wiele krótsza niż u chłopców cewka moczowa oraz bliskie sąsiedztwo ujścia cewki moczowej, odbytu i pochwy.

U młodzieży częstość występowania ZUM skorelowana jest z wcześniejszą i większą aktywnością seksualną.

### **1.3 Rodzaje i obraz kliniczny zakażeń układu moczowego**

Z klinicznego punktu widzenia najważniejszym jest podział na zakażenia niepowikłane i powikłane. Niepowikłane ZUM wywołane jest przez typowe bakterie, któremu nie towarzyszy żadna choroba czy wada układu moczowego. Nie występuje również upośledzenie ogólnoustrojowych i miejscowych mechanizmów obronnych (14). Powikłane ZUM występuje u osób z anatomicznym lub czynnościowym utrudnieniem odpływu moczu lub w przypadku stwierdzenia upośledzenia ogólnoustrojowych bądź miejscowych mechanizmów obronnych. Najczęściej czynnikiem etiologicznym takich zakażeń są nietypowe drobnoustroje (14).

Schorzenia, których obecność predysponuje do zakwalifikowania ZUM, jako powikłane:

- nieprawidłowości anatomiczne - zdwojenie pęcherza moczowego, zastawka cewki tylnej, przetoki, uchyłki pęcherza
- zaburzenia czynnościowe - refluks pęcherzowo - moczowodowy, pęcherz neurogeny
- obce ciało - cewnik, stent moczowodowy, nefrotomia
- obstrukcja dróg moczowych - powiększenie gruczołu krokowego, zwężenie moczowodu, torbiele nerek, złoży, wstawki jelitowe
- inne - ciąża, cukrzyca, choroby miększu nerek, szpitalne ZUM, przeszczep nerki, stan immunosupresji wywołany lekami lub chorobą, lekooporne patogeny (14).

Postacie kliniczne bezobjawowe:

- bezobjawowy bakteriomocz - zakażenie dróg moczowych przebiegające bez odczynu zapalnego w miejscu zakażenia ze znamiennej bakteriurią, przy równoczesnym braku objawów towarzyszących (także bez leukocyturii)
- bezobjawowe ZUM - zakażenie, przy którym występuje miejscowy odczyn zapalny niewywołujący jednak żadnych pokrewnych objawów ze znamiennej



bakteriurią i równoczesną leukocyturią (ropomocz). W tym przypadku u pacjenta nie stwierdza się żadnych innych objawów klinicznych i odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych.

Czynnikiem sprzyjającym bakteriurii bezobjawowej jest cukrzyca, której obecność wiąże się z czterokrotnie wyższym ryzykiem hospitalizacji (15).

Pozostałe postacie kliniczne ZUM:

- zapalenie cewki moczowej - zakażenie objawiające się pieczeniem cewki w trakcie i po mikcji oraz odczuwalnym dyskomfortem tej okolicy
- zapalenie pęcherza moczowego - zakażenie mające postać ostrą i przewlekłą. Postać ostrego zapalenia pęcherza moczowego manifestuje się bólem przy parciu i przy oddawaniu moczu oraz częstomoczem. Na podstawie badania osadu moczu stwierdza się leukocyturię i erytrocyturię, a na podstawie badań mikrobiologicznych - bakteriomocz. Utrzymywanie się objawów przez okres dłuższy niż 2 tygodnie skłania do rozpoznania przewlekłego zapalenia pęcherza moczowego.

Wyróżniamy: bakteryjne, wirusowe, krwotoczne i proliferacyjne zapalenie pęcherza moczowego. Proliferacyjne zmiany występują najczęściej pod postacią zmian pęcherzykowych lub wysiękowych (*cystitiscystica*) - jest to zapalny stan błony śluzowej pęcherza moczowego z zapalno - wysiękową, odczynową reakcją warstwy podśluzówkowej, który występuje u 10% pacjentów z nawracającym zakażeniem układu moczowego (16). W badaniu makroskopowym w obrębie trójkąta pęcherza moczowego stwierdza się obecność błyszczących, żółtawych pęcherzykopodobnych grudek wielkości 1 - 5 mm. W obrazie mikroskopowym można zauważyć wzmożoną aktywność metaboliczną komórek wywołaną prawdopodobnie zwiększonym wydzielaniem immunoglobulin IgA. Zmiany te mogą mieć również postać gruczołową (*cystitisglandularis*), torbielowatą (*cystitisfollicularis*) i gniazd von Brunna (1).

- ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek - ciężka postać ZUM, najczęściej jednostronne zakażenie górnego odcinka dróg moczowych, z gorączką i podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego we krwi (OB, CRP, leukocytoza), bakteriomoczem i ropomoczem (1).

W ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek proces zapalny zlokalizowany jest w miąższu nerek (1). Wykładnikiem tego stanu są zaburzenia przepływu krwi i transportu cewkowego. Zazwyczaj zmiany te ustępują po upływie 4 - 6 tygodni, a obecność blizn po okresie 6 - 24 miesięcy dowodzi trwałego uszkodzenia miąższu nerek.

Uważa się, że każdy epizod zakażenia układu moczowego występujący u dziecka do 2 roku życia, któremu towarzyszą stany gorączkowe jest procesem zapalnym miąższu nerki (17).

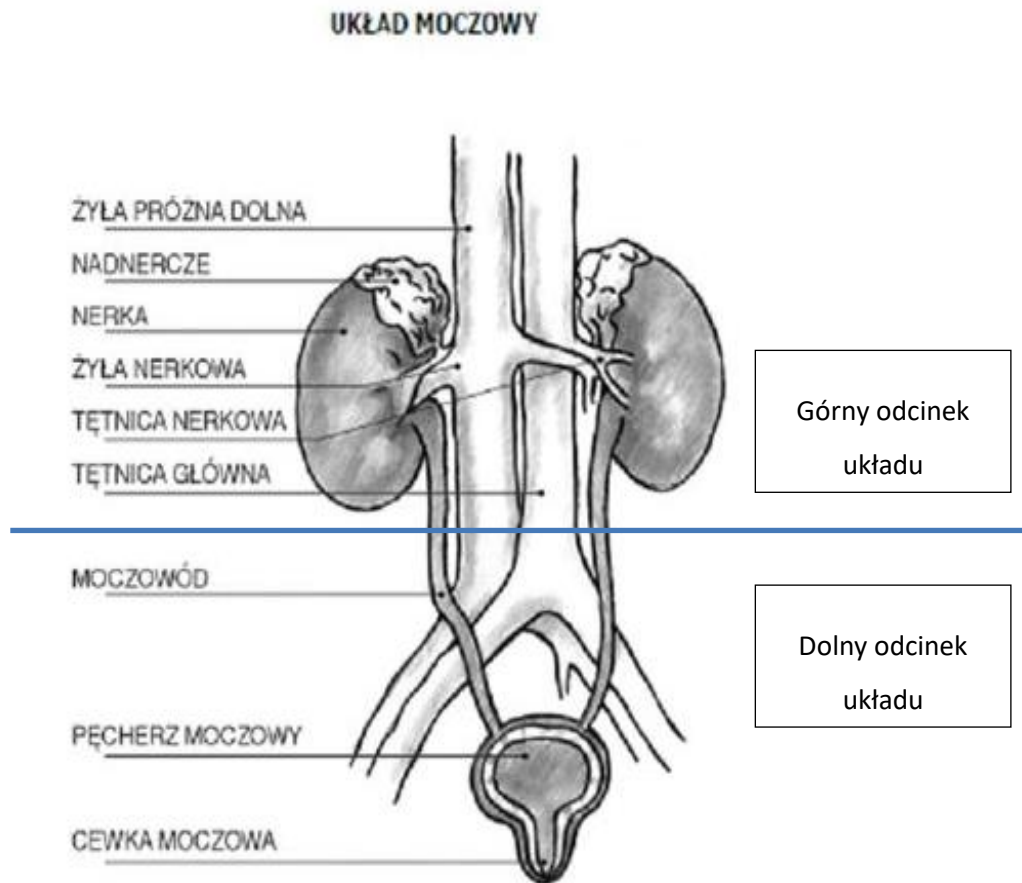
- przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek - stan będący zazwyczaj wynikiem przebytych zakażeń układu moczowego objawem, którego są blizny w nerce powstałe wskutek nieleczenia lub zbyt późno podjętego leczenia ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek może mieć również charakter rozwijający się, jako samodzielna jednostka chorobowa.

W przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniu nerek miąższ nerki jest ścieńczały, sama nerka zmniejszona, a jej powierzchnia niejednorodna. U dzieci schorzenie to najczęściej współistnieje z wadą układu moczowego pod postacią odpływów pęcherzowo - moczowodowych lub wadą związaną z przeszkodą w odpływie moczu - uropatią zaporową (18).

- urosepsa - ciężka postać ZUM, którą definiuje się, jako zespół uogólnionej reakcji zapalnej (ang. systemie inflammatory response syndrom - SIRS) w odpowiedzi na zakażenie w drogach moczowych; często występuje u noworodków, niemowląt i u dzieci z niedoborami odporności (1).

Często również stosowany jest podział na zakażenia górnego (nerki, moczowód) i dolnego (pęcherz moczowy i cewka moczowa) odcinka układu moczowego, co ilustruje rycina 1.

Rycina 1. Górny i dolny odcinek układu moczowego (19)



Granicę między dolnym i górnym odcinkiem układu moczowego wytyczają ujścia przewodów moczowych do pęcherza moczowego.

Objawy towarzyszące zakażeniom dolnego odcinka dróg moczowych mają zazwyczaj charakter dyzuryczny (zaburzenia oddawania moczu - częstomocz, naglące parcie, ból i pieczenie w cewce moczowej), a u dzieci niepokój w trakcie mikcji i palpacyjna tkliwość w okolicy nadłonowej. W przypadku zakażeń o etiologii wirusowej lub gruźlicy pojawia się krwimocz. Zakażeniom górnej części układu moczowego towarzyszą ogólne objawy zapalenia, tj.: gorączka, dreszcze oraz bolesność okolicy lędźwiowej i dodatni objaw Goldflama.

Kliniczny obraz zakażeń układu moczowego u dzieci jest często inny niż u dorosłych i w dużym stopniu zależy od wieku małego pacjenta. W grupie dzieci młodszych (do 6 miesiąca życia) dominują objawy mało specyficzne dla zakażeń układu moczowego.

U noworodków z ZUM objawy występują głównie ze strony układu pokarmowego i są to: wymioty, biegunka, wzdęcia brzucha. Niechęć do ssania prowadzi do nadmiernego pourodzeniowego obniżenia masy ciała. W ZUM u noworodków możemy zaobserwować także: płacz, niepokój, drgawki, nadmierną senność i przedłużającą się żółtaczkę (20).

ZUM u niemowląt towarzyszą wyżki temperatury (gorączka występuje zazwyczaj przy ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek), rozdrażnienie, senność, niepokój, drgawki. U chorych obserwujemy: błądź i suchość skóry, wyprzenia, wzdęcia, oraz brak łaknienia, co skutkuje brakiem przyrostu masy ciała. W zapaleniu pęcherza moczowego dziecko zwykle płacze w czasie mikcji.

U dzieci starszych z ZUM obok wyżki temperatury, braku łaknienia, mdłości, wymiotów, zaparć, drgawek i wzmożonego pragnienia obserwuje się objawy typowe dla zakażeń tego typu u dorosłych, tj.: częstomocz, ból w podbrzuszu i naglące parcie (21).

#### 1.4 Czynniki sprzyjające zakażeniom układu moczowego.

Czynniki, których obecność sprzyja zakażeniom układu moczowego można podzielić na:

- Czynniki biologiczne
  - czynniki natury fizjologicznej
  - czynniki patologiczne
- czynniki behawioralne

Czynniki biologiczne - natury fizjologicznej (22,23,24):

- wiek - w okresie niemowlęctwa nie w pełni dojrzały układ odpornościowy sprzyjać może infekcjom. U chłopców często występuje stulejka fizjologiczna, która zanika z wiekiem.
- ciąża - zastój i cofanie się moczu do moczowodów wskutek spadku napięcia mięśniowego w pęcherzu moczowym i moczowodach oraz ucisku powiększającej się macicy na moczowód (głównie prawy). Prawdopodobieństwo ZUM w ciąży nasila glikozuria i upośledzone zagęszczenie moczu.

Czynniki biologiczne - patologiczne (22,23,24):

- odpływ pęcherzowo - moczowodowy - schorzenie głównie dotyczy populacji dziecięcej, u dorosłych występuje, jako następstwo stwardnienia szyi pęcherza lub przebycia długotrwałego zakażenia układu moczowego
- neurogenne zaburzenia czynności pęcherza - zaleganie po mikcji
- kamica moczowa - złogi (kamienie moczowe) będące rezerwuarem bakterii, utrudniają odprowadzenie moczu drażniąc jednocześnie śluzówkę, która tracąc naturalną barierę ochronną staje się bardziej podatna na adhezję bakterii. Przyleganie bakterii do złogów w znacznym stopniu upośledza skuteczność leków.
- instrumentacja dróg moczowych (np. cewnik, cystouretrografia mikcyjna, chirurgia urologiczna) - czas utrzymania cewnika w drogach moczowych ściśle koreluje z prawdopodobieństwem wystąpienia ZUM (3 - 10% / dzień). Jednorazowe nawet krótkotrwałe zacewnikowanie pęcherza moczowego wiąże się z 1% ryzykiem ZUM (25).

- leki immunosupresyjne - wywołują upośledzenie odporności i zaburzają odbudowę nabłonka dróg moczowych
- nabyte niedobory odporności (zakażenie wirusem HIV)
- cukrzyca - glukozuria w moczu (cukromocz) optymalizuje warunki wzrostu drobnoustrojów; hiperglikemia znacznie upośledza swoistą i nieswoistą odporność (fagocytozę, chemotaksję i adhezję); mikroangiopatia skutkuje niedokrwieniem błony śluzowej pęcherza moczowego i nerek; neuropatia autonomiczna będąca przyczyną atonii pęcherza moczowego zaburza całkowite opróżnianie pęcherza, co skutkuje zaleganiem moczu; zaburzenia perystaltyki miedniczek i moczowodów, co prowadzi do zastoju moczu.

Czynniki behawioralne (12,23):

- aktywność seksualna - wczesna i częstsza sprzyja ZUM
- stosowanie antykoncepcji - środki antykoncepcyjne ingerują w fizjologiczną florę bakteryjną pochwy, która chroni przed ZUM
- nieprawidłowe nawyki higieniczne - niewłaściwa i niedostateczna higiena okolic ujścia cewki moczowej i krocza - sprzyja zakażeniom drobnoustrojami kolonizującymi ujście cewki moczowej i florą jelitową
- przetrzymywanie moczu w pęcherzu - nieregularne opróżnianie pęcherza moczowego skutkuje kolonizacją błony śluzowej przez drobnoustroje.

Z powodu częstych nawrotów ZUM, w populacji dziecięcej po każdorazowym ostrym epizodzie powinno się wykluczyć występowanie czynników sprzyjających nawrotom zakażeń (18).

Czynniki sprzyjające nawrotom zakażeń układu moczowego:

- wiek - jeżeli do pierwszego ZUM doszło poniżej 6 miesiąca życia (26)
- wady układu moczowego - występowanie odływu pęcherzowo - moczowodowego szczególnie wysokiego stopnia (3-5); u 30 - 40% dzieci z ZUM diagnozuje się odływy pęcherzowo - moczowodowe. U dzieci

bez odpływów i odpływami pęcherzowo - moczowodowymi 1-2 stopnia częstość nawrotowych ZUM jest porównywalna (26,27)

- zaburzenia funkcji pęcherza - moczenie zarówno nocne jak i dzienne; zaburzenie wynikające z nieprawidłowego sposobu wdrażania nawyków czystości głównie przez wymuszanie parcia na pęcherz, późno podjętą edukację (po 18 miesiącu życia) i sadzanie dziecka na sedesie bez oparcia przyczynia się do rozwoju zaburzeń koordynacji zwieraczowo - wypieraczowej (28)
- zaparcie i nietrzymanie stolca - upośledzenie funkcji dolnych dróg moczowych i wydalania stolca mogą tworzyć zespół dysfunkcji wydalania (ang. dysfunctional elimination syndrome - DES) objawiający się nietrzymaniem moczu, częściowym opróżnianiem pęcherza, rzadką mikcją, zaparciami i brudzeniem kałem (29,30,31,32). Zaburzenia te, nieleczone mogą być przyczyną nawrotów (głównie u dzieci) ZUM i nieskutecznej terapii farmakologicznej.
- rzadkie mikcje - zaleganie moczu w pęcherzu (33)
- mała ilość płynów w diecie (33)
- dodatni wywiad rodzinny w zakresie nawrotowych ZUM (33)
- hiperkalciuria - zwiększone wydalanie wapnia z moczem może doprowadzić do kamicy moczowej
- nosicielstwo patogennych szczepów bakterii we florze jelitowej
- niskie stężenie IgA
- obecność receptorów dla fimbrii - fimbrie stymulują adhezję komórek bakteryjnych do nabłonka urotelialnego oraz aglutynację czerwonych krwinek krwi
- niedostateczna higiena okolic ujścia cewki moczowej.

## 1.5 Czynniki etiologiczne w zakażeniach układu moczowego

Zarówno w zakażeniach szpitalnych jak i nabytych poza szpitalem głównymi czynnikami etiologicznymi w zakażeniach dróg moczowych są bakterie. Zostały one dokładnie poznane jednak narastająca lekooporność tych drobnoustrojów zaczyna stanowić poważny problem medyczny szczególnie w populacji dziecięcej. Wirusy, grzyby i pierwotniaki w znacznie mniejszym stopniu odpowiadają za ZUM (12,34).

Wśród bakteryjnych czynników etiologicznych ZUM na szczególną uwagę zasługują Gram-ujemne pałeczki z rzędu *Enterobacterales ord.nov.*, wchodzące w skład: flory jelitowej, przedsionka pochwy i okolicy podnapletkowej:

- *Escherichia coli*
- *Proteus spp.*
- *Morganella spp.*
- *Klebsiella spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Serratia spp.*
- *Citrobacter spp.*,

oraz Gram-ujemne pałeczki niefermentujące glukozy:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia.*

Pozostałe czynniki etiologiczne ZUM:

- Bakterie Gram-dodatnie:
  - gronkowce (*Staphylococcus spp.*, głównie *S.saprophyticus*)
  - paciorkowce (*Streptococcus spp.*)
  - enterokoki (*Enterococcus spp.*)
  - *Corynebacterium spp.*



- Bakterie atypowe:
  - *Chlamydia trachomatis*
  - *Mycoplasma hominis*
  - *Mycoplasma genitalium*
  - *Ureaplasma urealyticum*
  - *Mycoplasma fermentas* (głównie u chorych zakażonych HIV)
- Bakterie beztlenowe
- Grzyby
- Wirusy
- Pierwotniaki.

### 1.5.1 Pałeczki z rzędu *Enterobacterales ord.nov.*

*Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy) - stanowi stały składnik flory przewodu pokarmowego ludzi i zwierząt. Jest symbiontem, który uczestniczy w syntezie witamin (z grupy B, K i C) i rozkładzie pokarmu, determinuje homeostazę wśród bakterii jelitowych. Może kolonizować skórę i śluzówkę jamy ustnej, cewki moczowej i pochwy. Gatunek ten ze względu na zróżnicowanie budowy antygenów somatycznych O (LPS), polisacharydowych antygenów otoczkowych K i rzęskowych H (białko-flagelina) dzieli się na serotypy. Obecnie wyróżnia się 171 antygenów O, około 80 antygenów K i ponad 50 antygenów H. Antygeny O będące endotoksyną odpowiedzialne są za upośledzenie perystaltyki moczowodów, a wpływając w znacznym stopniu na aktywację leukocytów przyczyniają się do uszkodzenia mięszu nerek. Antygeny K wpływają na oporność komórek bakteryjnych na fagocytozę. Antygeny H wpływają na wzrost ruchliwości rzęsek i zwiększają przyczepność do komórek nabłonka dróg moczowych. W celu poszerzenia charakterystyki antygenowej serotypów dodatkowo wprowadzono antygeny fimbriowe F (pilinowe). Zróżnicowanie antygenowe białek - pilin pozwoliło na wyodrębnienie ponad 20 serotypów. To właśnie obecność na powierzchni komórek bakteryjnych fimbrii, zwiększa ich przyczepność do powierzchni nabłonka uroterialnego umożliwiając kolonizację śluzówki i zwiększając zjadliwość szczepu. Fimbrie są białkowymi wyrostkami obecność, których determinują geny występujące na chromosomach lub plazmidach. Fimbrie dzielimy na: MS (ang. mannose sensitive) -

wrażliwe na mannozę i MR (ang. mannose resistant) - odporne na mannozę. Zazwyczaj na powierzchni komórki bakteryjnej występuje od kilku do kilkaset fimbrii o różnej przynależności antygenowej (35,36,37,38). Ufimbriowanie nie występuje u wszystkich komórek populacji. Stosunek ufimbriowanych do nieufimbriowanych wynosi 1:1000 na generację. Za zakażenia układu moczowego zazwyczaj odpowiedzialne są szczepy, które wytwarzają fimbrie typu MR. *Escherichia coli* u dorosłych stanowi przyczynę 75 - 95% niepowikłanych i 21 - 54% powikłanych zakażeń układu moczowego (39,40-51).

*Klebsiella spp.* - występuje powszechnie w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt. Po *Escherichia coli* drugi, co do częstości czynnik etiologiczny zakażeń układu moczowego. *Klebsiella pneumoniae* to gatunek, który najczęściej nabywa plazmidy kodujące enzymy - beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended-spectrum beta-lactamases) - ESBL i karbapenemazy, co skutkuje wielolekoopornością będącą poważnym problemem w terapii. U dorosłych *Klebsiella spp.* stanowi przyczynę 1 - 4% niepowikłanych i 2 - 17% powikłanych zakażeń układu moczowego. U chorych po transplantacji nerki jest dominującym czynnikiem etiologicznym ZUM (nawet 70% zakażeń) (52,53).

*Proteus spp.* - komensal przewodu pokarmowego ludzi i zwierząt. Częstość izolacji *Proteus spp.* w zakażeniach układu moczowego wzrasta ze współistniejącą patologią w obrębie dróg moczowych (pacjenci z funkcjonalnymi lub anatomicznymi nieprawidłowościami, szczególnie z kamicą moczową i przewlekłe cewnikowani) (54). *Proteus spp.* izoluje się w 1 - 4% niepowikłanych i 1 - 10% powikłanych zakażeniach układu moczowego. Na wirulencję tego drobnoustroju wpływa: obecność fimbrii, produkcja ureazy, hemolizyn, protocyn, metaloproteaz, które mają zdolność rozkładu przeciwciał klasy IgA i IgG oraz obecność enzymów - beta-laktamaz, które w znacznym stopniu obniżają lekowrażliwość. Wytwarzanie ureazy generuje amoniak, który alkalizuje mocz (pH>7.2). W odczynie zasadowym dochodzi w moczu do krystalizacji magnezu i wapnia, co może być przyczyną np. zamknięcia światła cewnika moczowego przez złogi. Upośledzenie odpływu moczu przyczynia się do rozwoju bakteriomoczu, a w sytuacji schyłkowej nawet

do bakteriemii. *Proteus spp.* zaraz po *Klebsiella spp.* jest najczęstszym czynnikiem (30%) ZUM u pacjentów po transplantacji nerek (52,53).

*Morganella spp.* - wchodzi w skład flory jelitowej ludzi, podobnie jak *Proteus spp.* wytwarza ureazę, odpowiedzialna za zakażenia u pacjentów długo cewnikowanych.

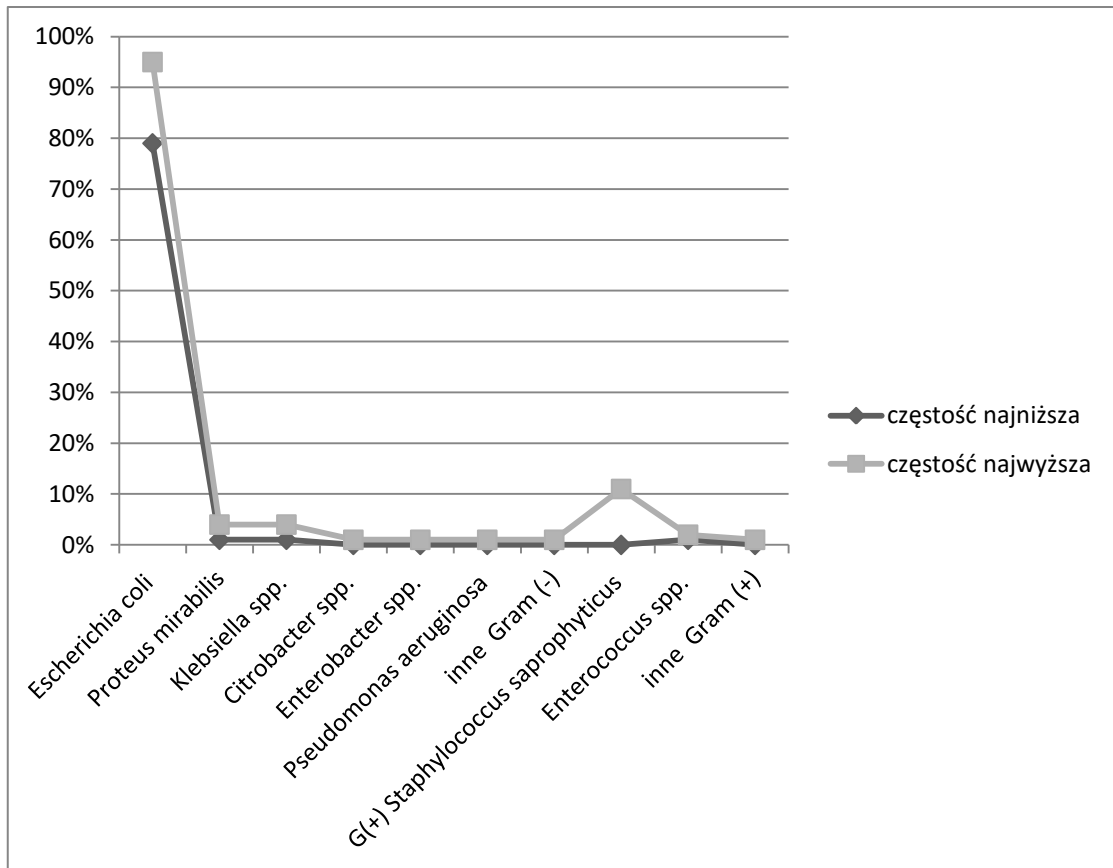
*Enterobacter spp.* - komensal przewodu pokarmowego ludzi, izolowany głównie od chorych hospitalizowanych, będący przyczyną u dorosłych 2 - 10% powikłanych i <1% niepowikłanych ZUM.

*Serratia spp.* - komensal przewodu pokarmowego ludzi, odpowiedzialny za ZUM głównie pacjentów hospitalizowanych.

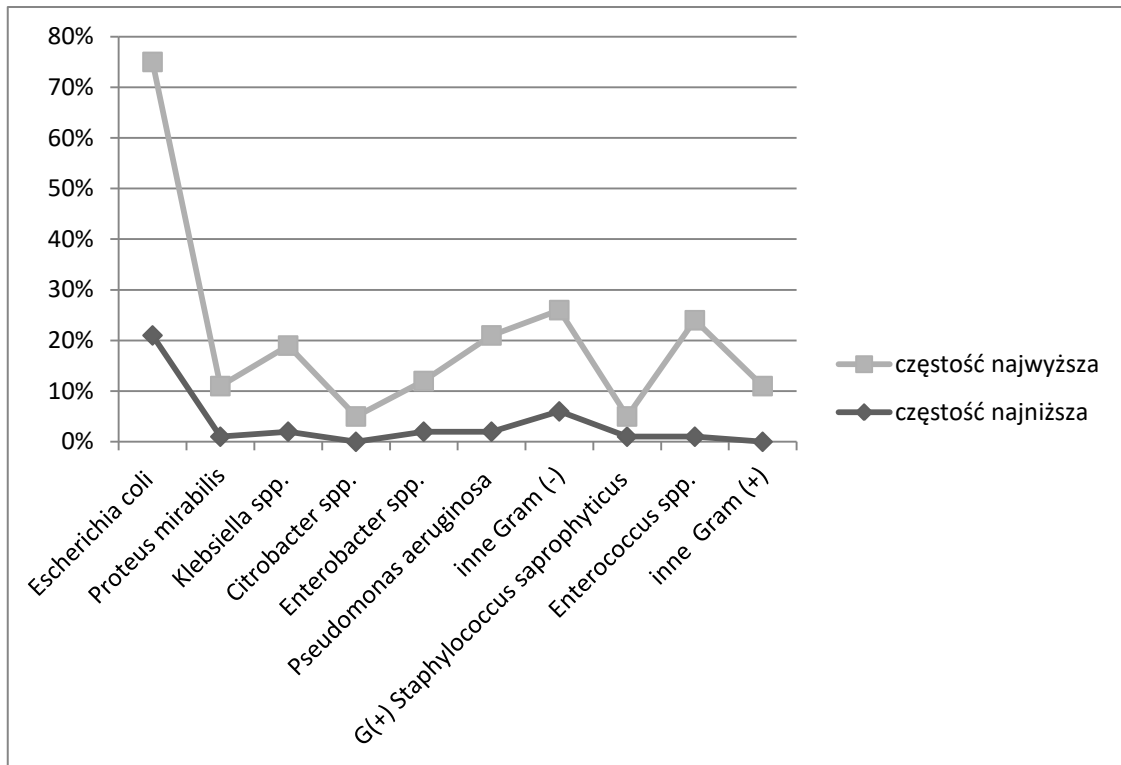
*Citrobacter spp.* - izolowany często z próbek kału zarówno zdrowych jak i chorych ludzi. Występuje, jako czynnik etiologiczny <1% niepowikłanych i 5% powikłanych ZUM.

Zestawienie czynników bakteryjnych odpowiedzialnych za powikłane i niepowikłane zakażenia układu moczowego przedstawiają ryciny 2 i 3.

Rycina 2. Etiologia niepowikłanych bakteryjnych zakażeń układu moczowego (Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych, W. Hryniewicz 2015)



Rycina 3. Etiologia powikłanych bakteryjnych zakażeń układu moczowego (Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych, W. Hryniewicz 2015)



#### 1.5.1.1 Uropatogenne szczepy *Escherichia coli* (UPEC)

*Escherichia coli*, a szczególnie szczepy uropatogenne UPEC (ang. Uropatogenic *Escherichia coli*) stanowią najczęstszą przyczynę zakażeń układu moczowego - szacuje się, że są one przyczyną ponad 80% przypadków ZUM (37,55,56,57,58). Tak częste zakażenia szczepami UPEC wynikają prawdopodobnie z faktu częstego nosicielstwa tych szczepów w przewodzie pokarmowym, a kolonizacja nabłonka dróg moczowych odbywa się drobnoustrojami pochodzącymi z własnej flory jelitowej. Spożycie skażonego pokarmu, a także droga płciowa mogą również przyczynić się do szerzenia zakażenia. Szczepy UPEC nie są jednorodne pod względem genetycznym. Różnią się także pod względem zdolności kolonizacji i przetrwania w komórkach nabłonkowych pęcherza moczowego i w nerkach (4,5). Uropatogenne szczepy *Escherichia coli* dysponują wieloma czynnikami patogenności wpływającymi na ich zjadliwość. Cecha ta kodowana jest na tzw. wyspach patogenności stanowiących

duży, niestabilny region chromosomu bakteryjnego, który ulega modyfikacjom w wyniku horyzontalnego transferu genów (ang. horizontal gene transfer - HGT) (55,56,58).

#### **1.5.1.1.1 Czynniki wirulencji uropatogennych szczepów *Escherichia coli***

- adhezyny

Główny wyznacznik chorobotwórczości *Escherichia coli* warunkujący przyleganie komórek bakteryjnych do urotelium, co uniemożliwia wyflukiwanie drobnoustrojów z dróg moczowych w trakcie mikcji. Adhezja generuje aktywność toksyn i ułatwia wniknięcie bakterii do wnętrza komórek nabłonka układu moczowego. Adhezyny mogą wykazywać swoistość gatunkową, nawet dla poszczególnych szczepów, ale mogą też te same, być reprezentowane przez kilka gatunków. Najważniejszymi adhezynami są fimbrie. Różnorodność fimbrii sprzyja kolonizacji przez szczepy UPEC nawet przy zróżnicowanej ekspresji receptorów na powierzchni komórek dróg moczowych. Najczęstszym typem fimbrii występującym wśród szczepów UPEC są fimbrie typu 1 (izolowane głównie w zapaleniu pęcherza moczowego, dla których na powierzchni jego nabłonka znajdują się naturalne receptory). Fimbrie typu 1 mają zdolność łączenia z różnymi receptorami za pomocą białka FimH, które znajduje się na końcu włosowatej struktury fimbrii. (35,56,59). Białko FimH odpowiada za kolonizację i inwazję pęcherza moczowego, uczestniczy także w formowaniu tzw. wspólnot bakteryjnych IBCs (ang. Intracellular Bacterial Communities), co chroni drobnoustroje przed działaniem mechanizmów obronnych gospodarza (4,10). Fimbrie typu 1 odpowiedzialne są także za autoagregację i tworzenie biofilmu (kompleksu zagregowanych bakterii otoczony mukopolisacharydami, kwasami nukleinowymi, białkami i masą nieorganiczną). Biofilm zapewniając możliwość rozprowadzenia substancji pokarmowych i sygnałnych chroni jednocześnie bakterie przed penetracją komórkami układu odpornościowego i działaniem wysokich stężeń antybiotyków. Biofilm może tworzyć się zarówno na tkankach żywych jak i na materii martwej, co ma istotne znaczenie w procesie kolonizacji przez bakterie cewników, stentów czy implantów. Jest to główna przyczyna

występowania bakteriurii u pacjentów cewnikowanych przewlekle. Badania potwierdzają, że szczepy izolowane w bezobjawowej bakteriurii wykazują częstszą zdolność do formowania biofilmu niż szczepy wywołujące ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek. Umiejętność tworzenia biofilmu znacznie zwiększa ryzyko nawrotu zapalenia nerek w populacji dziecięcej. Fimbrie typu 1 zazwyczaj kolonizują dolny odcinek układu moczowego, a silne łącenia pomiędzy poszczególnymi jednostkami sprawiają, że są sztywne, a bakterie mniej podatne na wyplukiwanie z cewki moczowej w trakcie nieregularnej mikcji (59,60,61).

Zakażenia górnych dróg moczowych, szczególnie odmiedniczkowe zapalenie nerek, głównie wywoływane jest przez uropatogenne szczepy *Escherichia coli* z fimbriami typu P. Ich rola jest kluczowa wśród fimbrii mannozoopornych (38,60,62,63). Zakotwiczone w błonie zewnętrznej za pomocą białka PapH zbudowane są z powtarzających się podjednostek PapA zakończonych adhezyzną PapG. Adhezyna PapG rozpoznaje glikolipidowy receptor znajdujący się na erytrocytach oraz na komórkach w kanalikach nerkowych (38,56,59). Uropatogenne szczepy *Escherichia coli* z fimbriami typu P i odpowiedzialnymi za mannozooporną hemaglutynację - MRHA (ang. Mannose - Resistant Hemagglutination) izoluje się w 94% przypadków odmiedniczkowego zapalenia nerek, 19% zapalenia pęcherza moczowego i 17% bezobjawowej bakteriurii. U dzieci zdrowych nosicielstwo uropatogennej *Escherichia coli* z fimbriami typu P wynosi 7% (4). Obecność fimbrii P u pacjentów z bezobjawową bakteriurią świadczy o obecności w dolnych odcinkach dróg moczowych receptorów dla PapG, które nie wybudzają jednak reakcji zapalnych (35,38,54). Regularny przepływ moczu w górnym odcinku układu moczowego uzasadnia obecność w tym rejonie szczepów *Escherichia coli* z fimbriami typu P, które są bardziej elastyczne niż fimbrie typu 1 (54,56,60).

Fimbrie typu S odpowiedzialne za rozprzestrzenianie się drobnoustrojów do wnętrza tkanek gospodarza (wykrywane w odmiedniczkowym zapaleniu nerek, posocznicy czy zapaleniu opon mózgowo - rdzeniowych) zbudowane są z 4 podjednostek: jednej dużej SfaA i trzech małych: SfaG, SfaH i SfaS. Za łącenie się z resztami kwasu sialowego receptorów komórek nabłonka i śródbłonka naczyń

odpowiedzialna jest, zlokalizowana na końcu włókienka podjednostka SfaS. Szczepy *Escherichia coli* z fimbriami typu S mogą prawdopodobnie być izolowane z zapalenia pęcherza, gdyż i tam w integralnej części uroplakinu występującego na powierzchni pęcherza są reszty kwasu sialowego (35,56,59).

Adhezyny białkowe Dr/Afa to cząsteczki błonowe, reprezentowane przez adhezyny powiązane z fimbriami oraz afimbriowe: Afa-I, Afa-II, Afa-III, Afa-IV i Dr-II. Duży stopień wirulencji wykazują szczepy *Escherichia coli* z czynnikiem DraE/AfaE i DraD/AfaD. Ostatnie badania dowodzą, że w populacji dziecięcej prawie 50% odmiedniczkowego zapalenia nerek zdiagnozowano u pacjentów będących nosicielami szczepów z adhezyną Dr (64). Szczepy UPEC Dr (+) dwa razy częściej stają się przyczyną nawrotowych zakażeń. Według ostatnich badań mają one zdolność przetrwania w nerkach nawet przez 12 miesięcy (35,36,56,59). Innym receptorem dedykowanym już tylko adhezynie Dr zlokalizowanym w błonie podstawnej nabłonka dróg moczowych jest kolagen typu IV. Zakażenia układu moczowego wywołane uropatogennym szczepem *Escherichia coli* Dr (+) wiążącym kolagen typu IV są czynnikiem sprzyjającym rozwojowi chronicznych *pyelonephritis* (36,59,65,66,67).

