

4. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury / R. Misseri [et al.] // J Surg Res. — 2004. — Vol. 119. — P. 149–159.
5. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. J. / L. D. Satish [et al.] // J. of interferon & cytokine research. — 2009. — Vol. 29, № 6. — P. 3313–3326.
6. Маянский, А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 3. — С. 15–18.
7. Биомаркеры воспаления у детей с обструктивными уропатиями / Д. А. Морозов [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2010. — № 2. — С. 11–17.
8. Klahr, S. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / S. Klahr, J. J. Morrisey // Kidney Int. — 2000. — Sup. 75. — P. 7–14.
9. Schouten, W. E. Monocyte activation in peripheral blood and dialyser eluates: phenotypic profile and cytokine release / W. E. Schouten, M. P. Grooteman // Nephron. — 2002. — Vol. 91, № 4. — P. 646–652.
10. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng [et al.] // Eastham Nature. — 2009. — Vol. 445. — P. 648–651.
11. Heymann, F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // Inflamm Allergy Drug Targets. — 2009. — Sep. 8 (4). — P. 307–318.
12. Walker, L. S. K. CD4+CD25+Treg: divide and rule? / L. S. K. Walker // Immunology. — 2007. — Vol. 111, Is. 2. — P. 129–132.
13. Wang, W. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases / W. Wang, V. Koka, H. Y. Lan // Nephrology. — 2005. — Vol. 10. — P. 48–56.
14. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н. А. Пекарева [и др.] // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 3. — С. 23–27.
15. Развитие почек в отдаленные сроки после коррекции первичных нерефлюксирующих форм мегауретера / А. Л. Ческис [и др.] // Урология. — 2006. — № 5. — С. 74–80.

Поступила 30.05.2014

УДК 616.322-002.2-053.2:579.861.2]-085.33

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА У ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОГО РЕГИОНА, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

П. Г. Бедин, С. А. Ляликов, Т. В. Некрашевич, Н. Г. Солтан,
Л. В. Новомлинова, И. П. Карташевич

Гродненский государственный медицинский университет
Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

Цель: оценить чувствительность золотистого стафилококка к основным антибактериальным препаратам у детей Гродненского региона.

Материалы и методы. Проанализированы результаты исследования всех поступивших в Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья в 2010 г. мазков с миндалин (788), от детей, страдающих хроническим тонзиллитом. Медиана возраста обследованных детей составила 8 лет, интерквартильный размах — 4–13 лет. Посев, культивирование, идентификация и определение антибактериальной чувствительности проводились согласно действующей инструкции.

Результаты. Получено 1000 культур, принадлежащих к 14 семействам, родам и видам микроорганизмов. У 578 человек была изолирована монокультура, у 200 — 2, у 7 — 3 культуры бактерий. В одном случае рост как бактерий, так и грибов отсутствовал. Золотистый стафилококк был выделен у 289 пациентов. В 66,7 % случаев он сочетался с другими бактериями, а в 16,9 % — с грибами рода *Candida*.

Заключение. Установлено, что в современный период у детей Гродненского региона золотистый стафилококк достоверно чаще выделялся осенью и у детей старше 5 лет. Большинство выделенных культур резистентны к β-лактамам антибиотикам и клавулановой кислоте. Широко распространены метициллинрезистентные штаммы. Чувствительность к ряду антибактериальных препаратов имеет сезонные колебания и зависит от вида ко-инфекции.

Ключевые слова: золотистый стафилококк, антибиотики, устойчивость, хронический тонзиллит, дети, лечение.

ANTIBIOTIC SENSITIVITY TO STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN CHILDREN OF GRODNO REGION SUFFERING FROM CHRONIC TONSILLITIS

P. G. Bedin, S. A. Lyalikov, T. V. Nekrashevich, N. G. Soltan,
L. V. Novomlinova, I. P. Kartashevich

Grodno State Medical University
Grodno Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Care

Objective: to assess the sensitivity of *Staphylococcus aureus* to main antibacterial preparations in children of Grodno region.

Material and methods. The results of the study of all tonsil smears of children suffering from chronic tonsillitis and admitted to the Grodno Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health in 2010, were analyzed. The median age of the children was 8, and the interquartile range was 4–13. Inoculation, cultivation, identification and determination of antibiotic sensitivity was conducted in accordance with the existing regulations.

