

УДК 616.98:579.861.2]-082.4-036.22:577.2

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

А.А. Шишмаков^{1}, Д.С. Колесник^{1,3}, Ж.Г.-К. Толеуова¹, В.В. Колоджиева¹,
Е.А. Лебедева¹, А.Е. Гончаров^{1,2}, Л.П. Зуева¹, П.В. Начаров⁴, С.В. Верболова⁵,
И.А. Двейрина⁵, Л.П. Махотина⁵*

¹Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург,

²Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург,

³Территориальный отдел Управления Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
по г. Санкт-Петербургу в Невском и Красногвардейском районах,

⁴Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи,

⁵Детская городская поликлиника № 68, г. Санкт-Петербург, Россия

EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR PREVALENCE OF ANTIBIOTIC-RESISTANT STRAINS OF UPPER AIRWAYS AND ENT-ORGANS INFECTIOUS PATHOGENS IN CHILDREN

A.A. Shishmakov^{1}, D.S. Kolesnik^{1,3}, Zh.G.-K. Toleuova¹, V.V. Kolodzhieva¹,
E.A. Lebedeva¹, A.E. Goncharov^{1,2}, L.P. Zueva¹, P.V. Nacharov⁴, S.V. Verbolova⁵,
I.A. Dveirina⁵, L.P. Makhotina⁵*

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg,

²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg,

³Territorial Department of Management of Federal Service for Supervision of Consumers' Protection
and Human Well-being in St. Petersburg Nevsky and Krasnogvardeisky Regions,

⁴St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech,

⁵Children's City Polyclinic № 68, St. Petersburg, Russian Federation

© Шишмаков А.А., Колесник Д.С., Толеуова Ж. Г.-К., Колоджиева В.В., Лебедева Е.А., Гончаров А.Е., Зуева Л.П., 2017
тел. +7 (812) 544 22 94
e-mail: shishmacoff@gmail.com

[Шишмаков А.А. (*контактное лицо) – аспирант; Колесник Д.С. – аспирант, специалист-эксперт; Толеуова Ж.Г.-К. – магистр; Колоджиева В.В. – доцент; Лебедева Е.А. – аспирант; Гончаров А.Е. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов; Зуева Л.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; Начаров П.В. – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторно-диагностическим отделом; Верболова С.В. – заведующая детским поликлиническим отделением; Двейрина И.А. – заведующая педиатрическим отделением; Махотина Л.П. – врач-оториноларинголог].

Цель. Поиск и эпидемиологическая оценка потенциальных факторов риска распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей.

Материалы и методы. Обследовали 165 детей в возрасте от 1 до 17 лет, обращавшиеся за амбулаторно-поликлинической помощью по поводу заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей. Группа «Случай» – 75 пациентов, колонизированных штаммами *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* с резистентностью к антибиотикам не менее чем одного из трех классов (бета-лактамы, макролиды, линкозамиды); контрольная группа – 90 человек, у которых не были выявлены факты колонизации антибиотикорезистентными штаммами исследуемых микроорганизмов. Во время приема проводилось анкетирование родителей пациентов.

Результаты. Оценена связь 18 потенциальных факторов риска с носительством антибиотикорезистентных штаммов. Установлено, что вакцинация пневмококковыми вакцинами в изучаемой популяции являлась фактором, оказывающим превентивное воздействие на частоту колонизации антибиотикорезистентными штаммами *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* ($OR = 0,40$ [95%-ный ДИ = 0,19–0,86]). В то же время в исследовании не было выявлено связи между колонизацией антибиотикорезистентными микроорганизмами и факторами риска, связанными с предшествовавшим использованием антибиотиков, в том числе применением антибиотиков без назначения врача.

Выводы. Вакцинация пневмококковыми вакцинами в изучаемой популяции является фактором, сдерживающим распространение устойчивости к антимикробным препаратам.

Ключевые слова. Антибиотикорезистентность, заболевания респираторного тракта, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, факторы риска.

Aim. To give epidemiological assessment of potential risk factors for prevalence of antibiotic resistant strains of upper airways and ENT-organs infectious pathogens in children.

Materials and methods. The study included children (165 persons) aged 1 to 17years, who asked for ambulatory-polyclinic medical care in connection with upper airways and ENT-organs diseases and formed the group of “cases” (75 persons) – patients, colonized by *Streptococcus spp.* and *Staphylococcus aureus* strains with antibiotic resistance not less than one of three classes (beta-lactams, macrolides, lincosamides) and the control group (90 persons) – patients without the facts of colonization by antibiotic-resistant strains of the studied microorganisms. During doctor’s reception, parents of all patients were surveyed.

Results. According to the results of a survey carried out, there was estimated connection of 18 potential risk factors with carriage of antibiotic-resistant strains. Pneumococcal vaccination in the investigated population was a factor, rendering preventive effect on the colonization rate of antibiotic-resistant strains *Streptococcus spp.* and *Staphylococcus aureus* ($OR = 0,40$ [95 %DI 0,19-0,86]). At the same time, no ties between colonization by antibiotic-resistant microorganisms and risk factors, connected with previous use of antibiotics, especially without doctor’s administration, was noted.

Conclusions. Vaccination with pneumococcal vaccines in the studied population is a factor, controlling prevalence of resistance to antimicrobial drugs.