- inwazyjny

Inwazyjny umożliwiają: wniknięcie komórki bakteryjnej do wnętrza komórki nabłonka dróg moczowych, zamknięcie bakterii w pęcherzyku endosomalnym, a następnie po lizie endosomu i namnożeniu bakterii w komórce gospodarza, przeniknięcie do przyległych komórek urotelium.

- toksyny

Toksyny przyczyniają się do uszkodzania tkanek gospodarza i upośledzają odpowiedź immunologiczną.

Toksyna PicU - jest egzotoksyną wykazującą aktywność mucynazy; przyczyniając się do degradacji mucyny w śluzie ułatwia kolonizację nabłonka i powoduje uszkodzenie błony komórkowej. Kodowana jest na plazmidzie (68).



Toksyna Sat - wykazuje aktywność proteolityczną, czego efektem (cytotoksycznym) jest wakuolizacja komórek pęcherza moczowego i nerek. Kodowana na plazmidzie (68).

Toksyna Vat - wykazuje aktywność proteolityczną, czego efektem jest wakuolizacja komórek eukariotycznych pęcherza moczowego i nerek. Kodowana jest na plazmidzie (68).

Hemolizyna (HlyA) wywołuje naruszenie ciągłości błon komórkowych gospodarza, co skutkuje uszkodzeniem komórek. Występuje u 5 - 15% szczepów niepatogennych lub wywołujących bezobjawową bakteriurię i u 30 - 50% uropatogennych szczepów *Escherichia coli* (69). Obecność HlyA upośledza chemotaksję i fagocytozę granulocytów, oraz generuje proces apoptozy, zwiększając szansę na przeżycie komórek bakteryjnym.

Czynnik nekrotyzujący 1 (CNF1) odpowiedzialny jest za apoptozę komórek urotelialnych, zaburza aktywność fagocytarną i chemotaktyczną neutrofilii. Występuje u 1 - 10% szczepów izolowanych z przewodu pokarmowego i 30% szczepów UPEC.

- system wychwyty żelaza (syderoforów)

Pączki *Escherichia coli* wymagają do wzrostu jonów żelaza, które pozyskują ze środowiska. W moczu stężenie jonów żelaza jest niskie, dlatego szczepy *Escherichia coli* wypracowały system syderoforów - system wychwyty żelaza. Wydajność tego systemu warunkuje przeżywalność bakterii w układzie moczowym (69).

#### **1.5.1.1.2 Odpowiedź immunologiczna na zakażenie uropatogennym szczepem *Escherichia coli***

Obecność w drogach moczowych bakterii lub ich produktów wzbudza ze strony gospodarza odpowiedź immunologiczną. Szybko, bo już po kilku godzinach od zakażenia pojawiają się neutrofile i cytokiny. Zadaniem ich jest wyznaczenie zainfekowanych komórek. Adhezja do komórek gospodarza uropatogennych szczepów

*Escherichia coli* stymuluje wydzielanie IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i produkcję tlenku azotu (4,37,48). IL-8 naprowadza neutrofile na zainfekowane komórki urotelium, a IL-6 działa na limfocyty B, które pod jej wpływem różnicują się do produkujących immunoglobuliny komórek. Samo zjawisko adhezji, ale również obecność fimbrii typu 1 i fimbrii typu P stymuluje reakcję zapalną. Stymulacja odbywa się z udziałem receptorów Toll-podobnych TLR (ang. Toll - Like Receptors), które rozpoznają wzorce molekularne związane z patogenami - PAMP (ang. Pathogen - Associated Molecular Patterns). PAMP rozpoznawane są z kolei przez receptory rozpoznające wzorce PRR (ang. Pattern Recognition Receptors) oraz 12 - składową TLR. Główną rolę w rozpoznawaniu uropatogenów odgrywają: TLR 2 (wykrywa kwas lipoteichojowy i lipoproteiny Gram-dodatnich bakterii), TL 4 ( wykrywa lipopolisacharyd bakterii Gram-ujemnych), TL 5, TL 11 i heterodimery TLR 1/TLR 2, TLR 6/TLR 2. TLR inicjując odpowiedź immunologiczną odgrywa znaczącą rolę w zakażeniach układu moczowego, jednak poziom jego ekspresji zależy od umiejscowienia zakażenia. I tak, TL 4 wykazuje wysoką ekspresję w komórkach nabłonka pęcherza moczowego, w przeciwieństwie do niskiej ekspresji w komórkach nabłonkowych nerek, co przekłada się na słabszą odpowiedź ze strony układu odpornościowego na zakażenie uropatogennymi szczepami *Escherichia coli*. Zdolność do bezpośredniej reakcji z TLR stymulującej odpowiedź układu odpornościowego wykazują adhezyny.

Innym mechanizmem obronnym gospodarza na zakażenie uropatogennym szczepem *Escherichia coli* jest złuszczenie komórek pęcherza moczowego objętych zakażeniem. Dochodzi do usunięcia zakażonych komórek nabłonka, co jest oczekiwanym rezultatem, jednak z drugiej strony uwolnione komórki mogą stać się przyczyną rozprzestrzenienia zakażenia w środowisku dróg moczowych (4,26,48). Odstąpienie głębszych warstw nabłonka otwiera drogę szczepom UPEC do adhezji, co sprzyja rozwojowi infekcji (59).

### 1.5.2 Pałeczki z rodzaju *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* i *Stenotrophomonas maltophilia*

- *Pseudomonas aeruginosa*

Pałeczki szeroko rozprzestrzenione w środowisku naturalnym (gleba, woda, ścieki, rośliny, zwierzęta). W populacji pacjentów pediatrycznych czynnikami sprzyjającymi zakażeniom *Pseudomonas spp.* są: stosowanie antybiotykoterapii, przebyte zakażenie układu moczowego, wady rozwojowe, odpływy pęcherzowo - moczowodowe, zabiegi chirurgiczne i długotrwały pobyt w szpitalu. Zakażenia zazwyczaj obserwuje się u chorych z obniżoną odpornością. Za chorobotwórczość tego gatunku odpowiedzialne są egzotoksyny i toksyczne enzymy, do których zaliczamy: egzotoksyna A, enterotoksyna, fosfolipaza C, glikolipid hemolizujący krwinki, leukocydyna i enzymy proteolityczne (kolagenaza, żelatynaza, elastaza i fibrynolizyna). W patogenezie zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas spp.* nie uczestniczy lipopolisacharyd, który wchodzi w skład ściany komórkowej tych drobnoustrojów. Znaczącą rolę w rozwoju zakażenia odgrywa natomiast egzopolisacharyd (zewnątrzotoczkowy polisacharyd). *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych stanowią przyczynę <1% niepowikłanych i 2 - 19% powikłanych zakażeń układu moczowego (39,40-51).

- *Acinetobacter spp.*

Pałeczki te wchodzi w skład mikroflory bakteryjnej skóry. Izolowane są z pach, pachwin i przestrzeni między palcami. Rzadko kolonizują układ pokarmowy, układ oddechowy czy pochwę. Występują powszechnie w środowisku naturalnym (woda, gleba). W warunkach szpitalnych można je spotkać w miejscach wilgotnych takich jak: wylewki, nawilżacze powietrza, ssaki, wentylatory. Obserwuje się sezonowość zakażeń *Acinetobacter spp.* - głównie latem i jesienią, co ma prawdopodobnie związek z wysokimi temperaturami i zwiększoną wilgotnością. Do zakażeń dochodzi zazwyczaj w warunkach szpitalnych, a źródłem bakterii są ręce pacjentów i personelu. Pałeczki z rodzaju *Acinetobacter* odpowiadają zazwyczaj za zakażenia u osób z obniżoną odpornością, będąc przyczyną zachorowań i zgonów głównie na oddziałach intensywnej terapii, chirurgicznych, transplantologicznych i onkologicznych.

Czynnikami sprzyjającymi zakażeniu są: immunosupresja, choroby o ciężkim przebiegu, nowotwory, zabiegi chirurgiczne, oparzenia, długotrwały oddech wspomagany, wiek (skrajne grupy) i stosowanie antybiotykoterapii o szerokim spektrum substratowym).

- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pałeczki te występują powszechnie w środowisku naturalnym (gleba, woda, ścieki), mogą kolonizować rośliny i zwierzęta. W środowisku szpitalnym izoluje się je z wody, wylewek, odpływów, ssaków i respiratorów. Pałeczki *Stenotrophomonas maltophilia* nie wchodzi w skład mikroflory skóry i układu pokarmowego człowieka, dlatego zakażenia przez nie wywołane traktuje się, jako egzogenne i będące następstwem igieł, cewników i sprzętu medycznego. Większość (>95%) zakażeń *Stenotrophomonas maltophilia* nabywanych jest w szpitalu. W ostatnich latach obserwuje się kilkukrotny wzrost częstości zakażeń wywołanych przez te bakterie. Czynniki ryzyka, które usposabiają do tego typu zakażeń są: stan upośledzenia odporności, mechaniczny oddech, obecność cewników dożylnych, choroba nowotworowa i antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego.

### **1.5.3 Bakterie Gram-dodatnie z rodzaju *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp***

Zakażenia układu moczowego z udziałem bakterii Gram-dodatnich z rodzaju *Staphylococcus* występują rzadko i zazwyczaj ograniczają się do jednego gatunku - gronkowca koagulazoujemnego - *Staphylococcus saprophyticus*, który w populacji dorosłych jest przyczyną 0 - 10% niepowikłanych i 1 - 4% powikłanych ZUM. *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty) izoluje się od pacjentów cewnikowanych i po zabiegach urologicznych. U dzieci udział gronkowców w ZUM jest znikomy. *Streptococcus agalactiae* (grupa paciorkowców beta hemolizujących) może być przyczyną bezobjawowego bakteriomoczu, zapalenia cewki moczowej, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek i urosepsy. Zakażenia układu moczowego o etiologii *Streptococcus agalactiae* najczęściej dotyczą osób z upośledzoną odpornością. *Enterococcus spp.* izoluje się często u chorych z anatomicznymi nieprawidłowościami w układzie moczowym.

#### 1.5.4 Bakterie beztlenowe

Obecność bakterii beztlenowych w ZUM zazwyczaj stwierdza się u pacjentów z upośledzoną odpornością i może mieć postać: ropni okolic cewki moczowej, moszny, nerki, zapalenia pęcherza moczowego i gruczołu krokowego. Większość ZUM bakteriami beztlenowymi wywołana jest przez Gram-ujemne pałeczki, tj.: *Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp.* i *Porphyromonas spp.* Izoluje się także bakterie z rodzaju *Clostridium* i *Actinomyces*. Zakażeniu bakteriami beztlenowymi zazwyczaj towarzyszy zakażenie *Escherichia coli* lub *Streptococcus spp.* (70).

#### 1.5.5 Grzyby

Grzyby (głównie drożdżaki: *Candida spp.* i *Aspergillus spp.*) jako czynnik etiologiczny ZUM diagnozuje się przede wszystkim u wcześniaków, noworodków i w populacji starszych osób z obniżoną odpornością. Czynniki sprzyjającymi zakażeniom grzybiczym są: cukrzyca, choroba nowotworowa, cewnikowanie, zabiegi chirurgiczne, płeć żeńska, czas hospitalizacji powyżej 7 dni i stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum substratowym. Zakażenie kliniczne o etiologii grzybiczej najczęściej ma postać: zapalenia cewki moczowej, pęcherza moczowego i śródmiąższowego zapalenia nerek. W zakażeniach grzybiczych często obserwuje się powstawanie konglomeratów mas grzybiczych (tzw. bezoarów grzybiczych), które upośledzają odpływ moczu przyczyniając się w skrajnych przypadkach do powstania wtórnego wodonercza. Kandyduria, w przypadku noworodków w stanie poważnym, często jest odzwierciedleniem rozsianej kandydozy lub kandydemii. Ciężkie ZUM o podłożu grzybiczym obserwuje się prawie wyłącznie u chorych hospitalizowanych (1).

#### 1.5.6 Wirusy

Rola wirusów w ZUM u dzieci jest niewielka: przypadki krwotocznego zapalenia pęcherza wywołane adenowirusami (głównie typ 11) są rzadkie i przede wszystkim dotyczą chłopców oraz chorych po przeszczepie szpiku lub nerki (71,72).

### 1.5.7 Pierwotniaki

*Trichomonas vaginalis* (rzęsistek pochwy) - pasożyt bytujący w narządach płciowych kobiet i w początkowym fragmencie cewki moczowej obu płci - czynnik etiologiczny rzęsistkowicy (trichomonadiosis). Objawem zarażenia jest stan zapalny pochwy, a także upławy i ból dróg moczowo - płciowych u kobiet i mężczyzn. Zarażeniu rzęsistkiem może towarzyszyć ropny wyciek z cewki moczowej, świąd, ból, pieczenie podczas mikcji i częstomocz. Rzęsistek poruszając się zaraża sąsiednie narządy wynikiem, czego jest rzęsistkowica wielonarządowa. Do zarażenia układu moczowego *Trichomonas vaginalis* dochodzi zaledwie u 5% chorych. U noworodków rzęsistkowica może występować w okresie okołoporodowym, jako wynik zarażenia w trakcie porodu od chorej matki (1).

## **1.6 Diagnostyka zakażeń układu moczowego**

W przypadku ZUM u dzieci na szczególną uwagę zasługuje fakt zmienności czynników etiologicznych jak i narastającej oporności drobnoustrojów na stosowane powszechnie w leczeniu chemioterapeutyki. Zakażenia układu moczowego, które mogą przybierać różną postać kliniczną to poważny problem diagnostyczno - terapeutyczny bez względu na stopień nasilenia infekcji, płeć i wiek dziecka.

### **1.6.1 Diagnostyka laboratoryjna**

W diagnostyce zakażeń układu moczowego ważną rolę odgrywa wywiad, obejmujący pytania z zakresu objawów klinicznych, wcześniejszych epizodów tego schorzenia i stosowanego leczenia oraz badania laboratoryjne: badanie ogólne moczu i posiew moczu. Oparcie rozpoznania zakażenia układu moczowego tylko na podstawie objawów klinicznych obarczone jest poważnym ryzykiem popełnienia błędu. Zlecenie na badanie moczu powinno zawierać, oprócz danych osobowych chorego, informacje na temat: wieku pacjenta, wstępnego rozpoznania, stosowanego lub planowanego leczenia, nadmiernej podaży płynów (przewodnienie pacjenta), sposobu, daty i godziny pobrania moczu, jednostki i lekarza zlecającego.

#### **1.6.1.1 Badanie ogólne moczu**

Badanie ogólne moczu obejmujące ocenę obecności następujących elementów: leukocyty, erytrocyty, bakterie, azotyny i esterazy leukocytarnej to podstawowe badanie w diagnostyce zakażeń układu moczowego. Oceny tych parametrów dokonuje się zazwyczaj na podstawie badań mikroskopowych i testów paskowych.

Liczba leukocytów jest ściśle skorelowana z intensywnością zakażenia. Obecność leukocytów w moczu wskazuje na ropomocz (łac. pyuria), a wykrycie już powyżej 5 leukocytów w polu widzenia w wysokim stopniu wskazuje na zakażenie układu moczowego (90 - 96% czułość i 47 - 50% swoistość metody) (73).

Leukocyty w moczu dodatkowo można stwierdzić wykrywając w nieodwirowanym moczu, testem paskowym - esterazę leukocytów (z ziarnistości granulocytów),

gdzie podobnie jak w przypadku leukocytów wartość diagnostyczna badania jest uzależniona od stopnia infekcji. Leukocyturia nie różnicuje objawowego i bezobjawowego bakteriomoczu (14,74).

Do określania bakteriomoczu przydatny jest test paskowy wykrywający azotyny w moczu (dedykowany zakażeniom wywoływanym przez bakterie wykazujące zdolność redukcji azotanów do azotynów). Niewystarczająca ilość bakterii, zbyt krótki czas pozostania moczu w pęcherzu (redukcja azotanów do azotynów w czasie >4 godz.), brak w diecie źródeł azotanów i niskie pH (suplementacja witaminą C, sokiem żurawinowym) stanowią poważne ograniczenia testu. Czułość badania waha się od 36 - 39% przy bakteriomoczu wielkości  $10^2$  -  $10^3$  CFU/ml do 42 - 53% przy bakteriomoczu  $>10^5$  CFU/ml przy stosunkowo dużej swoistości (78-97%) (75). Ujemny wynik w kierunku azotynów nie wyklucza zakażenia układu moczowego, szczególnie u niemowląt. Ujemne wyniki w kierunku esterazy leukocytarnej i azotynów w moczu z dużym prawdopodobieństwem wykluczają zakażenie układu moczowego, zaś dodatnie wyniki powinny być potwierdzone dodatnim wywiadem w zakresie objawów klinicznych i posiewem moczu (14).

#### **1.6.1.2 Mikroskopowa ocena moczu barwionego metodą Grama**

Wartość diagnostyczna testu jest większa niż pozostałych szybkich testów (czułość metody wynosi 80 - 96% przy 92 - 98% swoistości) (76). Badanie wykonuje się z nieodwirowanego moczu, pozwala wykryć liczbę i rodzaj drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Obecność licznych morfotypów bakterii i komórek nabłonka wskazuje na prawdopodobieństwo kontaminacji próbki.

#### **1.6.1.3 Posiew moczu**

Objawem zakażenia układu moczowego jest stwierdzenie bakteriomoczu. Za znamienny bakteriomocz uznaje się obecność drobnoustrojów w ilości  $\geq 10^5$  CFU/ml w moczu pobranym ze środkowego strumienia (77,78,79,80,81).



W przypadku pacjentów cewnikowanych w sposób ciągły lub przerywany ZUM stwierdzamy przy ilości  $\geq 10^3$  CFU/ml bakterii w moczu pobranym ze świeżo założonego cewnika (14).

U niemowląt i dzieci ZUM rozpoznawane jest przy liczbie  $5 \times 10^4$  CFU/ml bakterii w moczu pobranego przez cewnikowanie lub nakłucie nadłonowe, szczególnie przy równoczesnym stwierdzeniu ropomoczu (2 - 24m.ż) (14). ZUM u niemowląt i dzieci dla moczu pobranego ze środkowego strumienia przy towarzyszących objawach rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia bakteriomoczu na poziomie  $\geq 10^5$  CFU/ml (14).

Przy braku standardów określających w sposób jednoznaczny tok postępowania przy posiewie moczu każde laboratorium mikrobiologiczne powinno opracować własną procedurę uwzględniając rodzaj populacji pacjentów. Objętość posiewanego materiału, rodzaj użytych podłoży mikrobiologicznych i czas inkubacji powinien być dostosowany do lokalnych potrzeb. Standardowo (przy pobraniu nieinwazyjnym) mocz posiewa się w objętości 1 $\mu$ l, co pozwala wykryć bakterie na poziomie  $10^4 - 10^5$  CFU/ml.

Posiew moczu w objętości 10 $\mu$ l zalecany jest w przypadku moczu pobieranego inwazyjnie (nakłucie nadłonowe, cewnikowanie pęcherza, cystoskopia, nefrotomia) i w przypadku konieczności określenia bakteriemii na poziomie  $10^2$  CFU/ml (pacjenci z grupy ryzyka ZUM - kobiety ciężarne, pacjenci oddziału transplantologii).

Rutynowo do posiewu stosuje się podłoża umożliwiające izolację najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń układu moczowego (gram-ujemne pałeczki z rzędu *Enterobacterales ord.vov.*, oraz z rodzaju *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* i *Enterococcus spp.*). W przypadku próbek moczu pobieranych metodą narażoną na większe prawdopodobieństwo kontaminacji zaleca się stosowanie podłoży chromogennych. Pozwalają one na szybką selekcję drobnoustrojów wykluczając już w pierwszej fazie florę niespecyficzną dla ZUM (82). Zalecany minimalny czas inkubacji - 16 godz. pozwala na osiągnięcie charakterystycznych dla danego gatunku bakterii cech fenotypowych, dając możliwość

prawidłowej interpretacji wyniku posiewu i podjęcia dalszego postępowania diagnostycznego. W przypadku moczu pobranego metodą inwazyjną oraz przy podejrzeniu izolacji patogenów o podwyższonych wymaganiach odżywczych (*Corynebacterium spp.*, *Haemophilus spp.*, grzyby) wskazane jest wydłużenie czasu inkubacji do 48 godz.

Metoda ilościowego posiewu moczu pozwala na określenie liczby komórek tworzących kolonie - CFU w mililitrze. Wyhodowanie dwóch lub więcej drobnoustrojów sugeruje możliwość kontaminacji próbki. Wyhodowanie rzadkiego dla ZUM drobnoustroju w monokulturze lub typowego dla ZUM w ilości  $<10^5$  CFU/ml także może sugerować zanieczyszczenie próbki (83).

#### **1.6.1.3.1 Częstotliwość wykonywania badań mikrobiologicznych**

W szczególnych przypadkach, jednorazowe pobranie moczu nie jest wystarczające do ustalenia rozpoznania zakażenia. Nieodpowiednia pora pobrania, częstomocz, mała podaż płynów, kontaminacja moczu w trakcie pobierania, nieprawidłowe przechowywanie i transport moczu skutkują koniecznością powtórzenia badania. Przy ustąpieniu objawów, po zastosowanym leczeniu, nie jest zalecane wykonywanie posiewu kontrolnego (14).

#### **1.6.1.4 Pobieranie moczu do badań mikrobiologicznych**

Początkowo jedyną dopuszczalną metodą pobierania moczu w ZUM pozwalającą uniknąć kontaminacji próbki florą jelitową, skóry i pochwy było cewnikowanie pęcherza moczowego. W 1958r. Paul Besson w publikacji „The case against catheter” wprowadził po raz pierwszy określenie „czystego pobrania moczu ze środkowego strumienia” (84) w ZUM. Metoda czystej mikcji stosowana jest obecnie, jako referencyjna u dzieci świadomie oddających moczu.

Zniesienie ryzyka związanego z cewnikowaniem pęcherza i możliwość czystego pobierania moczu ze środkowego strumienia wiąże się jednak z dużym ryzykiem zanieczyszczenia próbki (częstość 7 - 31% pobrań) (85,86). Przy braku jednoznacznej

definicji kontaminacji próbki moczu w populacji pacjentów pediatrycznych stwierdzamy ją w przypadku:

- wzrostu różnych morfotypów bakterii w każdej ilości
- wzrostu różnych morfotypów bakterii w każdej ilości, lub jakiegokolwiek wzrostu w ilości  $<10^5$  CFU/ml
- zróżnicowanego wzrostu w kolejnych posiewach
- wzrostu drobnoustrojów stanowiących rzadko stwierdzane czynniki etiologiczne ZUM (108).

#### **1.6.1.4.1 Nakłucie nadłonowe pęcherza moczowego**

Nakłucie nadłonowe pęcherza moczowego to metoda pobierania moczu zalecona głównie w diagnostyce ZUM u małych dzieci, szczególnie obciążonych wadami anatomicznymi w zakresie zewnętrznych narządów układu moczowo - płciowego, tj. zlepienie warg sromowych u dziewczynek, czy stulejki u chłopców. Metoda ta jest jedyną zalecaną w przypadku diagnostyki prowadzonej w kierunku bakterii beztlenowych.

Badanie wykonuje się pod kontrolą USG, przy wypełnionym pęcherzu moczowym. Po uprzednim zdezynfekowaniu skóry, za pomocą igły i strzykawki dokonuje się wkłucia powyżej spojenia łonowego. Punkcja nadłonowa niesie ze sobą najmniejsze spośród wszystkich dostępnych metod pobierania moczu ryzyko kontaminacji próbki (87).

#### **1.6.1.4.2 Cewnikowanie (diagnostyczne) pęcherza moczowego**

Diagnostyczne cewnikowanie moczu zalecane jest głównie u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi (zaburzenia świadomości) i urologicznymi. Stosowane jest w przypadku niejednoznacznego wyniku posiewu moczu pozyskanego metodą czystego pobrania moczu ze środkowego strumienia i konieczności ustalenia czynnika etiologicznego w celu podjęcia dalszego postępowania terapeutycznego. Cewnikowanie powinno być poprzedzone dokładną toaletą okolic i ujścia cewki moczowej (woda z mydłem, preparat antyseptyczny). Pierwszą pozyskaną partię

moczu należy odrzucić, gdyż zazwyczaj jest zanieczyszczona florą kolonizującą ujście i pierwszy odcinek cewki moczowej (zmniejsza to ryzyko kontaminacji i uzyskanie wyniku fałszywie dodatniego) (88).

#### **1.6.1.4.3 Pobierania moczu od pacjenta zacewnikowanego**

Pobieranie moczu od pacjenta przewlekle cewnikowanego obarczone jest dużym ryzykiem kontaminacji. Obecność bakterii w moczu pobranego tą metodą nie musi być objawem zakażenia, a jedynie wynikiem skolonizowania cewnika (biofilm). Etiologia zakażeń układu moczowego od pacjentów przewlekle cewnikowanych jest zazwyczaj mieszana (14). Mocz od pacjenta przewlekle zacewnikowanego pobiera się, przy zachowaniu zasad aseptyki, dzięki specjalnie ku temu dedykowanemu portowi. Niedopuszczalnym jest pobieranie moczu z worka zarówno po rozłączeniu z cewnikiem jak i poprzez nakłucie worka nawet po wcześniejszej dezynfekcji jego powierzchni. Pobranie moczu przez port należy poprzedzić krótkotrwałym zaklipsowaniem cewnika, co ułatwia pozyskanie materiału (14). Flora izolowana od przewlekle cewnikowanych pacjentów oprócz typowych bakterii stwierdzanych w ZUM reprezentowana jest przez *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas spp.* oraz *Enterococcus spp.*

#### **1.6.1.4.4 Pobieranie moczu ze środkowego strumienia**

Pomimo obarczenia wysokim ryzykiem kontaminacji florą zasiedlającą ujście i dystalny odcinek cewki moczowej, pobranie moczu ze środkowego strumienia jest metodą pierwszego wyboru. Dokładne poinstruowanie pacjenta/opiekuna w zakresie zasad czystego pobrania moczu ze środkowego strumienia zwiększa prawdopodobieństwo pozyskania prawidłowo pobranego moczu.

Zarówno ASM (ang. American Society for Microbiology), IDSA (ang. Infectious Diseases of America), EAU (ang. European Association of Urology) jak i NPOA (Narodowy Program Antybiotyków) zaleca stosowanie metody pobierania moczu ze środkowego strumienia po odpowiedniej toalecie okolic ujścia cewki moczowej (83).

U dziewczynek przed pobraniem moczu należy dopilnować dokładnego umycia okolic cewki moczowej i krocza wodą z mydłem, a następnie wytrzeć do sucha jednorazowym ręcznikiem, najlepiej od przodu do tyłu. Czynność należy powtórzyć stosując tym razem nasączony wodą jałowy gazik. Po rozchyleniu warg sromowych pobrać mocz pamiętając, aby pierwszą porcję zanieczyszczoną bakteriami kolonizującymi cewkę moczową odrzucić. Nie przerywając mikcji pobrać mocz ze środkowego strumienia bezpośrednio do jałowego pojemnika.

U chłopców, po odprowadzeniu napletka, należy umyć dokładnie jałowymi, nasączonymi wodą gazikami ujście cewki moczowej. Podobnie jak u dziewczynek pierwszą partię moczu odrzucamy, by nie przerywając mikcji pobrać bezpośrednio do jałowego pojemnika mocz ze środkowego strumienia.

Pobranie moczu ze środkowego strumienia u dzieci (bezpośrednio do jałowego pojemnika) znacznie redukuje odsetek pobrań zanieczyszczonych florą cewki, krocza i pochwy w porównaniu z pobraniami moczu przy użyciu specjalnych wkładek pieluchowych, czy woreczków podklejanych do zewnętrznych narządów moczowo - płciowych.

#### **1.6.1.4.5 Pobieranie moczu od noworodków i niemowląt z wykorzystaniem woreczka**

Pobieranie moczu od noworodków i niemowląt z zastosowaniem jednorazowego woreczka obarczone jest dużym ryzykiem kontaminacji próbki florą zasiedlającą okolice krocza. Uzyskany wynik badania nie daje pewności, czy istotnie jest nieprawidłowy, co wymaga dalszych działań diagnostyczno - leczniczych, czy też nieprawidłowości są następstwem zanieczyszczenia florą skóry (niedostateczna higiena, nieprawidłowe umiejscowienie woreczka niepokrywające się z anatomicznym ujściem cewki moczowej, zbyt długi czas podklejenia woreczka). Pobieranie moczu na posiew z użyciem woreczka nie jest metodą zalecaną, a ujemny wynik jest jedynym wiarygodnym.

#### **1.6.1.4.6 Transport i przechowywanie próbek moczu**

Oznakowana próbka moczu wraz ze zleceniem powinna być niezwłocznie dostarczona do laboratorium w czasie nie dłuższym niż 2 godziny od momentu pobrania. Jeżeli nie ma możliwości dostarczenia próbki moczu w czasie krótszym niż 2 godziny próbkę należy przechowywać w temperaturze 4°C maksymalnie do 24 godzin (89,90). W szczególnych sytuacjach (brak możliwości zapewnienia odpowiednich warunków transportu) dopuszcza się przechowywanie i transport próbki z wykorzystaniem kwasu borowego, jako konserwantu (maksymalnie do 24 godzin) (16,54). Stosowanie podłoż transportowo - wzrostowych stanowi alternatywę dla próbek o wydłużonym czasie transportu (powyżej 2 godzin) i nie opóźnia procesu diagnostycznego, jak w przypadku zastosowania schładzania lub środka konserwującego. Ograniczeniem dla tych podłoży jest dolna granica wykrywalności ( $10^3$ CFU/ml), mała objętość próbki moczu, brak możliwości wyhodowania wymagających czynników etiologicznych ZUM i masywny przerost flory mieszanej. Po dostarczeniu próbki do laboratorium natychmiast powinien być podjęty proces diagnostyczny.

#### **1.6.2 Badania obrazowe w ZUM**

Obrazowanie układu moczowego u dzieci po pierwszym epizodzie objawowego zakażenia układu moczowego pozwala na zidentyfikowanie nieprawidłowości w obrębie tego układu. Następnym występowania anomalii w drogach moczowych jest nawracający charakter zakażeń, co niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia nerek.

##### **1.6.2.1 Ultrasonografia (USG)**

Badanie służy ocenie budowy anatomicznej i morfologii: nerek (wielkość, położenie, echostruktura), pęcherza moczowego, a w przypadku zaburzeń w odpływie moczu - moczowodów (określenie przyczyny poszerzenie oraz rodzaju i poziomu przeszkody) (54). Pozwala na wykrycie zastoju moczu, złogów, blizn i ropni.

### **1.6.2.2 Cystouretrografia mikcyjna**

Cystouretrografia mikcyjna pozwala ocenić stan cewki moczowej i pęcherza moczowego oraz obecność wstecznych odpływów pęcherzowo - moczowodowych.

### **1.6.2.3 Urografia**

Urografia pozwala ocenić: zarysy, wielkość i położenie nerek, moczowodów i pęcherza moczowego. Badanie zalecana jest w przypadku podejrzenia wrodzonej i nabytej wady układu moczowego i w przypadku upośledzenia odprowadzania moczu (złogi, kamica), a wynik badania ultrasonograficznego jest niejednoznaczny.

### **1.6.2.4 Scyntygrafia nerek**

Badanie izotopowe nerek (scyntygrafia nerek) pozwala ocenić, po podaniu niewielkich dawek izotopów promieniotwórczych (radioznaczników), ukrwienie nerek, stopień filtracji kłębuszkowej, wydzielanie cewkowe i wydalanie moczu.

## **1.7 Profilaktyka w zakażeniach układu moczowego**

W profilaktyce zakażeń układu moczowego podstawowe znaczenie przypisuje się przyjmowaniu dużej ilości płynu. Wymusza to częstą i obfitą diurezę, co przeciwdziała zaleganiu moczu w pęcherzu moczowym. Wskazane jest oddawanie moczu techniką podwójnej mikcji, która polega na powtórnym opróżnieniu pęcherza po uprzednim oddaniu moczu.

W profilaktyce ZUM należy ponadto uwzględnić:

- wypracowanie właściwych nawyków higienicznych; częsta zmiana pieluch u dzieci oraz mycie zewnętrznych narządów moczowo - płciowych
- eliminację i leczenie wad anatomicznych układu moczowego
- leczenie stanów zapalnych narządu rodnego
- przeciwdziałanie zaparciom
- leczenie owsicy
- oddawanie moczu przed snem i po stosunku płciowym

- unikanie kąpeli w basenach i w wannie z użyciem środków pianaących
- suplementacja diety preparatami zakwaszającymi mocz (skuteczność zakwaszania moczu u dzieci nie jest do końca udowodniona)
- badania kontrolne z zakresu nefrologii i urologii u pacjentów obciążonych zaburzeniami układu moczowego.

Rutynowe stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwbakteryjnej zaleca się jedynie u pacjentów objętych diagnostyką obrazową. U dzieci z ZUM profilaktyczna antybiotykoterapia nie zawsze jest rekomendowana (91-94). Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej u dzieci po pierwszym epizodzie ZUM, u których nie stwierdzono nieprawidłowości w obrazie dróg moczowych w badaniach USG; należy ją jednak rozważyć u dzieci z wadą układu moczowego i przy nawrotowości ZUM (95). Dostępne dane obejmujące dzieci z refluksem są niepełne. W badaniu w ramach Swedish Reflux Trial in Children przeprowadzonym w 23 ośrodkach obejmującym 128 dziewczynek i 75 chłopców stwierdzono korzystny wpływ profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu ZUM, szczególnie u dziewczynek powyżej 1 roku życia z odpływem pęcherzowo - moczowodowym III i IV stopnia. U chłopców nie zaobserwowano podobnej korzyści. Jednocześnie odnotowano wzrost oporności bakterii na stosowane w badaniu leki. Autorzy amerykańscy nie zalecają profilaktyki przeciwbakteryjnej po przebytych ZUM u niemowląt, u których stwierdza się brak odpływu pęcherzowo - moczowodowego lub obecność odpływu pęcherzowo - moczowodowego I-IV stopnia (95). W badaniach australijskich analizujących wyniki 576 dzieci z włączoną profilaktyką wykazano umiarkowaną korzyść z jej stosowania (95).

W 2014r. opublikowano wyniki dużego badania randomizowanego opartego na analizie skuteczności profilaktyki stosowanej u 607 dzieci w wieku od 2 do 24 miesiąca życia z odpływem pęcherzowo - moczowodowym I-V stopnia. Dowiedziono, że leczenie profilaktyczne dzieci z ZUM, w porównaniu do placebo, dwukrotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia nawrotowych zakażeń w drogach moczowych. Odnotowano także brak korelacji pomiędzy zastosowaną profilaktyką, a ryzykiem



powstania blizn nerkowych i wzrost oporności bakterii na stosowane w badaniu leki (95). Niektóre towarzystwa naukowe sugerują stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej u dzieci, u których odnotowano w ciągu roku 3 epizody ZUM (95). Leczenie profilaktyczne powinno obejmować okres 6 - 12 miesięcy i przy braku nawrotów ZUM w tym okresie - zakończone.

W profilaktyce ZUM u dzieci stosowane są:

- Furazydyna (w Polsce)
- Nitrofurantoina (w Unii Europejskiej)
- Trimetoprim
- Trimetoprim/sulfametoksazol

i rzadziej:

- Cefaklor
- Cefaleksyna
- Aksetylcefuroksym
- Cefiksym
- Ceftibuten
- Amoksycylina.

Dawkowanie, sposób podania i uwagi odnoszące się do ograniczeń wiekowych stosowania leku zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (95).

### **1.8 Leczenie farmakologiczne zakażeń układu moczowego**

Leczenie zakażeń układu moczowego ma na celu zapobieganie uogólnieniu się infekcji, eliminację drobnoustroju z dróg moczowych i zminimalizowanie objawów zakażenia, co redukuje ryzyko rozwoju blizn w miąższu nerek. Usunięcie anatomicznych lub czynnościowych przeszkód w odpływie moczu utrudniających fizjologiczny spływ moczu ma kluczowe znaczenie w procesie terapii.

W leczeniu empirycznym powinno się uwzględniać: wiek, stan ogólny i kliniczny pacjenta, obecność wad i zaburzeń czynnościowych układu moczowego oraz status ekonomiczno - socjalny chorego. Postępowanie terapeutyczne powinno być poparte analizą lokalnej sytuacji mikrobiologicznej w zakresie lekowrażliwości najczęstszych uropatogenów (95). Po uzyskaniu wyniku posiewu moczu wybór leku empirycznego powinien zostać poddany weryfikacji (95).

U dzieci skuteczność leczenia doustnego jest porównywalna z leczeniem parenteralnym. Tylko u niemowląt poniżej 3 miesiąca życia, u których w 10% występuje równolegle bakteriemia i u dzieci starszych z ciężkim przebiegiem ZUM, zaleca się leczenie antybiotykiem dożylnym. Ta grupa chorych powinna być leczona w warunkach szpitalnych, a diagnostyka zakażeń układu moczowego poszerzona (95).

Antybiotyk drogą pozajelitową podaje się do czasu osiągnięcia poprawy (minimum 48 godzin), a następnie kontynuuje w postaci doustnej, jeśli to możliwe i stan dziecka na to pozwala. W zakażeniach o ciężkim przebiegu leczenie powinno zostać podjęte w ciągu 24 - 48 godzin od momentu wystąpienia pierwszych objawów, co zmniejsza ryzyko powstania blizn korowych na nerkach (17,85,96).

PTNFD zaleca, aby w przypadku niepowikłanych zakażeń górnych dróg moczowych z gorączką czas leczenia wynosił 7 - 10 dni, niezależnie od formy podania antybiotyku. W powikłanym ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek zaleca się przedłużenie terapii do 14 dni (95).

W leczeniu empirycznym najczęściej stosuje się:

- cefalosporyny III generacji
- ampicylinę z aminoglikozydem (głównie u niemowląt)

a także:

- cefalosporyny II generacji
- penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz

- fluorochinolony (tylko w sytuacjach ratujących życie z racji niekorzystnego wpływu na chrząstkę wzrostową; dedykowane pacjentom powyżej 18 roku życia).

Zgodnie z zaleceniami PTNFD leczenie zakażeń dolnego odcinka układu moczowego powinno być prowadzone przez 3 - 5 dni, co pozwala na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego przy jednoczesnym uniknięciu ryzyka narastania lekooporności na stosowane w leczeniu leki (95).