Results. 1000 cultures belonging to 14 families, genera and species of microorganisms were received. 578 people identified a monoculture of bacteria, 200 revealed two cultures, and in 7 children — three cultures. In one case the growth of both bacteria and fungi was absent. 289 patients detected *Staphylococcus aureus*. In 66.7 % of the cases it was combined with other bacteria, and 16.9 % — with *Candida* fungi.

Conclusion. At present, the children of Grodno region detect *Staphylococcus aureus* reliably more often in the autumn and in children over five. The majority of the identified cultures are resistant to β -lactam antibiotics and clavulanic acid. Metitillin-resistant strains are prevalent. Sensitivity to certain antibacterial drugs has seasonal fluctuations and depends on the kind of coinfection.

Key words: *Staphylococcus aureus*, antibiotics, resistance, children, chronic tonsillitis, treatment.

Введение

Стафилококки представляют собой грамположительные неподвижные аэробные или факультативные анаэробные кокки, относящиеся к семейству микрококков. Со времен открытия стафилококка Л. Пастером в 1880 г. и до наших дней актуальность проблемы стафилококковой инфекции не уменьшается, а напротив, лишь возрастает. Это связано с рядом причин. Заболевания, вызываемые золотистым стафилококком, многообразны и широко распространены. Врач практически любой специальности сталкивается с необходимостью борьбы со стафилококковой инфекцией. Наибольшее значение в патологии человека имеет золотистый стафилококк из-за разнообразных факторов агрессии, высокой приспособляемости к факторам окружающей среды, частой встречаемости, устойчивости к терапевтическим воздействиям [1, 2]. Так, в настоящее время широкое распространение получили метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) [3, 4]. Стафилококки могут вызывать самые разнообразные заболевания у людей любого возраста, но особенно актуальна проблема стафилококковой инфекции в педиатрии, поскольку у детей раннего возраста имеет место физиологический иммунодефицит [5, 6].

Фармакоэкономический анализ показывает, что лечение стафилококковых инфекций весьма дорогостоящее [7]. Наилучшей стратегией терапии является выделение возбудителя и оценка его антибиотикорезистентности у каждого конкретного больного с целью оптимального подбора препаратов. Однако процесс выделения, идентификации и определения чувствительности

патогена требует определенного времени, поэтому стартовая терапия в большинстве случаев носит эмпирический характер. С течением времени эмпирическая терапия подвергается систематическому пересмотру. Это связано с тем, что в процессе применения антибиотиков в большинстве случаев формируются устойчивые штаммы, то есть развивается приобретенная резистентность, что снижает эффективность терапии [8]. Поэтому регулярный пересмотр эмпирических рекомендаций необходим, чтобы они сохраняли практическую актуальность.

Цель работы

Оценить чувствительность золотистого стафилококка к основным антибактериальным препаратам (АБП) у детей Гродненского региона.

Материалы и методы

В исследование были включены 788 детей, проживающих в Гродно и Гродненской области, с диагнозом: «Хронический тонзиллит (ХТ)», в возрасте от 2 до 18 лет, которые обратились за помощью в поликлиники города, района и областную детскую больницу. Сбор информации проводился путем выкопировки из рабочего лабораторного журнала результатов посевов мазков с миндалин. Медиана возраста обследованных детей составила 8 лет, интерквартильный размах — 4–13 лет. В группу не включались пациенты, имевшие другой диагноз в направлении на микробиологическое исследование (носительство *S. aureus*, кандидоз, внутриутробная инфекция, бронхиальная астма, врожденный порок сердца и т. д.). Возрастная характеристика детей приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Возрастная структура обследованных детей

Возрастные периоды (лет)	2–5	5–9	9–12	12–15	15–18
Количество человек	247	169	107	111	154
%	31,3	21,5	13,6	14,1	19,5

Примечание. Деление на возрастные группы произведено в соответствии с периодизацией детского возраста, предложенной С.А. Ляликовым [9]

Посев, культивирование, идентификация и определение антибактериальной чувствительности проводилось согласно действующей инструкции [10]. Для верификации возбудителя слизь с поверхности миндалин брали стерильными ватными тампонами и помещали в универсальную транспортную среду Стюарта. Посев осуществляли на кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), среду Эндо, среду Сабу-

ро. Посевы культивировали: кровяной агар при 35–37 °С в инкубаторе при 5–10 % концентрации CO₂, в течение 24–48 часов, среду Эндо — при 35–37 °С в аэробных условиях, в течение 24 часов, ЖСА — при 35–37 °С в аэробных условиях, в течение 24–48 часов; среду Сабу-ро-агар — при 25–30 °С в аэробных условиях, в течение 72 часов. При появлении роста на плотных питательных средах подсчитывали

