

Моніторинг стійкості бактеріальної мікрофлори до антибактеріальних препаратів у дітей із гострими респіраторними інфекціями

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(5):230-233. doi: 10.22141/2312-413x.6.5.2018.146771

Резюме. У статті висвітлені проблеми антибіотикорезистентності основних бактеріальних патогенів у дітей із гострими респіраторними захворюваннями, механізми її виникнення й шляхи подолання. Вивчено стан антибіотикорезистентності патогенної бактеріальної мікрофлори ротоглотки в дітей, хворих на гострі респіраторні захворювання. Автори акцентують увагу на необхідності комплексного підходу до вирішення проблеми антибіотикорезистентності, що включає обов'язковий систематичний моніторинг стану стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, освітні програми для запобігання нерациональному використанню антибіотиків як основному фактору, що провокує поширення стійкості бактеріальної мікрофлори до антибактеріальних препаратів.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання; бактеріальна мікрофлора; діти; ротоглотка; резистентність до антибіотиків

Вступ

Гострі респіраторні інфекції — актуальна проблема в клінічній педіатричній практиці. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) становлять 30 % усіх захворювань і майже 90 % — інфекційних хвороб [1].

Згідно з протоколом лікування [2], проведення антибактеріальної терапії з використанням антибіотиків можливе тільки при ускладненому перебігу ГРЗ і приєднанні середнього отиту, гострого тонзиліту, бронхіту й пневмонії або з огляду на вік дитини (перші 6 місяців життя) [3–5].

Слід зазначити, що саме в дітей раннього віку існує високий ризик розвитку ускладнень при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ) будь-якої етіології. У них значно частіше зустрічаються захворювання з високим ризиком розвитку тяжких синдромів і бактеріальних ускладнень, що визначають тяжкість, тривалість і результат захворювання. Вони реєструються в кожній третій дитини. Чим молодша дитина, тим вищий у неї ризик розвитку ускладнень. Ця ймовірність зменшується на 20 % кожні наступні 6 років життя дитини [6, 7].

Довгий час препаратом вибору для лікування хворих на ГРЗ дітей і дорослих при виявленні в них патогенних і умовно-патогенних бактерій були пеніциліни,

але з часом стало з'являтися все більше резистентних до цих антибіотиків штамів. Резистентність бактеріальних патогенів у хворих з інфекціями дихальних шляхів є глобальною проблемою у всьому світі [8, 9].

Існують різні механізми формування резистентності респіраторних патогенів до антимікробних агентів. Відомо, що резистентність буває природною й набутою [10]. Природна (генетична) стійкість — це резистентність мікоплазм до бета-лактамів, грамотригативних бактерій — до бензилпеніциліну. Варіантами набутої резистентності є мутації (при контакт з антибіотиком, селекція стійких клонів); горизонтальне (плазмідне) перенесення факторів резистентності; експресія факторів резистентності на фоні лікування. Обмін генами може відбуватися навіть між бактеріями різних видів. Набута таким чином резистентність поширюється дуже швидко за рахунок розмноження антибіотико-стійких штамів [11, 12].

Виділяють такі види стійкості до антибіотиків, як перехресна, асоційована, моно- і полірезистентність.

Однією з причин стійкості до антибактеріальних препаратів є необґрунтоване й неадекватне їх застосування, унаслідок чого штам, що раніше були чутливими, стають резистентними [13].

Стійкість бактерій до антибіотиків є основною причиною обмеження ефективності антибактеріальної терапії при інфекційних захворюваннях. Ефективна антибактеріальна терапія неможлива без визначення чутливості патогенів до антибактеріальних засобів. Однак її призначають ще до отримання результатів визначення чутливості патогенів до антибіотиків. Тому знання про резистентність патогенних бактерій до антибактеріальних препаратів украй важливе для проведення адекватної емпіричної антибактеріальної терапії.

Слід зазначити, що будь-яка країна Європи (у тому числі й Україна) має можливість відправляти результати власних мікробіологічних досліджень до системи під назвою EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). Дані, які отримують у результаті епідеміологічних досліджень, використовують при укладанні регіональних рекомендацій з емпіричної терапії інфекційних захворювань [14].