W terapii niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych najczęściej stosuje się:

- trimetoprim
- nitrofurantoinę
- amoksycylinę
- cefalosporyny.

Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej zaleca, aby leczenie typowego ZUM u dzieci prowadzone było przez okres 3 - 5 dni z zastosowaniem:

- pochodnych nitrofuranu
- trimetoprimu z sulfometoksazolem
- cefalosporyn I, II i III generacji
- penicylin z inhibitorami beta-laktamaz
- fosfomicyny (u dzieci powyżej 5 roku życia)
- fluorochinolonów ( warunkowo).

Zakażenie układu moczowego bakteriami atypowymi wymaga podania antybiotyków z grupy makrolidów i tetracyklin. W zakażeniach grzybiczych układu moczowego najczęściej podaje się flucytozynę i flukonazol, rzadziej amfoterycynę B (1).

Bezobjawowa bakteriuria, która u dzieci występuje dość często, nie wymaga leczenia. Wdrożenie terapii nie zmniejsza częstości powstawania blizn w nerkach (95). Leczenie bezobjawowej bakteriurii zaleca się jedynie w przypadku dzieci: z obniżoną

odpornością, przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub diagnostycznym oraz w przypadku ciąży (95).

Wdrożenie postępowania terapeutycznego powinno być zawsze poprzedzone pobraniem moczu na posiew.

Oznaczenie i interpretację lekowrażliwości bakterii wykonuje się zgodnie z zaleceniami Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości - EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) umożliwiającymi interpretację wartości granicznych minimalnych stężeń hamujących (MIC) i stref zahamowania wzrostu, oraz zgodnie: z obowiązującymi eksperckimi zasadami interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów - zalecenia EUCAST, rekomendacjami Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów - KORLD i ze Stanowiskiem Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości drobnoustrojów.

### **1.8.1 Nitrofurantoina**

Nitrofurantoina to preparat z grupy nitrofuranów wykazujący aktywność tylko w drogach moczowych. Z powodu słabego przenikania do tkanek nie jest zalecany przy odmiedniczkowym zapaleniu nerek i innych zakażeniach nerek. Nitrofurantoina wewnątrz komórki bakteryjnej ulega przemianie w postać wolnorodnikową, która jest odpowiedzialna za utlenienie lipidów, uszkodzenie błony i białek rybosomalnych oraz rozerwanie nici DNA komórki drobnoustroju. Chemioterapeutyk wykazuje aktywność w stosunku do: gronkowców, enterokoków i Gram-ujemnych pałeczek z wyjątkiem *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* Wskazaniem do zastosowania jest: zapalenie pęcherza moczowego, łącznie z zakażeniem związanym z cewnikiem wywołane przez wrażliwe Gram-ujemne bakterie i enterokoki, również z mechanizmem oporności typu VRE (wankomycynooporne enterokoki) (97).

### **1.8.2 Trimetoprim i kotrimoksazol**

Skuteczność trimetoprimu i kotrimoksazolu w zakażeniach układu moczowego u dzieci, jak i u dorosłych jest porównywalna. Trimetoprim hamuje enzym uczestniczący w metabolizmie kwasu foliowego (katalizującym przemianę kwasu dihydrofoliowego w postać biologicznie czynną - kwas tetrahydrofoliowy). Trimetoprim stosuje się w zakażeniach układu moczowego, gdzie czynnikiem etiologicznym są: wrażliwe *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* i koagulazoujemne gronkowce. Kotrimoksazol, stosowany w warunkach szpitalnych, zalecany jest w odmiedniczkowym zapaleniu nerek w terapii celowanej (po weryfikacji wyników antybiogramu) jako kontynuacja leczenia. Kotrimoksazol zalecany jest w profilaktyce okołoperacyjnej zakażeń w zabiegach urologicznych i pozostaje nadal lekiem z wyboru w terapii zakażeń o etiologii *Stenotrophomonas maltophilia* (97).

### **1.8.3 Cefalosporyny**

Działanie cefalosporyn polega na blokowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii na III etapie biosyntezy mureiny

#### **1.8.3.1 Cefalosporyny II generacji (cefuroksym)**

Cefuroksym to cefalosporyna II generacji będąca jednym z najczęściej stosowanych antybiotyków (98) w polskich szpitalach. Występuje zarówno w formie doustnej (jako prolek) - aksetylcefuroksymu, jak i parenteralnej - cefuroksym sodu, co ma istotne znaczenie w leczeniu sekwencyjnym. Cefuroksym stosuje się w niepowikłanych zakażeniach układu moczowego (zapalenie pęcherza moczowego) i w profilaktyce okołoperacyjnej (97).

#### **1.8.3.2 Cefalosporyny III generacji (ceftazydym, ceftriakson)**

Cefalosporyny III generacji są w postępowaniu terapeutycznym, u dzieci z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, antybiotykami pierwszego wyboru. Stosowanie cefalosporyn III generacji zmniejsza ryzyko nosicielstwa opornych szczepów

*Escherichia coli* i innych pałeczek jelitowych, co obserwuje się przy zastosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym (86).

#### **1.8.4 Amoksycylina z kwasem klawulanowym**

Antybiotyk beta-laktamowy, który oprócz amoksycyliny zawiera nieodwracalny inhibitor beta-laktamazy (kwas klawulanowy). Kwas klawulanowy wykazujący niską aktywność przeciwbakteryjną w połączeniu z amoksycyliną staje się antybiotykiem o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym. Amoksycylina z kwasem klawulanowym występuje w formie doustnej i dożylniej. Postać dożylna amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest najczęstszym antybiotykiem stosowanym w leczeniu zamkniętym w Polsce (97,98).

#### **1.8.5 Fosfomicyna**

Antybiotyk należący do pochodnych kwasu fosfonowego, którego działanie polega na unieczynnieniu enzymu bakteryjnego (transferazy fosfoenolopirogronianowej) biorącego udział w syntezie ściany komórkowej bakterii. Spektrum działania obejmuje zarówno bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie (97).

#### **1.8.6 Fluorochinolony**

Działanie fluorochinolonów polega na blokowaniu syntezy DNA bakteryjnego. Wykazują aktywność przeciwbakteryjną zarówno w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, jak i bakterii beztlenowych (IV generacja). Stosowanie ich może doprowadzić do uszkodzenia tkanki chrzęstnej, co ogranicza użycie tej grupy leków u dzieci i młodzieży (97).

#### **1.8.7 Karbapenemy**

Antybiotyki beta-laktamowe o szerokim spektrum bakteryjnym obejmującym większość bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych (również z mechanizmem oporności typu: ESBL i AmpC) oraz bakterii beztlenowych. Działanie ich polega na zaburzeniu syntezy ściany komórkowej bakterii. Stosowane zazwyczaj w leczeniu

zamkniętym w terapii ciężkich zakażeń wywołanych przez wielooporne szczepy bakterii (97).

### **1.8.8 Wankomycyna**

Antybiotyk glikopeptydowy aktywny wobec ziarenkowców Gram-dodatnich (w tym gronkowce MRSA, paciorkowce odporne na penicylinę, enterokoki i zierenkowce beztlenowe) oraz *Corynebacterium spp.*, którego działanie polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej i RNA bakterii oraz zaburzaniu przepuszczalności ich błon komórkowych (97).

### **1.8.9 Linezolid**

Antybiotyk z grupy oksazolidynonów, który uniemożliwia łączenie podjednostki 30S i 50S rybosomów, co jest początkowym etapem syntezy białek bakteryjnych. Wykazuje aktywność bakteryjną wobec Gram-dodatnich bakterii tlenowych (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, gronkowce koagulazoujemne, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, paciorkowce grupy C i G) i Gram-dodatnich bakterii beztlenowych (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus spp.*) (97).

### **1.8.10 Metronidazol**

Lek z grupy imidazoli wykazujący działanie bakteriobójcze i pierwotniakobójcze. Aktywny wobec bakterii beztlenowych i pierwotniaków (*Trichomonas vaginalis*), prowadzi do uszkodzenia kwasu nukleinowego DNA, co skutkuje śmiercią komórki drobnoustroju. Metronidazol nie wykazuje działania wobec bakterii tlenowych i względnie beztlenowych (97).

## **1.9 Lekooporność szczepów w ZUM**

Wybór antybiotyku, dawki, drogi i czasu podania leku ma istotne znaczenie dla skuteczności leczenia, ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, minimalizacji kosztów leczenia i wpływu na wzrost lekooporności. Skuteczność antybiotykoterapii

zmniejsza się z upływem czasu, co ma związek z narastającą opornością szczepów, szczególnie w warunkach szpitalnych (nadużywanie antybiotyków o szerokim spektrum substratowym, co indukuje selekcję szczepów opornych). Coraz częściej czynnikiem etiologicznym ZUM są drobnoustroje, dla których nie ma skutecznych opcji terapeutycznych (*Enterobacterales ord.nov.* wytwarzające karbapenemazy, wielooporne *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*, gronkowce i enterokoki z obniżoną wrażliwością na glikopeptydy) (99). Problem narastającej lekooporności ma szczególne znaczenie dla pacjentów pediatrycznych, u których z racji występowania działań niepożądanych nie zawsze jest możliwe podanie tzw. leków ostatniej szansy.

### **1.9.1 Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL)**

Najistotniejszym, z punktu widzenia klinicznego, mechanizmem oporności na leki wytwarzanym przez pałeczki z rzędu *Enterobacterales ord.nov.* są beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL (ang. Extended-Spectrum Beta-Lactamases). Są to enzymy głównie nabyte, kodowane na plazmidach koniugacyjnych, co ułatwia ich rozprzestrzenianie, także wśród szczepów należących do różnych gatunków.

Enzymy te są zdolne do hydrolizy: penicylin, cefalosporyn (poza cefamycynami) i monobaktamów (aztreonam). Na szczególną uwagę zasługuje fakt braku aktywności cefalosporyn III i IV generacji w stosunku do bakterii o tym fenotypie oporności.

Inhibitory beta-laktamaz (kwas klawulanowy, sulbactam, tazobactam) hamujące działanie ESBL często *in vitro* nie dają oczekiwanego efektu - szczepy ESBL (+) na zastosowane antybiotyki będące połączeniem beta-laktamów z inhibitorami beta-laktamaz pozostają odporne. Niektóre leki (cefalosporyny III i IV generacji, aztreonam) należące do substratów ESBL wykazują z kolei *in vitro* wrażliwość. W obu przypadkach należy przyjąć, że w ciężkich zakażeniach i u chorych z czynnikami ryzyka zastosowanie leku z tej grupy niesie ryzyko niepowodzenia terapeutycznego (100).



Początkowo szczepy ESBL (+) były wyłącznie patogenami szpitalnymi. Obecnie stanowią coraz częstszy czynnik etiologiczny zakażeń pozaszpitalnych, szczególnie spotykany w zakażeniach układu moczowego. Szczepy o tym fenotypie oporności są spotykane u ludzi zdrowych (nosicielstwo), zwierząt hodowlanych i domowych, a także w produktach żywnościowych pochodzenia zwierzęcego. Najczęściej izoluje się szczepy *Escherichia coli* z beta-laktamazą o rozszerzonym spektrum substratowym z rodziny CTX-M (100).

Skala zjawiska powoduje, że w przypadku zakażenia wywołanego pałeczkami z rzędu *Enterobacterales ord.nov.* rutynowo wykrywa się ESBL w ramach antybiogramu podstawowego. Dotyczy to zarówno zakażeń szpitalnych, jak i pozaszpitalnych. Działanie to ma na celu nie tylko określenie stanu klinicznego, ale też monitorowanie sytuacji epidemiologicznej (100).

Wykrywanie ESBL opiera się na stwierdzeniu obniżonej wrażliwości na którykolwiek z markerowych oksymino- $\beta$ -laktamów (ceftazydym, cefotaksym, ceftriakson, cefpodoksym, cefepim, aztreonam) i potwierdzenie wpływu inhibitora beta-laktamowego na ten efekt (101,102,103).

### **1.9.2 Oporność na karbapenemy**

Oporność *Enterobacterales ord.nov.* na karbapenemy wiąże się między innymi z aktywnością enzymów produkowanych przez bakterie - karbapenemaz (CPE). Geny kodujące karbapenemazy zlokalizowane są głównie na plazmidzie, co niesie możliwość przekazania w obrębie gatunku i międzygatunkowo, czyniąc je potencjalnie odpowiedzialnymi za epidemie. U pałeczek z rzędu *Enterobacterales ord.nov.* najczęściej wykrywa się karbapenemazy:

- KPC - klasa A
- MBL - klasa B
- OXA-48 - klasa D.

Enzymy te różnią się między sobą profilami hydrolitycznymi, co ma istotne znaczenie kliniczne.

KPC (ang. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) - karbapenemazy klasy A po raz pierwszy zostały opisane w 1996r. w USA u *Klebsiella pneumoniae* (104). Występują obecnie u wielu gatunków pałeczek Gram-ujemnych (m.in. u *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter baumannii*). KPC występują w 24 wariantach (20). KPC mają zdolność hydrolizy wszystkich antybiotyków beta-laktamowych (penicylin, cefalosporyn, aztreonamu, karbapenemów). Działanie inhibitorów beta-laktamowych nie przywraca wrażliwości szczepom klinicznym.

MBL - metalokarbapenemazy zależne od jonów cynku. Początkowo kojarzone z bakteriami środowiskowymi i oportunistycznymi. W latach 90-tych XX wieku zaczęto izolować szczepy z nabytymi metalo- $\beta$ -laktamazami (20). Najważniejszą klinicznie karbapenemazą klasy B jest NDM-1 (ang. New Delhi metalo - beta-laktamaza) wykryta przypadkowo w 2009r. u pacjenta w Szwecji, który wcześniej był hospitalizowany w Indiach. Rezerwuarem szczepów MBL (+) jest subkontynent Indyjski. Enzymy te występują głównie u *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia cepacia*, ale również u *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens*. MBL mają zdolność hydrolizy penicylin, cefalosporyn i karbapenemów. Odporny na działanie metalokarbapenemaz aztreonam zazwyczaj zostaje hydrolizowany przez inne beta-laktamazy. MBL nie są hamowane przez inhibitory beta-laktamowe. MBL zazwyczaj towarzyszy wielolekooporność (aminoglikozydy, kotrimoksazol, fluorochinolony, tetracykliny).

OXA-48 to karbapenemazy hydrolizujące penicyliny, cefalosporyny (cefalosporyny II i III generacji w stopniu nieznacznym) i na niskim poziomie - karbapenemy. Pierwszy przypadek izolacji szczepu OXA-48 (+) opisano w 2003r. w Turcji (20). Występują głównie u *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*. OXA-48 nie są hamowane przez inhibitory beta-laktamowe i zazwyczaj wykazują wielolekooporność. Oporność *Enterobacterales* na temocylinę i piperacylinę

z tazobactamem przy jednoczesnym obniżeniu wrażliwości lub oporności na karbapenemy może świadczyć o obecności karbapenemazy OXA-48.

Wykrycie karbapenemazy może pośrednio sugerować wielolekooporność szczepu (100).

### 1.9.3 Meticylinooporne gronkowce

Oporność na metycylinę warunkuje wiążące penicylinę białko PBP2a lub PBP2', które kodowane jest przez gen *mecA* zlokalizowany na chromosomie (105). Szczepy oporne na metycylinę są klinicznie oporne na wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, (penicyliny, aminopenicyliny, penicyliny izoksazolilowe, nafcylinę, cefalosporyny, penicyliny z inhibitorami, cefalosporyny z inhibitorami i karbapenemy (105). Opcją terapeutyczną dla metycylinoopornych szczepów gronkowców jest: wankomycyna, teikoplanina, daptomycyna, V generacja cefalosporyn (ceftarolina, ceftobiprol), linezolid, lipoglikopeptydy (dalwabancyna, oritawancyna, telawancyna) i tigecyklina (106).

### 1.9.4 Wankomycynooporne gronkowce

VISA (ang. vancomycin - intermediate *Staphylococcus aureus*) – *Staphylococcus aureus* o obniżonej wrażliwości na wankomycynę. Szczepy VISA charakteryzują się nadprodukcją prekursora peptydoglikanu z końcem D-Ala-D-Ala, co skutkuje wytworzeniem grubszej ściany komórkowej (40 warstw peptydoglikanu) niż typowe, wrażliwe na wankomycynę szczepy *Staphylococcus aureus*. Pierwszy odnotowany przypadek izolacji szczepu VISA miał miejsce w Japonii w 1996r. (107).

hVISA (ang. heteroresistant vancomycin - intermediate *Staphylococcus aureus*) - heterogenny *Staphylococcus aureus* o obniżonej wrażliwości na wankomycynę. Szczepy hVISA są najprawdopodobniej prekursorami szczepu VISA ze słabo utrwalonymi modyfikacjami i właściwościami fenotypu i genotypu. Pierwszy przypadek izolacji szczepu hetero - VISA wykazującego wrażliwość na wankomycynę zawierającego jednak subpopulacje komórek, dla których MIC wankomycyny był zróżnicowany opisano w Japonii w 1996r. (ten sam szpital kliniczny gdzie wyizolowano pierwszy szczep VISA) (107).

VRSA (ang. vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*) – wankomycynooporne *Staphylococcus aureus* - oporność na wankomycynę u szczepów VRSA uwarunkowana jest obecnością genu operonu vanA, pochodzącego od enterokoków. System VanA zbudowany jest z 7 genów: vanH, vanA, vanX, vanR, vanS, vanYi vanZ, przy czym do wyrażenia oporności na wankomycynę typu VanA potrzebne są tylko 3 geny: vanH, vanA oraz vanX. Dzięki aktywności enzymów VanH, VanA i VanX produkowany jest prekursor mureiny, która ma inną od typowej strukturę przestrzenną niepasującą do cząsteczki wankomycyny. Pierwszy epizod wyizolowania szczepu *Staphylococcus aureus* wykazującego wysoki poziom oporności na antybiotyki glikopeptydowe miał miejsce w Michigan (USA) w 2002r. (107).

Opcje terapeutyczne dla szczepów VISA/hVISA/VRSA obejmują: linezolid, daptomycynę, chinupristinę-dalfopristinę i tigecyklinę (106).

#### **1.9.5 Wankomycynooporne enterokoki**

Enterokoki wykazują naturalną oporność na cefalosporyny, niskie stężenia aminoglikozydów, trimetoprim/sulfametoksazol, linkosamidy, niskie stężenia glikopeptydów (wankomycyna i teikoplanina) u *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* (fenotyp Van C), oraz obniżoną wrażliwość na penicyliny dla *Enterococcus faecium*. Enterokoki wykazują również zdolność nabywania oporności, co ma istotne znaczenie zarówno dla aspektu klinicznego, jak i epidemiologicznego.

Do nabytych przez enterokoki mechanizmów oporności należą: oporność na wysokie stężenia aminoglikozydów - HLAR (ang. high - level aminoglycoside resistance), oporność na linezolid - LRE (ang. linezolid - resistant enterococci) i oporność na glikopeptydy - VRE (ang. vancomycin resistant enterococci) (100).

Geny van warunkujące oporność na wankomycynę zlokalizowane są zazwyczaj na plazmidach i transpozonach koniugacyjnych, które są ruchomymi elementami genetycznymi, co warunkuje wysoki potencjał epidemiczny szczepów.

Zwiększona kolonizacja szczepami *Enterococcus spp.*, spowodowana stosowaniem na szeroką skalę cefalosporyn, wobec których enterokoki wykazują naturalną oporność oraz masowe stosowanie wankomycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez metycylinooporne *Staphylococcus aureus* i *Clostridium difficile*, w znacznej mierze przyczyniły się do selekcji szczepów VRE.

Opcja terapeutyczna w przypadku izolacji szczepu VRE ogranicza się do: linezolidu, daptomycyny i tigecykliny, chociaż opisano już szczepy szpitalne wykazujące oporność i na te antybiotyki (100).

### **1.10 Powikłania ZUM**

Zakażenia układu moczowego w większości przypadków nie pozostawiają trwałych zmian w obrębie dróg moczowych. Sporadycznie dochodzi do tworzenia zmian bliznowatych w mięszu nerek, które mogą doprowadzić do rozwoju nefropatii pozapalnej, czy niewydolności nerek. Nawracający charakter zakażeń układu moczowego obejmujący zasięgiem nerki odgrywa znaczącą rolę w tworzeniu się blizn. Do czynników predysponujących do powikłanych ZUM należą:

- zakażenia układu moczowego występujące do 2 roku życia pacjenta
- uropatia zaporowa (kamica, guz)
- odpływy pęcherzowo - moczowodowe wysokiego stopnia
- czynniki genetyczne
- przewlekła obecność cewnika i czyste, przerywane cewnikowanie
- zaleganie moczu w pęcherzu w objętości powyżej 100 ml
- rekonstrukcje w obrębie układu moczowego
- chemio - i radioterapia obejmująca nabłonek dróg moczowych
- pęcherz neurogenny
- cukrzyca
- immunosupresja (po przeszczepach nerek)
- niewydolność nerek (4,7).

### **1.11 Uzasadnienie podjęcia badań będących przedmiotem rozprawy doktorskiej**

Zmienność czynników etiologicznych i narastająca oporność bakterii w zakażeniach układu moczowego u dzieci na stosowane powszechnie w leczeniu antybiotyki to istotny obecnie problem, szczególnie w warunkach szpitalnych. Dziecko, jako szczególny pacjent, u którego rozwijające się zakażenie może szybko doprowadzić do ciężkiego stanu wymaga stosowania wysoce skutecznej terapii. W wielu sytuacjach jest to terapia empiryczna, która jest modyfikowana po otrzymaniu wyniku badania mikrobiologicznego. Aby terapia empiryczna była wysoce skuteczna konieczna jest analiza profilu i lekowrażliwości flory bakteryjnej odpowiedzialnej za zakażenia układu moczowego w lokalnej populacji (w tym przypadku - pacjenci oddziałów: pediatrii, nefrologii, chirurgii i intensywnej terapii III - rzędowego ośrodka referencyjnego w pediatrii), a także zależności profilu flory od obecności obciążających czynników, tj. wady układu moczowego. Takie postępowanie pozwoli na:

- zwiększenie skuteczności leczenia zakażeń
  - krótszy czas hospitalizacji
  - mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotów i powikłań
  - spadek śmiertelności
  - ograniczenie narastającej oporności szczepów szpitalnych na antybiotyki; skuteczność antybiotyków zmniejsza się z upływem czasu, co ma związek z narastającym problemem oporności bakterii
- zmniejszenie zużycia antybiotyków; zawężanie spektrum działania antybiotyku lub po uzyskaniu wyniku mikrobiologicznego przechodzenie z terapii skojarzonej na monoterapię
- obniżenie kosztów antybiotykoterapii; ograniczenie stosowania antybiotyków szerokoprofilowych i wprowadzenie leczenia sekwencyjnego (99).

Dostępne obecnie w literaturze rekomendacje terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego dedykowane są głównie pacjentom dorosłym. Analiza wyników badań mikrobiologicznych lokalnego profilu pacjentów pozwoli na opracowanie rekomendacji postępowania empirycznego dla populacji pediatrycznej oddziałów dziecięcych ICZMP, co znajdzie przełożenie, na jakość opieki nad pacjentem.

## 2 CEL BADANIA

Na podstawie analizy piśmiennictwa oraz oceny zapotrzebowania szpitali wielospecjalistycznych na analizy mikrobiologiczne ustalono następujące naukowe cele badania:

1. Ocena etiologii zakażeń układu moczowego u dzieci hospitalizowanych w III - rzędowym ośrodku referencyjnym w pediatrii.
2. Ocena różnic w lekowrażliwości flory bakteryjnej wywołującej zakażenia układu moczowego w zależności od profilu klinicznego oddziału.
3. Wskazanie czynników ryzyka zakażenia układu moczowego florą wykazującą wysoką oporność na standardowo stosowane antybiotyki.
4. Ocena profilu flory bakteryjnej w zakażeniach układu moczowego w zależności od wieku, płci pacjenta oraz współistnienia wady wrodzonej.

Dodatkowo przeprowadzone badanie ma dać odpowiedź na pytania o znaczeniu klinicznym:

1. Jak optymalnie zaplanować terapię empiryczną zakażeń w zależności od specyfiki oddziału?
2. Jak optymalnie zaplanować terapię empiryczną dla szpitala specjalistycznego uwzględniając zidentyfikowane czynniki ryzyka?



### **3 MATERIAŁY I METODY**

#### **3.1 Opis badania**

Badanie jest retrospektywną analizą wyników badań bakteriologicznych moczu i dokumentacji medycznej dzieci hospitalizowanych w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w okresie od 01.04.2012r. do 01.04.2014r.

W pierwszym etapie badania dokonano analizy poznawczej i porównawczej czynników etiologicznych izolowanych w zakażeniach układu moczowego u dzieci hospitalizowanych na poszczególnych oddziałach. W dalszej analizie poddano ocenie uzyskane wyniki uwzględniające, jako kryterium różnicujące: wiek pacjenta (<1 roku życia, 1-3 rok życia, > 3 roku życia), płeć pacjenta i obecność lub brak wady w obrębie układu moczowego.

W drugim etapie badania dokonano zestawienia i porównania lekowrażliwości najczęściej izolowanych czynników etiologicznych u hospitalizowanych dzieci.

W trzecim etapie dokonano analizy wpływu czynników klinicznych, tj.: wiek pacjenta (<1 roku życia, 1-3 rok życia, > 3 roku życia), płeć pacjenta i obecność lub brak wady w obrębie układu moczowego na etiologię i lekowrażliwość.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki (nr 104/2015).

#### **3.2 Materiał**

Podstawą analizy są wyniki 5478 próbek moczu uzyskanych od pacjentów z podejrzeniem zakażenia układu moczowego hospitalizowanych w okresie 01.04.2012r. - 01.04.2014r. w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki na oddziałach:

- Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii
- Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii
- Pododdział Nefrologii dla Dzieci
- II Klinika Pediatrii

- III Klinka Pediatrii
- Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii
- Pododdział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej
- Pododdział Leczenia Urazów Wielonarządowych u Dzieci.

### 3.2.1 Kryteria kwalifikacyjne

Do dalszej analizy zakwalifikowano wyniki 909 próbek moczu spełniających warunek:

- pierwsza próbka moczu od danego pacjenta lub pobrana w czasie dłuższym niż 48 godz. od ostatniego pobrania
- wyhodowanie 1 gatunku drobnoustroju
- ilość bakterii CFU/ml  $\geq 1000$ .

Wykluczeniu poddano wyniki posiewu moczu:

- pobrane w odstępie krótszym niż 48 godz. od ostatniego pobrania
- z wyhodowanymi 2 lub więcej gatunkami drobnoustrojów
- z brakiem wzrostu po inkubacji (posiew jałowy).

Ostatecznej analizie poddano wyniki 515 posiewów moczu z liczbą jednostek tworzących kolonie  $\geq 100\ 000$  w mililitrze (152 posiewy z klinik pediatrycznych: Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii, Klinika Pediatrii i Immunologii, II Klinika Pediatrii, III Klinika Pediatrii; 129 posiewów z Pododdziału Nefrologii dla Dzieci; 109 posiewów z pododdziałów intensywnej terapii: Pododdział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej, Pododdział Leczenia Urazów Wielonarządowych u Dzieci; 125 posiewów z Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Urologii).

### **3.3 Metodyka wykonywanych badań**

#### **3.3.1 Pobieranie materiału do badań**

Mocz w objętości 1 - 5 ml pobierano bezpośrednio do jałowego pojemnika.

Mocz pobierano ze środkowego strumienia, ze świeżo założonego cewnika lub specjalnego portu przy cewnikowaniu przewlekłym. Sporadycznie mocz pozyskiwano do podklejonego do krocza jednorazowego woreczka, z którego natychmiast po pozyskaniu moczu, materiał jałowo przenoszono do jałowego pojemnika.

#### **3.3.2 Posiew materiału**

Posiewu moczu dokonywano metodą Hoepricha w modyfikacji własnej (technika umożliwiająca ilościową analizę bakteriologiczną materiału płynnego).

Mocz w objętości 1 $\mu$ l (inokulum) posiewano pipetą ze sterylną końcówką na podłoże:

- Columbia Agar z 5% dodatkiem krwi baraniej (uniwersalne podłoże służące do izolacji i hodowania zarówno niewymagających, jak i wymagających drobnoustrojów, dodatek krwi umożliwia wykrycie hemolizy i jest źródłem czynnika X (hemu) niezbędnego do prawidłowego wzrostu wielu drobnoustrojów; f - my Grasso)
- McConkey Agar (selektywno - różnicujące; dodatek fioletu krystalicznego hamuje wzrost flory Gram-dodatniej, a dodatek laktozy umożliwia odróżnianie szczepów fermentujących i niefermentujących ten cukier - podłoże dedykowane bakteriom Gram-ujemnym; f - my Grasso).

Inokulum za pomocą konwencjonalnej jałowej ezy bakteriologicznej przenoszono następnie liniowo w dół przez środek płytki z pożywką, a następnie rozsiewano prostopadłymi liniami w regularnych odstępach.

Posiewy inkubowano w cieplarni, w temperaturze 35°C przez 18 - 24 godz., w atmosferze tlenowej.

### **3.3.3 Określenie liczby bakterii w moczu**

Po inkubacji oceniano wzrost i przeliczano uzyskaną liczbę jednostek tworzących kolonie (CFU - ang. Colony Forming Unit) na 1 ml moczu.

Zastosowana metoda (posiew moczu w objętości 1μl) pozwala na ocenę bakteriurii na poziomie:

- $10^3$  CFU/ml
- $10^4$  CFU/ml
- $10^5$  CFU/ml.

### **3.3.4 Identyfikacja drobnoustrojów**

Po inkubacji, z podłoża Columbia Agar pobierano materiał i przygotowywano zawiesinę bakteryjną w jałowej soli fizjologicznej o gęstości zalecanej dla poszczególnych testów identyfikacyjnych.

Inokulum przygotowano z czystej hodowli.

Identyfikacji dokonano przy użyciu:

- automatycznego systemu Vitek 2 Compact (f - my bioMerieux)

Analizę przeprowadzono na standardowych testach identyfikacyjnych:

- karta GN - do identyfikacji bakterii Gram-ujemnych na poziomie gatunku, wykorzystująca metody biochemiczne, substraty mierzące zużycie źródła węgla, oporność i aktywność enzymatyczną drobnoustrojów
- karta GP - do identyfikacji gatunkowej bakterii Gram-dodatnich, oparta na metodach biochemicznych i substratach
- półautomatycznego systemu MICRO - LA - TEST (f - my Erba Lachema)

Analizy dokonano na standardowych testach identyfikacyjnych:

- ENTERO-Rapid 24 - zestaw do szybkiej identyfikacji bakterii z rzędu *Enterobacterales* wykorzystujący metody biochemiczne
- NEFERtest 24 - zestaw do identyfikacji bakterii Gram-ujemnych niefermentujących oraz do oksydazododatnich fermentujących pałeczek Gram-ujemnych, oparty na metodach biochemicznych
- STREPTOtest 24 - zestaw do identyfikacji gatunków z rodzajów *Streptococcus* i *Enterococcus* oraz innych katalazoujemnych ziarenkowców, oparty na testach biochemicznych
- EN-COCCUStest - do identyfikacji gatunkowej rodzaju *Enterococcus*, oparty na testach biochemicznych
- STAPHYtest 24 - do identyfikacji gatunków z rodzaju *Staphylococcus* i innych Gram-dodatnich, katalazododatnich ziarenkowców, oparty na testach biochemicznych.

Do wykonania testów dodatkowych użyto pasków detekcyjnych.

### **3.3.5 Oznaczenie lekowrażliwości drobnoustrojów**

Po inkubacji, z podłoża Columbia Agar (f - my Grasso) sterylną eżą lub wymazówką pobrano materiał (w celu uniknięcia doboru nietypowego wariantu szczepu preferowano pobranie kilku morfologicznie podobnych kolonii) i przygotowano zawiesinę bakteryjną w jałowej soli fizjologicznej, o gęstości właściwej dla poszczególnych bakterii i metod oznaczania lekowrażliwości.

Inokulum przygotowano z czystej hodowli.

Uzyskane w oznaczaniu lekowrażliwości drobnoustrojów parametry poddano interpretacji zgodnie obowiązującymi Rekomendacjami Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST - ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) i zaleceniami Konsultanta krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej Prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz.

### **3.3.5.1 Metoda pólilościowa z wykorzystaniem stężeń granicznych antybiotyku/chemioterapeutyku**

Do oznaczania lekowrażliwości użyto kart AST (system Vitek 2 Compact), zawierających różne leki (w formie suchej), w różnych stężeniach, w hodowlanych podłożach mikrobiologicznych. Zastosowana metoda dzięki użyciu kilku granicznych stężeń antybiotyku/chemioterapeutyku pozwala na określenie stopnia wrażliwości szczepu bakteryjnego, który definiuje szczep, jako „wrażliwy”, „średniowrażliwy” lub „oporny” .

Typ użytych kart dostosowano do rodzaju drobnoustroju określonego w pierwszej fazie oceny wzrostu.

Oznaczanie wrażliwości polega na porównaniu przez system wzorca wzrostu drobnoustroju w obecności chemioterapeutyku ze wzrostem kontrolnym.

System Vitek 2 Compact opracowując algorytm określający wynik oznaczenia lekowrażliwości oparł się na analizie dyskryminacyjnej.

### **3.3.5.2 Metoda płytkowo-dyfuzyjna**

Do oznaczenia mechanizmów oporności zastosowano metodę płytkowo-dyfuzyjną Kirby - Bauera, która polega na naniesieniu zawiesiny bakteryjnej na podłoże Mueller - Hinton Agar (f - my Grasso) i nałożeniu krążka (f - my Emapol) nasączonego antybiotykiem/chemioterapeutykiem w odpowiednim stężeniu. Promienista dyfuzja do podłoża antybiotyku/chemioterapeutyku zawartego w krążku tworzy gradient stężeń (maksymalna koncentracja leku występuje przy brzegu krążka i maleje wraz z odległością od krążka). Wielkość strefy zahamowania wzrostu ściśle korelująca ze stopniem wrażliwości bakterii na antybiotyk (im większa strefa zahamowania, tym bakteria jest wrażliwsza), pozwoliła zaklasyfikować szczep, jako „wrażliwy”, „średniowrażliwy” lub „oporny” .

W trakcie nanoszenia zawiesiny bakterijnej na płytki z podłożem stałym (Mueller - Hinton Agar), aby zapobiec nadmiernej inokulacji w przypadku bakterii

Gram-ujemnych usuwano nadmiar płynu z wymazówki odciskając ją o wnętrze probówki.

### **3.3.5.3 Metoda z użyciem E-testów**

Dla określenia minimalnego stężenia leku hamującego wzrost bakterii - MIC (ang. Minimal Inhibitory Concentration) zastosowano metodę gradientowo-dyfuzyjną z użyciem E-testów (f - my bioMerieux) - pasków nasasyconych antybiotykiem/chemioterapeutykiem z gradientem stężeń. Oznaczenie przeprowadzono na podłożu stałym - Mueller - Hinton Agar (f - my Grasso).

Uzyskana *in vitro* wartość, wyrażona w mg/l, definiująca lekowrażliwość szczepu bakteryjnego (wrażliwy, średniowrażliwy lub oporny) umożliwiła dobór optymalnej dawki leku.

Wszystkie procedury związane z posiewem moczu, inkubacją podłóż, identyfikacją czynnika etiologicznego i określeniem jego lekowrażliwości przeprowadzono w Centrum Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej i Badań Przesiewowych ICZMP.

## **3.4 Metody analizy statystycznej**

Zebrany materiał zawierający informacje o lekowrażliwości poddano analizie statystycznej. Różnice w lekowrażliwości na poszczególnych oddziałach, jak również wpływ parametrów takich jak wiek, płeć i obecność wady układu moczowego oceniono z pomocą wskaźników struktury. Istotność statystyczna różnic w proporcjach zweryfikowana została za pomocą testu chi-kwadrat. W badaniach, w których analiza dotyczyła licznosci nieprzewyższających 5 obserwacji w grupie, zastosowana została dodatkowo poprawka na ciągłość Yatesa. Za próg istotności statystycznej przyjęta została wartość  $p < 0,05$ .

## 4 WYNIKI

### 4.1 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM z podziałem na oddziały.

#### 4.1.1 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM na oddziałach pediatrycznych.

Na oddziałach pediatrycznych przeanalizowano łącznie 152 przypadki ZUM, z czego 79 dotyczyło dzieci w wieku do 1 roku życia; 32 - dzieci w wieku 1-3 rok życia, a 41 - dzieci w wieku powyżej 3 roku życia. Najczęściej izolowanym czynnikiem etiologicznym była *Escherichia coli*, która stanowiła od 56,25% do 73,17% wszystkich izolacji. Drugim najczęściej izolowanym drobnoustrojem były bakterie z rodzaju *Enterococcus spp.*, który hodowano w 4,89 - 13,92% przypadków. Rodzaj *Klebsiella spp.* stanowiący 6,25 - 6,33% izolatów hodowano głównie u pacjentów najmłodszych i u dzieci w wieku 1-3 rok życia (Tabela 1).