выросшие на чашках колонии микроорганизмов и проводили их видовую идентификацию классическими методами или с использованием полуавтоматического микробиологического анализатора АТВ-expression. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов определяли согласно инструкции № 226-1200 2008 г. «Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» диско-диффузионным методом или при помощи полуавтоматического микробиологического анализатора АТВ-expression. Исследования проводились с использованием транспортных систем, питательных сред, дисков с антибактериальными препаратами фирмы HIMEDIA (Индия) и тест-систем фирмы BioMerieux (Франция). Полученные данные анализировались с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

В течение года в мазках с миндалин у обследованных были выделены представители 14 семейств, родов и видов микроорганизмов. У 578 человек была идентифицирована монокультура, у 200 — 2, у 7 — 3 культуры бактерий. В одном случае рост как бактерий, так и грибов отсутствовал. Итого было получено

1000 результатов. Золотистый стафилококк выделялся 289 раз. Медиана количества выделенного с тампона стафилококка составила $1^* < 10^5$, интерквартильный размах — $1^* < 10^5 - 1^* < 10^5$. В 66,7 % случаев он сочетался с другими бактериями, а в 16,9 % — с грибами рода *Candida*. Медиана количества выделенных с тампона грибов составила $1^* < 10^5$, интерквартильный размах — $1^* < 10^3 - 1^* < 10^5$. Так, с гемолитическим (патогенным) стрептококком сочетание наблюдалось 19 раз (6,5 %), с негемолитическим (непатогенным) стрептококком — значительно чаще: 168 раз (58,1 %). Под непатогенным стрептококком понимается семейство *Streptococcaceae* в титре $> 1 \cdot 10^5$. Гемолитическим в рамках данной статьи мы считаем лишь β -гемолитический стрептококк. Различие между частотой встречаемости негемолитического стрептококка и кандид совместно с золотистым стафилококком высоко достоверно ($p = 0,00001$). Также достоверно отличалось количество выделенных культур грибов и количество культур гемолитического стрептококка ($p = 0,0001$). Данные о чувствительности золотистого стафилококка к АБП при выделении совместно с обсуждаемыми микроорганизмами приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Чувствительность золотистого стафилококка к основным АБП при сочетанном выделении с некоторыми микроорганизмами

Название АБП	Гемолитический стрептококк		Негемолитический стрептококк		<i>Candida</i>		Нет сочетания	
	1		2		3		4	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Бензилпенициллин	0,0	13	5,2	95	9,0	22	9,2	65
Оксациллин	38,4	13	11,2	98	21,7	23	29,6	64
Эритромицин	71,4	14	79,6	113	66,6	27	75,4	57
Клиндамицин	72,7	11	91,2	91	90,4	21	95,5	45
Левифлоксацин	93,3	15	94,6	132	87,5	32	98,2	57
Гентамицин	84,6	13	91,9	99	83,3	24	90,7	65
Ванкомицин	58,8	17	67,4	135	81,2	32	71,8	71
Кларитромицин	60,0	10	82,0	55	63,6	11	81,8	44
Линезолид			88,0	25			91,6	12
Амикацин			80,8	47	81,8	11	95,4	22
Ципрофлоксацин			91,2	57	64,6	13	95,2	42
Цефепим			16,6	42	27,2	11	16,6	12
Цефтриаксон			52,2	44	27,2	11	41,6	12
Цефотаксим			30,7	13			53,3	30
Амоксицилин			13,7	51	16,6	12	3,2	31
Триметоприм			92,3	26			100,0	10

К оксациллину количество устойчивых культур стафилококка различалось при совместном выделении последнего с гемолитическим и негемолитическим стрептококком, негемолитическим стрептококком и золотистым стафилококком без сочетания. Для клиндамицина различалось количество чувствительных

культур между группой гемолитического стрептококка и золотистого стафилококка без сочетания. К левифлоксацину было идентифицировано существенно больше чувствительных штаммов золотистого стафилококка, выделенного в монокультуре, по сравнению с совместно выделенным с грибами *Candida*. К ципрофлок-

сацину было выявлено значительно меньше чувствительных штаммов стафилококка при сочетании его с кандидами по сравнению со стафилококками, выделенными в монокультуре, и при сочетании с негемолитическим стрептококком. Во всех упомянутых случаях $p < 0,05$.