Мета дослідження — проаналізувати чутливість виділеної бактеріальної мікрофлори до антибактеріальних препаратів при гострих респіраторних інфекціях у дітей.

Матеріали та методи

Проаналізовано дані щодо чутливості патогенної мікрофлори до антибактеріальних препаратів за результатами бактеріологічних посівів матеріалу з ротоглотки у 175 дітей (згідно з наказом МОЗ України № 167 від 2007 року про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»). Діти перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ГРЗ в обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) м. Івано-Франківська у 2014–2016 роках. Матеріал з ротоглотки збирали натще або через 2 години після їжі стерильним ватним тампоном зі слизової оболонки, для виділення патогенної й умовно-патогенної мікрофлори здійснювали посів на основне живильне середовище — 5% кров'яний агар і додаткові живильні середовища: жовчно-сольовий агар, середовище Сабуро, середовище Ендо. Посів проводився на середовища, що зберігались при кімнатній температурі або були зігріті в термостаті. Тампоном матеріал втирали у середовище з усієї поверхні тампона на невеликій ділянці 1–2 см², а потім штрихами по всій поверхні живильного середовища, надалі поміщали в термостат при температурі 37 °С. Досліджуваний матеріал переглядали після 18–24-годинної інкубації при температурі 37 °С. Враховували кількість колоній, описували їх характер. Виділяли чисті культури мікроорганізмів, проводили їх ідентифікацію й визначали чутливість до антибактеріальних препаратів.

Результати та обговорення

Діти, яким встановлено діагноз гострого респіраторного захворювання, надходили на 1–3-й день хвороби в середньотяжкому й тяжкому стані. У 92 % дітей із ГРЗ діагностовано бактеріальні ускладнення (тонзиллофарингіт — 39,75 % випадків; пневмонію — 36,03 %; отит — 24,22 %). Призначення антибактеріальної тера-

пії дітям із тонзиллофарингітами обґрунтовували за допомогою шкали Мак-Айзека (4 бали і більше) за такими критеріями: підвищення температури тіла > 38 °С, відсутність кашлю, збільшення й болючість шийних лімфатичних вузлів, набряк мигдаликів і наявність в них ексудату, вік 3–14 років.

Лише у 8 % госпіталізованих дітей не було виявлено бактеріальних ускладнень. Показаннями до їх госпіталізації були підвищення температури тіла > 39 °С, виражені явища інтоксикації, фебрильні судоми, розвиток стенозуючого ларинготрахеїту. Про вірусну природу захворювання свідчили нежить, кашель, прояви кон'юнктивіту, ларингіту, помірний лейкоцитоз < 15 · 10⁹ за рахунок моно- і лімфоцитів. Розшифровка вірусної етіології захворювання не проводилась. Виявлені бактеріальні патогени в дітей можна розцінювати як носійство.

Перелік бактеріальних патогенів, виділених у дітей із гострими респіраторними захворюваннями, які перебували в стаціонарі Івано-Франківської ОКІЛ, наведений у табл. 1.

Таблиця 1. Частота виявлення бактеріальних патогенів при респіраторних інфекціях у дітей в умовах стаціонару Івано-Франківської ОКІЛ

Бактерії зі слизової ротоглотки	Частота виявлення	
	Абс.	%
<i>Enterobacter aureus</i>	5	2,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7	4,0
<i>α-haemolyticus streptococcus</i>	24	13,8
<i>β-haemolyticus streptococcus</i>	69	39,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	47	27,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7	4,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	3,0
<i>Micrococcus luteus</i>	4	2,3
<i>Providencia rettgeri</i>	3	1,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,7

Аналіз наведених даних свідчить, що найчастіше в дітей виявляли β-гемолітичний стрептокок (39,6 %), із дещо нижчою частотою — *Staphylococcus aureus* (27,0 %) і α-гемолітичний стрептокок (13,8 %). Інші представники бактеріальної мікрофлори виявлялися з низькою частотою (від 4,0 до 1,7 %).