Tabela 1. Liczności czynników etiologicznych na oddziałach pediatrycznych względem wieku (N=152)

		Pacjenci do 1 roku życia (N=79)		Pacjenci 1-3 rok życia (N=32)		Pacjenci powyżej 3 roku życia (N=41)		p
		Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1,27	0	0	0	0	----
	<i>Candida spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Citrobacter spp.</i>	0	0	1	3,13	0	0	----
	<i>Corynebacterium spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Enterobacter spp.</i>	1	1,27	1	3,13	0	0	----
	<i>Escherichia coli</i>	57	72,15	18	56,25	30	73,17	0,208
	<i>Escherichia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Enterococcus spp.</i>	11	13,92	4	12,50	2	4,89	0,317
	<i>Klebsiella spp.</i>	5	6,33	2	6,25	1	2,44	0,638



<i>Morganella spp.</i>	0	0	1	3,13	1	2,44	----
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1	3,13	2	4,89	0,166
<i>Proteus spp.</i>	2	2,53	3	9,38	2	4,89	0,296
<i>Providencia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	1	1,27	0	0	2	4,89	0,268
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	0	0	----
<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	0	0	0	0	0	0	----
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,27	0	0	0	0	0,628
<i>Streptococcus spp.</i>	0	0	1	3,13	1	2,44	----
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	----

W badanej grupie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

#### 4.1.2 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM na oddziałach intensywnej opieki.

Na oddziałach intensywnej opieki analizie poddano 109 przypadków ZUM, z czego najwięcej, bo 76 stwierdzono u pacjentów w wieku do 1 roku życia, pozostałe 33 przypadki to pacjenci w wieku 1-3 rok życia (10 przypadków) i pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia (23 przypadki). Najczęściej izolowanymi czynnikami etiologicznymi w grupie najmłodszych pacjentów były bakterie z rodzaju *Klebsiella spp.* i *Enterococcus spp.* hodowane na poziomie 30,26% i 25%. *Escherichia coli* w tej grupie wiekowej izolowano w 17,11% przypadków ZUM. U pacjentów w wieku 1-3 rok życia w 30% przypadków izolowano bakterie z rodzaju *Enterococcus spp.*, a następnie *Klebsiella spp.* i *Staphylococcus haemolyticus* (*Staphylococcus coagulase negative*) po 20% izolatów. W tej kategorii wiekowej nie zaobserwowano izolacji *Escherichia coli*. U pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia w ZUM dominowały grzyby drożdżopodobne (*Candida albicans*) i *Pseudomonas aeruginosa* - odpowiednio 34,78% i 26,09% przypadków. *Escherichia coli* jako najczęstszy czynnik etiologiczny w ZUM,

u dzieci w wieku powyżej 3 roku życia na oddziałach intensywnej opieki sklasyfikowana została na trzecim miejscu z wynikiem 21,74%.

Mała liczność czynników etiologicznych w niektórych grupach wiekowych nie pozwala na ustalenie istotności statystycznej w rozkładach.

#### 4.1.3 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci.

W Pododdziale Nefrologii dla Dzieci poddano analizie 129 przypadków ZUM, gdzie najbardziej licznie prezentowała się grupa dzieci najstarszych (70 przypadków).

Najczęściej izolowanym czynnikiem etiologicznym była *Escherichia coli*, która stanowiła od 40% do 65,12% wszystkich izolacji. Istotnie statystycznie więcej przypadków tej bakterii obserwowano u dzieci do 1 roku życia, niż w pozostałych grupach wiekowych, szczególnie w porównaniu z grupą dzieci najstarszych ( $p=0,035$ ).

*Klebsiella spp.* stanowiąca drugi najczęściej izolowany czynnik etiologiczny w grupie dzieci najmłodszych (do 1 roku życia) i średnich (1-3 rok życia) izolowana na poziomie 18,60% i 18,75% istotnie statystycznie rzadziej występowała u dzieci najstarszych (powyżej 3 roku życia) stanowiąc zaledwie 4,29% wszystkich izolacji -  $p=0,033$  (Tabela 2).

Tabela 2. Liczności czynników etiologicznych w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci względem wieku (N=129)

		Pacjenci do 1 roku życia (N=43)		Pacjenci 1-3 rok życia (N=16)		Pacjenci powyżej 3 roku życia (N=70)		p
		Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Candida spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Citrobacter spp.</i>	1	2,33	0	0	1	1,43	----
	<i>Corynebacterium spp.</i>	0	0	0	0	1	1,43	----
	<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	0	0	3	4,29	0,274

<i>Escherichia coli</i>	28	65,12	8	50,00	28	40,00	0,035
<i>Escherichia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
<i>Enterococcus spp.</i>	2	4,65	2	12,50	7	10,00	0,510
<i>Klebsiella spp.</i>	8	18,60	3	18,75	3	4,29	0,033
<i>Morganella spp.</i>	0	0	0	0	2	2,86	----
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	6,98	2	12,50	8	11,43	0,704
<i>Proteus spp.</i>	0	0	1	6,25	4	5,71	0,271
<i>Providencia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	0	0	0	0	5	7,14	0,112
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,33	0	0	1	1,43	----
<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	0	0	0	0	1	1,43	----
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	3	4,29	0,274
<i>Streptococcus spp.</i>	0	0	0	0	3	4,29	0,274
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	----

#### 4.1.4 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii.

W Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii analizowano łącznie 125 przypadków ZUM. Najwięcej izolacji obserwowano w skrajnych grupach wiekowych - łącznie 113 (Tabela 3).

Istnieje istotna statystycznie różnica ( $p=0,028$ ) w ilości izolacji *Escherichia coli*, których jest istotnie mniej w grupie pacjentów najmłodszych (20,37%), niż w grupie pacjentów powyżej 3 roku życia (44,07%).

Istnieje istotna statystycznie różnica ( $p=0,022$ ) również w ilości izolacji *Enterococcus spp.* Tu w grupie dzieci do 1 roku życia stwierdzono istotnie więcej przypadków (22,22%) niż u dzieci powyżej 3 roku życia (5,08%).

Tabela 3. Liczności czynników etiologicznych w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii  
względem wieku (N=125)

		Pacjenci do 1 roku życia (N=54)		Pacjenci 1-3 rok życia (N=12)		Pacjenci powyżej 3 roku życia (N=59)		p
		Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1,85	1	8,33	0	0	----
	<i>Candida spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Citrobacter spp.</i>	2	3,70	1	8,33	0	0	0,162
	<i>Corynebacterium spp.</i>	0	0	0	0	1	1,69	----
	<i>Enterobacter spp.</i>	6	11,11	0	0	1	1,69	0,063
	<i>Escherichia coli</i>	11	20,37	4	33,33	26	44,07	0,028
	<i>Escherichia spp.</i>	0	0	0	0	1	1,69	----
	<i>Enterococcus spp.</i>	12	22,22	1	8,33	3	5,08	0,022
	<i>Klebsiella spp.</i>	10	18,52	1	8,33	12	20,34	0,619
	<i>Morganella spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	16,67	4	33,33	7	11,86	0,178
	<i>Proteus spp.</i>	2	3,70	0	0	2	3,39	0,799
	<i>Providencia spp.</i>	0	0	0	0	1	1,69	----
	<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	1	1,85	0	0	5	8,47	----
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Streptococcus spp.</i>	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	----

**4.1.5 Analiza udziału procentowego *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* i *Klebsiella spp.* w poszczególnych grupach wiekowych.**

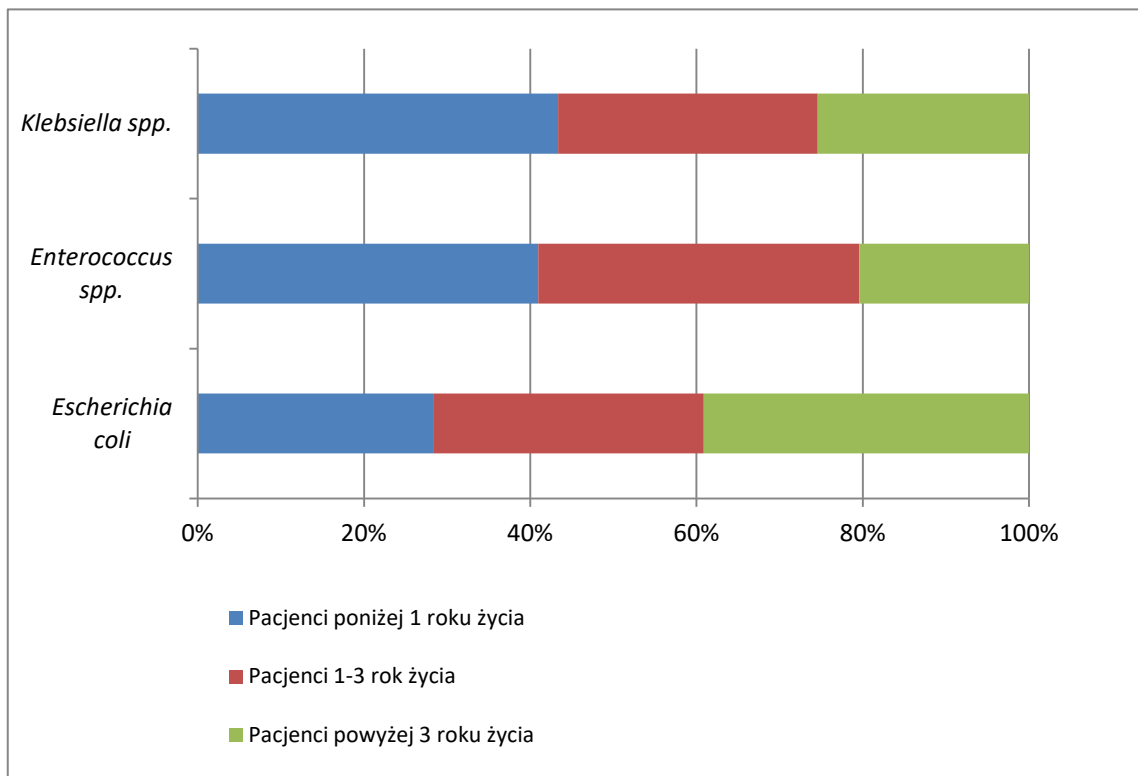
U pacjentów poniżej 1 roku życia ilość izolacji *Escherichia coli* wyniosła 54,77% porównywalnie do sumy izolacji *Enterococcus spp.* i *Klebsiella spp.* (odpowiednio 22,11% i 23,12%). U pacjentów w wieku 1-3 rok życia dominującym czynnikiem etiologicznym ZUM była również *Escherichia coli* (62,50%) przy 20,83% przypadków *Enterococcus spp.* i 16,67% dla *Klebsiella spp.* Podobną zależność zaobserwowano dla pacjentów powyżej 3 roku życia - ilość izolacji *Escherichia coli* wyniosła 75,42% do zaledwie 13,56% przypadków *Klebsiella spp.* i 11,02% przypadków *Enterococcus spp.* (Rycina 4).

Analizując udział procentowy trzech najczęściej izolowanych czynników etiologicznych ZUM w poszczególnych grupach wiekowych istotnie statystycznie różnice stwierdzono dla *Escherichia coli* ( $p=0,001$ ) i *Enterococcus spp.* ( $p=0,043$ ) (Tabela 4).

Tabela 4. Udział procentowy *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* w poszczególnych grupach wiekowych

	poniżej 1 roku życia (N=199)		1-3 rok życia (N=48)		powyżej 3 roku życia (N=118)		p
	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
<i>Escherichia coli</i>	109	54,77%	30	62,50%	89	75,42%	0,001
<i>Enterococcus spp.</i>	44	22,11%	10	20,83%	13	11,02%	0,043
<i>Klebsiella spp.</i>	46	23,12%	8	16,67%	16	13,56%	0,101

Rycina 4. Udział procentowy *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* w poszczególnych grupach wiekowych



#### 4.2 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych.

##### 4.2.1 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia

U pacjentów do 1 roku życia analizie poddano łącznie 252 przypadki, z czego 79 na oddziałach pediatrycznych, 43 w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci, 54 w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii i 76 na oddziałach intensywnej opieki.

ZUM o etiologii grzybiczej (*Candida spp.*) stwierdzono tylko na oddziałach intensywnej opieki ( $p < 0,001$ ).

*Enterobacter spp.* najczęściej izolowany był w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii (11,11%) w porównaniu z oddziałami pediatrycznymi, gdzie szczep ten hodowano u 1,27% izolacji i braku w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci ( $p = 0,022$ ).

Dla ZUM o etiologii *Escherichia coli* można stwierdzić istotną statystycznie różnicę ( $p < 0,001$ ) pomiędzy poszczególnymi oddziałami - istotnie więcej izolacji stwierdzono na oddziałach pediatrycznych (72,15%) i w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (65,12%) w porównaniu do Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Urologii (20,37%) i oddziałów intensywnej opieki (17,11%).

Istotną statystycznie różnicę ( $p = 0,024$ ) u pacjentów do 1 roku życia stwierdzono także dla ZUM o etiologii *Enterococcus spp.* - istotnie mniej przypadków stwierdzono w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (4,65%) w porównaniu do oddziałów intensywnej opieki (25%).

W grupie najmłodszych pacjentów *Klebsiella spp.* izolowana była na podobnym poziomie w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (18,60%) i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii (18,52%). Istotna statystycznie różnica dla *Klebsiella spp.* obserwowana była pomiędzy oddziałami pediatrycznymi (6,33%), których było istotnie mniej, a oddziałami intensywnej opieki (30,26%) -  $p = 0,002$ .

*Pseudomonas aeruginosa* w tej grupie wiekowej pacjentów najczęściej identyfikowany był w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii (16,67%) przy całkowitym braku izolacji na oddziałach pediatrycznych -  $p < 0,001$  (Tabela 5).

Tabela 5. Liczności czynników etiologicznych w oddziałach względem wieku - dzieci do 1 roku życia.

		oddziały pediatryczne (N=79)		Pododdział Nefrologii dla Dzieci (N=43)		Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii (N=54)		oddziały intensywnej opieki (N=76)		p
		Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1,27	0	0	1	1,85	1	1,32	----
	<i>Candida spp.</i>	0	0	0	0	0	0	7	9,21	<0,001
	<i>Citrobacter spp.</i>	0	0	1	2,33	2	3,70	1	1,32	0,390
	<i>Corynebacterium spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----

<i>Enterobacter spp.</i>	1	1,27	0	0	6	11,11	5	6,58	0,022
<i>Escherichia coli</i>	57	72,15	28	65,12	11	20,37	13	17,11	<0,001
<i>Escherichia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
<i>Enterococcus spp.</i>	11	13,92	2	4,65	12	22,22	19	25,00	0,024
<i>Klebsiella spp.</i>	5	6,33	8	18,60	10	18,52	23	30,26	0,002
<i>Morganella spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	3	6,98	9	16,67	3	3,95	<0,001
<i>Proteus spp.</i>	2	2,53	0	0	2	3,70	0	0	0,270
<i>Providencia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	1	1,27	0	0	1	1,85	4	5,26	0,235
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	2,33	0	0	0	0	----
<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,27	0	0	0	0	0	0	----
<i>Streptococcus spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
<i>Stenotrophomons maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----

#### 4.2.2 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w wieku 1-3 rok życia

U pacjentów w wieku 1-3 rok życia analizie poddano łącznie 70 przypadki, z czego 32 na oddziałach pediatrycznych, 16 w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci, 12 w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii i 10 na oddziałach intensywnej opieki.

W tej grupie wiekowej pacjentów istotnie statystycznie różnice stwierdzono w rozkładzie przypadków z *Escherichia coli* ( $p=0,014$ ). Istotnie więcej izolacji tego szczepu zaobserwowano na oddziałach pediatrycznych (56,25%) i w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (50%) w porównaniu do oddziałów intensywnej opieki, gdzie nie zaobserwowano żadnego przypadku.



Istotną statystycznie różnicę stwierdzono w rozkładzie przypadków *Pseudomonas aeruginosa* ( $p=0,017$ ) - w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii obserwowano 33,33% izolacji w porównaniu do 3,13% na oddziałach pediatrycznych i przy braku na oddziałach intensywnej opieki (Tabela 6).

Tabela 6. Liczności czynników etiologicznych w oddziałach względem wieku - dzieci 1-3 rok życia

	oddziały pediatryczne (N=32)		Pododdział Nefrologii dla Dzieci (N=16)		Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii (N=12)		oddziały intensywnej opieki (N=10)		p	
	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent		
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	0	0	0	0	1	8,33	0	0	----
	<i>Candida spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Citrobacter spp.</i>	1	3,13	0	0	1	8,33	0	0	----
	<i>Corynebacterium spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Enterobacter spp.</i>	1	3,13	0	0	0	0	1	10,00	----
	<i>Escherichia coli</i>	18	56,25	8	50,00	4	33,33	0	0	0,014
	<i>Escherichia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Enterococcus spp.</i>	4	12,50	2	12,50	1	8,33	3	30,00	0,477
	<i>Klebsiella spp.</i>	2	6,25	3	18,75	1	8,33	2	20,00	0,469
	<i>Morganella spp.</i>	1	3,13	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,13	2	12,50	4	33,33	0	0	0,017
	<i>Proteus spp.</i>	3	9,38	1	6,25	0	0	1	10,00	0,728
	<i>Providencia spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	0	0	0	0	0	0	2	20,00	----
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----	

	<i>Streptococcus spp.</i>	1	3,13	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	1	10,00	----

#### 4.2.3 Analiza czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia

U pacjentów powyżej 3 roku życia analizie poddano łącznie 193 przypadki, z czego 41 na oddziałach pediatrycznych, 70 w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci, 59 w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii i 23 na oddziałach intensywnej opieki.

ZUM o etiologii grzybiczej (*Candida spp.*) stwierdzono tylko na oddziałach intensywnej opieki (34,78%) -  $p < 0,001$ .

Istotnie statystyczną różnicę stwierdzono w rozkładzie przypadków z udziałem *Escherichia coli* ( $p < 0,001$ ) - istotnie więcej izolacji zaobserwowano na oddziałach pediatrycznych (73,17%) w porównaniu z pozostałymi oddziałami. W Pododdziale Nefrologii dla Dzieci i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii *Escherichia coli* była identyfikowana na poziomie odpowiednio 40 % i 44,07%.

Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano również w rozkładzie przypadków z udziałem *Klebsiella spp.* ( $p < 0,001$ ) - istotnie mniej izolacji stwierdzono na oddziałach pediatrycznych (2,44%) oraz na oddziałach intensywnej opieki (gdzie nie było takich przypadków wcale) w porównaniu z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Urologii (20,34%) (Tabela 7).

Tabela 7. Liczności czynników etiologicznych w oddziałach względem wieku - dzieci powyżej 3 roku życia

	oddziały pediatryczne (N=41)		Pododdział Nefrologii dla Dzieci (N=70)		Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii (N=59)		oddziały intensywnej opieki (N=23)		p	
	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent		
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----
	<i>Candida spp.</i>	0	0	0	0	0	0	8	34,78	<0,001
	<i>Citrobacter spp.</i>	0	0	1	1,43	0	0	0	0	----
	<i>Corynebacterium spp.</i>	0	0	1	1,43	1	1,69	0	0	----
	<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	3	4,29	1	1,69	0	0	0,379
	<i>Escherichia coli</i>	30	73,17	28	40,00	26	44,07	5	21,74	<0,001
	<i>Escherichia spp.</i>	0	0	0	0	1	1,69	0	0	----
	<i>Enterococcus spp.</i>	2	4,89	7	10,00	3	5,08	1	4,35	0,598
	<i>Klebsiella spp.</i>	1	2,44	3	4,29	12	20,34	0	0	<0,001
	<i>Morganella spp.</i>	1	2,44	2	2,86	0	0	0	0	0,516
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4,89	8	11,43	7	11,86	6	26,09	0,096
	<i>Proteus spp.</i>	2	4,89	4	5,71	2	3,39	1	4,35	0,941
	<i>Providencia spp.</i>	0	0	0	0	1	1,69	0	0	----
	<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	2	4,89	5	7,14	5	8,47	2	8,70	0,908
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	1,43	0	0	0	0	----
	<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	0	0	1	1,43	0	0	0	0	----
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	3	4,29	0	0	0	0	0,148
	<i>Streptococcus spp.</i>	1	2,44	3	4,29	0	0	0	0	0,327
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	----	

#### 4.3 Analiza czynników etiologicznych u pacjentów uwzględniając obecność i brak wady w obrębie układu moczowego.

Wśród 515 przypadków poddanych analizie, 197 pacjentów stanowili pacjenci z wadami w obrębie układu moczowego. Pozostałych 318 pacjentów nie wykazywało wad układu moczowego.

Dla *Escherichia coli*, która stanowi najczęstszy czynnik etiologiczny w ZUM nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic w rozkładzie przypadków porównując pacjentów z wadami i bez wad w obrębie układu moczowego. U pacjentów z wadami *Escherichia coli* stanowiła 40,10% izolatów w porównaniu do pacjentów bez wad - 46,86%.

Porównując licznosci czynników etiologicznych w tej grupie pacjentów istotnie statystycznie różnice zaobserwowano w przypadku zakażeń wywołanych przez *Candida spp.* ( $p=0,011$ ) i *Pseudomonas aeruginosa* ( $p=0,002$ ). Istotnie więcej przypadków zakażeń grzybiczych (*Candida spp.*) zaobserwowano u pacjentów niewykazujących obecność wady w obrębie układu moczowego. Dla *Pseudomonas aeruginosa* istotnie statystycznie więcej przypadków stwierdzono w grupie pacjentów z wadami (Tabela 8).

Tabela 8. Licznosci czynników etiologicznych u pacjentów w podziale względem wad

		pacjenci z wadami (N=197)		pacjenci bez wad (N=318)		p
		Licznosc	Procent	Licznosc	Procent	
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	2	1,02	2	0,63	0,627
	<i>Candida spp.</i>	1	0,51	14	4,40	0,011
	<i>Citrobacter spp.</i>	5	2,54	2	0,63	0,069
	<i>Corynebacterium spp.</i>	----	----	2	0,63	----
	<i>Enterobacter spp.</i>	10	5,08	8	2,52	0,124
	<i>Escherichia coli</i>	79	40,10	149	46,86	0,134
	<i>Escherichia spp.</i>	1	0,51	----	----	----
	<i>Enterococcus spp.</i>	27	13,71	40	12,58	0,711

<i>Klebsiella spp.</i>	27	13,71	43	13,52	0,952
<i>Morganella spp.</i>	----	----	4	1,26	----
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	13,71	18	5,66	0,002
<i>Proteus spp.</i>	6	3,05	12	3,77	0,662
<i>Providencia spp.</i>	----	----	1	0,31	----
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	6	3,05	16	5,03	0,279
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,02	----		----
<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	----	----	1	0,31	----
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	1,52	1	0,31	0,129
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0,51	4	1,26	0,399
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	----	----	1	0,31	----

#### 4.4 Analiza czynników etiologicznych u pacjentów z podziałem na płeć.

Wśród 515 przypadków poddanych analizie, 249 pacjentów stanowili pacjenci płci żeńskiej, a 266 pacjenci płci męskiej (Tabela 9).

Dla *Escherichia coli*, która stanowi najczęstszy czynnik etiologiczny w ZUM istotnie więcej przypadków stwierdzono u dziewczynek (55,02%) w porównaniu z chłopcami (34,21%) -  $p < 0,001$ .

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono dla szczepów *Klebsiella spp.* ( $p = 0,001$ ), znacznie mniej przypadków zaobserwowano u dziewczynek (8,43%) w porównaniu z grupą chłopców (18,42%).

Podobna zależność wystąpiła dla szczepów *Pseudomonas aeruginosa* ( $p = 0,035$ ) - istotnie mniej przypadków stwierdzono w grupie dziewczynek (6,02%) w porównaniu z grupą chłopców (11,28%).

Dla *Staphylococcus coagulase negative*, która stanowi najmniej liczną kategorię gdzie zaobserwowano istotne statystycznie różnice ( $p = 0,014$ ) znacznie mniej przypadków stwierdzono u dziewczynek (2,01%) niż w grupie chłopców (6,39%).

Tabela 9. Liczności czynników etiologicznych u pacjentów z podziałem na płeć

		dziewczynki (N=249)		chłopcy (N=266)		P
		Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Czynnik etiologiczny	<i>Acinetobacter spp.</i>	1	0,40	3	1,13	0,348
	<i>Candida spp.</i>	7	2,81	8	3,01	0,895
	<i>Citrobacter spp.</i>	2	0,80	5	1,88	0,292
	<i>Corynebacterium spp.</i>	2	0,80	----	----	----
	<i>Enterobacter spp.</i>	6	2,41	12	4,51	0,194
	<i>Escherichia coli</i>	137	55,02	91	34,21	<0,001
	<i>Escherichia spp.</i>	----	----	1	0,38	----
	<i>Enterococcus spp.</i>	37	14,86	30	11,28	0,227
	<i>Klebsiella spp.</i>	21	8,43	49	18,42	0,001
	<i>Morganella spp.</i>	1	0,40	3	1,13	0,348
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	6,02	30	11,28	0,035
	<i>Proteus spp.</i>	9	3,61	9	3,38	0,887
	<i>Providencia spp.</i>	1	0,40	----	----	----
	<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	5	2,01	17	6,39	0,014
	<i>Staphylococcus aureus</i>	----	----	2	0,75	----
	<i>Salmonella ser. Enteritidis</i>	1	0,40	----	----	----
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0,80	2	0,75	0,947
	<i>Streptococcus spp.</i>	2	0,80	3	1,13	0,707
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	----	----	1	0,38	----	

#### 4.5 Lekowrażliwość

Analizie lekowrażliwości poddano łącznie 410 szczepów z 515 badanych: 228 szczepów *Escherichia coli*, 67 szczepów *Enterococcus spp.*, 70 szczepów *Klebsiella spp.* i 45 szczepów *Pseudomonas aeruginosa*.

##### 4.5.1 Analiza liczności *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* uwzględnianych w ocenie lekowrażliwości.

Najwięcej izolacji *Escherichia coli* stwierdzono na oddziałach pediatrycznych (69,08%) niż w pozostałych typach oddziałów. Istotnie więcej przypadków izolacji *Escherichia coli* jest również w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (49,61%) w porównaniu z w Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Urologii (32,80%) i z oddziałami intensywnej opieki (16,51%) -  $p < 0,001$ .

Rozkład przypadków *Enterococcus spp.* w poszczególnych typach oddziałów istotnie się różni ( $p = 0,029$ ), natomiast jednocześnie nie można stwierdzić istotnej przewagi w jednym z typów oddziałów.

Ilość izolacji *Klebsiella spp.* w poszczególnych typach oddziałów istotnie się różni ( $p < 0,001$ ). Jednocześnie można stwierdzić istotnie mniej przypadków na oddziałach pediatrycznych (5,26%) w porównaniu z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Urologii (18,40%) i z oddziałami intensywnej opieki (22,94%).

Ilość identyfikacji *Pseudomonas aeruginosa* w poszczególnych typach oddziałów istotnie się różni ( $p < 0,001$ ). Jednocześnie stwierdzono istotnie mniej przypadków na oddziałach pediatrycznych (1,97%) w porównaniu z Pododdziałem Nefrologii dla Dzieci (10,08%) oraz z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Urologii (16,00%).

Wyniki zestawienia przedstawiono zbiorczo w tabeli 10.

Tabela 10. Liczności *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* uwzględnianych w ocenie lekowrażliwości w podziale względem typów oddziałów

Kategoria	oddziały pediatryczne (N=152)		Pododdział Nefrologii dla Dzieci (N=129)		Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii (N=125)		oddziały intensywnej opieki (N=109)		P
	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
<i>Escherichia coli</i>	105	69,08	64	49,61	41	32,80	18	16,51	<0,001
<i>Enterococcus spp.</i>	17	11,18	11	8,53	16	12,80	23	21,10	0,029
<i>Klebsiella spp.</i>	8	5,26	14	10,85	23	18,40	25	22,94	<0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1,97	13	10,08	20	16,00	9	8,26	<0,001

#### 4.5.2 Lekowrażliwość *Escherichia coli*

Dla szczepów *Escherichia coli* analizie poddano wartości MIC (z ang. minimum inhibitory concentration) 12 antybiotyków standardowo stosowanych w zakażeniach układu moczowego. Są to antybiotyki z grupy: penicylin (ampicylina, amoksycylina-kwas klawulanowy), cefalosporyn (cefuroksym, cefotaksym, ceftazydym, cefepim), karbapenemów (imipenem), aminoglikozydów (amikacyna, gentamycyna), fluorochinolonów (ciprofloksacyna), oraz nitrofurantoina i trimetoprim-sulfametoksazol. Analizowano również licznosc szczepów wytwarzających mechanizm oporności typu ESBL (z ang. extended-spectrum beta-lactamases).

Największą (100%) skuteczność wobec szczepów *Escherichia coli* wykazał imipenem. Na drugim miejscu sklasyfikowana została amikacyna (97,47%), która razem z gentamycyną (94,59%) i cefasporynami III i IV generacji: ceftazydym (93,78%), cefotaksym (93, 24%), cefepim (95,14%) wykazała podobną skuteczność. Nitrofurantoina ze skutecznością wobec 90,11% szczepów *Escherichia coli* znalazła się razem z cefasporynami II (cefuroksym), III i IV generacji oraz gentamycyną



i ciprofloksacyną w grupie antybiotyków, wśród których nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności działania. Wrażliwość na cefuroksym, którą stwierdzono u 87,42% szczepów *Escherichia coli* nie różni się istotnie statystycznie od wrażliwości na cefotaksym, ciprofloksacynę, trimetoprim-sulfametoksazol i zdefiniowanej już nitrofurantoiny. Ciprofloksacyna wykazująca skuteczność wobec 83,49% szczepów *Escherichia coli* wraz z nitrofurantoiną i cefuroksymem, które już zdefiniowano oraz trimetoprim-sulfametoksazol charakteryzują się podobną skutecznością. Dla trimetoprimu-sulfametoksazol wykazującego skuteczność wobec 79,37% szczepów *Escherichia coli* izolowanych w ZUM nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności działania w porównaniu z cefuroksymem i ciprofloksacyną, co już opisano, ale także z amoksycyliną-kwas klawulanowy, która to była najmniej skuteczna w przedstawionej grupie (77,50%). Antybiotykiem wykazującym najłabsze działanie wobec *Escherichia coli* w ZUM okazała się ampicylina, wobec której tylko 32,02% szczepów zachowało wrażliwość.

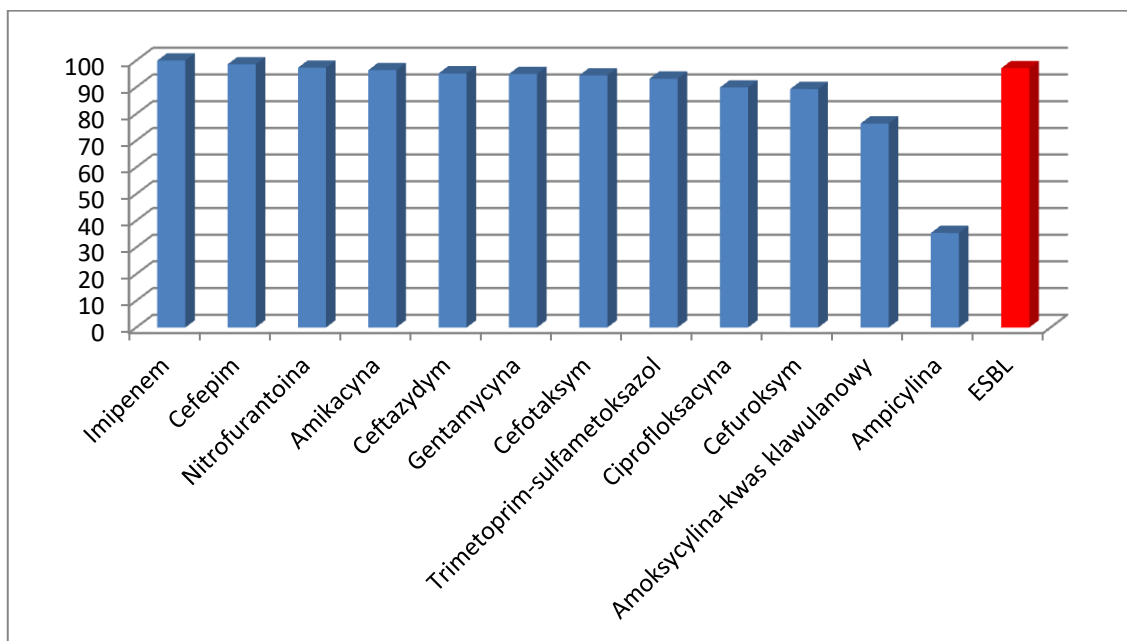
Spośród 228 analizowanych szczepów *Escherichia coli* 11 z nich było producentami mechanizmu oporności typu ESBL, co stanowi 4,82% badanej grupy.

#### **4.5.2.1 Lekowrażliwość *Escherichia coli* na poszczególnych oddziałach**

Na oddziałach pediatrycznych 105 przypadków ZUM było o etiologii *Escherichia coli*. 100% tych szczepów wykazało wrażliwość na imipenem. Wśród cefalosporyn najwyższą skuteczność (98,59%) stwierdzono dla cefepimu. Na drugim miejscu sklasyfikowany został ceftazydim - 95,19%, a następnie cefotaksym - 94,44%. Najłabiej oddziaływołującą na izobaty *Escherichia coli* cefalosporyną był cefuroksym (89,33%). Powyżej 97% szczepów wykazało wrażliwość na nitrofurantoinę, a powyżej 93% na trimetoprim-sulfametoksazol. Skuteczność aminoglikozydów, tj. amikacyny i gentamycyny stwierdzono na poziomie odpowiednio: 96,39% i 94,95%. Pozostałe standardowo stosowane w ZUM antybiotyki, tj. ciprofloksacyna, amoksycyлина-kwas klawulanowy i ampicylina były skuteczne wobec odpowiednio: 89,89%, 76,40% i 35,42% izolatów. Na oddziałach pediatrycznych 102 (co stanowi

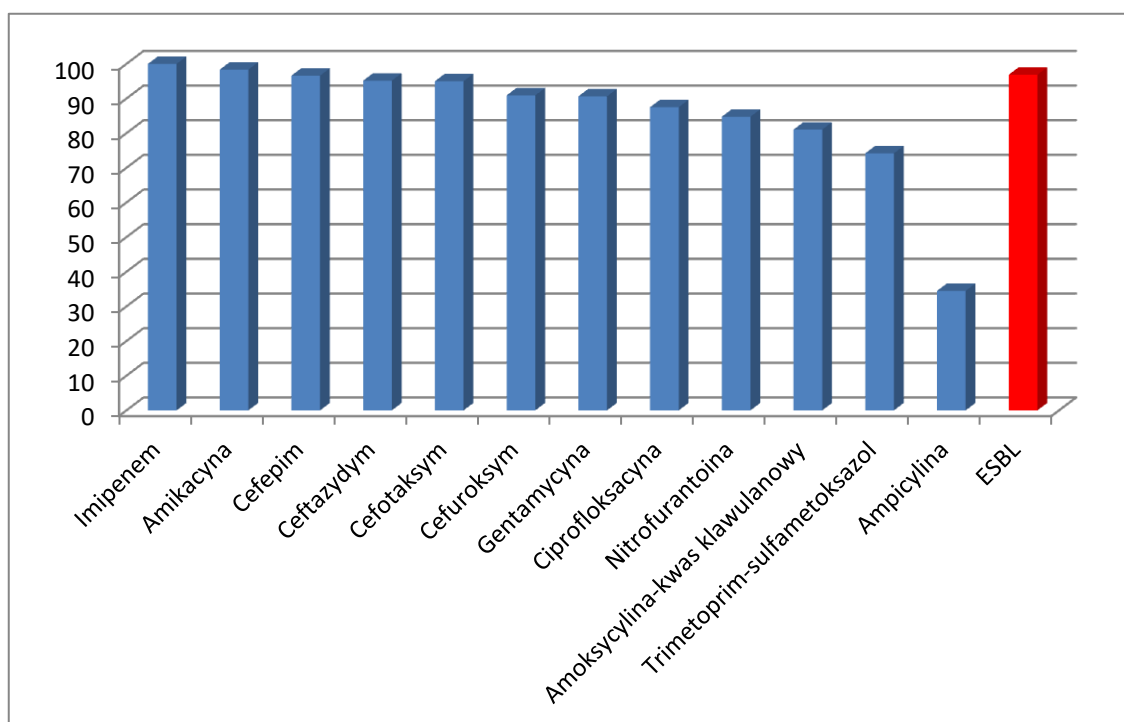
97,14% izolatów) ze 105 szczepów *Escherichia coli* poddanych analizie nie wykazało obecności mechanizmu oporności typu ESBL (Rycina 5).

Rycina 5. Lekowrażliwość *Escherichia coli* na oddziałach pediatrycznych



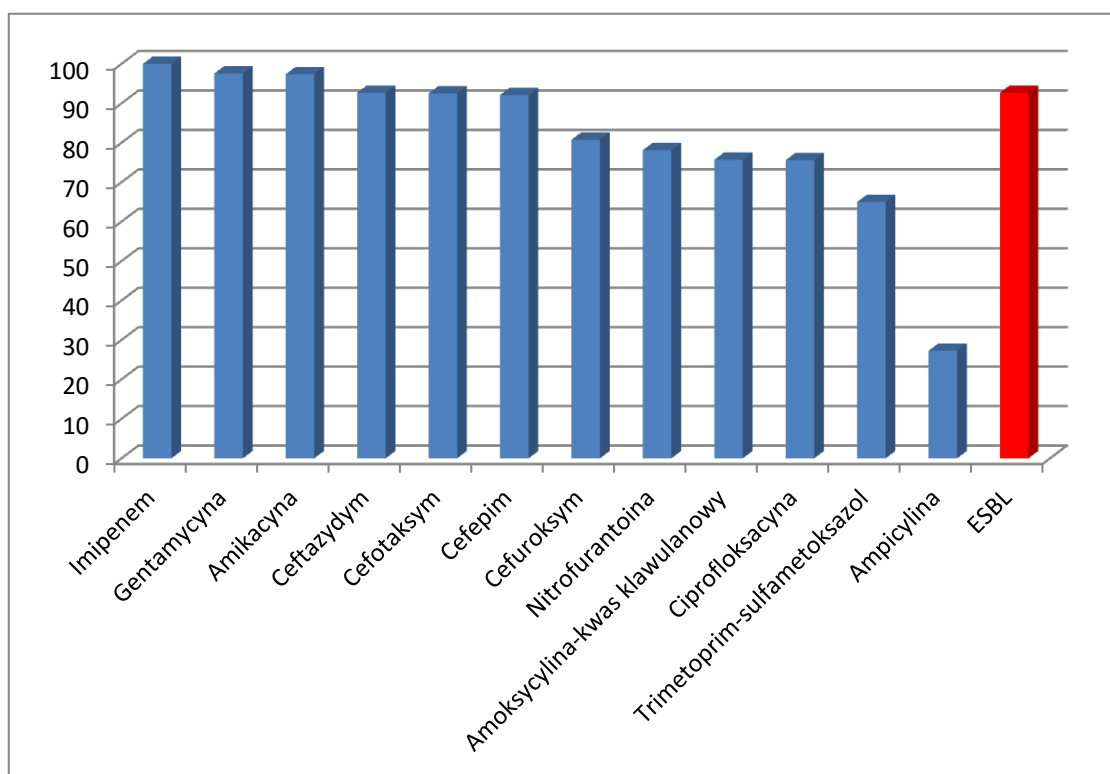
W Pododdziale Nefrologii dla Dzieci analizie poddano 64 szczepy *Escherichia coli*. 100% z nich wykazało wrażliwość na imipenem. Amikacyna była skuteczna wobec 98,33% przypadków, drugi z analizowanych aminoglikozydów - gentamycyna wobec 90,63%. Wszystkie ze stosowanych cefalosporyn były skuteczne dla powyżej 90% badanych izolatów, tj.: cefepim - 96,61%, ceftazydym - 95,16%, cefotaksym - 95% i cefuroksym - 90,91%. Poniżej 90% szczepów *Escherichia coli* było wrażliwych na: ciprofloksacynę (87,50%), nitrofurantoinę (84,75%), trimetoprim-sulfametoksazol (74,19%) i penicyliny (amoksylicyna-kwas klawulanowy - 81,03%, ampicylina - 34,48%). W pododdziale Nefrologii dla Dzieci 62 (co stanowi 96,88% izolatów) z 64 szczepów *Escherichia coli* poddanych analizie nie wykazało obecności mechanizmu oporności typu ESBL (Rycina 6).

