

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОКОККОВОГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

Манкевич Р. Н.¹, Гладкая О. С.¹, Кудин А. П.², Ключко Н. Л.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Основным возбудителем острых средних отитов у детей является пневмококк. В статью приведены результаты анализа чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам изолятов *Streptococcus Pneumoniae*. Наибольшая устойчивость изолятов (80–87 %) наблюдалась к макролидам, 13–15 % изолятов были нечувствительны к аминопеницилинам и только 3–5 % — к группе цефалоспоринов. К ванкомицину, меропенему и левофлоксацину все выделенные изоляты были чувствительны в 100 % случаев. Также проанализировано этиотропное лечение 116 детей разного возраста с пневмококковым отитом, показана эффективность назначения цефтриаксона в дозе не менее 70 мг/кг/сут.

Ключевые слова: пневмококк, антибиотикорезистентность, отит, дети.

Введение. Отит — острое или хроническое воспаление в различных отделах уха (наружном, среднем, внутреннем), которое возникает в любом возрасте, но чаще всего у детей. Около 75–95 % малышей в возрасте до 6 лет хотя бы раз перенесли острый средний отит. Это связано с анатомическими особенностями строения уха в детском возрасте (слуховой трубы, слизистой оболочки среднего уха), иногда с неправильными гигиеническими мероприятиями.

Воспаление среднего уха при инфекционных болезнях редко бывает первичным, чаще оно является осложнением воспалительного процесса в верхних дыхательных путях и протекает по типу острого ката-

рального отита, евстахиита или в виде гнойного среднего отита. Возможны средние отиты как бактериальной, так и вирусной природы. Наиболее частыми возбудителями средних отитов являются кокки (пневмококки, стафилококки), гемофильные палочки, а также другие патогенные и условно-патогенные бактерии (родов моракселла, ацинетобактер, клебсиелла, синегнойная палочка), активизирующиеся при вирусном или бактериальном воспалении слизистой оболочки носа. У детей в возрасте до 3 лет в 68 % случаев основным патогенном, вызывающим отиты, является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) [1].

В последние годы проблема резистентности пневмококков к антибактериальным лекарственным средствам (АБС) приобретает все большую актуальность. Рост резистентности *S. pneumoniae* отмечен во многих странах. По данным российских исследователей, β -лактамы антибиотики сохраняют высокую активность *in vitro* в отношении пневмококков: нечувствительность (частота умеренно резистентных и резистентных штаммов) к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату составляет лишь 0,5 %, к цефотаксиму и цефепиму — 2 %, к пенициллину — 9 %. Устойчивость к макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину, мидекамицина ацетату, спирамицину) составляет от 2 до 6 %. Хлорамфеникол, клиндамицин и рифампицин также сохраняют относительно высокую активность: нечувствительные штаммы составляют 5, 2 и 1 % соответственно. Не выявлено резистентности к левофлоксацину и ванкомицину, самый высокий процент нечувствительных штаммов (27 и 33 % соответственно) отмечен к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) встречается в 8 % случаев [2].

Аналогичные данные были получены и американскими исследователями. Отмечалось значительное увеличение резистентности изолятов *S. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату (18,9 %), пенициллину (14,8 %) и цефтриаксону (11,7 %), в то время как фторхинолоны и цефтаролин демонстрировали высокий уровень активности, как и линезолид, тигециклин и ванкомицин (100,0 %) [3, 4]. От 20 до 40 % изолятов *S. pneumoniae* оказались устойчивы к макролидам, а около 22 % изолятов нечувствительны к клиндамицину [5].

Большинство исследований, проведенных в Африке, показало высокий уровень восприимчивости *S. pneumoniae* к макролидам [6], тогда как в большинстве китайских исследований сообщалось, наоборот, о высоком уровне резистентности изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину (46–100 %) и антибиотикам группы макролидов (до 88 %) [7].