За результатами антибіотикограми найбільшу чутливість α- і β-гемолітичний стрептококи проявляють до ципрофлоксацину — 87 %, іміпенему — 80 % і ванкоміцину — 79 %; мають слабку чутливість до норфлоксацину — 37 %, пеніциліну — 27 %, цефтріаксону — 15 %. Ці збудники виявляють найбільшу стійкість до цефтазидиму — 64 %, пеніциліну — 51 %, норфлоксацину — 42 %.

Резистентність *Staphylococcus aureus* у дітей така: найбільша чутливість до меропенему — 100 %, норфлоксацину — 96 %, іміпенему — 83 %; слабка чутливість найчастіше реєструється до гентаміцину — 55 %, ванкоміцину — 51 %, цефтріаксону — 25 %, а стій-

кість — до цефтазидиму — 67 %, пеніциліну — 59 %, цефотаксиму — 50 %.

Вивчаючи резистентність *Enterobacter aureus* і *Enterobacter aerogenosa*, виявили 100% чутливість до цефтріаксону, цефепіму, ауротазу, іміпенему, норфлоксацину, доксицикліну, меропенему; 100% слабку чутливість до цефоперазону, меншою мірою — до фуразолідону — 63 %, канаміцину — 50 %. Стійкість даних мікроорганізмів виявлена тільки до фуразолідону — 25 %.

Резистентність інших збудників (*Providencia rettgeri*, *Micrococcus luteus*, *Klebsiella oxytoca*) була такою: 100% чутливість до ванкоміцину, гентаміцину, ауротазу. Найбільш виражена слабка чутливість до фуразолідону — 60 %, канаміцину — 50 %, цефтазидиму — 50 %. Найвищу стійкість реєстрували до цефтріаксону — 60 %, а до норфлоксацину — 25 %.

Виявлено 100% чутливість *Acinetobacter baumannii* до цефтазидиму, цефепіму, ауротазу, ванкоміцину, канаміцину, ципрофлоксацину. Чутливість збудника до пеніциліну, тетрацикліну в 100 % була слабкою. Встановлено стійкість до фуразолідону — 50 %, меропенему — 33 %, норфлоксацину — 25 %.

Pseudomonas aeruginosa проявляє найбільшу чутливість до амікацину — 100 %, дещо нижчу — до норфлоксацину — 80 % і цефепіму — 67 %. До карбеніциліну, ванкоміцину, фуразолідону виявлено 100% слабку чутливість. Встановлено абсолютну стійкість збудника до цефтазидиму, канаміцину, тетрацикліну.

Загальновідомо, що вірусна етіологія ГРЗ переважає, але ускладнення — вірусно-бактеріальні. Тому вірус виносить вирок, а бактерії його здійснюють.

Необхідно підкреслити, що серед захворювань органів дихання в дітей раннього віку, як і раніше, переважають ГРВІ з ураженням верхніх відділів респіраторного тракту. Друге місце стабільно посідають гострі бронхіти, у тому числі обструктивні. Захворюваність на пневмонії в дітей раннього віку нижча, ніж у дітей старшої вікової групи.

Особливе значення приділяється аналізу необгрунтованого призначення антибактеріальної терапії при неускладнених формах ГРЗ у дітей. Антибіотики призначалися в групі дітей першого року життя — у 29,6 % випадків; у віковій групі від 1 до 3 років — у 74,3 %; від 3 до 5 років — у 54,5 %.

Висновки

1. В сучасних умовах спостерігається зростання резистентності бактеріальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів до антибактеріальних препаратів у дітей із гострими респіраторними інфекціями.

2. Вибір засобів ефективної стартової антибактеріальної терапії при гострих респіраторних захворюваннях у дітей повинен проводитись з урахуванням результатів вивчення антибіотикорезистентності патогенів у конкретному регіоні країни.

