

Микробиологическая структура хронического гнойного среднего отита в Гомельском регионе

Д.м.н., проф. В.П. СИТНИКОВ, асп. Е.С. ЯДЧЕНКО, к.м.н., доц. И.Д. ШЛЯГА

Кафедра оториноларингологии с курсом офтальмологии (зав. — к.м.н., доцент И.Д. Шляга) Гомельского государственного медицинского университета, Республика Беларусь

The microbiological structure of chronic suppurative otitis media in the Gomel region

V.P. SITNIKOV, E.S. YADCHENKO, I.D. SHLYAGA

Gomel State Medical University, Belarus¹

Цель настоящей работы — изучение спектра микробиоты, поддерживающей воспалительный процесс в полостях среднего уха у пациентов, страдающих хроническим гноинм средним отитом (ХГСО), и определение ее чувствительности к противомикробным препаратам. Проведено микробиологическое исследование ушного отделяемого у 138 пациентов, страдающих ХГСО, и определена региональная чувствительность выделенных микроорганизмов к используемым противомикробным препаратам. Этиологически значимыми возбудителями, поддерживающими хронический гноинвоспалительный процесс в полостях среднего уха, в 66,3% случаев явились бактерии (пребодали *S. aureus* — 34,6%, группа неферментирующих грамотрицательных бактерий — 16,3%, энтеробактерии — 15,4%), грибково-бактериальные ассоциации — 26,9%, грибы — 6,7% случаев. Отмечена высокая чувствительность бактериобиоты к цефалоспоринам II—III поколения, фторхинолонам II поколения. *C. albicans* высокочувствительна к флюконазолу, мицелиальные микромицеты — к итраконазолу и вориконазолу.

Ключевые слова: хронический гноинм средний отит, бактериобиота, микробиота, региональная резистентность.

The objective of the present work was to study the spectrum of microbiota maintaining the inflammatory process in the cavities of the middle ear of the patients presenting with chronic suppurative otitis media (CSOM) and to estimate its susceptibility to antibiotic agents. The discharge from the ears was subjected to microbiological analysis in 138 patients with CSOM. Some of the microorganisms proved highly sensitive to antibiotic agents. The following etiologically important pathogens involved in the maintenance of the chronic pyoinflammatory process in the cavities of the middle ear were identified: bacteria, fungi, and bacterial-fungal associations that accounted for 66.3%, 6.7%, and 26.9% of all CSOM cases respectively. The former group was dominated by *S.aureus* (34.6%) whereas the group of non-fermentative Gram-negative species and enterobacteria comprised 16.3% and 15.4% of their total number respectively. The microbiota was shown to be highly susceptible to cephalosporins of the 1st and 2nd generations and fluoroquinolones of the 2nd generation. *C. albicans* proved highly sensitive to fluconazole while mycelial micromycetes responded fairly well to itraconazole and voriconazole.

Key words: chronic suppurative otitis media, bacterial biota, mycobiota, regional resistance.

Результаты систематической оценки чувствительности культур микроорганизмов к антимикробным средствам являются неоценимым фактическим материалом для определения уровня приобретенной резистентности возбудителей, циркулирующих в том или ином географическом регионе, а также в определенном стационаре, что позволяет оптимизировать схемы эмпирической стартовой антимикробной терапии, а также выявлять новые гены резистентности [1—4]. Мониторинг антибиотикорезистентности показывает смену устойчивости возбудителей к антибиотикам, широко используемым в медицинской практике [5, 6]. Использовать зарубежные данные для разработки региональных рекомендаций не всегда возможно, так как существует доказанная высокая вероятность колебаний резистентности в разных регионах [7—9]. Это диктует необходимость учета региональных особенностей видового состава возбудителей, изучения

их резистентности к антибактериальным препаратам. Рациональное использование противомикробных средств становится основным направлением в современных условиях [10, 11]. Изучение структуры микробиоты и ее чувствительности к современным противомикробным препаратам у пациентов, страдающих хроническим гноинм средним отитом (ХГСО), разработка режимов применения этих препаратов на основании клинико-микробиологических данных являются одной из актуальных проблем современной оториноларингологии. Поскольку в последнее время нередко встречается смешанная (бактериально-грибковая) биота со стороны уха, очень важным является подбор комбинации нескольких лекарственных средств с учетом вида возбудителей и их чувствительности. При продолжительном течении заболевания, и особенно при длительном местном и (или) общем применении антибиотиков, кортикостероидов, а также у пациентов с выраженной сопутствующей патологией нередко подтверждается грибковая инфекция, вызванная дрожжеподобны-