Rycina 6. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci



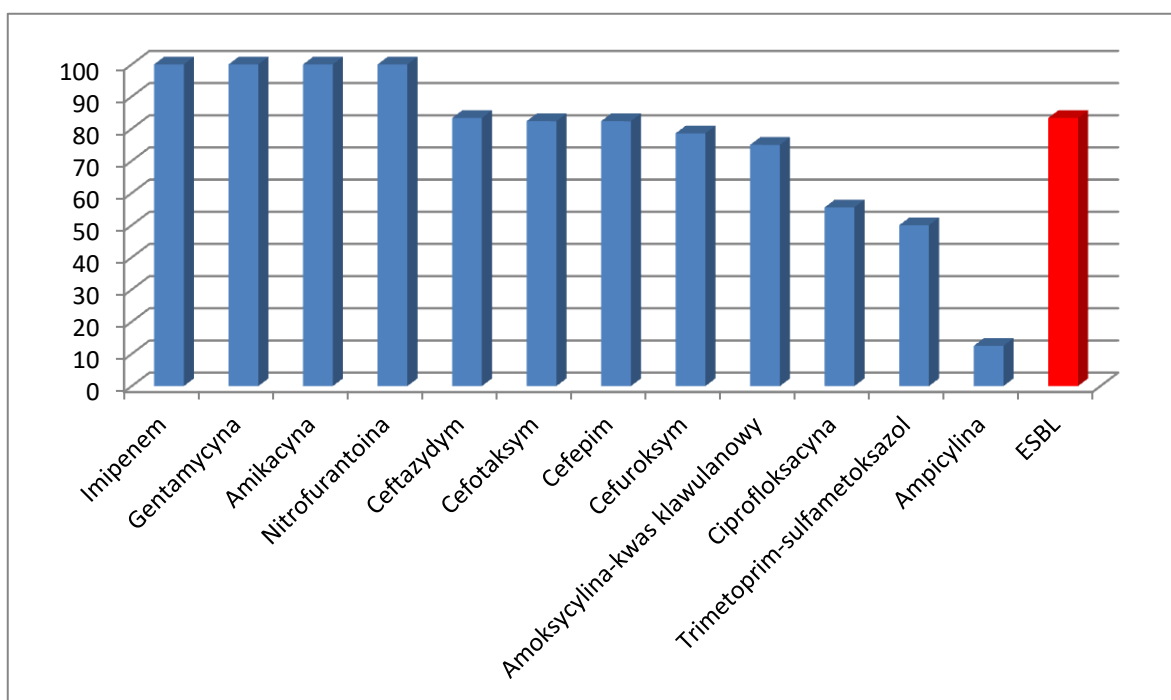
W Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii *Escherichia coli* była izolowana w 41 przypadkach ZUM. Jedynie imipenem wykazał skuteczność wobec wszystkich analizowanych izolatów. Dla aminoglikozydów, tj.: gentamycyny i amikacyny odnotowano zbliżoną skuteczność na poziomie odpowiednio: 97,56% i 97,37%. Wśród cefalosporyn najwyższą aktywność zaobserwowano dla ceftazydymu - 92,68%, następnie dla cefotaksymu i cefepimu, odpowiednio: 92,50% i 92,11%. Najmniej efektywnie wypadł cefuroksym, na który tylko 80,77% szczepów *Escherichia coli* pozostało wrażliwych. Nitrofurantoina, ciprofloksacyna i trimetoprim-sulfametoksazol były skuteczne odpowiednio w: 78,13%, 75,61% i 65% przypadków. Zdecydowanie większą aktywność wśród penicylin odnotowano dla amoksylicyny-kwas klawulanowy - 75,68%, w porównaniu z ampicyliną, na którą to zaledwie 27,27% izolatów pozostało wrażliwych. W Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii 38 (co stanowi 92,68% przypadków) z 41 analizowanych szczepów *Escherichia coli* nie manifestowało mechanizmu oporności typu ESBL (Rycina 7).

Rycina 7. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii



Na oddziałach intensywnej opieki analizie porównawczej poddano 18 szczepów *Escherichia coli*. Imipenem, aminoglikozydy i nitrofurantoina wykazały aktywność wobec wszystkich izolatów. Wśród cefalosporyn najwyższą skuteczność odnotowano dla ceftazydymu - 83,33%, następnie dla cefotaksymu i cefepimu po 82,35%. Najmniej efektywnie, podobnie jak w pozostałych lokalizacjach, wypadł cefuroksym, na który 78,57% szczepów *Escherichia coli* pozostało wrażliwych. Ciprofloksacyna i trimetoprim-sulfametoksazol aktywne były odpowiednio w: 55,56% i 50% przypadków. Wśród penicylin amoksylicyna-kwas klawulanowy wykazała skuteczność na poziomie 75% przy zaledwie 12,50% dla ampicyliny. Na oddziałach intensywnej opieki 15 (co stanowi 83,33% przypadków) z 18 analizowanych szczepów *Escherichia coli* nie wytwarzało mechanizm oporności typu ESBL (Rycina 8).

Rycina 8. Lekowrażliwość *Escherichia coli* na oddziałach intensywnej opieki



Analiza porównawcza lekowrażliwości *Escherichia coli* na poszczególnych oddziałach wykazała istotne statystycznie różnice jedynie w przypadku 4 z 12 ocenianych antybiotyków, tj. dla: cefepimu, ciprofloksacyny, nitrofurantoiny i trimetoprim-sulfametoksazolu.

Największą skuteczność cefepimu obserwowano na oddziałach pediatrycznych (98,59%) i w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (96,61%). Najmniejszą skuteczność tego antybiotyku odnotowano na oddziałach intensywnej opieki (82,35%) -  $p=0,031$ .

Ciprofloksacyna również wykazała największą skuteczność na oddziałach pediatrycznych i w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci z wynikami odpowiednio 89,89% i 87,50%, przy zaledwie 55,56% szczepów wrażliwych na oddziałach intensywnej opieki -  $p=0,002$ .

Dla nitrofurantoiny 100% wrażliwych szczepów *Escherichia coli* odnotowano na oddziałach intensywnej opieki. Podobnie wysoką skuteczność nitrofurantoiny obserwowano na oddziałach pediatrycznych (97,30%), przy zaledwie 78,13% szczepów wrażliwych w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii -  $p=0,012$ .

Na trimetoprim-sulfametoksazol, na oddziałach pediatrycznych 93,20% szczepów *Escherichia coli* wykazywało wrażliwość, przy zaledwie 50% skuteczności na oddziałach intensywnej opieki -  $p < 0,001$  (Tabela 11).

Tabela 11. Lekowrażliwość bakterii *Escherichia coli* na poszczególnych oddziałach

Antybiotyk	Oporny	oddziały pediatryczne			Pododdział Nefrologii dla Dzieci			Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii			oddziały intensywnej opieki			p dla różnic między oddziałami
	Wrażliwy	(N= 105)			(N=64)			(N=41)			(N=18)			
		N	Liczność	Procent	N	Liczność	Procent	N	Liczność	Procent	N	Liczność	Procent	
Ampicylina	O		62	65		38	66		24	73		14	88	0,282
	W	96	34	35	58	20	34	33	9	27	16	2	13	
Amoksylicyna - kwas klawulanowy	O		21	24		11	19		9	24		4	25	0,895
	W	89	68	76	58	47	81	37	28	76	16	12	75	
Cefuroksym	O		8	11		4	9,1		5	19		3	21	0,427
	W	75	67	89	44	40	91	26	21	81	14	11	79	
Cefotaksym	O		5	5,6		3	5		3	7,5		3	18	0,292
	W	90	85	94	60	57	95	40	37	93	17	14	82	
Ceftazydym	O		5	4,8		3	4,8		3	7,3		3	17	0,260
	W	104	99	95	62	59	95	41	38	93	18	15	83	
Cefepim	O		1	1,4		2	3,4		3	7,9		3	18	0,031
	W	71	70	99	59	57	97	38	35	92	17	14	82	
Imipenem	O		----	----		----	----		----	----		----	----	---
	W	98	98	100	64	64	100	41	41	100	18	18	100	
Amikacyna	O		3	3,6		1	1,7		1	2,6		----	----	0,809
	W	83	80	96	60	59	98	38	37	97	17	17	100	
Gentamycyna	O		5	5,1		6	9,4		1	2,4		----	----	0,485
	W	99	94	95	64	58	91	41	40	98	18	18	100	
Ciprofloksacyna	O		9	10		8	13		10	24		8	44	0,002
	W	89	80	90	64	56	88	41	31	76	18	10	56	
Nitrofurantoina	O		2	2,7		9	15		7	22		----	----	0,012
	W	74	72	97	59	50	85	32	25	78	17	17	100	
Trimetoprim-sulfametoksazol	O		7	6,8		16	26		14	35		9	50	<0,001
	W	103	96	93	62	46	74	40	26	65	18	9	50	
ESBL	O		3	2,9		2	3,1		3	7,3		3	17	0,062
	W	105	102	97	64	62	97	41	38	93	18	15	83	

#### 4.5.2.1.1 Lekowrażliwość *Escherichia coli* w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały

Na oddziałach pediatrycznych w każdej grupie wiekowej pacjentów imipenem wykazał 100% skuteczność w leczeniu szczepów *Escherichia coli*. Szeroko stosowana nitrofurantoina tylko u pacjentów w przedziale wiekowym: 1-3 rok życia (Tabela 13) i poniżej 1 roku życia (Tabela 14) dała podobny wynik, co karbapenem. U dzieci najstarszych (Tabela 12) wrażliwość na nitrofurantoinę odnotowano dla 92,31% szczepów, co pozwala nam stwierdzić brak istotnych statystycznie różnic w obrębie tych preparatów. Na oddziałach pediatrycznych antybiotykiem wykazującym najłabsze działanie okazała się ampicylina - poniżej 50% szczepów wrażliwych.

Tabela 12. Lekowrażliwość *Escherichia coli* na oddziałach pediatrycznych w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=30)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Imipenem	29	29	100
ESBL	30	29	96,67
Cefepim	25	24	96
Gentamycyna	29	27	93,1
Amikacyna	26	24	92,31
Nitrofurantoina	26	24	92,31
Ceftazydym	29	26	89,66
Ciprofloksacyna	29	26	89,66
Cefotaksym	28	25	89,29
Trimetoprim - sulfametoksazol	29	25	86,21
Cefuroksym	23	19	82,61
Amoksycylina - kwas klawulanowy	27	21	77,78
Ampicylina	30	11	36,67

Tabela 13. Lekowrażliwość *Escherichia coli* na oddziałach pediatrycznych w grupie pacjentów w wieku 1-3 roku życia (N=18)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Trimetoprim - sulfametoksazol	18	18	100
Imipenem	16	16	100
Amikacyna	12	12	100
Nitrofurantoina	9	9	100
Cefepim	8	8	100
Ceftazydym	18	17	94,44
ESBL	18	17	94,44
Gentamycyna	17	16	94,12
Cefotaksym	13	12	92,31
Cefuroksym	12	11	91,67
Amoksycylina - kwas klawulanowy	14	11	78,57
Ciprofloksacyna	13	10	76,92
Ampicylina	16	8	50



Tabela 14. Lekowrażliwość *Escherichia coli* na oddziałach pediatrycznych w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia (N=57)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Imipenem	53	53	100
Nitrofurantoina	39	39	100
Cefepim	38	38	100
Ceftazydym	57	56	98,25
ESBL	57	56	98,25
Cefotaksym	49	48	97,96
Amikacyna	45	44	97,78
Gentamycyna	53	51	96,23
Trimetoprim - sulfametoksazol	56	53	94,64
Ciprofloksacyna	47	44	93,62
Cefuroksym	40	37	92,5
Amoksycylina - kwas klawulanowy	48	36	75
Ampicylina	50	15	30

W Pododdziale Nefrologii dla Dzieci u wszystkich analizowanych pacjentów stosowany w ZUM imipenem wykazał 100% skuteczność wobec szczepów *Escherichia coli*. Najślabszą aktywność na nitrofurantoinę wśród pacjentów nefrologicznych zaobserwowano w grupie dzieci powyżej 3 roku życia (Tabela 15) - 70,37%. Najślabsze działanie w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci zaobserwowano przy zastosowaniu ampicyliny - poniżej 42% szczepów wrażliwych (Tabela 15, 16, 17). W grupie pacjentów w wieku 1-3 rok życia (Tabela 16) w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci wszystkie standardowo stosowane antybiotyki (poza wcześniej zdefiniowaną ampicyliną) wykazały porównywalną skuteczność.

Tabela 15. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=28)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Imipenem	28	28	100
Amikacyna	27	27	100
ESBL	28	27	96,43
Cefepim	25	24	96
Ceftazydym	26	24	92,31
Cefotaksym	25	23	92
Gentamycyna	28	24	85,71
Cefuroksym	18	15	83,33
Ciprofloksacyna	28	21	75
Amoksycylina – kwas klawulanowy	26	19	73,08
Nitrofurantoina	27	19	70,37
Trimetoprim - sulfametoksazol	26	17	65,38
Ampicylina	25	7	28

Tabela 16. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów w wieku 1-3 rok życia (N=8)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Cefotaksym	8	8	100
Ceftazydym	8	8	100
Cefepim	8	8	100
Imipenem	8	8	100
Amikacyna	8	8	100
Gentamycyna	8	8	100
Ciprofloksacyna	8	8	100
ESBL	8	8	100
Nitrofurantoina	7	7	100
Cefuroksym	5	5	100
Amoksycylina - kwas klawulanowy	8	7	87,5
Trimetoprim - sulfametoksazol	8	7	87,5
Ampicylina	7	2	28,57

Tabela 17. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 rok życia (N=28)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Imipenem	28	28	100
Cefepim	25	25	100
Ceftazydym	28	27	96,43
Ciprofloksacyna	28	27	96,43
ESBL	28	27	96,43
Cefotaksym	27	26	96,3
Amikacyna	25	24	96
Nitrofurantoina	25	24	96
Cefuroksym	21	20	95,24
Gentamycyna	28	26	92,86
Amoksycylina - kwas klawulanowy	24	21	87,5
Trimetoprim - sulfametoksazol	28	22	78,57
Ampicylina	26	11	42,31

W Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii we wszystkich grupach wiekowych pacjentów u imipenemu obserwowano 100% skuteczność w leczeniu szczepów *Escherichia coli*. (Tabela 18, 19, 20). Porównywalną aktywność wykazano dla nitrofurantoiny w grupie pacjentów najmłodszych - poniżej 1 roku życia (Tabela 20) i średnich: 1-3 rok życia (Tabela 19). Najmniej skutecznym antybiotykiem okazała się ampicylina - poniżej 35% szczepów było wrażliwych na ten preparat (Tabela 18, 19, 20).

Tabela 18. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=26)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Imipenem	26	26	100
Gentamycyna	26	25	96,15
Amikacyna	24	23	95,83
Ceftazydym	26	24	92,31
ESBL	26	24	92,31
Cefotaksym	25	23	92
Cefepim	24	22	91,67
Cefuroksym	20	17	85
Nitrofurantoina	19	15	78,95
Ciprofloksacyna	26	19	73,08
Amoksycylina - kwas klawulanowy	23	16	69,57
Trimetoprim - sulfametoksazol	26	17	65,38
Ampicylina	20	7	35

Tabela 19. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w grupie pacjentów w wieku 1-3 rok życia (N=4)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Amoksycylina - kwas klawulanowy	4	4	100
Cefotaksym	4	4	100
Ceftazydym	4	4	100
Cefepim	4	4	100
Imipenem	4	4	100
Amikacyna	4	4	100
Gentamycyna	4	4	100
ESBL	4	4	100
Nitrofurantoina	3	2	66,67
Ciprofloksacyna	4	2	50
Trimetoprim - sulfametoksazol	4	2	50
Ampicylina	3	0	0
Cefuroksym	1	0	0

Tabela 20. Lekowrażliwość *Escherichia coli* w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia (N=11)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Imipenem	11	11	100
Gentamycyna	11	11	100
Amikacyna	10	10	100
Cefotaksym	11	10	90,91
Ceftazydym	11	10	90,91
Ciprofloksacyna	11	10	90,91
ESBL	11	10	90,91
Cefepim	10	9	90
Amoksycylina - kwas klawulanowy	10	8	80
Nitrofurantoina	10	8	80
Cefuroksym	5	4	80
Trimetoprim - sulfametoksazol	10	7	70
Ampicylina	10	2	20

Na oddziałach intensywnej opieki w grupie pacjentów powyżej 3 roku życia wszystkie standardowo stosowane antybiotyki, poza ampicyliną, wykazywały porównywalną skuteczność w leczeniu ZUM o etiologii *Escherichia coli* (Tabela 21). U pacjentów najmłodszych - poniżej 1 roku życia dla imipenemu, cefalosporyn, aminoglikozydów i nitrofurantoiny podobnie nie wykazano istotnie statystycznie różnic w skuteczności działania na pałeczki *Escherichia coli*. W tej grupie wiekowej pacjentów często stosowane: amoksycylina-kwas klawulanowy, ciprofloksacyna i trimetoprim-sulfametoksazol wykazywały wrażliwość u poniżej 70% szczepów (Tabela 22).

Tabela 21. Lekowrażliwość *Escherichia coli* na oddziałach intensywnej opieki w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=5)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Ceftazydym	5	5	100
Cefepim	5	5	100
Imipenem	5	5	100
Amikacyna	5	5	100
Gentamycyna	5	5	100
Ciprofloksacyna	5	5	100
Nitrofurantoina	5	5	100
ESBL	5	5	100
Cefotaksym	4	4	100
Amoksycylina - kwas klawulanowy	3	3	100
Cefuroksym	2	2	100
Trimetoprim - sulfametoksazol	5	4	80
Ampicylina	3	1	33,33



Tabela 22. Lekowrażliwość *Escherichia coli* na oddziałach intensywnej opieki w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia (N=13)

Antybiotyk	N	Liczność	Procent
Imipenem	13	13	100
Gentamycyna	13	13	100
Amikacyna	12	12	100
Nitrofurantoina	12	12	100
Cefotaksym	13	10	76,92
Ceftazydym	13	10	76,92
ESBL	13	10	76,92
Cefuroksym	12	9	75
Cefepim	12	9	75
Amoksycylina - kwas klawulanowy	12	8	66,67
Ciprofloksacyna	13	5	38,46
Trimetoprim - sulfametoksazol	13	5	38,46
Ampicylina	13	1	7,69

#### **4.5.2.2 Lekowrażliwość *Escherichia coli* uwzględniając obecność i brak wady w obrębie układu moczowego.**

Analizując pacjentów z wadami i bez wad w obrębie układu moczowego dla 5 z 12 antybiotyków standardowo stosowanych w ZUM o etiologii *Escherichia coli* stwierdzono istotnie statystycznie różnice w ich efektywności. Zależność tę zaobserwowano dla wszystkich cefalosporyn poddanych analizie, tj.: cefuroksymu, cefotaksymu, ceftazydymu i cefepimu oraz dla nitrofurantoiny.

Wyższą skuteczność cefuroksymu odnotowano u pacjentów bez wady w obrębie układu moczowego i wynosiła ona 94,44%. U pacjentów, u których stwierdzono obecność wady zaledwie 72,55% szczepów *Escherichia coli* wykazało wrażliwość na ten antybiotyk.

Podobną obserwację poczyniono dla pozostałych cefalosporyn. 96,99% szczepów *Escherichia coli* u pacjentów bez wad pozostało wrażliwych na cefotaksym, przy 86,49% szczepów wrażliwych u pacjentów, u których stwierdzono wadę.

Na ceftazydym 97,28% szczepów *Escherichia coli* izolowanych w ZUM od pacjentów nieobciążonych wadą układu moczowego było wrażliwych na ten antybiotyk, przy 87,18% skuteczności u pacjentów z wadą.

Dla cefepimu wrażliwość szczepów *Escherichia coli* u pacjentów bez wady odnotowano na poziomie 98,28%, dla porównania u pacjentów z wadami - 89,86%.

Mniejszą (81,43%) skuteczność nitrofurantoiny w leczeniu ZUM wykazano u pacjentów posiadających wadę układu moczowego, przy 95,54% szczepów wrażliwych dla pacjentów nieobciążonych wadą.

Liczność szczepów *Escherichia coli* wytwarzających mechanizm oporności typu ESBL również jest skorelowana z obecnością lub brakiem wady w obrębie układu moczowego. Zaletwie 2,01% szczepów *Escherichia coli* izolowanych w ZUM u pacjentów nieobciążonych jest producentami ESBL. U pacjentów z wadą wartość ta wynosi 10,13% .

Wyniki zestawienia przedstawiono zbiorczo w tabeli 23.

Tabela 23. Lekowrażliwość *Escherichia coli* uwzględniająca obecność i brak wady w obrębie układu moczowego

Antybiotyk	Wada / bez wady	Oporny / Wrażliwy	(N=228)			istotność różnic wada / bez wady
			N	Liczność	Procent	
Ampicylina	Wada	Oporny	72	50	69,44	0,7402
		Wrażliwy	72	22	30,56	
	Bez wady	Oporny	131	88	67,18	
		Wrażliwy	131	43	32,82	
Amoksycylina - kwas klawulanowy	Wada	Oporny	72	16	22,22	0,9438
		Wrażliwy	72	56	77,78	
	Bez wady	Oporny	128	29	22,66	
		Wrażliwy	128	99	77,34	
Cefuroksym	Wada	Oporny	51	14	27,45	<0,001
		Wrażliwy	51	37	72,55	
	Bez wady	Oporny	108	6	5,56	
		Wrażliwy	108	102	94,44	
Cefotaksym	Wada	Oporny	74	10	13,51	0,009
		Wrażliwy	74	64	86,49	
	Bez wady	Oporny	133	4	3,01	
		Wrażliwy	133	129	96,99	
Ceftazydym	Wada	Oporny	78	10	12,82	0,007
		Wrażliwy	78	68	87,18	
	Bez wady	Oporny	147	4	2,72	
		Wrażliwy	147	143	97,28	
Cefepim	Wada	Oporny	69	7	10,14	0,026
		Wrażliwy	69	62	89,86	
	Bez wady	Oporny	116	2	1,72	
		Wrażliwy	116	114	98,28	
Imipenem	Wada	Oporny	143	0	0	-----
		Wrażliwy	143	143	100	
	Bez wady	Oporny	78	0	0	
		Wrażliwy	78	78	100	
Amikacyna	Wada	Oporny	73	2	2,74	0,7471
		Wrażliwy	73	71	97,26	
	Bez wady	Oporny	125	3	2,4	
		Wrażliwy	125	122	97,6	

Gentamycyna	Wada	Oporny	78	6	7,69	0,4248
		Wrażliwy	78	72	92,31	
	Bez wady	Oporny	144	6	4,17	
		Wrażliwy	144	138	95,83	
Ciprofloksacyna	Wada	Oporny	76	19	25	0,1280
		Wrażliwy	76	57	75	
	Bez wady	Oporny	136	16	11,76	
		Wrażliwy	136	120	88,24	
Nitrofurantoina	Wada	Oporny	70	13	18,57	0,0044
		Wrażliwy	70	57	81,43	
	Bez wady	Oporny	112	5	4,46	
		Wrażliwy	112	107	95,54	
Trimetoprim - sulfametoksazol	Wada	Oporny	77	21	27,27	0,0749
		Wrażliwy	77	56	72,73	
	Bez wady	Oporny	146	25	17,12	
		Wrażliwy	146	121	82,88	
ESBL	Wada	Oporny	79	8	10,13	0,0166
		Wrażliwy	79	71	89,87	
	Bez wady	Oporny	149	3	2,01	
		Wrażliwy	149	146	97,99	

#### 4.5.2.3 Lekowrażliwość *Escherichia coli* uwzględniając płeć pacjenta

Analizując lekowrażliwość szczepów *Escherichia coli* uwzględniając płeć pacjenta istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie dla gentamycyny. U pacjentów płci żeńskiej wrażliwość na ten aminoglikozyd uzyskano dla 97,01% izolacji *Escherichia coli*. U pacjentów płci męskiej skuteczność gentamycyny odnotowano dla 90,91% przypadków.

#### 4.5.3 Lekowrażliwość *Enterococcus spp.*

Dla szczepów *Enterococcus spp.* analizie poddano wartości MIC (z ang. minimum inhibitory concentration) 9 antybiotyków standardowo stosowanych w zakażeniach układu moczowego. Są to antybiotyki z grupy: penicylin (ampicylina), karbapenemów (imipenem), oksazolidynonów (linezolid), tetracyklin (tigecyklina), glikopeptydów (teikoplanina i wankomycyna), aminoglikozydów (gentamycyna i streptomycyna) i nitrofurantoina.

100% skuteczność wobec szczepów *Enterococcus spp.* spośród badanych antybiotyków wykazał linezolid, tigecyklina i nitrofurantoina. Dla wankomycyny i teikoplaniny klasyfikujących się na drugiej pozycji ze skutecznością na poziomie odpowiednio: 95,52% i 94,03% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Pozostałe antybiotyki wykazały skuteczność wobec szczepów *Enterococcus spp.* na poziomie poniżej 50% nie wykazując również istotnie statystycznie różnic w tej grupie (Tabela 24).

Tabela 24. Lekowrażliwość *Enterococcus spp.* w ICZMP (N=67)

Antybiotyk	Liczność	Wrażliwych	Procent
Linezolid	59	59	100
Tigecyklina	57	57	100
Nitrofurantoina	7	7	100
Wankomycyna	67	64	95,52
Teikoplanina	67	63	94,03
Streptomycyna (wysokie stężenie)	63	29	46,03
Ampicylina	67	28	41,79
Imipenem	60	24	40
Gentamycyna (wysokie stężenie)	63	25	39,68

#### 4.5.3.1 Lekowrażliwość *Enterococcus spp.* na poszczególnych oddziałach

Analiza porównawcza lekowrażliwości *Enterococcus spp.* na poszczególnych oddziałach wykazała istotnie statystyczne różnice dla ampicyliny, imipenemu i gentamycyny spośród 9 badanych antybiotyków.

Największą skuteczność ampicyliny na szczepy *Enterococcus spp.* obserwowano na oddziałach pediatrycznych (82,35%) i na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (81,82%).

Oddziały intensywnej opieki wraz z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Urologii charakteryzowały się skutecznością na poziomie odpowiednio: 13,04% i 12,50%.

Szczepy *Enterococcus spp.* największą wrażliwość na imipenem wykazały na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (90%), przy zaledwie poniżej 14% skuteczności dla oddziałów intensywnej opieki i Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Urologii.

Podobną zależność stwierdzono dla gentamycyny, dla której na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci 100% szczepów *Enterococcus spp.* pozostało wrażliwych, przy skuteczności poniżej 22% dla oddziałów intensywnej opieki i Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Urologii.

Wyniki zestawienia przedstawiono zbiorczo w tabeli 25.

Tabela 25. Lekowrażliwość *Enterococcus spp.* na poszczególnych oddziałach

Antybiotyk	oddziały pediatryczne	Pododdział Nefrologii dla Dzieci	Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii	oddziały intensywnej opieki
	Procent			
Teikoplanina	100	100	100	82,61
Wankomycyna	100	100	100	86,96
Tigecyklina	100	100	100	100
Linezolid	100	100	100	100
Nitrofurantoina	100	100	-	-
Ampicylina	82,35	81,82	12,5	13,04
Imipenem	76,92	90	13,33	13,64
Streptomycyna (wysokie stężenie)	64,29	50	20	30,43
Gentamycyna (wysokie stężenie)	57,14	100	12,5	21,74

#### **4.5.3.1.1 Lekowrażliwość *Enterococcus spp.* w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały**

Na oddziałach pediatrycznych zakażenia o etiologii *Enterococcus spp.* w grupie dzieci w wieku powyżej 3 roku życia i 1-3 rok życia były nieliczne, co uniemożliwiło określenie istotnie statystycznie różnic w skuteczności oddziaływania standardowo stosowanych antybiotyków. U pacjentów najmłodszych (poniżej 1 roku życia) 100% skuteczność w leczeniu ZUM o etiologii enterokokowej obserwowano dla glikopeptydów, linezolidu, tigecykliny i nitrofurantoiny. Dla ampicyliny wykazującej skuteczność wobec 81,52% szczepów *Enterococcus spp.* izolowanych w ZUM nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównaniu z antybiotykami zdefiniowanymi wcześniej.

W Pododdziale Nefrologii dla Dzieci dla grupy pacjentów w wieku 1-3 rok życia i najmłodszych (poniżej 1 rok życia) ze względu na małą ilość przypadków nie określono istotnie statystycznie różnic w skuteczności oddziaływania standardowo stosowanych antybiotyków. U pacjentów najstarszych (powyżej 3 roku życia) 100 % skuteczność wobec *Enterococcus spp.* obserwowano dla wszystkich standardowo stosowanych antybiotyków poza streptomycyną (66,67%).

W Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii ze względu na małą ilość izolacji enterokoków w ZUM w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia i 1-3 rok życia nie ustalono istotnie statystycznie różnic w skuteczności oddziaływania standardowo stosowanych antybiotyków. U pacjentów najmłodszych (poniżej 1 rok życia) 100% skuteczność odnotowano dla glikopeptydów, linezolidu i tigecykliny.

Na oddziałach intensywnej opieki przypadki infekcji układu moczowego o etiologii enterokokowej w grupie dzieci najstarszych (powyżej 3 rok życia) i średnich (1-3 rok życia) były nieliczne, co uniemożliwiło określenie istotnie statystycznie różnic w skuteczności oddziaływania standardowo stosowanych antybiotyków. Wśród dzieci najmłodszych (poniżej 1 roku życia) największą (100%) skuteczność zaobserwowano dla lizenolidu i tigecykliny, które są porównywalnie efektywne jak glikopeptydy ze skutecznością oddziaływania na poziomie 86%.

#### 4.5.3.2 Lekowrażliwość *Enterococcus spp.* uwzględniając płeć pacjenta

Analizując lekowrażliwość szczepów *Enterococcus spp.* uwzględniając płeć pacjenta istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie dla streptomycyny, której podanie zaleca się w wysokim stężeniu w połączeniu z antybiotykiem beta - laktamowym lub glikopeptydem. Skuteczność streptomycyny w leczeniu ZUM o etiologii enterokokowej jest niska. U pacjentów płci żeńskiej 57,14% szczepów *Enterococcus spp.* wykazało wrażliwość na ten antybiotyk. U pacjentów płci męskiej zaledwie 32,14% szczepów było wrażliwych na streptomycynę.

#### 4.5.4 Lekowrażliwość *Klebsiella spp.*

Dla szczepów *Klebsiella spp.* analizie poddano wartości MIC (z ang. minimum inhibitory concentration) 13 antybiotyków standardowo stosowanych w zakażeniach układu moczowego. Są to antybiotyki z grupy: penicylin (ampicylina, amoksycylina-kwas klawulanowy, piperacylina-tazobaktam), cefalosporyn (cefotaksym, ceftazydym), karbapenemów (imipenem, meropenem), aminoglikozydów (amikacyna, gentamycyna, netilmycyna), fluorochinolonów (ciprofloksacyna, norfloksacyna), oraz kolistynę. Analizowano również licznosc szczepów wytwarzających mechanizm oporności typu ESBL (z ang. extender-spectrum beta-lactamases).

Największą 100% skuteczność wobec szczepów *Klebsiella spp.* spośród badanych antybiotyków wykazała netilmycyna, dla której wraz z imipenemem, meropenemem i piperacyliną-tazobaktam (ze skutecznością na poziomie 95% -70%) nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic.

Dla szczepów *Klebsiella spp.* nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic w skuteczności działania dla: fluorochinolonów (około 60%), pozostałych aminoglikozydów (tj. amikacyny - 58,62% i gentamycyny - 48,57%), cefalosporyn (około 50%)i piperacyliny-tazobaktam (70,59%).

Dla kolistyny (z wrażliwością na poziomie 35,71%), amikacyny, gentamycyny, celafosporyn i amoksycyliny-kwas klawulanowy nie stwierdzono w działaniu istotnych statystycznie różnic.



Żaden z badanych szczepów *Klebsiella spp.* nie wykazał wrażliwości na ampicylinę.

Spośród 70 analizowanych szczepów *Klebsiella spp.* 36 z nich było producentami mechanizmu oporności typu ESBL, co stanowi 48,57% badanej grupy.

Wyniki zestawienia przedstawiono zbiorczo w tabeli 26.

Tabela 26. Lekowrażliwość *Klebsiella spp.* w ICZMP (N=70)

Antybiotyk	N	Wrażliwych	Procent
Netilmycyna	3	3	100
Imipenem	70	66	94,29
Meropenem	35	31	88,57
Piperacylina - Tazobaktam	17	12	70,59
Norfloksacyna	56	34	60,71
Ciprofloksacyna	68	41	60,29
Amikacyna	58	34	58,62
Ceftazydym	69	36	52,17
ESBL	70	36	51,43
Gentamycyna	70	34	48,57
Cefotaksym	68	33	48,53
Kolistyna	14	5	35,71
Amoksycylina – kwas klawulanowy	51	13	25,49
Ampicylina	44	0	0

#### 4.5.4.1 Lekowrażliwość *Klebsiella spp.* na poszczególnych oddziałach

Analiza porównawcza lekowrażliwości *Klebsiella spp.* na poszczególnych oddziałach wykazała istotnie statystyczne różnice dla cefalosporyn (cefotaksym, ceftazydym), amikacyny, gentamycyny i ciprofloksacyny spośród 13 badanych antybiotyków.

Dla cefalosporyn największą skuteczność tej grupy antybiotyków wykazano na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci (85,71%). Oddziały pediatryczne i Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii charakteryzowały się skutecznością na poziomie 42,86% - 69,57%. Najniższą skuteczność działania cefalosporyn obserwowano na oddziałach intensywnej opieki.

Amikacyna wysoką skuteczność wykazała na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii (powyżej 90%). Najniższy procent szczepów wrażliwych zaobserwowano na oddziałach intensywnej opieki (około 20%).

Podobną zależność stwierdzono dla gentamycyny (najwyższa skuteczność na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci - 85,71% i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii - 65,22%) przy 12% wrażliwości szczepów na oddziałach intensywnej opieki.

Na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci 100% szczepów *Klebsiella spp.* wykazywało wrażliwość na ciprofloksacynę. Na oddziałach pediatrycznych i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii skuteczność ciprofloksacyny wykazano na poziomie odpowiednio 66,67% i 60,87%. Najmniej skuteczny ten antybiotyk okazał się dla szczepów izolowanych na oddziałach intensywnej opieki (36%).

Szczepów *Klebsiella spp.* z mechanizmem oporności typu ESBL nie stwierdzono na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci. Z kolei na oddziałach intensywnej opieki aż 88% szczepów posiadało ten typ oporności. Na oddziałach pediatrycznych i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii poziom oporności typu ESBL klasował się na poziomie odpowiednio 50% i 65,22%. Liczność szczepów *Klebsiella spp.* manifestujących mechanizm oporności typu ESBL na poszczególnych oddziałach jest różna w sposób znamieny.

#### **4.5.4.1.1 Lekowrażliwość *Klebsiella spp.* w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały**

Na oddziałach pediatrycznych ilość ZUM o etiologii *Klebsiella spp.* była niereprezentatywna, aby przypadki te poddać analizie porównawczej.

Na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów najstarszych (powyżej 3 roku życia) i średnich (1-3 rok życia) zbyt mała ilość izolacji *Klebsiella spp.* uniemożliwiła dokonanie analizy porównawczej. U pacjentów najmłodszych (poniżej 1 roku życia) 100% skuteczność obserwowano dla karbapenemów, ciprofloksacyny i piperacyliny-tazobaktam. Aminoglikozydy oraz cefalosporyny ze skutecznością około 80% wykazały podobną efektywność co wyżej zdefiniowane antybiotyki.

Analiza porównawcza lekowrażliwości *Klebsiella spp.* w ZUM w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii u dzieci najstarszych (powyżej 3 roku życia) wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla stosowanych w leczeniu karbapenemów, cefalosporyn, piperacyliny-tazobaktam i amikacyny. Najwyższą 100% skuteczność w tej grupie odnotowano dla karbapenemów i piperacyliny-tazobaktam. Zbyt mała ilość przypadków u pacjentów w wieku 1-3 rok życia uniemożliwiła dokonania analizy porównawczej. W grupie pacjentów najmłodszych (poniżej 1 roku życia) podobną skuteczność (70 - 100%) odnotowano dla karbapenemów, amikacyny i ciprofloksacyny.