3. Рациональне призначення антибіотиків дітям із гострими респіраторними захворюваннями повинно базуватись на знанні лікарями національних протоколів і рекомендацій з урахуванням профілю антибіоти-

корезистентності виділеної патогенної бактеріальної мікрофлори у хворих у конкретному регіоні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Kramariov SO, Yevtushenko VV. Approaches to antibiotic therapy of acute respiratory infections in children. *Aktual na Infektologii*. 2015;(6):7-12. doi: 10.22141/2312-413x.1.06.2015.78420. (in Ukrainian).
2. Ministry of Health of Ukraine. Order № 499 dated July 16, 2014. On approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for influenza and acute respiratory infections. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140716_0499.html. Accessed: July 16, 2014. (in Ukrainian).
3. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
4. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov 15;55(10):1279-82. doi: 10.1093/cid/cis847.
5. Simoes EAF, Cherian T, Chow J, Shahid-Salles SA, Laxminarayan R, John TJ. Acute Respiratory Infections in Children. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; New York: Oxford University Press; 2006. 483-498 pp.
6. Duka KD, Ilchenko SI, Koreniuk OS, Degtiar SP, Fomenkova NV. Current issues of antibiotic use for acute infections treatment in children. *Zdorov e rebenka*. 2015;(68):9-12. doi: 10.22141/2224-0551.8.68.2015.75133. (in Ukrainian).
7. Kramarev SA. Treatment of influenza and acute respiratory viral infections in children. *Racional na farmakoterapia*. 2008;(3-2):24-28. (in Russian).
8. Svistushkin VM, Nikiforova GN, Vlasova NP. Treatment options for patients with acute respiratory viral infections at present time. *Lechaschii Vrach*. 2013;(1):34-36. (in Russian).
9. Abaturov AE, Agafonov EA, Gerasimenko OM, et al. Initial antibacterial therapy of community-acquired forms of pneumonia in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2011;(38):95-98. (in Russian).
10. Krjuchko TO, Tkachenko OJa. Ways of overcoming antibiotic resistance in pediatrics. *Zdorov e rebenka*. 2012;(36):135. (in Ukrainian).
11. Feshchenko YuI, Gumenuk MI, Denisov OS. Antibiotic resistance of microorganisms. State of problem and way of decision. *Ukrainian journal of microbiology*. 2010;(23):4-7. (in Ukrainian).
12. Belousov IuB. *Klinicheskaia farmakologija i farmakoterapija [Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy]*. 3rd ed. Moscow: MIA; 2010. 872 p. (in Russian).
13. Volyanska LA, Romanyuk LB. Rational treatment of acute respiratory infections in children is a decrease of menace of antibiotic resistance. *Zdorov e rebenka*. 2011;(32):43-46. (in Ukrainian).
14. Dziublyk YaO. Antibiotic resistance of respiratory infections pathogens: a review of soar study results and the perspectives of microbiological monitoring in Ukraine. *Ukrainian journal of microbiology*. 2010;(4):33-35. (in Ukrainian).

Отримано 18.09.2018 ■

Мельник К.В., Матейко Г.Б.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

Мониторинг устойчивости бактериальной микрофлоры к антибактериальным препаратам у детей с острыми респираторными инфекциями

Резюме. В статье освещены проблемы антибиотикорезистентности основных бактериальных патогенов у детей с острыми респираторными заболеваниями, механизмы ее возникновения и пути преодоления. Изучено состояние антибиотикорезистентности патогенной бактериальной микрофлоры ротоглотки у детей, больных острыми респираторными заболеваниями. Авторы акцентируют внимание на необходимости комплексного подхода к решению проблемы антибиотикорезистентности, что включает обязательный си-

стематический мониторинг состояния устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, образовательные программы для предотвращения нерационального использования антибиотиков как основного фактора, провоцирующего распространение устойчивости бактериальной микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания; бактериальная микрофлора; дети; ротоглотка; резистентность к антибиотикам

Kh. V. Melnyk, G. B. Mateyko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Monitoring of resistance of bacterial microflora to antibacterial drugs in children with acute respiratory infections

Abstract. The article describes the problem of antibiotic resistance of main bacterial pathogens in children with acute respiratory diseases, mechanisms of occurrence and ways to overcome them. The state of antibiotic resistance of pathogenic bacterial microflora of oropharynx was studied in children with acute respiratory infections. The authors emphasize the need for an integrated approach to solving the problem of antibiotic

resistance, which includes obligatory systematic monitoring of microbial resistance to antibiotics, educational programs to prevent the misuse of antibiotics as the main factor that provokes the spread of bacterial microflora resistance to antibacterial drugs.

Keywords: acute respiratory infections; bacterial microflora; children; oropharynx; resistance to antibiotics