Некорректный выбор практическим врачом антибиотика для лечения *S. pneumoniae* увеличивает риск неблагоприятного исхода заболевания, приводя к неполной ликвидации бактерий, росту устойчивых штаммов и, возникающим в результате этого осложнениям. Большинство лечебных протоколов рекомендует использовать эмпирическую антибиотикотерапию широкого спектра действия для лечения острых бактериальных отитов с учетом этиологических патогенов, вероятности участия пневмококков и тенденций устойчивости их к антимикробным лекарственным средствам в данном регионе.

Цель работы — оценка чувствительности пневмококка к АБС и эффективности лечения пневмококкового отита у детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 116 медицинских карт стационарного пациента детей с диагнозом «острый отит», находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» (ГДИКБ) г. Минска (главный врач М. В. Соколова) в 2017 г. Верификация диагноза осуществлялась по результатам бактериологического исследования отделяемого из наружного слухового прохода уха. Чувствительность выделенных 354 изолятов пневмококка определяли с использованием аппаратов для автоматического учета антибиотикочувствительности (Vitek и АТВ Expression (стрип rapid АТВ™ Е4) фирмы «Биомерье», Франция) к следующим группам АБС: макролидам (эритромицину, кларитромицину, азитромицину), аминопенициллинам (амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, пенициллину), цефалоспорином (цефтриаксону, цефотаксиму, цефуросксиму), линкозамидам (линкомицину, клиндамицину), тетрациклину, меропенему, ванкомицину и левофлоксацину.

Статистическую обработку полученных результатов проводили традиционными методами математической статистики с использованием стандартного программного обеспечения для IBM PC.

Все дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошел 31 ребенок в возрасте 0–12 мес. (средний возраст — $7,1 \pm 0,46$ мес.), из них 17 мальчиков (55 %) и 14 девочек (45 %); 2-ю группу составили 85 детей в возрасте от 12 мес. до 7 лет (средний возраст $2,9 \pm 0,17$ года), из них 54 мальчика (63 %) и 31 девочка (36 %), $p > 0,001$.

Результаты и их обсуждение. За 2017 г. обратилось 116 пациентов с диагнозом «острый отит» в возрасте до 7 лет, у которых при бактериологическом исследовании был выделен *Streptococcus pneumoniae*.

При поступлении среди детей 1-й группы с отитом были госпитализированы только 25,5 %, остальные — с другой патологией (ОРИ, ринофарингиты, пневмонии), а среди детей 2-й группы — 17,5 % с отитом, а остальные — с заболеваниями дыхательной и пищеварительной системы. Большинство детей обеих групп было направлено врачами детских поликлиник (58 и 53 % соответственно).

Основными клиническими проявлениями до постановки диагноза отита у детей были повышение температуры тела, ринит и кашель.

Повышение температуры тела отмечалось у большинства (82 %) детей. Так, в 1-й группе температурная реакция была выявлена у 28 человек (90,3 %) в пределах фебрильных цифр ($38,2 \pm 0,95$ °С), в то время как во 2-й группе она отмечалась несколько реже (78,8 %) и была субфебрильной ($37,44 \pm 1,24$ °С, $p < 0,01$).

Ринит также наблюдался почти у всех пациентов обеих групп: в 93,5 % случаев в 1-й группе (29 детей) и 91,8 % случаев — во 2-й группе (78 пациентов). Длительность ринита до постановки диагноза отита составила в 1-й группе $3,91 \pm 1,84$ дня, во 2-й — $6,02 \pm 2,5$ дня ($p = 0,01$). Кашель чаще имел место у пациентов 2-й группы (81,2 %) по сравнению с 1-й (67,7 %).

При оценке гемограммы у пациентов обеих групп отмечался лейкоцитоз ($14,62 \pm 6,75$ и $10,02 \pm 6,0 \times 10^9$ /л соответственно) и повышение СОЭ ($17,59 \pm 6,16$ и $13,5 \pm 9,2$ мм/ч соответственно). Достоверных различий по показателям гемограммы не получено ($p > 0,05$), хотя у детей 1-й группы они были выше.