Na oddziałach intensywnej opieki brak lub mała ilość przypadków ZUM o etiologii *Klebsiella spp.* w grupie pacjentów najstarszych (powyżej 3 rok życia) i średnich (1-3 rok życia) uniemożliwił dokonanie analizy porównawczej. W grupie pacjentów najmłodszych (poniżej 1 roku życia) najwyższą i porównywalną skuteczność odnotowano dla karbapenemów (około 78%). Fluorochinolony, aminoglikozydy i cefalosporyny wykazywały skuteczność w przypadku 9 - 39% szczepów *Klebsiella spp.*

#### 4.5.4.2 Lekowrażliwość *Klebsiella spp.* uwzględniając płeć pacjenta

W ZUM o etiologii *Klebsiella spp.* dla 4 z 13 standardowo stosowanych w leczeniu antybiotyków stwierdzono istotne statystycznie różnice uwzględniając płeć pacjenta. Zależność tę odnotowano dla 2 ze stosowanych cefalosporyn, tj. ceftazydymu i cefepimu.

Wyższa (80,95%) skuteczność ceftazydymu na szczepy *Klebsiella spp.* była u pacjentów płci żeńskiej. U pacjentów płci męskiej jedynie 39,58% szczepów wykazywało wrażliwość.

U dziewczynek wrażliwość na cefepim stwierdzono w 82,35% izolacji *Klebsiella spp.*, u chłopców zaledwie 33,33% szczepów wykazywała wrażliwość na ten antybiotyk.

Podobną zależność zaobserwowano dla amikacyny i gentamycyny, gdzie dla dziewczynek wrażliwość wykazano odpowiednio dla: 88,24% i 66,67% szczepów *Klebsiella spp.*, zaś u chłopców wartości te wynosiły odpowiednio: 46,34% i 40,82%.

Liczność szczepów *Klebsiella spp.* wytwarzających mechanizm oporności typu ESBL również jest skorelowana z płcią. U pacjentów płci męskiej aż 61,22% szczepów *Klebsiella spp.* jest ESBL-dodatnimi. U pacjentów płci żeńskiej jedynie 19,05% szczepów manifestuje ten typ oporności.

#### 4.5.5 Lekowrażliwość *Pseudomonas spp.*

Dla szczepów *Pseudomonas spp.* analizie poddano wartości MIC (z ang. minimum inhibitory concentration) 14 antybiotyków standardowo stosowanych w zakażeniach układu moczowego. Są to antybiotyki z grupy: penicylin (piperacylina, piperacylina-tazobaktam, tikarcylina-kwas klawulanowy), cefalosporyn (ceftazydym, cefepim), karbapenemów (imipenem, meropenem), aminoglikozydów (amikacyna, gentamycyna, netilmycyna, tobramycyna), fluorochinolonów (ciprofloksacyna, lewofloksacyna), oraz kolistynę.

Największą (100%) skuteczność wobec szczepów *Pseudomonas spp.* wykazała kolistyna. Na drugim miejscu sklasyfikowany został cefepim (95,45%), który razem z ceftazydymem (93,33%), tobramycyną (92,86%) i piperacyliną-tazobaktam (90,91%) wykazał podobną skuteczność. Wrażliwość na imipenem i meropenem, którą stwierdzono u odpowiednio: 90,70% i 86,05% szczepów *Pseudomonas spp.* nie różni się istotnie statystycznie od wrażliwości na ciprofloksacynę (86,36%), amikacynę (84,09%) i piperacylinę (83,33%) oraz wcześniej zdefiniowanych: cefalosporyn, tobramycyny i piperacyliny-tazobaktam. Dla gentamycyny wykazującej skuteczność wobec 82,22% szczepów *Pseudomonas spp.* izolowanych w ZUM nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w skuteczności działania w zestawieniu z netilmycyną (77,78%), lewofloksacyną (77,78%) oraz wcześniej już zdefiniowanych: ceftazydymu, tobramycyny, amikacyny, piperacyliny, piperacyliny-tazobaktam, karbapenemów, ciprofloksacyny. Antybiotykiem wykazującym najłabsze działanie wobec pałeczek *Pseudomonas spp.* okazała się tikarcylina-kwas klawulanowy, wobec której tylko 42,11% szczepów zachowało wrażliwość (Tabela 27).

Tabela 27. Lekowrażliwość *Pseudomonas spp.* w ICZMP (N=45)

Antybiotyk	N	Wrażliwych	Procent
Kolistyna	38	38	100
Cefepim	44	42	95,45
Ceftazydym	45	42	93,33
Tobramycyna	42	39	92,86
Piperacylina - Tazobaktam	22	20	90,91
Imipenem	45	39	90,7
Ciprofloksacyna	44	38	86,36
Meropenem	43	37	86,05
Amikacyna	44	37	84,09

Piperacylina	42	35	83,33
Gentamycyna	45	37	82,22
Netilmycyna	27	21	77,78
Lewofloksacyna	27	21	77,78
Tikarcylina - kwas klawulanowy	38	16	42,11

#### **4.5.5.1 Lekowrażliwość *Pseudomonas spp.* na poszczególnych oddziałach**

Analiza lekowrażliwości szczepów *Pseudomonas spp.* na stosowane standardowo w ZUM antybiotyki nie wykazała istotnie statystycznie różnic na poszczególnych oddziałach.

##### **4.5.5.1.1 Lekowrażliwość *Pseudomonas spp.* w poszczególnych grupach wiekowych z podziałem na oddziały**

Na oddziałach pediatrycznych nie dokonano analizy porównawczej skuteczności standardowo stosowanych antybiotyków ze względu na zbyt małą ilość przypadków.

Na Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów najstarszych (powyżej 3 roku życia) wszystkie stosowane standardowo w ZUM o etiologii *Pseudomonas spp.* antybiotyki wykazały porównywalną skuteczność. Najwyższą 100% efektywność odnotowano dla imipenemu, fluorochinolonów, piperacyliny, piperacyliny-tazobaktam, amikacyny, tobramycyny, cefalosporyn i kolistyny. Mała ilość przypadków w grupie dzieci średnich (1-3 rok życia) i najmłodszych (poniżej 1 rok życia) uniemożliwiła dokonanie analizy porównawczej.

W Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w grupie dzieci powyżej 3 roku życia wszystkie standardowo stosowane w ZUM antybiotyki w zakażeniach o etiologii *Pseudomonas spp.* wykazały porównywalną skuteczność - najwyższą (100%) odnotowaną dla tobramycyny, netilmycyny, kolistyny i piperacyliny-tazobaktam. W tej grupie wiekowej jedynie 71,43% szczepów *Pseudomonas spp.* wykazało

wrażliwość na karbapenemy. Mała ilość przypadków ZUM o etiologii *Pseudomonas spp.* w grupie pacjentów średnich (1-3 rok życia) uniemożliwiła dokonanie analizy porównawczej. Wśród pacjentów najmłodszych porównywalną skuteczność na szczepy *Pseudomonas spp.* obserwowano dla karbapenemów (100%), cefalosporyn (100%), ciprofloksacyny (88,89%), aminoglikozydów (66,67 - 100%) i kolistyny (100%).

Na oddziałach intensywnej opieki *Pseudomonas spp.* izolowano jedynie w skrajnych grupach wiekowych pacjentów (tj. powyżej 3 roku życia i poniżej 1 roku życia), ale mała ilość przypadków uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej.

#### **4.5.5.2 Lekowrażliwość *Pseudomonas spp.* uwzględniając płeć pacjenta**

W zakażeniach ZUM o etiologii *Pseudomonas spp.* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności działania żadnego ze stosowanych standardowo antybiotyków uwzględniając płeć pacjenta.

## 5 DYSKUSJA

Zakażenia układu moczowego należą do najczęstszych zakażeń u chorych hospitalizowanych - stanowią, bowiem 40 - 50% wszystkich zakażeń szpitalnych (109,110,111) i ponad 90% występujących u chorych leczonych na oddziałach urologii (112). Szacuje się, że infekcje dróg moczowych dotykają co roku 150 milionów ludzi na świecie (113). Do zakażeń najczęściej dochodzi drogą wstępującą, a przyczyną jest endogenna mikroflora (własna lub nabyta wskutek kolonizacji w trakcie hospitalizacji), czy też egzogenna mikroflora źródłem, której jest środowisko szpitalne lub inni chorzy (111). Zmienność (rodzaj i liczebność) izolacji poszczególnych czynników etiologicznych i narastająca lekooporność bakterii zależy od specyfiki oddziału i sytuacji epidemiologicznej szpitala, czy regionu, w którym szpital się znajduje. Duży wpływ na ten obraz ma prowadzenie odpowiedzialnej polityki kształtującej antybiotykoterapię, której głównym celem powinno być racjonalne stosowanie antybiotyków, zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu oraz monitorowanie rozpowszechniania się oporności na antybiotyki i nadzorowanie ich zużycia (114). Określenie wpływu czynników klinicznych, tj.: wiek, płeć czy obecność wady układu moczowego (anatomicznej, neurologicznej i/lub czynnościowej) na skład flory bakteryjnej dróg moczowych i jej lekowrażliwość jest również ważnym aspektem w prowadzeniu racjonalnej terapii. Lokalna analiza profili drobnoustrojów i ich lekowrażliwości ma ogromne znaczenie szczególnie dla empirycznej terapii przeciwdrobnoustrojowej.

W pracy będącej przedmiotem rozprawy podstawą analizy były wyniki 5478 próbek moczu pobranych od pacjentów z podejrzeniem zakażenia układu moczowego hospitalizowanych na oddziałach: pediatrycznych i intensywnej opieki oraz w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w okresie od 01.04.2012r. do 01.04.2014r. W tym czasie w w/w oddziałach hospitalizowanych było łącznie 22700 pacjentów. Po zastosowaniu kryteriów kwalifikacyjnych ostatecznej analizie poddano wyniki 515 próbek moczu.



## 5.1 Profil czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów pediatrycznych.

W badaniu będącym przedmiotem rozprawy pacjentów analizowano w trzech grupach wiekowych, tj. do 1 roku życia, 1-3 rok życia i powyżej 3 roku życia. Na oddziałach pediatrycznych i w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci najczęściej izolowanym czynnikiem etiologicznym w ZUM była *Escherichia coli*. W Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii jedynie w grupie pacjentów w wieku 1-3 rok życia i powyżej 3 roku życia zaobserwowano dominację tej pałeczki, zaś u pacjentów najmłodszych najczęściej izolowanym drobnoustrojem okazał się *Enterococcus spp.* Największą zmienność wykazano na oddziałach intensywnej opieki, gdzie u pacjentów do 1 roku życia dominowały bakterie z rodzaju *Klebsiella spp.*, u pacjentów w wieku 1-3 rok życia *Enterococcus spp.*, zaś u dzieci powyżej 3 roku życia *Pseudomonas aeruginosa* ustępujący jednak pod względem liczności grzybom drożdżopodobnym (*Candida albicans*).

Potwierdzenie obserwacji poczynionych w powyższej rozprawie można odnaleźć w wielu opracowaniach.

W pracy Justyńska i wsp. analizą objęto wyniki badań próbek moczu dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym z Pododdziałem Neurologii i Endokrynologii Dziecięcej Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego w Gorzowie Wlkp. w okresie od stycznia 2006 roku do grudnia 2008 roku. Ogółem z badanych próbek pozyskano 311 szczepów bakteryjnych obecność, których stwierdzono w mianie przekraczającym umownie przyjętą granicę znamiennej bakteriurii, tj.  $>10^4$  CFU/ml przyjmując, jako kryterium kwalifikujące jeden pacjent - jeden szczep. Dominującym drobnoustrojem na oddziałach zachowawczych była pałeczka *Escherichia coli*, która stanowiła 50,8% wszystkich izolacji, znacznie rzadziej izolowano *Enterococcus faecalis* - 13,5%, *Klebsiella spp.* - 7% i *Proteus mirabilis* - 5,8%. Częstość występowania innych bakterii nie przekraczała 4%, a takie drobnoustroje jak: *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* i *Citrobacter freundii* izolowano sporadycznie (115). W oddziałach intensywnej opieki częściej niż w innych

izolowano *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, i koagulazoujemne gronkowce. Wykazano również wzrost udziału grzybów z rodzaju *Candida*, zwłaszcza *Candida albicans*, jako patogenów zakażeń dróg moczowych (116,117,118). W badaniu będącym przedmiotem rozprawy obserwowano podobną zależność.

W pracy Vazourasa i wsp. analizie poddano wyniki 230 próbek moczu uzyskanych od pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych w Achillopouleion General Hospital w Volos - Grecja od sierpnia 2010 roku do września 2015 roku. Do badania włączono dzieci, u których stwierdzono bakteriurię na poziomie  $10^4$  CFU/ml dla próbek pobranych ze świeżo założonego cewnika i nakłucia nadłonowego oraz na poziomie  $10^5$  CFU/ml dla próbek pobranych ze środkowego strumienia. W opracowaniu tym pacjenci oceniani byli w 4 kategoriach wiekowych: do 29 dnia życia, od 29 dnia życia do 2 roku życia, od 2 roku życia - do 5 roku życia i powyżej 5 roku życia, jednak analizę czynników etiologicznych przeprowadzono dla całej puli badanej nie uwzględniając również podziału na pacjentów z oddziałów zachowawczych, zabiegowych, urologii czy intensywnej opieki. Najczęściej izolowanym patogenem była *Escherichia coli*, która stanowiła 79,2% wszystkich izolacji, a następnie *Klebsiella spp.* - 7,2%, *Proteus spp.* - 5,1% i *Pseudomonas aeruginosa* - 4,7%. *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* i ziarenkowce Gram-dodatnie były izolowane sporadycznie, tj. na poziomie odpowiednio: 1,7%, 0,4% i 1,7% (119). W pracy będącej przedmiotem rozprawy podobne obserwacje poczyniono dla *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* i pozostałych *Enterobacterales*. Duża rozbieżność pojawia się dla przypadków *Enterococcus spp.*, które w poniższym opracowaniu zamiennie z *Klebsiella spp.* stanowią drugi, co do częstości czynnik etiologiczny ZUM niezależnie od wieku i typu oddziału. *Enterococcus spp.* izolowany jest w 9,5 - 11,8% ZUM i aż w 19,8% ZUM na oddziałach intensywnej opieki. Najwięcej przypadków *Enterococcus spp.* stwierdzono w grupie pacjentów najmłodszych (do 1 roku życia) i u dzieci w wieku 1-3 rok życia na oddziałach intensywnej opieki, tj. odpowiednio 25% i 30%. Podobnie wysoki wynik otrzymano dla najmłodszych dzieci w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii gdzie odnotowano 22,22% przypadków *Enterococcus spp.*

Z kolei w pracy Giedrys-Kalemba i wsp. analizie poddano wyniki obejmujące czynniki etiologiczne zakażeń dróg moczowych w oddziale urologicznym w latach 1994 - 2003. W analizowanym okresie wykonano łącznie 6802 badania mikrobiologiczne moczu. Odsetek dodatnich posiewów moczu (ustalony na podstawie określenia znamiennej bakterii) w stosunku do ogólnej liczby badań moczu w całym analizowanym okresie był podobny i wahał się w granicach 20 - 30% (120). Dla porównania w badaniu będącym przedmiotem rozprawy odsetek dodatnich posiewów moczu wynosił 9,4%. Giedrys-Kalemba w przeważającym odsetku izolowała pałeczki Gram-ujemne (od 75% do 93%) w tym z rzędu *Enterobacterales* 56 - 84%, a pałeczki niefermentujące 9 - 20%. Ziarenkowce Gram-dodatnie występowały w granicach 4 - 20%. Okresowo izolowano grzyby z rodzaju *Candida* (0,4-9%), co potwierdza obserwacje poczynione w rozprawie (120). Dodatkowym aspektem poruszonym w pracy Giedrys-Kalemba jest obserwowana na przestrzeni lat zmienność licznosci patogenów w ZUM. Izolowana najczęściej *Escherichia coli* w latach 1994 - 1999 stanowiła 37 - 42% przypadków, aczkolwiek od 2000 roku odsetek tego drobnoustroju wyraźnie się zmniejszył i w 2003 roku wynosił 28% na rzecz innych drobnoustrojów, tj.: *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.* i grzybów z rodzaju *Candida* (120). Jest to ciekawe spostrzeżenie, warte rozważenia o kontynuacji dalszych obserwacji poczynionych w poniższej rozprawie.

Leung i wsp. w swoim opracowaniu poczynił obserwacje, podobnie jak w pracy będącej przedmiotem rozprawy, że najczęściej za ZUM u dzieci odpowiada *Escherichia coli*. Wg. Leung odsetek izolacji tej pałeczki wynosi 80 - 90%. W pracy tej wykazano, że *Staphylococcus saprophyticus* występuje bardzo często, a mianowicie w 15% ZUM, u aktywnych seksualnie nastolatków (121). W badaniu będącym przedmiotem rozprawy podobnie najwięcej przypadków koagulazoujemnych gronkowców obserwowano w grupie dzieci najstarszych, tj. powyżej 3 roku życia. I tak odsetek na oddziałach pediatrycznych wynosił 4,89%, na oddziałach intensywnej opieki - 8,7%, w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci - 7,14% i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii - 8,47%. Jedynie w grupie pacjentów w wieku od 1 do 3 roku życia

na oddziałach intensywnej opieki odsetek ten wyniósł 20%, ale z racji na małą licznosc grupy nie pozwala to ustalenie istotności.

W pracy Baka-Ostrowska wykazano, że *Escherichia coli* odpowiedzialna jest za 90% ZUM. Poddane analizie wyniki pozwolily określić, że drobnoustroje Gram-dodatnie (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) rzadko są przyczyną zakażeń układu moczowego. Jedynie *Enterococcus faecalis* stanowiący fizjologiczną florę przewodu pokarmowego może w sprzyjających warunkach być przyczyną ZUM szczególnie u pacjentów leżących i przewlekle cewnikowanych (122). Wyniki tej pracy pokrywają się z wynikami niniejszego opracowania, gdzie również najwyższy odsetek przypadków *Enterococcus spp.* odnotowano w grupie dzieci w wieku do 1 roku życia: na oddziałach intensywnej opieki - 25% (przy N=76) i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii - 22,22% (przy N=54) gdzie przebywają pacjenci o wyżej zdefiniowanym profilu.

W pracy Rokosz i wsp. analizie poddano 3171 próbek moczu pobranych od pacjentów z podejrzeniem zakażenia układu moczowego hospitalizowanych w latach 2002 - 2003 w Klinice Hematologii i w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrologii SP CSK AM w Warszawie. Po zastosowaniu kryteriów kwalifikacyjnych (ustalonych dla określenia znamiennej bakteriurii) dalszemu opracowaniu poddano 496 przypadków. Wśród uropatogenów wyhodowanych od pacjentów dwóch klinik SP CSK AM w Warszawie dominowała *Escherichia coli* stanowiąca 48% ogółu szczepów. W dalszej kolejności izolowano *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* i *Pseudomonas aeruginosa*. W grupie Gram-dodatnich ziarenkowców z próbek moczu wyhodowano głównie gronkowce i enterokoki. Wśród bakterii z rodzaju *Enterococcus* dominował gatunek *Enterococcus faecalis* (118). Poza zauważalnym podobieństwem dla przypadków *Escherichia coli* i ziarenkowców Gram-dodatnich pozostałe ustalenia odbiegają od wyników uzyskanych w niniejszym opracowaniu. *Enterobacter cloacae* i *Proteus mirabilis* stanowią bowiem zaledwie odpowiednio: 1,43 - 5,52% i 2,36 - 5,6% przyczynę ZUM.

Z kolei w pracy Huang i wsp. analizie poddano dodatkowo wyniki posiewów moczu od pacjentów hospitalizowanych w okresie od stycznia 2009 roku do grudnia 2020 roku w Pierwszym Szpitalu Uniwersyteckim w Pekinie (Chiny) będącym III - rządowym ośrodkiem referencyjnym, gdzie oddziały nefrologii i urologii są jedną z najważniejszych dyscyplin. Celem badania było porównanie profili etiologicznych w ZUM posortowanych według różnych kategorii wiekowych. Pierwszą grupę stanowiły noworodki (do 28 dnia życia), następnie pacjenci pediatryczni (od 28 dnia życia do 14 roku życia), pacjenci dorośli (od 14 roku życia do 65 roku życia) i pacjenci geriatryczni (powyżej 65 roku życia). Rocznie zlecano około 14 000 posiewów moczu. Finalnie analizie poddano 13 308 dodatnich posiewów moczu, co stanowiło około 10% wszystkich pobranych próbek (porównywalne z wynikami uzyskanymi w niniejszym opracowaniu). Kryterium kwalifikacyjnym był pierwszy izolat od jednego pacjenta oraz obecność 1 lub 2 rodzajów bakterii wyhodowanych w ilości  $10^4$  -  $10^5$  CFU/ml. Kryterium wykluczającym były powtarzające się izolaty od tego samego pacjenta lub 3 rodzaje bakterii wyhodowanych w pojedynczej próbce. W grupie pacjentów najmłodszych (noworodki) dominował *Enterococcus faecium* stanowiący 45% przypadków, na drugim miejscu sklasyfikowana została *Escherichia coli* z wynikiem 20% (N = 234). *Escherichia coli* dominowała zaś u pacjentów pediatrycznych będąc czynnikiem etiologicznym w 34% ZUM (N = 1075). Ze względu na małą licznosc w grupie noworodków i pacjentów pediatrycznych nie uwzględniono tej puli pacjentów w analizie z podziałem na oddział ambulatoryjny, szpitalny, intensywnej opieki i ratunkowy. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* i *Pseudomonas aeruginosa* były pięcioma głównymi gatunkami izolowanymi w ZUM we wszystkich kategoriach wiekowych. Dominacja *Pseudomonas aeruginosa* była ściśle skorelowana z wiekiem, najwięcej przypadków odnotowano u pacjentów dorosłych i geriatrycznych. Opracowanie Huang pokazało, że wraz z wiekiem odsetek *Escherichia coli* wzrastał, podczas gdy odsetek *Enterococcus faecium* wraz z wiekiem zmniejszał się (123). W pracy będącej przedmiotem rozprawy w grupie pacjentów najmłodszych, tj. do 1 roku życia *Escherichia coli* była dominującym uropatogenem na oddziałach pediatrycznych i w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci. *Enterococcus spp.* w tej grupie wiekowej stanowił

główny czynnik etiologiczny w ZUM jedynie w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii, ale odsetek przypadków był nieporównywalnie niższy niż w pracy Huang i wynosił zaledwie 22,22%. W niniejszym opracowaniu 25% izolacji drobnoustrojów z rodzaju *Enterococcus* zaobserwowano na oddziałach intensywnej opieki, co pozostaje w mniejszości do *Klebsiella spp.*, która była w 30,26% przypadków czynnikiem etiologicznym ZUM w tej grupie pacjentów. Wzrost odsetek izolacji *Escherichia coli* wraz z wiekiem zaobserwowano jedynie w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii (odpowiednio: 20,37%, 33,33% i 44,07%). W pozostałych oddziałach nie stwierdzono takiej zależności. Spadek odsetek izolacji *Enterococcus spp.* wraz z wiekiem zaobserwowano na oddziałach pediatrycznych i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii, co również pozostaje w sprzeczności z obserwacjami poczynionymi przez Huang. Różnica w kategoryzacji grup wiekowych przyjęta przez Huang oraz w niniejszym opracowaniu nie wpłynęła na ocenę.

Próbę określenia profilu najczęściej hodowanych drobnoustrojów w zakażeniach układu moczowego u pacjentów pediatrycznych podjął także Samanci i wsp. z Oddziału Neonatologii i Oddziału Chorób Zakaźnych Szpitala Chorób Dziecięcych w Diyarbakir - Turcja. Analizie poddano 1326 posiewów moczu, w których stwierdzono wzrost bakterii w stopniu znamionym. Próbkę moczu pochodziły od pacjentów w wieku: od 1 dnia życia do 16 roku życia hospitalizowanych w okresie od stycznia 2013 roku do grudnia 2017 roku. Pacjenci nie byli kategoryzowani pod kątem wieku. Najczęściej izolowanym uropatogেনem okazała się *Escherichia coli* (85,8%), a następnie *Klebsiella spp.* (71,53%), *Enterobacter spp.* (44,33%) i *Proteus spp.* (28,21%). W pracy Samanci wykazano, że czynnikiem sprawczym w zakażeniach układu moczowego w tamtejszym ośrodku są na ogół bakterie Gram-ujemne. Obserwacja rozkładu drobnoustrojów prowadzona w ciągu 5 lat nie wykazała tendencji do wzrostu ani spadku odsetka izolacji żadnego z uropatogেনów (124). W pracy będącej przedmiotem rozprawy wykazano udział w zakażeniach układu moczowego ziarenkowców Gram-dodatnich, głównie z rodzaju *Enterococcus spp.*, które w grupie pacjentów najmłodszych, tj. w wieku do 1 roku życia, na oddziałach intensywnej opieki były czynnikiem etiologicznym w 25% przypadków, a w Klinice Chirurgii Dziecięcej

i Urologii w 22,22% przypadków ZUM. Odsetek izolacji *Enterococcus spp.* w grupie pacjentów w wieku 1-3 rok życia na oddziałach intensywnej opieki wyniósł 30%, ale z racji małej liczności grupy obserwacja ta nie została wykorzystana w analizie porównawczej.

Analizę czynników etiologicznych odpowiedzialnych za zakażenia układu moczowego u dzieci przeprowadził także Miron i wsp. Próbkę moczu pochodziły od pacjentów pediatrycznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Matki i Dziecka mającego status III - rządowego ośrodka referencyjnego w pediatrii (Bukareszt, Rumunia) ze zdiagnozowanym ZUM, hospitalizowanych w okresie od stycznia 2017 roku do grudnia 2019 roku. Do badania zakwalifikowano wszystkie dzieci w wieku od 1 dnia życia do 18 roku życia z dodatnim posiewem moczu. Finalnie analizie poddano wyniki 264 pacjentów, wśród których dominowały niemowlęta. Bakterie izolowane z posiewów moczu to w 98,5% przypadków pałeczki Gram-ujemne. Tylko u 4 pacjentów wyizolowano ziarenkowce Gram-dodatnie: 2 szczepy *Enterococcus faecalis* wyizolowane od dwojga niemowląt, 1 szczep *Streptococcus agalactiae* i 1 szczep *Staphylococcus saprophyticus* wyizolowane od nastolatek. *Escherichia coli* była najczęściej izolowaną bakterią - 80,3% przypadków z podobnymi odsetkami u niemowląt i u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia. *Proteus mirabilis* i *Klebsiella spp.* izolowano odpowiednio: w 9,8% i 6,4% przypadków, przy czym *Klebsiella spp.* głównie od niemowląt. *Pseudomonas aeruginosa* izolowano tylko w 3 przypadkach (od pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia), a *Serratia spp.* i *Citrobacter spp.* bardzo sporadycznie (po 1 przypadku) (125). W pracy będącej przedmiotem rozprawy, podobnie jak w analizie Miron, grupa pacjentów najmłodszych (poniżej 1 roku życia) reprezentowana była najliczniej i stanowiła 48,93% przypadków. Dominacja *Escherichia coli*, jako głównego uropatogenu w ZUM u dzieci we wszystkich kategoriach wiekowych stanowi również wspólną obserwację. Wyjątek, wg niniejszego opracowania stanowią oddziały intensywnej opieki, gdzie u pacjentów w skrajnych grupach wiekowych, tj. do 1 roku życia i powyżej 3 roku życia *Escherichia coli* izolowana jest, jako trzeci najczęstszy czynnik etiologiczny w ZUM, a u dzieci w wieku 1-3 rok życia nie izolowano jej w ogóle. Najwyższy odsetek przypadków *Klebsiella spp.* podobnie jak

w pracy Miron obserwowano głównie w puli pacjentów najmłodszych (do 1 roku życia) ze znaczną przewagą na oddziałach intensywnej opieki gdzie pałeczka ta stanowiła dominujący patogen (30,26%). W niniejszej pracy *Pseudomonas aeruginosa* izolowano głównie od pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (51,11% przypadków), co również pokrywa się z wynikami Miron (125).

Szeroko przekrojowym ujęciem tematu etiologii w zakażeniach układu moczowego wykazał się Bouza i wsp., który w imieniu Europejskiej Grupy Badawczej ds. Zakażeń Szpitalnych (ESGNI) dla Europejskiego Towarzystwa Klinicznej Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych (ESCMID) dokonał analizy wyników posiewu moczu zebranych w ciągu 1 dnia (29 lutego 2000 roku) łącznie z 228 szpitali z 29 krajów europejskich (149 szpitali z 13 krajów Unii Europejskiej i 79 ośrodków z 16 krajów spoza Unii Europejskiej). Polskę reprezentowało 18 szpitali, co stanowiło 7,9% wszystkich ośrodków, w tym Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi przy współpracy z Zakładem Mikrobiologii Klinicznej pod kierownictwem prof. dr hab. Eugeniusza Małafieja. Kryteria kwalifikacyjne dodatni posiew moczu, jako bakteriurię znamienne były niejednorodne, ale najczęściej stosowanymi punktami odcięcia był wzrost w ilości  $10^4$  CFU/ml dla bakterii i  $10^3$  CFU/ml dla grzybów drożdżopodobnych. W dniu badania pobrano 5152 próbki moczu, wyizolowano z nich łącznie 607 drobnoustrojów od 522 pacjentów ze szpitalnym ZUM. Szacunkowa ilość hospitalizacji w jednostkach biorących udział w projekcie w roku poprzedzającym badanie wynosiła 7 535 260, a ilość próbek moczu uzyskanych do hodowli - 2 448 370, co daje wynik 324 posiewów moczu na 1000 przyjęć i uwidacznia skalę przedsięwzięcia. Dominującym uropatogensem była *Escherichia coli* będąc czynnikiem etiologicznym w 35,6% przypadków ZUM, a następnie *Enterococcus spp.* - 15,8%, *Candida spp.* - 9,4%, *Klebsiella spp.* - 8,3%, *Proteus spp.* - 7,9%, *Pseudomonas aeruginosa* - 6,9%, *Enterobacter spp.* - 3,5%, *Staphylococcus aureus* - 2,3%, koagulazoujemne gronkowce - 2,1%, *Citrobacter spp.* - 2% i *Acinetobacter spp.* - 1,8%. Pozostałe drobnoustroje izolowano w poniżej 1% przypadków. Pałeczki Gram-ujemne stanowiły 68,5%, ziarenkowce Gram-dodatnie - 22,1%, a grzyby drożdżopodobne 9,4% wszystkich izolatów (126). W pracy będącej przedmiotem rozprawy *Escherichia coli* podobnie



jak w analizie Bouza była najczęściej izolowanym uropatogenem. Rozbieżność pojawia się dla izolatów *Candida spp.* W niniejszej pracy wykazano obecność grzybów drożdżopodobnych w posiewach moczu jedynie na oddziałach intensywnej opieki, u pacjentów ze skrajnych grup wiekowych. U dzieci najstarszych, tj. powyżej 3 roku życia były one dominującym uropatogenem (34,78%), a u dzieci najmłodszych (do 1 roku życia), jako czwarty najczęściej izolowany drobnoustrój (9,21%). Łączna ilość izolacji to zaledwie 15, co stanowi poniżej 3% przypadków. Obecność grzybów drożdżopodobnych w posiewach moczu pacjentów oddziałów intensywnej opieki ma związek ze stosowaniem szerokoprotowej antybiotykoterapii.

W pracy Gunduz i wsp. analizie poddano 850 dodatnich posiewów moczu pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych w okresie od września 2014 roku do kwietnia 2016 roku w szpitalu w Ankarze (Turcja). Badanie prowadzono w trzech grupach wiekowych: do 1 roku życia, 2-5 rok życia i powyżej 5 roku życia. Najwięcej izolatów pozyskano w grupie dzieci najmłodszych - 48,8%, co jest zbliżone z wynikami niniejszej pracy (48,93%). Najczęstszym czynnikiem sprawczym ZUM wśród wszystkich grup wiekowych była *Escherichia coli* - 64,2% przypadków, następnie *Klebsiella pneumoniae* - 14,9%, *Enterococcus spp.* - 5,4%, *Klebsiella oxytoca* i *Proteus mirabilis* - 3,9% oraz *Enterobacter spp.* - 1,8% (127). W badaniu z tego samego regionu Catal i wsp. wykazali rosnący udział *Klebsiella spp.* w ZUM. Analizę porównawczą przeprowadzono w roku 2000 i 2006. Odsetek przypadków ZUM z udziałem tej pałeczki w 2000 roku wynosił 7,2% zaś w 2006 roku już 18% (128). W pracy będącej przedmiotem rozprawy *Klebsiella pneumoniae* izolowana była w 13,6% przypadków, najliczniej w grupie pacjentów najmłodszych, tj. do 1 roku życia (65,71%).

Lee i wsp. ze Szpitala Pediatrycznego w Nowym Yorku (Stany Zjednoczone) dokonali analizy wyników dodatnich posiewów moczu 903 pacjentów hospitalizowanych w okresie od grudnia 2015 roku do maja 2016 roku. Dominującym uropatogenem była *Escherichia coli*, którą izolowano w 50,9% przypadków, a następnie *Staphylococcus saprophyticus* - 4,4%, *Proteus mirabilis* - 3,8%, beta hemolizujące paciorkowce grupy B i C - 3,6%, *Enterococcus spp.* - 2,5%, grzyby

i drobnoustroje beztlenowe - 2,5%, inne Gram-dodatnie drobnoustroje - 2,5% i *Klebsiella pneumoniae* - 1,9%. 25,2% przypadków stanowiły kultury mieszane, które nie były poddane dalszej identyfikacji i analizie (129). Praca Lee pokazuje, że *Escherichia coli* jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego, co pozostaje zbieżne z wynikami niniejszej pracy. Rozbieżność pojawia się dla izolatów *Enterococcus spp.* i *Klebsiella spp.*, które wg Lee hodowane były stosunkowo rzadko. W pracy będącej przedmiotem rozprawy enterokoki i *Klebsiella spp.* izolowano na poziomie odpowiednio: 13% i 13,59%.

Jursa i wsp. analizowali rozkład przypadków zakażeń układu moczowego w latach 1994 - 2002 z udziałem *Escherichia coli*, jako najczęstszego uropatogenu. Odsetek izolacji na oddziale urologicznym wahał się w granicach 25 - 43%. Obserwacje poczynione przez Jursa i wykazują także wzrost udziału *Enterococcus spp.* w zakażeniach układu moczowego do poziomu 11,2% w latach 1995 - 1998, w stosunku do lat ubiegłych, gdzie enterokoki stanowiły 1 - 2% ogółu dodatnich posiewów moczu, co jest zgodne z wynikami pracy będącej przedmiotem rozprawy (130).

Alavudeen i wsp. przeprowadzili analizę dodatnich próbek moczu pozyskanych od pacjentów pediatrycznych z ZUM hospitalizowanych w Akademickim Szpitalu w Abha (Arabia Saudyjska) mającego status III - rządowego ośrodka referencyjnego w pediatrii. Dominującym uropatogেনem okazała się *Escherichia coli* stanowiąca 31,82% przypadków, a następnie *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecium* izolowane, odpowiednio w: 25%, 6,82% i 6,82% przypadków (131). Rozkład przypadków uzyskany w pracy Alavudeen pokrywa się z wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy z wykluczeniem oddziałów intensywnej opieki, gdzie kluczowym uropatogেনem w grupie dzieci najmłodszych i w wieku 1-3 rok życia była *Klebsiella spp.* i *Enterococcus spp.*, a w grupie dzieci najstarszych: grzyby drożdżopodobne i *Pseudomonas aeruginosa*.

### 5.1.1 Profil czynników etiologicznych wywołujących ZUM u pacjentów pediatrycznych z uwzględnieniem płci i wad w obrębie układu moczowego.

Wśród 515 przypadków poddanych analizie 48,35% stanowili pacjenci płci żeńskiej, a 51,65% płci męskiej. *Escherichia coli* stanowiąca główny uropatogen istotnie częściej była izolowana u dziewczynek (55,02%) niż u chłopców (34,21%) -  $p < 0.001$ . U chłopców z kolei istotnie częściej izolowane były *Klebsiella spp.* ( $p = 0.001$ ) i *Pseudomonas aeruginosa* ( $p = 0.035$ ), odpowiednio: 18,42% i 11,28%, w porównaniu do dziewczynek, odpowiednio: 8,43% i 6,02%. Dla gronkowców koagulazoujemnych stanowiących zaledwie 4,27% przypadków w ZUM stwierdzono podobną zależność. Znacznie częściej ( $p = 0,014$ ) izolowano te drobnoustroje u chłopców (6,39%) niż u dziewczynek (2,01%).

W badaniu będącym przedmiotem rozprawy analizując wpływ wady w obrębie układu moczowego na profil czynnika etiologicznego w ZUM 38,25% pacjentów wykazywało obecność wady, 61,75% zaś nie. Analiza pokazała brak różnic w rozkładzie przypadków dominującego patogenu, jakim jest *Escherichia coli*. Rozbieżność pojawia się dla izolatów *Candida spp.* i *Pseudomonas aeruginosa*. U pacjentów nieobciążonych wadą częściej stwierdzano zakażenia grzybicze niż u pacjentów z wadą, odpowiednio: 4,4% i 0,51% ( $p = 0,011$ ). *Pseudomonas aeruginosa* dominował zaś u pacjentów z wadami (13,71%) pozostając u pacjentów nieobciążonych wadą na poziomie zaledwie 5,66% przypadków ( $p = 0,002$ ).

W pracy Vazourasa i wsp. analizującej 230 pacjentów dominowali pacjenci płci żeńskiej stanowiąc 72,2% przypadków. Ponad 88% rozpatrywanych przypadków dotyczyło pacjentów nieobciążonych wadą w obrębie układu moczowego (119). Brak dalszych analiz autora nie pozwala odnieść się do wyników uzyskanych w badaniu będącym przedmiotem rozprawy i na określenie wpływu płci i wady w obrębie układu moczowego na profil czynnika etiologicznego w puli badanej przez Vazourasa.

Chang i wsp. w swojej pracy określili, że zapadalność na zakażenia układu moczowego w pierwszym roku życia wynosiła 0,7% u dziewcząt i 2,7% u chłopców. Parametry te były znacznie wyższe w grupie gorączkujących niemowląt

(do 2 miesiąca życia), gdzie częstość ZUM wynosiła 5% u dziewcząt i 20% u chłopców. Po 1 roku życia dziewczynki znacznie częściej zapadają na ZUM niż chłopcy (132). Brak analiz profilu czynnika etiologicznego pod kątem płci pacjenta nie pozwala porównać z danymi uzyskanymi w niniejszym opracowaniu.