© Коллектив авторов, 2013

© Вестник оторинолар., 2013

e-mail: prof.sitnikov@bk.ru

и плесневыми грибами, способствующая ухудшению процесса [12–15]. Выявление и лечение микотической инфекции является наиболее перспективным направлением в решении проблемы отомикоза послеоперационной полости, особенно на этапе предоперационной подготовки, что способствует предотвращению осложнений, вызванных микромицетами, в том числе и при различных вариантах тимпанопластики.

Цель настоящей работы — изучение спектра микробов, поддерживающей воспалительный процесс в полостях среднего уха у пациентов, страдающих ХГСО, и определение ее чувствительности к противомикробным препаратам.

Материал и методы

Исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» Гомеля в течение 2008–2011 гг. Для идентификации, определения чувствительности и анализа полученных данных использовали диагностические системы микробиологического анализатора miniAPI фирмы «bioMerieux» (Франция).

С целью выявления специфического возбудителя ХГСО использовали бактериоскопический метод (микроскопия нативного и окрашенного препарата) и бактериологическое (культуральное) исследование — посев на общеупотребленные питательные среды. Также проводилось цепенаправленное микробиологическое исследование патологического ушного отделяемого, которое включало микроскопию нативного и окрашенного препаратов по Граму с дополнительным посевом на хромогенную среду Сабуро.

Материалом для микробиологического исследования служило ушное отделяемое из барабанной полости и антрума, а также со стенок наружного слухового прохода (НСП).

Забор материала для микроскопии производился стерильной ложкой Фолькмана путем легкого соскаба слизистой оболочки стенок барабанной и послеоперационной полостей, или стерильной ватой, фиксированной на металлическом зонде. Полученное содержимое тонким слоем наносили на предметное стекло и высушивали на воздухе, после чего фиксированный мазок окрашивали по Граму. Микроскопию мазков проводили при ув. 100 и 400. Бактериологический (культуральный) метод применялся с целью определения возбудителей *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*; анаэробов *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*; грибов рода *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Mucor*, и определения их чувствительности к антибиотикам и антимикотикам. После забора материала его помещали в пробирку с транспортной угольной средой Амиеса («Hema-Medica», Индия), где материал хранился не более 2 ч.

В дальнейшем проводился посев биологического материала на специальные твердые и жидкие питательные среды производственного изготовления («bioMerieux», Франция).

Идентификация полученных культур основывалась на изучении морфологических признаков при микроскопии, биохимических признаков (цветные реакции — изменение цвета питательной среды с добавлением индикатора) и внешнего вида выросших колоний. Кроме того, проводилась количественная оценка степени обсемененности — определялось число колониесобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Степень обсемененности, при которой определяли $\geq 10^5$ КОЕ/мл, считали признаком инфекции. Культуры, не имеющие клинического значения, исключались. Для идентификации применялись планшеты (стрипсы), содержащие дегидрированные биохимические субстраты (от 16 до 32 тестов). При определении чувствительности к антибиотикам использовались стандартные диски. Определение чувствительности к противогрибковым препаратам (амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу) проводилось на стрипах (ATB FUNGUS-3) («bioMerieux», Франция) в полужидкой среде, адаптированной к требованиям стандартного метода разведений Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) — NCCLS M-44 (США). Для контроля качества определения чувствительности использовались контрольные штаммы американской коллекции микрорганизмов (ATCC). Преимуществом культурального метода является возможность определения чувствительности и резистентности возбудителей к химиопрепаратам, а также использование его с целью контроля эффективности антибактериальной и антимикотической терапии, так как рост дает только живые микро- и микробиоты.

Микробиологическое обследование пациентов проводилось до начала лечения, у части пациентов в середине лечения (5–7-й день) проводили повторное исследование. После лечения (через 10–14 дней после начала лечения) выполняли контрольную отомикроскопию с исследованием ушного отделяемого с целью определения эффективности проведенного лечения.