Диагноз отита устанавливался после консультации ЛОР-врача в среднем на $1,9 \pm 0,2$ сут. При этом большинство (71 %) детей 1-й группы нуждалось в парацентезе, в то время как только половине (54 %) пациентов 2-й группы была выполнена данная процедура.

При оценке бактериологического исследования отделяемого из слухового прохода *Streptococcus pneumoniae* у большинства (72 %) детей обеих групп выделялся в ассоциации с другими бактериальными агентами (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida*, *Haemophilus influenzae*), степень обсемененности которыми была невысокой ($1,2 \pm 0,2$ КОЕ/мл). Достоверно чаще вместе с пневмококком выделялся золотистый стафилококк у детей 1-й группы (30 % случаев) в сравнении с пациентами 2-й группы (21 % случаев, $p < 0,05$). Средняя степень обсемененности пневмококком в 1-й группе составила $2,8 \pm 1,02$ КОЕ/мл, в то время как в старшей группе она была достоверно выше ($3,45 \pm 1,12$ КОЕ/мл), $p < 0,01$.

Оценка чувствительности пневмококка к АБС представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Резистентность изолятов *Streptococcus pneumoniae* к АБС

АБС	Количество изолятов	Резистентность, %
Азитромицин	166	87
Кларитромицин	73	80,8
Эритромицин	28	87,5
Линкомицин	144	71,5
Клиндамицин	25	68
Тетрациклин	16	56
Амоксициллин	12	16
Амоксициллин/клавуланат	126	12,7
Пенициллин	14	7,9
Цефотаксим	123	4,9
Цефутоксим	61	3,3
Цефтриаксон	162	2,5
Ванкомицин	143	0
Меропенем	17	0
Левифлоксацин	121	0

Как видно из таблицы, наибольшая резистентность отмечалась к АБС группы макролидов (азитромицин — 87 %, кларитромицин — 81 %, эритромицин — 88 %), группы линкозамидов (линкомицин — 72 %, клиндамицин — 68 %) и тетрациклину — 56 %. В то же время к ванкомицину, меропенему и левифлоксацину пневмококк сохранил 100 % чувствительность. Надо отметить, что к наиболее часто используемым у детей в лечении заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, АБС из группы аминопенициллинов и цефалоспоринов пневмококк сохраняет высокую восприимчивость, хотя появляются резистентные штаммы. Так, резистентность пневмококка к амоксициллину наблюдалась у 16 % изолятов, амоксициллину/клавуланату — у 13 % изолятов, пенициллину — только у 8 % изолятов. Среди выделенных изолятов *Streptococcus pneumoniae* резистентные к цефотаксиму встречались в 5 % случаев, цефутоксиму — у 3 % и еще реже к цефтриаксону — у 2,5 %.

Оценивая восприимчивость изолятов пневмококка у обследуемых детей к АБС, используемым в лечении отита, выявлена та же высокая устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к макролидам при хорошем уровне чувствительности к цефалоспорином (таблица 2). Достоверных различий между изолятами, полученными от пациентов разных групп, не обнаружено, хотя отмечается тенденция к росту резистентности среди пациентов 2-й группы.

Таблица 2. — Резистентность изолятов *Streptococcus pneumoniae* к АБС у детей с отитами

АБС	Всего (354 изолята)	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 85)
Азитромицин	87 %	68,7 %	74,6 %
Кларитромицин	80,8 %	76,6 %	82,9 %
Эритромицин	87,5 %	78,4 %	84,1 %
Амоксициллин	16 %	13,7 %	17,1 %
Амоксициллин/клавуланат	12,7 %	12,9 %	13,2 %
Цефотаксим	4,9 %	4,9 %	5,9 %
Цефуросим	3,3 %	3,9 %	4,1 %
Цефтриаксон	2,5 %	2,5 %	3,4 %

Пациенты обеих групп в основном получали цефтриаксон (45 %), реже — амоксициллин/клавуланат или амоксициллин (34 %) и АБС группы макролидов (21 %). В большинстве случаев (72 %) после получения результатов бактериологического исследования макролиды заменялись на цефалоспорины и защищенные амоксициллины.