Ponieważ do większości zakażeń układu moczowego dochodzi drogą wstępującą stąd też, wg Baka-Ostrowska, ZUM znacznie częściej występuje u dziewczynek, u których cewka moczowa jest krótka, a jej ujście położone tuż przy ujściu pochwy i niedaleko odbytu (122). W badaniu będącym przedmiotem rozprawy przewagę pacjentów stanowili chłopcy, na co miał zapewne wpływ profil oddziałów, z których pochodzili pacjenci (oddziały zachowawcze, ale także oddziały intensywnej opieki i zabiegowe).

Huang i wsp. analizował 13 308 wyników dodatnich próbek moczu zebranych w ciągu 12 lat obserwacji w III - rządowym ośrodku referencyjnym, jakim jest Pierwszy Szpital Uniwersytecki w Pekinie (Chiny). Badania prowadzono w 4 kategoriach wiekowych, gdzie na szczególną uwagę zasługują pacjenci pediatryczni oceniani w 2 wariantach: do 28 dnia życia i od 28 dnia życia do 14 roku życia. *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* i *Klebsiella pneumoniae* były 5 najczęściej izolowanymi uropatogenami w obydwu grupach wiekowych. *Escherichia coli*, jako dominujący czynnik etiologiczny ZUM z porównywalną częstością był izolowany w grupie pacjentów najmłodszych u obu płci: dziewczynki - 19%, chłopcy - 20% przypadków. U dzieci starszych (28 dzień życia - 14 rok życia) znacznie częściej pałeczkę tę izolowano u dziewczynek - 41% niż u chłopców - 25% - co jest zbieżne z obserwacjami poczynionymi w niniejszej pracy. Tendencja ta, wg Huang została utrzymana w kolejnych kategoriach wiekowych, tj. u pacjentów dorosłych i geriatrycznych. *Enterococcus faecalis* znacznie częściej izolowano od pacjentów płci męskiej (9% i 14%) niż u dziewczynek (4% i 6%). *Enterococcus faecium* zaś, był częściej czynnikiem etiologicznym ZUM u noworodków płci żeńskiej (51%), niż u nowonarodzonych chłopców (39%). Dla dzieci starszych nie zaobserwowano istotnych różnic w rozkładzie licznosci tego drobnoustroju względem płci (chłopcy - 19%, dziewczynki - 22%). W pracy będącej przedmiotem

rozprawy nie rozgraniczono podziału enterokoków na poszczególne gatunki, a wykonana analiza potwierdziła większą licznosc przypadków (bez cech istotności,  $p=0,227$ ) o etiologii enterokokowej u dziewczynek. *Pseudomonas aeruginosa* dominował w posiewach moczu chłopców, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy. W opracowaniu Huang *Klebsiella pneumoniae* dwa razy częściej izolowana była od noworodków płci żeńskiej (17%) niż u nowonarodzonych chłopców (8%). U dzieci starszych nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładzie licznosci tej bakterii względem płci: chłopcy - 9%, dziewczynki - 12% (123). W pracy będącej przedmiotem rozprawy uzyskano odmienne wyniki - *Klebsiella spp.* stanowiła czynnik etiologiczny 18,42% przypadków ZUM u chłopców, przy zaledwie 8,43% udziale u dziewczynek ( $p=0.001$ ).

Samanci i wsp. analizowali 1326 wyników posiewu moczu uzyskanych od pacjentów pediatrycznych (od 1 dnia życia do 16 roku życia) w ramach 5-letniego projektu. 80,6% próbek pochodziło od pacjentów płci żeńskiej, 19,4% od pacjentów płci męskiej. Dominującym uropatogenem była *Escherichia coli* (85,8%), która stanowiła 89,8% wszystkich przypadków ZUM u dziewczynek i 69,1% u chłopców, co jest zgodne z wynikami niniejszej pracy. Licznosc przypadków *Klebsiella spp.* i *Enterobacter spp.* w ZUM była większa u chłopców, odpowiednio: 11,7% i 7,4% przy zaledwie, odpowiednio 3,8% i 2,3% udziale u dziewczynek, co również pokrywa się z wynikami pracy będącej przedmiotem rozprawy. W pracy Samanci wykazano wyższy odsetek zakażeń z udziałem *Proteus spp.* u pacjentów płci męskiej - 5,9%, niż u dziewczynek - 1,2% (124). Z badania będącego przedmiotem rozprawy częstość ZUM z udziałem *Proteus spp.* jest porównywalna dla obu płci (dziewczynki 3,61%, chłopcy 3,38%).

Analizując 850 profili etiologicznych zakażeń układu moczowego u dzieci tureckich Gunduz i wsp. określili, że 69,2% przypadków było udziałem pacjentów płci żeńskiej, a 30,8% udziałem pacjentów płci męskiej, co jest rozbieżne z wynikiem pracy będącej przedmiotem rozprawy (127).

## **5.2 Lekowrażliwość *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* i *Pseudomonas aeruginosa*, jako najczęściej izolowanych uropatogenów u pacjentów pediatrycznych.**

Wybór antybiotyku/chemioterapeutyku w sytuacji wymagającej jego zastosowania nie może być przypadkowy. W myśl zasad racjonalnej antybiotykoterapii powinien opierać się na prawidłowym rozpoznaniu ZUM, ustaleniu najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego zakażenia i określeniu jego wzorca lekowrażliwości na antybiotyki w danym środowisku (130). W badaniu będącym przedmiotem rozprawy analizie poddano łącznie lekowrażliwość 410 szczepów z 515 opisanych: 228 szczepów *Escherichia coli*, 67 szczepów *Enterococcus spp.*, 70 Szczepów *Klebsiella spp.* i 45 szczepów *Pseudomonas aeruginosa*.

Spośród 12 antybiotyków standardowo stosowanych w zakażeniach układu moczowego o etiologii *Escherichia coli* 100% skuteczność wykazał imipenem, najłabszą ampicylina, wobec której zaledwie 32,2% szczepów zachowało wrażliwość. Analizowano również licznosc szczepów wytwarzających mechanizm oporności typu ESBL (z ang. extended-spectrum beta-lactamases) - 4,82% szczepów wykazało obecność tego mechanizmu oporności.

Dla szczepów *Enterococcus spp.* spośród 9 antybiotyków standardowo stosowanych w zakażeniach układu moczowego 100% skuteczność wykazał: linezolid, tigecyklina i nitrofurantoina, najłabszą: ampicylina, imipenem i aminoglikozydy.

Dla szczepów *Klebsiella spp* z puli standardowo stosowanych w ZUM antybiotyków największą - 100% skuteczność wykazała netilmycyna, powyżej 88% - karbapenemy. Najłabiej zaprezentowała się amoksycylina-kwas klawulanowy i ampicylina ze skutecznością, odpowiednio: 25,49% i 0%. Analizowano również licznosc szczepów wytwarzających mechanizm oporności typu ESBL (z ang. extender-spectrum beta-lactamases) - 48,57% szczepów manifestowało ten mechanizm oporności.

Dla szczepów *Pseudomonas spp.* z grupy standardowo stosowanych antybiotyków 100% skuteczność wobec tej pałeczki wykazała kolistyna, najslabiej zaprezentowała się tikarcylina-kwas klawulanowy ze skutecznością na poziomie 42,11%.

W pracy Justyńska i wsp. analizowano 311 szczepów wyizolowanych z próbek moczu dzieci hospitalizowanych w trakcie 3 - letniego projektu. Dla *Escherichia coli* ponad 85% skuteczność obserwowano dla: nitrofurantoiny, ceftazydymu, cefuroksymu, amoksycyliny-kwas klawulanowy i trimetoprim-sulfametoksazolu. Najmniej skuteczna okazała się ampicylina, na którą tylko 23% szczepów pozostało wrażliwych. ESBL wytwarzało 7% szczepów. W pracy będącej przedmiotem rozprawy uzyskano zbliżone wyniki. Szczepy *Klebsiella pneumoniae* wg Justyńska wykazały stosunkowo wysoką wrażliwość na amoksycylinę-kwas klawulanowy (64%) i ceftazydym (96%), w porównaniu z wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy tj., odpowiednio 25,49% i 52,17%. Odsetek szczepów z mechanizmem oporności typu ESBL była porównywalna. Wobec pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* nie odnotowano szczepów opornych na ceftazydym, a na piperacylinę, amikacynę, netilmycynę i gentamycynę odporne były nieliczne. Wyniki uzyskane w badaniu będącym przedmiotem rozprawy wykazują niższą skuteczność opisanych antybiotyków, a jedynie kolistyna pozostaje w 100% skuteczną, co z kolei nie zostało ujęte w pracy Justyńska. Oddzielna analiza wrażliwości dla *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* w pracy Justyńska uniemożliwiła przeprowadzenie rzetelnego porównania wrażliwości z wynikami enterokoków uzyskanymi w niniejszej pracy, gdzie zostały ocenione wspólnie, jako rodzaj. Znacząca pozostaje różnica we wrażliwości na nitrofurantoinę, gdzie w badaniu Justyńska przy 100% wrażliwości *Enterococcus faecalis* tylko 36% szczepów *Enterococcus faecium* pozostaje wrażliwych (115). W niniejszej pracy wszystkie izolowane szczepy enterokoków były wrażliwe na ten preparat.

W pracy Vazourasa i wsp. analizowano 236 patogenów wyizolowanych z moczu dzieci z podejrzeniem zakażenia układu moczowego hospitalizowanych w rejonie środkowej Grecji w trakcie 5 - letniego projektu. Dla izolatów *Escherichia coli*

ampicylina, amoksycyлина-kwas klawulanowy i cefalosporyny 3 i 4 generacji wykazały wyższą skuteczność niż dla szczepów izolowanych w badaniu będącym przedmiotem rozprawy. W grupie antybiotyków beta-laktamowych jedynie dla karbapenemów w obydwu analizach uzyskano 100% wrażliwość. Odsetek szczepów wrażliwych na nitrofurantoinę, amikacynę i ciprofloksacynę również wyższy obserwowano dla szczepów izolowanych w Grecji. Jedynie dla gentamycyny uzyskano porównywalne wyniki. Wg Vazourasa 1,27% szczepów *Escherichia coli* spośród 157 przebadanych manifestowało mechanizm oporności typu ESBL, dla porównania odsetek szczepów z tym typem oporności wykazało w niniejszym badaniu aż 4,82% izolatów tej pałeczki. Na szczególną uwagę zasługuje stosunkowo niska oporność szczepów *Klebsiella spp.* na amoksycylinę-kwas klawulanowy, która wynosi 13,3% i niski odsetek szczepów wytwarzających ESBL - 0,42%; w badaniu będącym przedmiotem rozprawy odsetek ten wynosi, odpowiednio: 74,51% i 48,57%. 100% szczepów *Pseudomonas aeruginosa* pozostaje wrażliwych na piperacylinę-tazobaktam, ceftazydym, aminoglikozydy i chinolony (119). W niniejszej pracy oporność na te antybiotyki wśród *Pseudomonas aeruginosa* stwierdzono u 6,67 - 22,22% izolatów.

Giedrys-Kalemba i wsp. analizowali lekowrażliwość najczęściej izolowanych uropatogenów oddziałów urologicznych. Analiza obejmowała wyniki gromadzone w okresie 10 lat. 40% szczepów *Escherichia coli* wykazało oporność na gentamycynę i amikacynę, 30% na ciprofloksacynę i 21% na nitrofurantoinę. Dane te znacznie odbiegają od wyników uzyskanych w niniejszej pracy, gdzie oporność na: aminoglikozydy obserwowano na poziomie 2,53 - 5,41%, ciprofloksacynę na poziomie 16,51%, a na nitrofurantoinę na poziomie 9,89%. Jedynie amoksycyлина-kwas klawulanowy była porównywalnie skuteczna, w obydwu badaniach odsetek szczepów opornych wynosił 21 - 22,5% (120). W pracy Giedrys-Kalemba nie umieszczono charakterystyki pacjenta. Prawdopodobnie opracowanie wykonano na podstawie wyników posiewu moczu pacjentów niepediatrycznych, co by tłumaczyło wysoki odsetek szczepów opornych na większość oznaczanych antybiotyków.

Rokosz i wsp. analizując wyniki uzyskane z posiewu 496 dodatnich próbek moczu wykazali, że 6,2% wyizolowanych szczepów pałeczek Gram-ujemnych wytwarzało



beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. Dominującym gatunkiem była *Klebsiella pneumoniae*. Dla szczepów enterokoków określono 66,7% udział w wytwarzaniu mechanizmu oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy (118). W pracy będącej przedmiotem rozprawy także *Klebsiella spp.* była głównym producentem mechanizmu oporności typu ESBL. Cechę tę wykazało 48,57% szczepów. Dla porównania beta-laktamazę o rozszerzonym spektrum substratowym manifestowało tylko 4,82% wyizolowanych szczepów *Escherichia coli*. Porównywalne wyniki z wynikami Rokosz uzyskano dla enterokoków. W niniejszej pracy 60,32% szczepów *Enterococcus spp.* wykazało obecność mechanizmu oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy.

Huang i wsp. poddali analizie 13 308 wyników dodatnich posiewów moczu uzyskanych w ciągu 12 lat obserwacji. Analiza prowadzona była w czterech kategoriach wiekowych. Największą aktywność wobec szczepów *Escherichia coli* wykazano dla karbapenemów, nitrofurantoiny i amikacyny - powyżej 95% wyizolowanych szczepów wykazało wrażliwość na te antybiotyki (123) Podobne wyniki dla rejonu południowo - zachodnich Chin uzyskali Sun i wsp. (133). W pracy Huang najniższą skuteczność wobec *Escherichia coli* odnotowano dla ampicyliny (80% szczepów opornych). Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym wykryto u 67% szczepów tej pałeczki. W analizie tej wyższą oporność obserwowano u *Klebsiella pneumoniae* - żaden z opisanych antybiotyków nie wykazał 100% skuteczności. Wszystkie badane izobaty *Klebsiella pneumoniae* były odporne na ampicylinę. Na karbapenemy oporność odnotowano na poziomie 10 - 19% przypadków. Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym wykryto u 56% izolatów *Klebsiella pneumoniae*. Większość opisanych antybiotyków (w grupie pacjentów pediatrycznych) wykazała skuteczność w stosunku do ponad 95% szczepów *Pseudomonas aeruginosa*. W pracy Huang u enterokoków nie odnotowano szczepów opornych na linezolid, a w grupie pacjentów pediatrycznych - na nitrofurantoinę. Obecność mechanizmu oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy obserwowano na poziomie 38 - 50% przypadków, w zależności od wieku pacjenta (do i powyżej 28 dnia życia). W niniejszej pracy odsetek wrażliwych na karbapenemy i amikacynę

szczepów *Escherichia coli* był podobny, przy wyższym wskaźniku oporności dla nitrofurantoinę. Najwyższą oporność izolatów *Escherichia coli* na opisane antybiotyki obserwowano dla ampicyliny 67,98% przypadków, co znacznie odbiega od wyników uzyskanych przez Huang. Największą rozbieżność zaobserwowano jednak w odsetku szczepów *Escherichia coli* wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. W pracy będącej przedmiotem rozprawy zaledwie 4,82% izolatów wytwarzało ten mechanizm oporności. Dla *Klebsiella spp.*, podobnie jak w analizie Huang, żaden ze szczepów nie wykazał wrażliwości na ampicylinę; odsetek szczepów wrażliwych na karbapenemy był również podobny. Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym były w niniejszej pracy udziałem 48,57% przypadków ZUM o etiologii *Klebsiella spp.* Z kolei wskaźniki oporności dla szczepów *Pseudomonas aeruginosa* były wyższe niż te uzyskane przez Huang. Jedynie dla cefepimu, ceftazydymu, tobramycyny i piperacyliny-tazobaktam oporność tej pałeczki była poniżej 10% izolatów. Analiza wyników z udziałem enterokoków wykazała identyczny obraz dla linezolidu i nitrofurantoiny. W niniejszej pracy wykazano jednak wyższy odsetek szczepów *Enterococcus spp.* z mechanizmem oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy (60,32%) niż u Huang.

W pracy Samanci i wsp. przeanalizowano 1326 wyników posiewu moczu. U *Escherichia coli* najwyższe wskaźniki oporności stwierdzono dla ampicyliny (61,2%), trimetoprimu-sulfametoksazol (38,7%) i cefuroksymu (30,2%). Najniższe wskaźniki oporności odnotowano dla amikacyny (0,4%) i imipenemu (1,7%). Nitrofurantoina była oporna wobec 2,6% szczepów *Escherichia coli*. 97,1% szczepów *Klebsiella pneumoniae* było opornych na ampicylinę, 35,7% na ceftazydym, 32,4% na amoksycylinę-kwas klawulanowy i 26,9% na piperacylinę-tazobactam. Wg Samanci wskaźnik oporności poniżej 5% dla tej pałeczki wykazano dla karbapenemów i amikacyny. W opracowaniu nie podano danych o liczności szczepów *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* z mechanizmem oporności typu ESBL (124). W pracy będącej przedmiotem rozprawy szczepy *Escherichia coli* wykazały porównywalną oporność na ampicylinę; wskaźniki oporności na trimetoprim-

sulfametoksazol i cefuroksym były z kolei niższe, odpowiednio: 20,63% i 12,58%. W przeciwieństwie do opracowania Samanci szczepy tej pałeczki w 9,89% przypadków wyrażały oporność na nitrofurantoinę. W niniejszej pracy wskaźniki oporności dla szczepów *Klebsiella spp.* na ampicylinę, ceftazydym, amoksycylinę-kwas klawulanowy i piperacylinę-tazobactam były wyższe; największa rozbieżność pojawiła się dla amoksycyliny-kwas klawulanowy gdzie oporność wyrażało aż 74,51% szczepów.

Miron i wsp. analizie poddali łącznie 264 wyników posiewu moczu pochodzących od pacjentów pediatrycznych z obszaru Bukaresztu. Szczepy *Escherichia coli* wykazały wysoki wskaźnik oporności na ampicylinę (63,8%), amoksycylinę-kwas klawulanowy (44,9%) i trimetoprim-sulfametoksazol (27%). Na karbapenemy 100% szczepów tej pałeczki wyrażało wrażliwość. U *Klebsiella spp.* najwyższą oporność obserwowano na ampicylinę (94,1%), amoksycylinę-kwas klawulanowy (64,7%), ceftazydym (42,9%) i gentamycynę (35,3%). Wskaźnik oporności na meropenem wyniósł 14,3% i aż 28,6% na imipenem. W pracy Miron nie stwierdzono szczepów *Klebsiella spp.* opornych na kolistynę i nie określono liczności szczepów wśród Gram-ujemnych pałeczek wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. Nieliczne izolowane szczepy *Enterococcus spp.* w 100% były: odporne na ampicylinę i wyrażały obecność mechanizmu oporności wysokiego stopnia na aminoglikozydy, przy zachowanej wrażliwości na linezolid, wankomycynę i teikoplaninę (125). W pracy będącej przedmiotem rozprawy wskaźniki oporności szczepów *Escherichia coli* na ampicylinę były porównywalne z wynikami uzyskanymi przez Miron; dla amoksycyliny-kwas klawulanowy i trimetoprim-sulfametoksazol wskaźniki oporności były niższe i wynosiły odpowiednio: 22,5% i 20,63%. Podobnie wykazano 100% wrażliwość szczepów na imipenem. W niniejszej pracy wskaźniki oporności dla *Klebsiella spp.* na ampicylinę, amoksycylinę-kwas klawulanowy, ceftazydym i gentamycynę były wyższe i wynosiły, odpowiednio: 100%, 74,51%, 47,83% i 51,43%. Korzystniej wyrażona została oporność na meropenem i imipenem, gdzie zaledwie, odpowiednio: 11,43% i 5,71% szczepów *Klebsiella spp.* była niewrażliwa na te karbapenemy. Największą rozbieżność w analizach odnotowano dla kolistyny. W pracy będącej przedmiotem rozprawy 48,57% szczepów *Klebsiella spp.*

było opornych na ten antybiotyk. U enterokoków wskaźniki oporności na ampicylinę i wysokie stężenia aminoglikozydów były niższe niż w pracy Miron i wynosiły, odpowiednio: 55,56% i 60,32%. Porównywalnie nie wykazano oporności na linezolid, ale oporność na wankomycynę i teikoplaninę wyrażała 4,48 - 5,97% szczepów *Enterococcus spp.*

Bouza i wsp. w trakcie jednodniowego projektu obejmującego zasięgiem 228 szpitali z 29 krajów europejskich przebadali łącznie 607 dodatknych próbek moczu. Odsetek opornych szczepów *Escherichia coli* na ampicylinę, amoksycylinę-kwas klawulanowy, ciprofloksacynę, gentamycynę i cefotaksym wyniósł, odpowiednio: 54,8%, 14,2%, 9%, 5,8% i 3,8%. Nie określono liczności szczepów wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. Pałeczki *Pseudomonas aeruginosa* dla ceftazydymu, cefepimu, imipenemu, ciprofloksacyny, gentamycyny, tobramycyny i amikacyny wykazały wyższe wskaźniki oporności niż szczepy analizowane w pracy będącej przedmiotem rozprawy. Wg opracowania Bouza 14,6% szczepów enterokoków było opornych na ampicylinę i 1,3% na wankomycynę (126). W niniejszej pracy odsetek opornych szczepów *Escherichia coli* na ampicylinę, amoksycylinę-kwas klawulanowy, ciprofloksacynę i cefotaksym był wyższy i wyniósł, odpowiednio: 67,98%, 22,5%, 16,51% i 6,77%. Wyniki dla gentamycyny były porównywalne z przedstawionymi przez Bouza. W pracy będącej przedmiotem rozprawy dla *Enterococcus spp.* odnotowano wyższe wskaźniki oporności na ampicylinę (55,56%) i wankomycynę (4,48%).

W pracy Gunduz i wsp. analizowano wyniki 850 dodatknych posiewów moczu uzyskanych od pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Pediatrycznym Uniwersyteckiego Szpitala w Ankarze. U *Escherichia coli* najwyższe wskaźniki oporności odnotowano na ampicylinę (58,2%), trimetoprim-sulfametoksazol (31,5%), cefuroksym (27,6%) i amoksycylinę-kwas klawulanowy (16%). Na amikacynę i nitrofurantoinę odsetek szczepów opornych wynosił, odpowiednio: 0,2% i 5,1%. W pracy będącej przedmiotem rozprawy dla *Escherichia coli* wskaźniki oporności na ampicylinę i amoksycylinę-kwas klawulanowy były wyższe i wyniosły, odpowiednio: 67,98% i 22,5%; oporność na trimetoprim-sulfametoksazol i cefuroksym manifestowało z kolei

mniej izolatów, odpowiednio: 20,63% i 12,58%. Dla *Klebsiella pneumoniae* odsetek szczepów opornych na ampicylinę (98,4%), amoksycylinę-kwas klawulanowy (21,3%), ceftazydym (21,4%), gentamycynę (16,5%) i ciprofloksacynę (7,1%) był niższy niż w pracy będącej przedmiotem rozprawy. Autor nie badał licznosci izolatów wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. Wśród enterokoków 80% szczepów wykazało oporność na ampicylinę i 10,9% na nitrofurantoinę, co nie pokrywa się z wynikami niniejszej pracy, gdzie na ampicylinę jedynie 55,56% szczepów było opornych, a dla nitrofurantoiny wykazano 100% skuteczność (127).

Lee i wsp. przeprowadził analizę 903 wyników posiewu moczu uzyskanych od pacjentów pediatrycznych oceniając między innymi profil lekowrażliwości wyizolowanych szczepów *Escherichia coli*. Najwyższy wskaźnik oporności uzyskano dla ampicyliny (37%) i trimetoprimu-sulfametoksazol (21%). Jedynie 1,2% szczepów było opornych na nitrofurantoinę, a 2,5% wytwarzało beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (129). W badaniu będącym przedmiotem rozprawy wskaźnik oporności *Escherichia coli* na ampicylinę wyniósł aż 67,98%, na nitrofurantoinę - 9,89%. 4,82% szczepów wyrażało obecność mechanizmu oporności typu ESBL. Wyniki uzyskane dla trimetoprimu-sulfametoksazol były porównywalne.

Kot i wsp. analizowali lekowrażliwość 160 szczepów *Escherichia coli* uzyskanych z dodatkich posiewów moczu od pacjentów hospitalizowanych w Powiatowym Szpitalu w Wołominie w latach 2007 - 2008. Na oddziale pediatrycznym 100% szczepów zachowało wrażliwość na cefotaksym, ceftazydym i nitrofurantoinę. Przeprowadzona analiza wykazała wysoki odsetek szczepów opornych na ampicylinę (59,5%). Na trimetoprim-sulfametoksazol, amoksycylinę-kwas klawulanowy i cefuroksym wskaźnik oporności wyniósł, odpowiednio: 16,7%, 7,1% i 2,4%. Wszystkie uzyskane przez Kot parametry były niższe niż uzyskane dla szczepów będących przedmiotem rozprawy. Wytwarzanie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym zaobserwowano u 4,4% szczepów, co jest porównywalne z wynikami niniejszej pracy (4,82%) (134).

W pracy Alavudeen i wsp. analizowano wyniki uzyskane dla najczęściej izolowanych uropatogenów. Szczepy *Escherichia coli* najwyższy wskaźnik oporności uzyskały dla nitrofurantoiny, cefuroksymu i amoksycyliny-kwas klawulanowy, odpowiednio: 57,14%, 57,14% i 50%. Równie wysoki odsetek szczepów opornych obserwowano na cefotaksym, trimetoprim-sulfametoksazol i imipenem, odpowiednio: 28,57%, 21,43% i 21,43%. Szczepy *Escherichia coli* oporność poniżej 10% wyrażały jedynie na ceftazydym (7,14%) i amikacynę (7,14%). Wszystkie uzyskane przez Alavudeen wskaźniki były dużo wyższe od uzyskanych dla szczepów analizowanych w niniejszej pracy. Odsetek szczepów *Klebsiella pneumoniae* opornych na amoksycylinę-kwas klawulanowy i cefotaksym był porównywalny w obu opracowaniach. Dla ceftazydymu i imipenemu obserwowano wyższe, od uzyskanych w pracy będącej przedmiotem rozprawy, wskaźniki oporności wynoszące, odpowiednio: 81,82% i 45,45%. Autor nie badał licznosci izolatów wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. Wg Alavudeen 100% szczepów *Pseudomonas aeruginosa* zachowało wrażliwość na piperacylinę-tazobaktam, cefepim, gentamycynę, ciprofloksacynę i lewofloksacynę. W niniejszej pracy wskaźniki oporności szczepów *Pseudomonas aeruginosa* na te antybiotyki wahały się w granicach 4,55 - 22,22%. 33,33% szczepów tej pałeczki było opornych na karbapenemy, co z kolei przewyższa wynik uzyskany w pracy będącej przedmiotem rozprawy. W analizie enterokoków wyniki uzyskane dla ampicyliny i linezolidu były porównywalne w obu opracowaniach. I o ile Alavudeen ocenili 100% wrażliwość wyizolowanych szczepów *Enterococcus spp.* na wankomycynę, na teikoplaninę 33,33% wyrażało oporność (131).

Bruce i wsp. przeprowadzili analizę 79 szczepów *Escherichia coli* pozyskanych z posiewu moczu od pacjentów w wieku przedszkolnym (tj. do 5 roku życia) z zakażeniem układu moczowego prowadzonych poza szpitalem. 100% szczepów wykazało wrażliwość na nitrofurantoinę. Niższe, od uzyskanych w niniejszej pracy, wskaźniki oporności obserwowano dla ciprofloksacyny (3,8%) i amoksycyliny-kwas klawulanowy (16,46%). Jedynie dla trimetoprimu-sulfametoksazol odsetek szczepów

opornych wyniósł 27,85%, przy 20,63% oporności dla szczepów będących przedmiotem rozprawy (135).

Skalę problemu związanego z częstością występowania drobnoustrojów wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym wywołujących zakażenia układu moczowego u pacjentów pediatrycznych pokazują liczne doniesienia. Fan i wsp. (Tajwan) analizując 312 szczepów *Escherichia coli* wyizolowanych z próbek moczu od pacjentów w wieku od 0 do 15 roku życia wykazali, że 33,3% z nich wytwarza ESBL (136). Zerr i wsp. (Stany Zjednoczone Ameryki) badając 1204 próbki od pacjentów w wieku od 0 do 21 roku życia z wyizolowanymi pałeczkami Gram-ujemnymi odsetek szczepów z mechanizmem oporności typu ESBL ocenili na 17,4% (137). Z kolei Logan i wsp. (Stany Zjednoczone Ameryki) w puli 363 398 szczepów (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* i *Proteus mirabilis*) - z zastrzeżeniem, że 62,11% z nich pochodzi z posiewu moczu - izolowanych od pacjentów w wieku od 1 do 17 roku życia wykazali, że tylko 0,5% z nich wytwarzało ESBL (138). W pracy Topaloglu i wsp. (Turcja) wśród 4105 szczepów Gram-ujemnych pałeczek wyizolowanych od pacjentów pediatrycznych 3,8% było producentami ESBL (139).

## 6 IMPLIKACJE KLINICZNE

Badanie wykazało, że flora zakażeń układu moczowego leczonych w oddziałach wielospecjalistycznego szpitala pediatrycznego jest zbliżona pod względem składu do raportowanej w przypadku zakażeń pozaszpitalnych. Przeważa w niej *Escherichia coli* oraz *Klebsiella spp* i enterokoki. Lekowrażliwość większości szczepów izolowanych na oddziałach pediatrycznych i nefrologicznych dla kluczowych bakterii jest podobna, jedynie oddział intensywnej terapii wykazuje istotne obciążenie florą o innym profilu i lekowrażliwości.

Zaobserwowane w badaniu różnice w składzie flory i lekowrażliwości pomiędzy oddziałami specjalistycznymi mogą mieć istotne znaczenie w planowaniu postępowania empirycznego w leczeniu zakażenia układu moczowego, w zależności od profilu oddziału. Dzieci przyjmowane do oddziałów pediatrycznych i nefrologicznych mogą mieć stosowaną standardowo przewidzianą rekomendacjami empiryczną antybiotykoterapię, dostosowaną do stanu klinicznego pacjenta, wieku, charakterystyki produktu leczniczego i dostępności poszczególnych preparatów w danym szpitalu.

Przykładowo, na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że *Escherichia coli*, która była najczęściej izolowanym uropatogেনem na oddziałach pediatrycznych, nefrologii i urologii wykazała wysoką wrażliwość dla cefalosporyn II i III generacji oraz aminoglikozydów (87% - 95%). Pokazuje to, że stosowanie ich w leczeniu empirycznym ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek jest jak najbardziej zasadne. *Escherichia coli* w 100% przypadków wykazała wrażliwość na imipenem. Jest to istotne szczególnie dla pacjentów z nawrotowym ZUM, pacjentów poddawanych leczeniu urologicznemu oraz badaniu inwazyjnemu, u których istnieje ryzyko zakażenia szczepami wielolekoopornymi będącymi często przyczyną uogólnionych infekcji.

W badaniu będącym przedmiotem rozprawy analiza wrażliwości *Escherichia coli* na cefuroksym potwierdziła słuszność stosowania tego antybiotyku w leczeniu empirycznym ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Należy jednak pamiętać,



że cefuroksym pozostaje nieaktywny wobec szczepów wytwarzających mechanizm oporności typu ESBL, które jak dowodzi niniejsza praca stanowią 4,82% izolatów *Escherichia coli* i ponad 48% izolatów *Klebsiella spp.* Jest to istotne w kontekście dzieci hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki, gdzie *Klebsiella spp.* u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia i w wieku 1-3 rok życia stanowi dominujący patogen. W tych samych grupach wiekowych w oddziale nefrologii *Klebsiella spp.* to drugi pod względem częstości izolowany drobnoustrój, co również powinno być uwzględniane przy doborze leczenia empirycznego. Cefuroksym pozostaje również nieaktywny wobec enterokoków i *Pseudomonas spp.*, które na oddziałach intensywnej opieki są łącznie czynnikiem etiologicznym około 30% ZUM. Podobne wyniki uzyskano dla Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Urologii, gdzie w puli pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia i w wieku 1-3 rok życia *Enterococcus spp.* i *Pseudomonas spp.* stanowią łącznie 38 - 42% izolatów oraz dla Pododdziału Nefrologii dla Dzieci, gdzie w puli pacjentów w wieku 1-3 rok życia i w wieku powyżej 3 roku życia odsetek przypadków wynosi 22 - 25%. Poczynione obserwacje nie znajdują potwierdzenia w literaturze, gdzie oporność na cefuroksym przypisuje się zaledwie 15 - 17% uropatogenów. W niniejszej pracy ten poziom oporności na cefuroksym charakteryzuje wyłącznie szczepy *Escherichia coli*.

Uzyskane wyniki, zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa, wskazują na niską skuteczność ampicyliny, zarówno w ZUM o etiologii *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* jak i *Klebsiella spp.*, co w pełni uzasadnia brak zaleceń dla leczenia empirycznego tym antybiotykiem.

W przypadku amoksycyliny-kwas klawulanowy, w badaniu będącym przedmiotem rozprawy odsetek szczepów opornych był istotnie wyższy dla *Klebsiella spp.* niż dla *Escherichia coli* i wynosił odpowiednio: 74,51% i 22,50%, co uzasadnia podtrzymanie zapisu w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej odnośnie terapii empirycznej w ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek w grupie dzieci od 3 miesiąca życia i starszych o dopuszczeniu leku, ale tylko w sytuacji potwierdzonej wrażliwości.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że wrażliwość na ciprofloksacynę zachowana na poziomie 83 - 86% dla szczepów *Escherichia coli* i *Pseudomonas spp.* jest istotnie niższa dla szczepów *Klebsiella spp.*, która wynosi 60%. Dane te pokrywają się z doniesieniami w piśmiennictwie. Stwierdzona, stosunkowo wysoka wrażliwość uropatogenów na ciprofloksacynę w populacji dzieci nie jest jednak wystarczającym warunkiem użycia jej, jako opcji w terapii empirycznej. Z racji ograniczeń zawartych w charakterystyce produktu leczniczego użycie ciprofloksacyny musi być każdorazowo poprzedzone dokładną kalkulacją zysków i strat.

W przypadku nitrofurantoiny (furazydyny), która dedykowana jest pacjentom z niepowikłanym zakażeniem dolnego odcinka układu moczowego z racji słabej penetracji do tkanki nerkowej, ze względu na stwierdzoną wysoką skuteczność dla szczepów *Escherichia coli* i *Enterococcus spp.* pozostaje dobrą opcją w terapii empirycznej, ale dotyczyć to powinno pacjentów ambulatoryjnych, gdyż tego rodzaju zakażenia nie są zwykle powodem hospitalizacji.

Zgodnie z rekomendacjami zawartymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej dotyczącymi postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego należy rozważyć wprowadzenie do standardowej diagnostyki w przypadku dziewczynek powyżej 12 roku życia oznaczenia wrażliwości na fosfomicynę. Fosfomicyna z racji ograniczonego stosowania od czasu dopuszczenia do obrotu wykazuje nadal szerokie spektrum aktywności obejmujące zarówno bakterie Gram-ujemne jak i Gram-dodatnie, które wykształciły oporność na powszechnie używane antybiotyki. Brak dowodów na wystarczającą skuteczność fosfomicyny w dopuszczonych obecnie wskazaniach u dzieci uzasadnia brak zaleceń dla tej grupy wiekowej.

Ponieważ zakażenie układu moczowego jest jedną z najczęstszych chorób wieku dziecięcego, to wiarygodna diagnostyka, dla której hodowla bakterii i określenie ich wrażliwości na antybiotyki pozostaje nadal złotym standardem, wymaga czasu. Klinicyści często stoją przed dylematem jakie leczenie empiryczne należy zastosować. Podstawą wyboru antybiotyku do terapii powinna być znajomość aktywności

przeciwbakteryjnej lokalnych szczepów. Szczególnie istotne znaczenie ma to w dobie narastania i rozpowszechniania oporności wśród bakterii, co zostało uznane przez Światową Organizację Zdrowia za najpoważniejszy problem zdrowia publicznego. Regularne monitorowanie i regularne raportowanie profili etiologicznych w ZUM oraz znajomość ich lekowrażliwości powinna stanowić stałą praktykę diagnostów laboratoryjnych szczególnie w dużych podmiotach leczniczych. Umożliwi to tworzenie lokalnych map terapeutycznych, które pozwolą dobrać optymalną opcję leczenia zanim poznamy raport z badania mikrobiologicznego. Współpraca diagnosty laboratoryjnego z lekarzem (znajomość parametrów klinicznych charakteryzujących pacjenta) jest nieodzownym elementem prawidłowego procesu diagnostyczno - terapeutycznego.

## 7 WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych w badaniu wyników ustalono następujące wnioski:

1. Najczęstszymi patogenami wywołującymi zakażenia układu moczowego u dzieci w specjalistycznym szpitalu pediatrycznym są Gram-ujemne pałeczki, głównie *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* oraz enterokoki.
2. Flora wywołująca zakażenia układu moczowego oraz lekowrażliwość wybranych szczepów w wielospecjalistycznym szpitalu pediatrycznym różni się pomiędzy oddziałami o różnych profilach klinicznych.
  - a. Na oddziałach intensywnej opieki w profilu uropatogenów dominują *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* i *Pseudomonas aeruginosa*.
  - b. Odsetek szczepów *Escherichia coli* i *Enterococcus spp.* wrażliwych na standardowo stosowane w terapii antybiotyki jest znacząco wyższy na oddziałach pediatrycznych w stosunku do oddziałów intensywnej opieki.
  - c. Odsetek szczepów *Klebsiella spp.* opornych na standardowo stosowane w terapii antybiotyki jest znacząco wyższy na oddziałach intensywnej opieki w stosunku do nefrologicznego.
  - d. Odsetek szczepów *Pseudomonas aeruginosa* opornych na standardowo stosowane leczenie był podobny w badanych oddziałach.
3. Obecność wady wrodzonej układu moczowego stanowi czynnik ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, ale nie wpływa na częstość izolacji *Escherichia coli*.
4. Płeć pacjenta może predysponować do zakażeń określonymi uropatogenami i do różnej odpowiedzi na antybiotyki jedynie wybranych bakterii.
  - a. *Escherichia coli* istotnie częściej izolowana jest od dziewczynek, zaś *Klebsiella spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* od chłopców.
  - b. *Klebsiella spp.* izolowane od dziewczynek wykazują większą wrażliwość na antybiotyki.
  - c. *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* wykazywał podobną lekowrażliwość niezależnie od płci.