Минимальное количество чувствительных к оксациллину штаммов золотистого стафилококка было выделено при сочетании его с непатогенным стрептококком. Этот факт объясняется, на наш взгляд, способностью последнего продуцировать β -лактамазы, что позволяет объяснить известные из практики случаи, когда выделенный патоген с подтвержденной чувствительностью к АБП, оказывается клинически «устойчивым». Наибольшее количество устойчивых к цiproфлоксацину и левофлоксацину культур стафилококка было выде-

лено при сочетании последнего с грибами, а клиндамицину — при сочетании с патогенным стрептококком. Наиболее простым объяснением полученных данных относительно цiproфлоксацина, левофлоксацина и клиндамицина является то, что эти препараты были использованы для лечения ХТ у данных пациентов ранее. И если относительно клиндамицина такое предположение выглядит правдоподобным, то относительно фторхинолонов оно будет вряд ли корректно, так как фторхинолоны не рекомендованы к применению у детей до 18 лет [11].

При анализе частоты выделения золотистого стафилококка в зависимости от возраста пациентов было установлено, что наиболее редко *S. aureus* определялся у детей 2–5 лет (при сравнении со всеми остальными возрастными группами за исключением группы 9–12 лет, $p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 — Частота выделения золотистого стафилококка в зависимости от возраста пациентов

Возрастная группа, лет	2–5	5–9	9–12	12–15	15–18	2–18
Частота выделения, %	22,2	31,1	30,5	35,3	30,8	28,9

Осенью золотистый стафилококк выделялся с поверхности миндалин у пациентов с ХТ достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в другие сезо-

ны года (рисунок 1). В период с декабря по сентябрь патоген идентифицировался практически с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

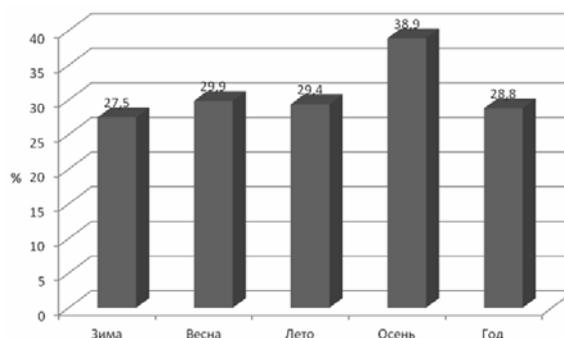


Рисунок 1 — Частота выделения золотистого стафилококка в зависимости от сезона

Чувствительность микрофлоры к бензилпенициллину, эритромицину, клиндамицину, левофлоксацину, кларитромицину, линезолиду, амикацину, цефтриаксону, амоксиклаву, линкомицину не зависела от сезона ($p > 0,05$) (таблица 4). Чувствительность флоры к оксациллину достоверно различалась осенью и зимой ($p = 0,01$) и осенью и весной ($p = 0,002$), а к гентамицину —

зимой и весной, зимой и летом ($p = 0,01$ в обоих случаях). К цiproфлоксацину зимой оказались чувствительны все протестированные штаммы, что достоверно чаще, чем весной ($p = 0,02$). Доля устойчивых штаммов к цефепиму существенно различалась осенью и летом ($p = 0,01$). Также достоверно штаммы различались по устойчивости к цефотаксиму зимой и осенью ($p = 0,05$).

Таблица 4 — Чувствительность золотистого стафилококка к антибактериальным препаратам в различные сезоны года

Название	Весь год		Зима		Весна		Лето		Осень	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Бензилпенициллин	7,18	181	8,10	37	5,66	53	10,25	39	5,76	52
Оксациллин	20,76	183	27,02	37	32,07	53	16,66	42	7,84	51
Эритромицин	77,70	193	73,91	23	78,12	64	81,96	61	73,33	45