Средняя суточная доза амоксициллина (амоксициллин/клавуланат по амоксициллину) у всех обследованных составила 50,7±3,01 мг/кг/сут в течение 6,4±0,49 дня цефтриаксона — 66,6±2,47 мг/кг/сут в течение 5,6±0,41 дня. При назначении цефтриаксона в дозе более 70 мг/кг/сут (73,13±2,3 мг/кг/сут) лечение пневмококкового отита сокращалось до 4,65±0,39 дня (p<0,01).

Выводы:

1. Основным возбудителем отита у детей является *Streptococcus pneumoniae*, причем у трети детей первого года жизни в ассоциации со *Staphylococcus aureus*. Степень обсемененности пневмококком достоверно выше у более старших пациентов, чем у детей первого года жизни (p<0,05).

2. *Streptococcus pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к ванкомицину, меропенему и левофлоксацину. Увеличивается количество резистентных штаммов пневмококка к цефалоспорином и аминопенициллинам. Использование макролидов, линкозамидов и тетрациклинов в лечении пневмококковых инфекций, в т. ч. отитов, нецелесообразно, т. к. большинство изолятов пневмококка к ним резистентно.

3. Назначение цефтриаксона для успешной терапии пневмококкового отита требуется в дозе не менее 70 мг/кг/сут.

Литература

1. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С. В. Сидоренко [и др.] // *Вопр. соврем. педиатрии*. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 54–61.
2. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации / Р. С. Козлов [и др.] // *Клин. микробиология и антимикроб. терапия*. — 2011. — Т. 13, № 2. — С. 177–187.
3. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective / L. Kim [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2016. — Vol. 29, № 3. — P. 525–552.
4. *In Vitro* Activities of Ceftaroline and Comparators against *Streptococcus pneumoniae* Isolates from U.S. Hospitals: Results from Seven Years of the AWARE Surveillance Program (2010 to 2016) / M. A. Pfaller // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2018. — Vol. 62, № 2. — P. 1555–17.
5. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications / R. Cheraud [et al.] // *Am. J. Ther.* — 2017. — Vol. 24, № 3. — P. 361–369.
6. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections in Asia: report from the Community-Acquired Respiratory Tract Infection Pathogen Surveillance (CARTIPS) study, 2009–2010 / H. Wang [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2011. — Vol. 38, № 5. — P. 376–83.
7. Susceptibility of bacterial isolates from community-acquired infections in sub-Saharan Africa and Asia to macrolide antibiotics / Y. Lubell // *Trop. Med. Int. Health.* — 2011. — Vol. 16, № 10. — P. 1192–1205.

ANTIBACTERIAL THERAPY FEATURES OF PNEUMOCOCCAL OTITIS IN CHILDREN

Mankevich R. N.¹, Gladkaya O. S.¹, Kudzyn A. P.², Kluyko N. L.²

¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

²Institution of Health “Municipal Children’s Infectious Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The main causative agent of Acute Otitis Media in children is *Streptococcus pneumoniae*. The article presents the results of the analysis of sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* isolates to antibacterial drugs from

children with Acute Otitis Media. We documented the high prevalence among clinical isolates of resistance to macrolides (80–85 %); 13–15 % of isolates were resistant to aminopenicillins and only 3–5 % of isolates were resistant to cephalosporins. Vancomycin, meropenem and levofloxacin exhibited high levels of potency (100 %). An analysis of the etiologic treatment of 116 children of different ages with Acute Otitis Media was conducted and the effectiveness of administering an optimal dose of ceftriaxone (min 70 mg/kg/day) was also shown.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, antibiotic resistance, Acute Otitis Media, children.

Поступила 09.07.2018