Результаты и обсуждение

Бактериологическое исследование ушного отделяемого проведено у 138 пациентов, из них у 73 (52,9%) мужчин, 65 (47,1%) женщин в возрасте от 12 до 79 лет, страдающих ХГСО.

Положительный результат микробиологического обследования был получен у 104 (75,4%) пациентов. Обобщенные результаты микробного состава отделяемого из уха приведены в табл. 1.

При обследовании микробный состав отделяемого из уха у 61 (58,6%) пациента был представлен монокультурой, у 43 (41,4%) пациентов — ассоциациями микроорга-

Таблица 1. Микробный спектр отделяемого из уха у пациентов, страдающих ХГСО

Показатель	Золотистый коагулазопозитивный стафилококк		Неферментирующие грамотрицательные бактерии		Энтеробактерии		Грибы			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество монокультур, <i>n</i> =61	29	27,9	12	11,5	13	12,5	3	2,9	4	3,8
Количество ассоциаций, <i>n</i> =43	7	6,7	5	4,8	3	2,9	13	12,5	15	14,4

Таблица 2. Суммарная резистентность к антимикробным препаратам золотистого коагулазопозитивного стафилококка

Антибактериальный препарат	Резистентность, %
Ампициллин	75,0
Ампициллина/сульбактам	30,5
Амоксициллин	33,3
Оксациллин	55,5
Цефалексин	33,3
Цефазолин	27,7
Цефтриаксон	5,5
Цефуроксим	11,1
Эритромицин	66,7
Рифампицин	36,1
Кларитромицин	61,1
Тетрациклин	33,3
Доксициклин	44,4
Амикацин	16,7
Гентамицин	16,7
Полимиксин	83,3
Ципрофлоксацин	5,5
Ломефлоксацин	0,0

низмов. Установлено, что при ХГСО преобладает бактериобиота — 69 (66,3%) больных. Среди всех выделенных бактерий преобладал коагулазопозитивный золотистый стафилококк в диагностически значимом титре ($>10^5$ КОЕ/мл) — 36 (34,6%) случаев. Второй по частоте встречаемости — 17 (16,3%) результатов — группа неферментирующих грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* (10^5 — 10^6 КОЕ/мл). У 16 (15,4%) пациентов выделены представители семейства энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*). Одновременно несколько бактериальных возбудителей из одного уха выделено в 2 (1,9%) случаях. Полученные результаты соответствуют данным литературы последних лет [16].

При обострении ХГСО из ушного отделяемого грибы выделены в виде монокультуры у 7 (6,7%) пациентов, а в ассоциациях с бактериобиотой у 28 (26,9%) обследованных. Всего грибковый процесс подтвержден у 35 (33,6%) пациентов. Наряду с микромицетами из полостей среднего уха и послеоперационной полости наиболее часто выделяли золотистый стафилококк, реже — синегнойную и кишечную палочку. При ХГСО грибковой и грибково-бактериальной природы этиологически значимыми возбудителями являлись мицелиальные грибы *Aspergillus* spp. — 45,7% (*Asp. fumigatus* — 8,6%, *Asp. niger* — 37,1%), *Penicillium* spp. — 8,6%, дрожжевые грибы рода *Candida* — 45,7% (*C. albicans* — 40,0%, *C. parapsilosis* — 5,7%). При этом грибково-грибковая ассоциация (*Asp. niger* и *C. albicans*) выявлена в 2 (5,7%) случаях.

Несмотря на данные микробиологического исследования, клинически наличие грибкового поражения уха наряду с бактериальным было установлено у 107 (77,5%) пациентов, что проявлялось рецидивирующими гноетечением из уха, зудом и ощущением заложенности уха, мацерацией кожи НСП, резистентностью к антибактериальной терапии. В послеоперационной полости среднего уха у таких пациентов наблюдались замедление или отсутствие эпидермизации, а также массивный рост грануля-

Таблица 3. Суммарная резистентность к антимикробным препаратам группы неферментирующих грамотрицательных бактерий

Антибактериальный препарат	Резистентность, %
Ампициллин	76,4
Ампициллина сульбактам	29,4
Амоксициллин	41,2
Оксациллин	58,8
Цефалексин	35,3
Цефазолин	35,3
Цефтриаксон	11,8
Цефуроксим	11,8
Имипинем	5,9
Тетрациклин	35,3
Доксициклин	35,3
Амикацин	11,8
Гентамицин	17,6
Полимиксин	64,7
Ципрофлоксацин	5,9
Ломефлоксацин	0,0