## 8 PIŚMIENICTWO

1. Bochniewska V., Jung A., Żuber J.: Zakażenia układu moczowego u dzieci. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 2012; 8 (1): 12-22.
2. Cox C.E.: Nosocomial urinary tract infections. *Urology* 1988; 32: 210-215.
3. Dzierżanowska D., Jeljaszewicz J.: Zakażenia szpitalne.  $\alpha$ -medicapress, Bielsko-Biała 1999; 59-303, 407-613.
4. Giedrys-Kalemba S., Jursa J., Mączyńska I.: Zakażenia dróg moczowych na oddziałach urologicznych. *Przegląd Urologiczny* 2003; 2: 42-48.
5. Wettergren B., Jodal U., Jonasson G.: Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1985; 74: 925-933
6. Zies L., Ramirez J., Jannach J.R.: Incidence of bacteriuria in the premature infant as determined by suprapubic aspiration. *The Journal of the Florida Medical Association* 1968; 55: 452-454
7. Gadzinowski J., Vidyasagar D.: *Neonatologia*. OWN, Poznań 2000: 419.
8. Szczapa J.: *Podstawy neonatologii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 297-298.
9. Kirpalani H., Moore A.M., Perlman M.: *Podręcznik neonatologii*. MediPage, Warszawa 2009:278-304.
10. Baka-Ostrowska M.: Zakażenia układu moczowego u dzieci. *Przegląd Urologiczny* 2006; 40: 31–32.
11. Foxman B.: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49: 53–70.
12. Ronald A.: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003; 49: 71–82.
13. Shahid S.K.: Phimosi in Children. *ISRN Urol.* 2012 doi:10.5402 /2012/707329.
14. Holecki M., Duława J., Hryniewicz W. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. *NPOA* 2015 ([www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl))
15. Karunajeewa H., McGeachie D., Stuccio G., i wsp.: Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infections

- in diabetic adults: the fremantle diabetes study. *Diabetologia* 2005; 48: 1288–1291.
16. Goszczyk A.: Krwinkomocz w stanach zapalnych pęcherza moczowego. Diagnostyka różnicowa krwinkomoczu u dzieci. „Bamar”. Market-ing, Warszawa 1997: 18-25.
  17. Homer Ch., Miles P., Shook J.: Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999; 103 (4): 843-852.
  18. Ziółkowska H.: Antybiotykoterapia zakażeń układu moczowego u dzieci. *Przewodnik Lekarski* 2008; 1: 198-206.
  19. Pietrzyk J.: Zakażenia układu moczowego. *Medycyna praktyczna dla pacjentów* 2016
  20. Nordman P., Poirel L.: The difficult-to-control of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; 20 (9): 821-30.
  21. Kawalec W., Grenda R., Ziółkowska H., i wsp.: *Pediatrica PZWL* 2013; 249-51, 709-809
  22. Greenwood D., Slack R., Peutherer J.: *Medical Microbiology 17th ed. A guide to microbial infection: pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis and control.* Churchill Livingstone 2007; 168-173.
  23. Okrągła E., Szychowska K., Wolska L.: Mechanizmy utrzymania sterylności układu moczowego. *Postępy. Hygiene and Experimental Medicine* 2014; 68: 684–694.
  24. Mazur E.: Zakażenia dróg moczowych - etiologia, charakterystyka kliniczna, pobieranie materiału do badań bakteriologicznych oraz interpretacja wyników. *Medycyna Rodzinna* 2004; 2: 90-94.
  25. Hooton T. M., Bradley S. F., Cardenas D. D.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 625-663.

26. Panaretto K., Craig J., Knight J.: Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *The Journal of Paediatrics and Child Health* 1999; 35: 454-9.
27. Nuutinen M., Uhari M.: Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatric Nephrology* 2001; 16: 69-72.
28. Bakker E., Gool J., Sprundel M.: Risk factors for recurrent urinary tract infection in 4.332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *The European Journal of Pediatrics* 2004; 163: 234-8.
29. Storm DW., Patel AS., Horvath DJ Jr. i wsp.: Relationship among bacterial virulence, bladder dysfunction, vesicoureteral reflux and patterns of urinary tract infection in children. *Journal of Urology* 2012; 188: 236-241.
30. Leclair MD., H eloury Y.: Non-neurogenic elimination disorders in children. *The Journal of Pediatric Urology* 2010; 6: 338-345.
31. Ballek NK., McKenna PH.: Lower urinary tract dysfunction in childhood. *Urologic Clinics of North America* 2010; 37: 215-228.
32. Burgers R., Jong TP., Visser M. i wsp.: Functional defecation disorders in children with lower urinary tract symptoms. *Journal of Urology* 2013; 189: 1886-1891.
33. Stauffer CM., Weg B., Donadini R.: Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *Journal of Urology* 2004; 171: 1663-5.
34. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., i wsp.: Guidelines on urological infections. *European Association of Urology*, 2013.  
[http://uroweb.org/wp-content/uploads/18\\_Urological-infections\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf)  
(27 czerwiec 2015 roku)
35. Dybowski B.: Sztuka walki i kamuflaży u uropatogenów. *Patofizjologia ostrego bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego. Przegląd Urologiczny* 2007; 43: 47–48.
36. Servin A.L.: Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews* 2005; 18: 264–292.

37. Watts R.E., Tan C.K., Ulett G.C., i wsp.: Escherichia coli 83972 expressing a P fimbriae oligosaccharide receptor mimic impairs adhesion of uropathogenic E. coli. *The Journal of Infectious Diseases* 2012; 206: 1242–1249.
38. Wullt B., Bergsten G., Connell H., i wsp.: P fimbriae enhance the early establishment of Escherichia coli in the human urinary tract. *Molecular Microbiology* 2000; 38: 456–464.
39. Matthews S. J., Lancaster J. W.: Urinary tract infections in the elderly population. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2011; 5: 286-309.
40. Hooton T.: Urinary tract infection in adults. In: *Comprehensive Clinical Nephrology* (5th edition). Floege J., Johnson R., Feehally J. (edit.), Elsevier, 2015.
41. Hryniewicz K., Szczypa K., Sulikowska A.: Antibiotic from urinary tract susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 47: 773-780.
42. Stefaniuk E., Bosacka K., Czajkowska U., i wsp.: Epidemiology of community-acquired urinary tract infections – etiologic agents and their susceptibility to antibiotics *ECCMID* 2015.
43. Chlabicz S., Leszczynska K., Lukas W.: Niepowikłane zakażenia dolnych dróg moczowych u kobiet – obraz kliniczny, etiologia i wrażliwość na antybiotyki najczęstszych patogenów. Wyniki badania ARESC (Antimicrobial resistance epidemiological survey on cystitis) w Polsce i ich znaczenie w terapii empirycznej. *Przegląd Epidemiologiczny* 2011; 65: 345-351.
44. Nicolle L. E.: Catheter-related urinary tract infection. *Drugs & Aging* 2005; 22: 627.
45. Nicolle L. E.: A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997; 53: 583-592.
46. Echols R. M., Tosiello R. L., Haverstock D. C.: Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:113-119.



47. Czaja C. A., Scholes D., Hooton T. M.: Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:273-280.
48. Gupta K., Hooton T. M., Stamm W. E.: Increasing antimicrobial resistance and management of uncomplicated community - acquired urinary tract infections. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 41-50.
49. Latham R. H., Running K., Stamm W. E.: Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *JAMA* 1983; 250: 3063-3066.
50. Morrison, A. J., Wenzel R. P.: Nosocomial urinary tract infections due to *Enterococcus*. Ten years' experience at a university hospital. *Archives of Internal Medicine* 1986; 146: 1549-1551.
51. Moellering R. C.: Emergence of *Enterococcus* spp. as a significant pathogen. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 14: 1073-1078.
52. Säemann M., Hörl W. H.: Urinary tract infection in renal transplant recipients. *The European Journal of Clinical Investigation* 2008; 38: 58-65.
53. Białobrzaska B.: Profilaktyka zakażeń układu moczowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrologiczne* 2011; 3: 266-271.
54. Hryniewicz W, Sulikowska A.: Pozaszpitalne zakażenia układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 2001; 3:26.
55. Bury K.: Białko DraD uropatogennych szczepów *Escherichia coli* Dr+-mechanizm transportu na powierzchnię komórki i rola w procesie polimeryzacji struktur fimbrialnych. Rozprawa Doktorska. Gdańsk (2008). [http://pbc.gda.pl/Content/3596/phd\\_bury\\_katarzyna.pdf](http://pbc.gda.pl/Content/3596/phd_bury_katarzyna.pdf) (27 czerwiec 2015 roku)
56. Mulvey M.A.: Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology* 2002; 4: 257–271.
57. Ostrowska K., Strzelczyk A., Różalski A., i wsp.: Biofilm bakteryjny jako przyczyna zakażeń układu moczowego - mikroorganizmy patogenne, metody prewencji i eradykacji. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2013; 67: 1027–1033.

58. Zhou G., Mo W.J., Sebbel P., i wsp.: Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *Journal of Cell Science* 2001; 114: 4095–4103.
59. Mirecka A.: Adhezja uropatogennych szczepów *Escherichia coli* do komórek nabłonka moczowego. Patomechanizm zakażeń układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 2011; 68: 7–13.
60. Andersson M., Uhlin B.E., Fällman E.: The biomechanical properties of *E.coli* pili for urinary tract attachment reflect the host environment. *Biophysical Journal* 2007; 93: 3008–301.
61. Schwan W.R., Lee J.L., Lenard F.A., i wsp.: Osmolarity and pH growth conditions regulate fim gene transcription and type 1 pilus expression in uropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity* 2002; 70: 1391–1402.
62. Bouckaert J., Knight S.D. i wsp.: The affinity of the FimH fimbrial adhesin is receptor-driven and quasi-independent of *Escherichia coli* pathotypes. *Molecular Microbiology* 2006; 61: 1556–1568.
63. Säemann M.D., Weichhart T., Hörl W.H., i wsp.: Tamm - Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *European Journal of Clinical Investigation* 2005; 35: 227–235.
64. Chmielewska S., Fiedoruk K., Daniluk T. i wsp.: Znaczenie uropatogennych szczepów *Escherichia coli* (UPEC) w etiopatogenezie zakażeń układu moczowego. *Postępy Mikrobiologii* 2016; 55 (1): 43-56.
65. Czepczyńska-Krężel H., Krop-Wątopek A.: Rodzina ludzkich białek antygenu karcynoembrionalnego, struktura i funkcja. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2012; 66: 521–533.
66. Heine M., Schumacher U. i wsp.: Investigations on the Usefulness of CEACAMs as Potential Imaging Targets for Molecular Imaging Purposes. *PloS One* 2011; 6: 28030.
67. Kuespert K., Pils S., Hauck C.R.: CEACAMs: their role in physiology and pathophysiology. *Current Opinion in Cell Biology* 2006; 18: 565–571.

68. Baldy-Chudzik K., Bok E., Mazurek J.: Znane i nowe warianty patogennych *Echerichia coli* jako konsekwencja plastycznego genomu. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2015; 69: 345-361.
69. Piecha T. Rola gospodarza i patogenu w zakażeniu układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 2017; 1(101): 62-65.
70. Brook I.: Urinary tract and genito-urinary suppurative infections due to anaerobic bacteria. *International Journal of Urology* 2004; 11(3): 133-141.
71. Akiyama H., Kurosu T., Sakashita C.: Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32: 1325-1330.
72. Hofland C. A., Eron L. J., Washecka R. M.: Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 2004; 36 (10): 3025-3027.
73. Simerville J. A., Maxted W. C., Pahira J. J.: Urinalysis: a comprehensive review. *American Family Physician* 2005; 71: 1153-1162.
74. Jones C. W., Culbreath K. D., Mehrotra A., i wsp.: Reflect urine culture cancellation in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 2014; 46 (1): 71–76.
75. Schmiemann G., Kniehl E., Gebhardt K.: The diagnosis of urinary tract Infection. A systematic review. *Deutsches Ärzteblatt international* 2010; 107 (21): 361–367.
76. Williams G. J., Macaskill P., Chan S. F., i wsp.: Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2010; 10 (4): 240 – 250.
77. Lipsky B. A., Ireton R. C., Fihn S. D.: Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *The Journal of Infectious Diseases* 1987; 155: 847-854.
78. Rubin R. H., Shapiro E. D., Andriole V. T.: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 15 (1): 216-227.
79. Kass E. H.: Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Archives of Internal Medicine* 1957; 100:709-714.

80. Gleckman R., Esposito A., Crowley M.: Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *Journal of Clinical Microbiology* 1979; 9: 596-957.
81. Kass E. H.: Pyelonephritis and bacteriuria: a major problem in preventive medicine. *Annals of Internal Medicine* 1962; 56: 46-53.
82. Mikołajczyk A., Stefaniuk E., Bosacka K., i wsp.: Właściwości i zastosowanie podłoży bakteriologicznych. *Postępy Mikrobiologii* 2016; 55 (3): 320–329
83. Hryniewicz W., Pawlik K., Deptuła A., i wsp.: Rekomendacje laboratoryjnej diagnostyki zakażeń 1. Zakażenia układu moczowego 2017 (<http://www.antybiotyki.nil.kylos.pl/pdf/rekuklmoczowy200317.pdf>)
84. Beeson P. B.: The case against the catheter. *The American Journal of Medicine*. 1958; 24 (1): 1–3. doi: 10.1016/0002- 9343(58)90356-5.
85. Doganis D., Siafas K., Mavrikou M. i wsp.: Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; 120 (4): 922-8.
86. Leflon-Guibout V., Ternat G., Heym B.: Exposure to co-amoxiclav as a risk factor for co-amoksiklav-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 49: 367-71.
87. Tosif S., Baker A., Oakley E.: Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: a observational cohort study. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2012; 48: 659-664.
88. Leung A. K. C., Robson W. L. M.: Urinary tract infection in infancy and childhood. *Advances in Pediatrics* 1991; 38: 257-285.
89. Bekeris L. G., Jones B. A., Walsh M. K.: Urine Culture Contamination. A College of American Pathologists Q-Probes Study of 127 Laboratories. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2008; 132: 913-917.
90. Wilson M. L., Gaido L.: Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1150-1158.

91. Kenneth B. R.: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial uti in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128: 595–610.
92. Ammenti A., Cataldi L., Chimenz R., i wsp.: Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatrica* 2012; 101(5): 451–457.
93. Vijayakumar M., Kanitkar M., Nammalwar BR., i wsp.: Indian Society of Pediatric Nephrology: revised statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatrics* 2011; 48(9): 709–717.
94. Painsil E.: Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Current Opinion in Pediatrics* 2013; 25(1): 88–94.
95. Wasilewska A.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej ( PTNFD) 2021; ([https://ptnfd.org/site/resource/1323,zalecenia-zum\\_2021.pdf](https://ptnfd.org/site/resource/1323,zalecenia-zum_2021.pdf))
96. Hiraoka M., Hashimoto G., Tsuchida S. i wsp.: Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatric Nephrology* 2003; 18: 115-118.
97. Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz. U. z dnia 27 czerwca 2017 r., poz. 71.
98. Hryniewicz W., Kravanja M., Ozorowski T.: Raport Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków: Monitorowanie punktowe w szpitalach pilotażowych 2009. ([www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl))
99. Hryniewicz W., Ozorowski T.: Szpitalna Polityka Antybiotykowa. NPOA 2011; ([www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl))

100. Gniadkowski M., Hryniewicz W., Żabicka D.: Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009 ([www.korl.d.nil.gov.pl/spec\\_rekomendacje.php](http://www.korl.d.nil.gov.pl/spec_rekomendacje.php))
101. Drieux L., F. Brossier, W. Sougakoff, V. i wsp.: Phenotypic detection of extended spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clinical Microbiology and Infection* 2008; 14 (1): 90-103.
102. Gniadkowski M., A. Mrówka A., Baraniak A., i wsp.: Wykrywanie  $\beta$ -laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) w laboratoriach mikrobiologicznych: ocena testu Vitek ESBL. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2001; 37:197-206.
103. Jarlier V., Nicolas M., Fournier G., i wsp.: Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10: 867-878.
104. Nikonorow E., Baraniak A., Gniadkowski M.: Oporność bakterii z rodziny Enterobacteriaceae na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe wynikające z wytwarzania  $\beta$ -laktamaz. *Postępy Mikrobiologii* 2013; 52 (3): 261–271
105. Żabicka D., Hryniewicz W.: Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2010 Oznaczenie wrażliwości ziarniaków Gram-dodatnich z rodzaju *Staphylococcus* spp. 2010 ([https://korl.d.nil.gov.pl/pdf/Rekomendacje\\_2010\\_gronkowce.pdf](https://korl.d.nil.gov.pl/pdf/Rekomendacje_2010_gronkowce.pdf))
106. Hryniewicz W., Ozorowski T., Żukowska A.: Szpitalna lista antybiotyków 2020 ([www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl))
107. Szymanek-Majchrzak K., Młynarczyk A., Młynarczyk G.: Oporność *Staphylococcus aureus* na glikopeptydy. *Postępy Mikrobiologii* 2013; 52 (2): 171–184.

108. LaRocco M. T., Franek J., Leibach E. K.: Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology Reviews* 2016; 29(1): 105-147.
109. Cox C. E.: Nosocomial urinary tract infections. *Urology* 1988; 32: 210-215
110. Dzierżanowska D., Jeljaszewicz J.: Zakażenia szpitalne. A-medica press 1999; 59-303, 407-613
111. Gierdys-Kalemba S., Jursa J., Mączyńska I.: Zakażenia dróg moczowych na oddziałach urologicznych. *Przegląd Urologiczny* 2003; 4/2 (18): 42-48
112. Kraśnicki K., Wolski Z., Mikucka A. i wsp.: Wrażliwość pałeczek Gram-ujemnych na leki przeciwbakteryjne w oddziałach urologii. *Przegląd Urologiczny* 2007; 3 (43)
113. Stamm WE., Norrby SR.: Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; 183(1): 51–54
114. Markiewicz Z., Korsak D., Popowska M.: Antybiotyki w dobie narastającej lekooporności, PWN PZWL, 2021; 3: 187-197
115. Justyńska E., Powarżyńska A., Długaszewska J.: Wrażliwość na antybiotyki bakterii izolowanych z moczu chorych leczonych w oddziale dziecięcym. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 2010; 62: 231-236
116. Kot K., Rokosz A., Serafin J. i wsp.: Wrażliwość in vitro gram-ujemnych uropatogenów szpitalnych na leki przeciwbakteryjne. *Urologia Polska* 2006; 59 (1): 83-84
117. Richards MJ., Edwards JR., Culver DH. i wsp.: Nosocomial Infections In Pediatric Intensive Care Units In the United States. *Pediatrics* 1999; 103: 39-46
118. Rokosz A., Bednarska A., Łuczak M.: Bakteryjne czynniki zakażeń układu moczowego u hospitalizowanych pacjentów oraz ich wrażliwość na leki przeciwbakteryjne. *Urologia Polska* 2005; 58: 2
119. Vazourasa K., Velalid K., Tassioue I. i wsp.: Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020; 20: 4–10

120. Giedrys-Kalemba S., Jursa J.: Zakażenia dróg moczowych na oddziałach urologicznych. *Przegląd Urologiczny* 2007; 4 (44)
121. Leung A.K., Wong A., Leung A.A. i wsp. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2019; 13: 2-18
122. Baka-Ostrowska M.: Zakażenie układu moczowego u dzieci. *Przegląd Urologiczny* 2006; 6 (40)
123. Huang L., Huang Ch., Yan Y. i wsp.: Urinary Tract Infection Etiological Profiles and Antibiotic Resistance Patterns Varied Among Different Age Categories: A Retrospective Study From a Tertiary General Hospital During a 12-Year Period. *Frontiers In Microbiology* 2022 January; 12: article 813145
124. Samancı S., Çelik M., Köşker M.: Antibiotic resistance in childhood urinary tract infections: A single-center experience. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55 (4): 386–92
125. Miron V. , Filimon C., Cabel T. i wsp.: Urinary tract infections in children: clinical and antimicrobial resistance data from Bucharest area, Romania. *GERMS* 2021; 11 (4): 583-91
126. Bouza E., San J. R., Muñoz P. i wsp.: A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI003 study). *Clinical Microbiology and Infection* 2001; 7: 523–531
127. Gunduz S., Altun H.: Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in Turkish children. *Global Health Research and Policy* 2018; 3:10
128. Catal F., Bavbek N., Bayrak O. i wsp.: Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000–2006. *International Urology and Nephrology* 2008; 41: 953–7
129. Lee P., Kim M., Herold B.: Under-utilization of Narrow-Spectrum Antibiotics in the Ambulatory Management of Pediatric UTI: A Single-Center Experience. *Frontiers In Pediatrics* 2021; 9: article 675759
130. Jursa J., Giedrys-Kalemba S.: Skuteczność antybiotykoterapii w zakażeniach dróg moczowych na oddziałach urologicznych- wybrane aspekty. *Zakażenia* 2004; 2: 39-47



131. Alavudeen S., Asiri A., Fageeh S.: Evaluation of Antibiotic Prescribing Practices and Antimicrobial Sensitivity Patterns in Urinary Tract Related Infectious Diseases in Pediatric Patients. *Frontiers In Pediatrics* 2021; 9: article 740106
132. Chang SL., Shortliffe LD.: Pediatric urinary tract infections. *Pediatric Clinics of North America* 2006; 53 (3): 379-400
133. Sun J., Du L., Yan L. i wsp.: Eight-Year Surveillance of Uropathogenic *Escherichia coli* in Southwest China. *Infection and Drug Resistance* 2020; 13: 1197–1202
134. Kot B., Wicha J., Żak-Puławska Z.: Susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from persons with urinary tract infections in 2007 – 2008 to antimicrobial agents. *Przegląd Epidemiologiczny* 2010; 64: 307-12
135. Bryce A., Costelloe C., Wootton M. i wsp.: Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary *Escherichia coli* in children in primary care: prospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; 73: 1359–1367
136. Fan NC., Chen HH., Chen CL. i wsp.: Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2014; 47: 399–405
137. Zerr DM., Miles-Jay A., Kronman MP. i wsp.: Previous antibiotic exposure increases risk of infection with extended-spectrum-beta-lactamase- and AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4237–4243
138. Logan LK., Braykov NP., Weinstein RA. i wsp.: Extended-spectrum beta-lactamase-producing and third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in children: trends in the United States, 1999-2011. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2014; 3: 320–328
139. Topaloglu R., Er I., Dogan BG, i wsp.: Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatric Nephrology* 2010; 25: 919–925

## 9 STRESZCZENIE

Zakażenie układu moczowego jest jedną z najczęstszych chorób wieku dziecięcego. Wiarygodna diagnostyka, dla której hodowla bakterii i określenie ich wrażliwości na antybiotyki pozostaje nadal złotym standardem, wymaga czasu. Klinicyści często stoją przed dylematem jakie leczenie empiryczne należy zastosować. Podstawą wyboru antybiotyku do terapii powinna być znajomość aktywności przeciwbakteryjnej lokalnych szczepów. Szczególnie istotne znaczenie ma to w dobie narastania i rozpowszechniania oporności wśród bakterii, co zostało uznane przez Światową Organizację Zdrowia (z ang. WHO) za najpoważniejszy problem zdrowia publicznego.

W badaniu, które jest retrospektywną analizą wyników badań bakteriologicznych moczu i dokumentacji medycznej dzieci hospitalizowanych w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w okresie od 01.04.2012r. do 01.04.2014r. podjęto próbę określenia profilu i oceny lekowrażliwości flory bakteryjnej izolowanej z dróg moczowych. Podstawą analizy są wyniki 5478 próbek moczu uzyskanych od pacjentów z podejrzeniem zakażenia układu moczowego. Po zastosowaniu kryteriów kwalifikacyjnych ostatecznej analizie poddano wyniki 515 posiewów moczu z liczbą jednostek tworzących kolonie  $\geq 100\ 000$  w mililitrze.

W pierwszym etapie badania dokonano analizy porównawczej czynników etiologicznych izolowanych w zakażeniach układu moczowego u dzieci hospitalizowanych na poszczególnych oddziałach. *Escherichia coli* była najczęściej izolowanym uropatogenem na oddziałach pediatrycznych, w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci i w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii.

W drugim etapie poddano ocenie czynniki etiologiczne uwzględniając jako kryterium różnicujące wiek pacjenta (<1 roku życia, 1-3 rok życia, > 3 roku życia), płeć pacjenta i obecność lub brak wady układu moczowego. *Escherichia coli* w każdej z badanych grup wiekowych była najczęstszym uropatogenem. W grupie dzieci najmłodszych, tj. w wieku poniżej 1 roku życia i w wieku 1-3 rok życia *Pseudomonas aeruginosa* znacząco częściej był izolowany w Klinice Chirurgii Dziecięcej

i Urologii, a w grupie dzieci najstarszych, tj. w wieku powyżej 3 roku życia dominował na oddziałach intensywnej opieki. W grupie dzieci najstarszych, tj. w wieku powyżej 3 roku życia *Klebsiella spp.* znacząco częściej izolowana była w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii niż w pozostałych badanych oddziałach. Dla *Escherichia coli* nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładzie przypadków u pacjentów z wadami i bez wad układu moczowego. *Pseudomonas aeruginosa* znacząco częściej był izolowany od pacjentów z wadami, a *Candida spp.* od pacjentów bez wad układu moczowego. ZUM o etiologii *Escherichia coli* znacząco częściej stwierdzono u dziewczynek niż u chłopców. Dla *Klebsiella spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* znacznie więcej przypadków odnotowano u chłopców niż u dziewczynek

W trzecim etapie badania dokonano porównania lekowrażliwości najczęściej izolowanych czynników etiologicznych u hospitalizowanych dzieci. 100% szczepów *Escherichia coli* wykazało wrażliwość na imipenem. Nitrofurantoina 100% skuteczność wykazała wobec szczepów *Escherichia coli* izolowanych na oddziałach intensywnej opieki. Trimetoprim-sulfametoksazol najniższą skuteczność wykazał wobec szczepów z oddziałów intensywnej opieki. Najśłabszą skuteczność wobec *Escherichia coli* wykazała ampicylina. Najwyższy odsetek szczepów *Escherichia coli* manifestujących obecność mechanizmu oporności typu ESBL odnotowano na oddziałach intensywnej opieki. 100% badanych szczepów *Enterococcus spp.* wykazało wrażliwość na nitrofurantoinę, linezolid i tigecyklinę, a poza oddziałami intensywnej opieki również na teikoplaninę i wankomycynę. Nie stwierdzono istotnych różnic we wrażliwości szczepów *Klebsiella spp.* na karbapenemy pomiędzy oddziałami. Żaden z badanych szczepów *Klebsiella spp.* nie wykazał wrażliwości na ampicylinę. Znacząco częściej izolowano szczepy *Klebsiella spp.* z mechanizmem oporności typu ESBL na oddziałach intensywnej opieki. 100% szczepów *Pseudomonas spp.* wykazało wrażliwość na kolistynę.

U pacjentów z wadami szczepy *Escherichia coli* wytwarzające beta - laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym występowały istotnie częściej niż u pacjentów bez obciążeń. Nie stwierdzono istotnych różnic w lekowrażliwości *Escherichia coli* i *Enterococcus spp.* izolowanych od dziewczynek i chłopców, poza gentamycyną

dla pałeczek i streptomycyną dla enterokoków, które wykazywały wyższą skuteczność u pacjentów płci żeńskiej. U dziewczynek odsetek szczepów *Klebsiella spp.* z mechanizmem oporności typu ESBL był znacząco niższy niż u pacjentów płci męskiej. Dla szczepów *Pseudomonas spp.* izolowanych zarówno od dziewczynek jak i od chłopców nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności działania żadnego ze stosowanych standardowo antybiotyków.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że najczęściej izolowanym uropatogেনem u dzieci jest *Escherichia coli*, a następnie *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* i enterokoki. Analiza wykazała, że profil kliniczny oddziału wpływa na rodzaj i lekowrażliwość izolowanych uropatogেনów. Na oddziałach intensywnej opieki wśród uropatogеноw dominują *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* i *Pseudomonas aeruginosa*. Odsetek szczepów *Escherichia coli* i *Enterococcus spp.* wrażliwych na standardowo stosowane w terapii antybiotyki jest znacząco wyższy na oddziałach pediatrycznych w stosunku do oddziałów intensywnej opieki. Odsetek szczepów *Klebsiella spp.* opornych na standardowo stosowane w terapii antybiotyki jest znacząco wyższy na oddziałach intensywnej opieki w stosunku do Pododdziału Nefrologii dla Dzieci. Udział szczepów *Pseudomonas aeruginosa* opornych na standardowo stosowane leczenie jest podobny w badanych oddziałach. Wykazano, że obecność wady wrodzonej układu moczowego jest czynnikiem ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, ale nie wpływa na częstość izolacji *Escherichia coli*. Parametrem różnicującym skład i lekowrażliwość flory wywołującej ZUM jest również płeć pacjenta. W niniejszej pracy obserwowano znaczący udział *Escherichia coli* w ZUM u dziewczynek i *Klebsiella spp.* z *Pseudomonas aeruginosa* u chłopców. *Klebsiella spp.* izolowane od dziewczynek wykazują większą wrażliwość na standardowo stosowane antybiotyki. Lekowrażliwość *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* jest podobna niezależnie od płci.

## 10 ABSTRACT

Urinary tract infection is one of the most common diseases of childhood. A reliable diagnosis, for which a bacterial culture and its sensitivity to antibiotics remain a golden standard, requires time. Clinicians are often faced with a dilemma as to what type of empirical treatment should be applied. The basis for the choice of the antibiotic should be the knowledge of the local bacterial sensitivity. It is especially important in the times of increasing bacterial resistance, which has been recognized by the World Health Organization as the most serious public health issue of our time.

A study which is a retrospective analysis of the bacterial research results of urine and medical documentation of the children hospitalized at the Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in the time period between 01.04.2012 and 01.04.2014 is an attempt to define the profile and to evaluate the antimicrobial susceptibility of the bacterial flora isolated from the urinary tract. The analysis comprised results of 5478 urine samples collected from the patients with suspicion of urinary tract infection. Once the qualifying criteria were applied, 515 samples were analysed, each containing  $\geq 100\ 000$  colony forming units per millilitre.

In the first part of the study a comparative analysis of the etiological factors isolated in the urinary tract infections in children hospitalized at different hospital wards has been conducted. *Escherichia coli* was the most commonly isolated uropathogen at the paediatric wards, nephrology and urology clinic.

In the second part of the study the etiological factors were evaluated, taking the age of the patient as the differentiating factor (<1 year old, 1-3 years old, >3 years old), the sex of the patient and the presence of urinary tract defect. *Escherichia coli* was the most common uropathogen in each examined group. Among the youngest children, i.e. ages 1 and lower and 1-3 years old, *Pseudomonas aeruginosa* was significantly more commonly isolated in the Children Surgical and Urology Clinic than in any other examined wards. In the case of *Escherichia coli* no notable differentiation in cases distribution related to the presence of urinary tract defects

was found. *Pseudomonas aeruginosa* was more commonly isolated in the cases of patients with such defects and *Candida spp.* in the ones without. UTI caused by *Escherichia coli* was notably more commonly observed in girls than boys. In the case of *Klebsiella spp.* and *Pseudomonas aeruginosa* more cases were reported in boys than in girls.

In the third part of the study, a comparison of antimicrobial susceptibility in each of the most commonly isolated etiological factors in the hospitalized children was conducted. 100% of all the *Escherichia coli* strains demonstrated susceptibility to imipenem. Nitrofurantoin showed 100% effectiveness against strains of *Escherichia coli* isolated at the intensive care units. Trimethoprim-sulfamethoxazole's effectiveness proved to be the lowest in the intensive care units cases. The weakest against *Escherichia coli* was ampicillin. The biggest percentage of *Escherichia coli* strains manifesting the presence of the type ESBL resistance mechanism was recorded at the intensive care units. 100% of the studied strains of *Enterococcus spp.* showed susceptibility to nitrofurantoin, linezolid and tigecycline and beyond the intensive care units also to teicoplanin and vancomycin. *Klebsiella spp.* strains showed no notable variation in susceptibility to carbapenems between the wards. No examined *Klebsiella spp.* strains showed susceptibility to ampicillin. *Klebsiella spp.* strains with type ESBL resistance mechanism were more commonly isolated in the intensive care units. 100% of *Pseudomonas spp.* showed susceptibility to colistin.

In patients with congenital malformation of urinary tract, strains of *Escherichia coli* creating beta-lactamases with extended substrate spectrum were more common than in the ones without any issues. No significant variations in antimicrobial susceptibility in cases of *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* isolated from boys or girls were noted, except gentamicin for rods and streptomycin for enterococci, which showed higher efficiency in female patients. In girls the percentage of *Klebsiella spp.* strains with type ESBL resistance mechanism was significantly lower in male patients. For *Pseudomonas spp.* strains isolated from both boys and girls, no notable difference in the effectiveness of treatment by any standard antibiotics was noted.

Based on the study, it can be concluded that the most commonly isolated uropathogen in children was *Escherichia coli* and then *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* and enterococci. The analysis has shown that the clinical profile of the department has an impact on the type and antimicrobial susceptibility of the isolated uropathogens. At intensive care units, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* and *Pseudomonas aeruginosa* are the most common. The percentage of *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* strains susceptible to the normally used antibiotics is significantly higher at the paediatric wards in relation to intensive care units. The percentage of *Klebsiella spp.* strains resistant to normally used antibiotics is significantly higher at intensive care units in relation to the Subdivision of children nephrology. The percentage of *Pseudomonas aeruginosa* strains resistant to standard treatment is similar among all the studied wards. It has been shown that the presence of a congenital urinary tract malformation is a risk factor for *Pseudomonas aeruginosa* infection, but does not affect the frequency of isolating *Escherichia coli*. Gender is also a differential parameter of the composition and antimicrobial susceptibility of the flora causing UTI. In this work a significant share of *Escherichia coli* in UTI in girls and *Klebsiella spp.* with *Pseudomonas aeruginosa* in boys. *Klebsiella spp.* isolated from girls shows stronger susceptibility to normally used antibiotics. Susceptibility of both *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* is similar regardless of sex.

## **11 PODZIĘKOWANIA**

Za okazaną pomoc chciałabym podziękować:

- Panu Profesorowi dr hab. n. med. Marcinowi Tkaczykowi
- Pani Doktor hab. inż. Agnieszce Wosiak



## 12 SPIS TABEL

Tabela 1. Liczności czynników etiologicznych na oddziałach pediatrycznych względem wieku (N=152).....	70
Tabela 2. Liczności czynników etiologicznych w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci względem wieku (N=129) .....	72
Tabela 3. Liczności czynników etiologicznych w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii względem wieku (N=125) .....	74
Tabela 4. Udział procentowy <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> w poszczególnych grupach wiekowych .....	75
Tabela 5. Liczności czynników etiologicznych w oddziałach względem wieku – dzieci do 1 roku życia. ....	77
Tabela 6. Liczności czynników etiologicznych w oddziałach względem wieku – dzieci 1-3 rok życia .....	79
Tabela 7. Liczności czynników etiologicznych w oddziałach względem wieku – dzieci powyżej 3 roku życia .....	81
Tabela 8. Liczności czynników etiologicznych u pacjentów w podziale względem wad .....	82
Tabela 9. Liczności czynników etiologicznych u pacjentów z podziałem na płeć.....	84
Tabela 10. Liczności <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i> uwzględnianych w ocenie lekowrażliwości w podziale względem typów oddziałów.....	86
Tabela 11. Lekowrażliwość bakterii <i>Escherichia coli</i> na poszczególnych oddziałach ....	92
Tabela 12. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na oddziałach pediatrycznych w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=30).....	93

Tabela 13. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na oddziałach pediatrycznych w grupie pacjentów w wieku 1-3 roku życia (N=18).....	94
Tabela 14. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na oddziałach pediatrycznych w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia (N=57) .....	95
Tabela 15. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=28).....	96
Tabela 16. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów w wieku 1-3 rok życia (N=8).....	97
Tabela 17. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 rok życia (N=28) .....	98
Tabela 18. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=26) .....	99
Tabela 19. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w grupie pacjentów w wieku 1-3 rok życia (N=4).....	100
Tabela 20. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia (N=11) .....	101
Tabela 21. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na oddziałach intensywnej opieki w grupie pacjentów w wieku powyżej 3 roku życia (N=5).....	102
Tabela 22. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na oddziałach intensywnej opieki w grupie pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia (N=13) .....	103
Tabela 23. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> uwzględniająca obecność i brak wady w obrębie układu moczowego .....	105
Tabela 24. Lekowrażliwość <i>Enterococcus spp.</i> w ICZMP (N=67) .....	107
Tabela 25. Lekowrażliwość <i>Enterococcus spp.</i> na poszczególnych oddziałach .....	108

Tabela 26. Lekowrażliwość <i>Klebsiella spp.</i> w ICZMP (N=70) .....	111
Tabela 27. Lekowrażliwość <i>Pseudomonas spp.</i> w ICZMP (N=45) .....	115

### 13 SPIS RYCIN

Rycina 1. Górny i dolny odcinek układu moczowego (121) .....	17
Rycina 2. Etiologia niepowikłanych bakteryjnych zakażeń układu moczowego (Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych, W. Hryniewicz 2015) .....	26
Rycina 3. Etiologia powikłanych bakteryjnych zakażeń układu moczowego (Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych, W. Hryniewicz 2015) .....	27
Rycina 4. Udział procentowy <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> w poszczególnych grupach wiekowych .....	76
Rycina 5. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na oddziałach pediatrycznych .....	88
Rycina 6. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Pododdziale Nefrologii dla Dzieci .....	89
Rycina 7. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Urologii .....	90
Rycina 8. Lekowrażliwość <i>Escherichia coli</i> na oddziałach intensywnej opieki.....	91