Окончание таблицы 4

Название	Весь год		Зима		Весна		Лето		Осень	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Клиндамицин	91,55	154	78,94	19	92,45	53	92,85	42	95,0	40
Левифлоксацин	95,30	213	100,0	23	93,75	64	91,80	61	98,46	65
Гентамицин	91,35	185	86,48	37	87,03	54	100,0	42	92,3	52
Кларитромицин	80,90	110	72,22	18	83,01	53	88,88	27	66,66	12
Линезолид	88,09	42	—	—	83,33	12	95,23	21	—	—
Амикацин	85,89	78	—	—	72,72	11	85,71	21	89,18	37
Ципрофлоксацин	92,79	111	100,0	28	81,81	11	95,21	21	90,19	51
Цефепим	15,00	60	—	—	0	11	0	19	26,92	26
Цефтриаксон	46,77	62	—	—	36,36	11	61,9	21	38,46	26
Цефазолин	47,36	19	—	—	—	—	—	—	53,84	13
Цефотаксим	43,75	48	29,16	24	—	—	—	—	58,33	24
Амоксицилин	8,98	89	8,33	24	—	—	—	—	9,23	65
Линкомицин	89,65	29	94,11	17	—	—	—	—	83,33	12
Триметоприм	95,00	40	—	—	—	—	—	—	94,11	34
Моксифлоксацин	89,47	19	—	—	—	—	—	—	84,61	13

Примечание. В таблице указаны лишь те АБП, тесты с которыми были выполнены 10 раз и более. Пустая ячейка означает, что тесты с препаратом были выполнены менее 10 раз, но они вошли в годовую сумму. Знак «-» — тесты не выполнялись.

Наиболее редко выделенные в течение года штаммы демонстрировали устойчивость к кларитромицину, амикацину, линезолиду, линкомицину, гентамицину, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, левифлоксацину, триметоприму. Вместе с тем чувствительность выделенной флоры к некоторым АБП в течение года значительно колебалась. Так, минимальное количество устойчивых к оксациллину штаммов было зафиксировано весной, а наибольшее — осенью. К гентамицину все культуры демонстрировали чувствительность летом, что существенно чаще, чем в зимний период. К ципрофлоксацину больше всего устойчивых штаммов было выделено зимой, а меньше всего — весной. Количество чувствительных к цефепиму штаммов достоверно различалось между весенне-летним и осенним периодами. Количество устойчивых к цефотаксиму штаммов было существенно больше зимой по сравнению с осенью. Во всех случаях сравнений $p < 0,05$.

Заключение

В настоящее время в Гродненском регионе более чем у трети детей, страдающих хроническим тонзиллитом, с поверхности миндалин высеивается *S. aureus*. Наиболее часто золотистый стафилококк выявляется в осенний период, реже всего его носителями являются дети в возрасте младше 5 лет. Большинство выделенных штаммов золотистого стафилококка являются метициллин-резистентными и демонстрируют устойчивость к β -лактамам антибиотикам, в том числе, и с клавулановой кислотой, вероятно, вследствие широкого применения последних.

Частота встречаемости штаммов, устойчивых к АБП, имеет сезонные различия: наиболее редко устойчивость к оксациллину определялась весной,

к гентамицину — летом, к ципрофлоксацину — зимой, к цефепиму и цефотаксиму — осенью.

Совместное выделение золотистого стафилококка со стрептококками и грибами *Candida* сопровождается изменением чувствительности штаммов *S. aureus* к оксациллину, клиндамицину, ципрофлоксацину и левифлоксацину, что необходимо учитывать при проведении терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лебедева, М. Н. Микробиология / М. Н. Лебедева. — М.: Медицина, 1969. — 392 с.
2. Tang, Y. W. Staphylococcus aureus: An old pathogen with new weapons / Y. W. Yang, C. W. Stratton // Clin. Lab. Med. — 2010. — Vol. 30, № 1. — P. 179–208.
3. Страчунский, Л. С. Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности / Л. С. Страчунский, Ю. А. Белькова, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 32–46.
4. Development of reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus / S. K. Pillai [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49, № 8. — P. 1169–1174.
5. Николаева, И. В. Стафилококковые инфекции в педиатрии / И. В. Николаева, В. А. Анохин // Практическая медицина. — 2010. — № 1. — С. 24–27.
6. Evaluation and Treatment of Community-Acquired Staphylococcus aureus Infections in Term and Late-Preterm Previously Healthy Neonates / R. M. Fortunov [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120, № 5. — P. 937–945.
7. Экономические потери, связанные с инфекциями, вызванными Staphylococcus aureus / Р. Дж. Рубин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 47–56.
8. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукес. — 3 изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — Гл. 26. — С. 569–645.
9. Ляликов, С. А. Периодизация детского возраста на основании антропометрических показателей / С. А. Ляликов, В. И. Ляликова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2008. — № 4. — С. 28–32.
10. Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 19.03.2010. — Минск, 2010. — 129 с.
11. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Ципрофлоксацин // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: http://www.rceth.by/nd/pdf/08_01_1500_s.htm. — Дата доступа: 14.06.2012.

Поступила 20.09.2014