Таблица 4. Суммарная резистентность к антимикробным препаратам энтеробактерий

Антибактериальный препарат	Резистентность, %
Ампициллин	81,3
Ампициллина сульбактам	31,3
Амоксициллин	43,8
Оксациллин	62,5
Цефалексин	43,8
Цефазолин	37,5
Цефтриаксон	12,5
Цефуроксим	12,5
Имипинем	6,3
Тетрациклин	37,5
Доксициклин	43,8
Амикацин	12,5
Гентамицин	18,8
Полимиксин	75,0
Ципрофлоксацин	6,3
Ломефлоксацин	0,0

ционной ткани, большое количество отделяемого в виде пленок и корок черного, серого или белого цвета, отсутствие или плохое приживление неотимпанального лоскута после проведенной тимпанопластики.

Для выбора оптимального антимикробного препарата недостаточно знать только спектр возбудителей, необходимо также учитывать региональные данные по лекарственной устойчивости. Нами проведена оценка региональной чувствительности выделенных микроорганизмов, результаты представлены в табл. 2—5.

Как видно из табл. 2, максимальная чувствительность *S. aureus* отмечается к цефтриаксону, ципрофлоксацину, ломефлоксацину (резистентность не более 5,5%), цефуроксиму (резистентность 11,1%), максимальная резистентность к ампициллину, эритромицину, полимиксину (66,7—83,3%).

По данным табл. 3, представители группы неферментирующих грамотрицательных бактерий обладают макси-

Таблица 5. Суммарная резистентность микромицетов к противогрибковым препаратам

Противогрибковый препарат	Резистентность, %		
	<i>Candida</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Penicillium</i> spp.
Флуконазол	7,1	93,8	100,0
Итраконазол	0	6,3	0
Вориконазол	0	6,3	0
Флутозин	7,1	93,8	100,0
Флоторицин В	0	0	0

ной чувствительностью к ломефлоксацину (100%), имипенему и ципрофлоксацину (94,1%), цефуроксиму и цефтриаксону (88,2%). Резистентность к цефазолину, цефексину, доксициклину, тетрациклину — до 35,3%, оксацилину, амоксициллину, ампициллину, полимиксину — 41,2 — 76,4%.

По данным антибиотикочувствительности, энтеробактерии высокочувствительны к ломефлоксацину, имипенему, ципрофлоксацину (до 93,7%), амикацину, цефтриаксону (87,5%). Максимальная резистентность к антибиотикам из группы пенициллинов, цефалоспоринам I поколения, тетрациклинам, полимиксинам — до 81,3%.

Таким образом, при анализе чувствительности бактериобиоты к antimикробным химиопрепаратам следует отметить высокую чувствительность возбудителей к цефалоспоринам II—III поколения (цефуроксиму, цефтриактону) — уровень резистентности к данным препаратам не превышает 11,8%, фторхинолонам II—III генерации (ципрофлоксацину, ломефлоксацину) — резистентность не более 6,3%. Резервными препаратами для лечения инфекций, вызванных неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами и энтеробактериями, являются кишечные палочки (имипенем). Резистентность возбудителей к препаратам доксициклина, полимиксина, ампициллина, цефтромицина достигает 44,4 — 80,3%.

Выделенные штаммы грибов рода *Candida* подтверждают высокую чувствительность (92,9%) к таким противогрибковым препаратам, как флуконазол, флуцитозин, и 100% чувствительность к итраконазолу, вориконазолу, и флоторицину В, что совпадает с данными литературы [7]. Следует отметить, что, по нашим данным, плесневые грибы в 93,8% резистентны к флуконазолу. Резистентность к итраконазолу и вориконазолу выявлена у *Aspergillus* в 1 случае (6,3%).

Выводы

1. Этиологически значимыми возбудителями, поддерживающими хронический гнойно-воспалительный

процесс в полостях среднего уха, являются бактерии — 66,3%, грибково-бактериальные ассоциации — 26,9%, грибы — 6,7% случаев.

2. Среди бактериобиот ушного отделяемого преобладает *S. aureus* в диагностически значимом титре ($>10^5$ КОЕ/мл) — 34,6%. На втором месте по частоте — группа неферментирующих грамотрицательных бактерий *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (10^5 — 10^6 КОЕ/мл) — 16,3%. У 15,4% обследованных пациентов выделены представители семейства энтеробактерий (*E. coli*, *Proteus* spp.).

3. Среди грибково-бактериальных ассоциаций преобладающими являются микромицеты в 26,9% случаев (*Aspergillus* spp. — 45,7%, *Penicillium* spp. — 8,6%, *Candida* spp. — в 45,7%).

4. Отмечена высокая чувствительность возбудителей, выделенных из ушного содержимого у пациентов в период обострения ХГСО, к цефалоспоринам II—III поколения, фторхинолонам II поколения. При этом выявлена максимальная резистентность выделенных возбудителей (44,4 — 80,3%) к антибиотикам из группы пенициллинов, цефалоспоринам I поколения, тетрациклинам, полимиксинам, эритромицину.

5. В случае часто рецидивирующего течения хронического гнойного среднего отита и отсутствия эффекта от традиционной антибактериальной терапии в большинстве случаев выявлена грибковая и грибково-бактериальная биота, что требует обязательного назначения antimикотических препаратов.

6. Назначение флуконазола оправдано только при подтверждении этиологической роли *C. albicans*; итраконазола и вориконазола — при выделении мицелиальных грибов.

7. Своевременная диагностика и лечение микотической инфекции со стороны наружного и среднего уха на этапе предоперационной подготовки являются необходимой и обоснованной с целью предупреждения развития отомикоза послеоперационной полости, а также ряда тяжелых осложнений, обусловленных грибковой инфекцией, нередко приводящих к инвалидизации пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- Пальчун В.Т. Динамическое исследование антибиотикорезистентности микробного фона в оториноларингологическом отделении. Вестн оторинолар 2004; 1: 53—56.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М: Борис 2002; 381.
- Авдеева Л.В., Войцеховский В.Г., Приходько О.В. Антибиотикорезистентність проблемних видів мікроорганізмів. Актуальні проблеми медицини и біології. Київ 2007; 2: 48—68.
- Gül H.C. Microorganisms isolated from middle ear cultures and their antibacterial susceptibility in patients with chronic suppurative otitis media. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2006; 16: 4: 164—168.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

5. Bhattacharyya N., Shapiro J. Contemporary trends in microbiology and antibiotic resistance in otolaryngology. *uris Nasus Larynx* 2002; 29: 1: 59–63.
6. Yeo S.G. Bacteriology of chronic suppurative otitis media – a multicenter study. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 10: 1062–1067.
7. Коллов Р.С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результат многоцентрового проспективного исследования ПeГAC-1. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7: 2: 154–166.
8. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7: 3: 271–285.
9. Richards M., Thursky K.M., Busing K. Epidemiology, Prevalence and Sites of infections in intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 3–22.
10. Власова Н.В., Мултых И.Г., Гречишкін А.І. Опыт создания протоколов антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре. Клинич микробиол и антимикроб химиотер 2003; 5: 2: 83–91.
11. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. М: Бионика 2003; 208.
12. Лев Н.А. Грибковые заболевания послеоперационной полости среднего уха: Обзор литературы. Журн ушн, нос, горл 1968; 6: 109–112.
13. Пальчук В.Т., Гуров А.В., Гусева А.Л. Особенности микрофлоры различных отделов среднего уха при хроническом гнойном среднем отите: 7-я Всероссийская научно-практическая конференция оториноларингологов. Материалы. Вестн оторинолар (приложение) 2008; 5: 102–103.
14. Шляга И.Д. Лечение больных отитами грибково-бактериальной этиологии: 5-я Всероссийская научно-практическая конференция оториноларингологов. Материалы. Вестн оторинолар (приложение) 2006; 5: 131–132.
15. Hueghe E., Lee J.H. Otitis externa. *Pediatr Rev* 2001; 22: 6: 191–197.
16. Могилівська Н.М., Войцеховський І.А. Особливості мікрофлори у хворих на хронічний гнійний середній отит. Журн вуш, нос і горл хвороб 2006; 6: 40–48.
17. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М: ООО «Бином-пресс» 2004; 440.

* * *