Key words. Antibioticresistance, respiratory diseases, *Streptococcus spp.* and *Staphylococcus aureus*, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов являются одной из наиболее распространенных инфекционных патологий детского возраста. Основными бактериальными возбудителями данных групп заболеваний считаются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* и *Haemophilus influenzae* [4]. Многочисленные исследования как в Российской Федерации, так и за рубежом демонстрируют рост частоты встречаемости устойчивых к антибиотикам штаммов данных возбудителей, что диктует необходимость коррекции существующих рекомендаций по профилактике и лечению заболеваний, этиологическими факторами которых являются данные микроорганизмы [1–3].

При организации мониторинга антибиотикорезистентности целесообразно учитывать наличие специфических факторов риска, способствующих колонизации детей антибиотикорезистентными микроорганизмами во внебольничных условиях.

Цель работы – поиск и эпидемиологическая оценка данных потенциальных факторов риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 165 детей в возрасте от 1 до 17 лет, обратившихся за амбулаторно-поликлинической помощью по поводу заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей (хронические фарингиты и аденоидиты, риниты, острые гнойные отиты) в медицинские организации города Санкт-Петербурга.

Материалом для микробиологического исследования являлись мазки с поверхности

миндалин и из носовых ходов, аспират из крипт миндалин и гнойное отделяемое из среднего уха и околоносовых пазух. Видовая идентификация стрептококков и стафилококков производилась с использованием тест-систем «СТРЕПТОтест16» и «СТАФИ-тест16» (ERBA, Чехия).

Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных чистых культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* проводилась с учетом рекомендаций EUCAST методом диффузии в агаре с использованием среды Мюллера–Хинтона для стафилококков и Мюллера–Хинтона с добавлением 5 % эритроцитов для стрептококка (ЗАО «НИЦФ», г. Санкт-Петербург). Пациенты, колонизированные штаммами *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* с резистентностью к антибиотикам не менее чем одного из трех классов (бета-лактамы, макролиды, линкозамиды), были включены в группу «Случай» (75 человек). Контрольную группу составили 90 человек, у которых не были выявлены факты колонизации антибиотикорезистентными штаммами исследуемых микроорганизмов.

Анкетирование родителей пациентов проводилось непосредственно во время приема врача. Анкеты содержали информацию о потенциальных факторах риска, связанных с предшествующим приемом антибактериальных препаратов, сопутствующими заболеваниями, условиями проживания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования оценена связь 18 потенциальных факторов риска с носительством антибиотикорезистентных штаммов (таблица).

Потенциальные факторы риска носительства антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus*

Возможный фактор риска	OR
Посещение детского учреждения	1,35 [95%-ный ДИ 0,50–3,68]
Совместное пребывание членов семьи во время сна в одной комнате	0,61 [95%-ный ДИ 0,32–1,17]
Наличие домашних животных	1,02 [95%-ный ДИ 0,55–1,89]
Совместное проживание с ребенком людей старше 60 лет	1,97 [95%-ный ДИ 0,92–4,25]
Член семьи – медицинский работник	0,48 [95%-ный ДИ 0,19–1,17]
Простудные заболевания чаще 4 раз в год	1,14 [95%-ный ДИ 0,60–2,17]
Наличие у членов семьи ринита в течение двух недель, предшествовавших исследованию	1,06 [95%-ный ДИ 0,56–1,99]
Применение антибиотиков за месяц до исследования	0,59 [95%-ный ДИ 0,32–1,1]
Применение антибиотиков за полгода до исследования	0,76 [95%-ный ДИ 0,40–1,45]
Применение антибиотиков в предшествующий исследованию год	1,59 [95%-ный ДИ 0,74–3,43]
Применение антибиотиков без назначения врача	0,63 [95%-ный ДИ 0,33–1,21]
Вакцинация пневмококковыми вакцинами	0,40 [95%-ный ДИ 0,19–0,86]
Госпитализация в течение года, предшествовавшего исследованию	0,88 [95%-ный ДИ 0,45–1,72]
Хирургические операции в течение года, предшествовавшего исследованию	0,65 [95%-ный ДИ 0,21–2,04]
Посещение ЛПУ в течение года, предшествовавшего исследованию	0,41 [95%-ный ДИ 0,04–4,01]
Занятие спортом	1,46 [95%-ный ДИ 0,72–2,95]
Выезд за границу	1,20 [95%-ный ДИ 0,58–2,50]
Перенесенные ранее инфекции ЛОР-органов	1,33 [95%-ный ДИ 0,58–3,06]

Как видно из данных, представленных в таблице, один из изучаемых факторов – «Вакцинация пневмококковой вакциной» – является превентивным в отношении колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами ($OR = 0,40$ [95%-ный ДИ 0,19–0,86]). Влияние вакцинации на распространение антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* изучалось в ряде исследований. Полученные результаты носят противоречивый характер. Например, в работе С.Р. Andam, С.Ж. Worby, R. Gierke et al. [5], не было выявлено заметного влияния вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной на распространенность пенициллинустойчивых штаммов пневмококков, в то же время подобное сни-

жение частоты пенициллинустойчивых изолятов отмечалось в более раннем исследовании С.Л. Gavidia-Agudelo et al. [6]. Вероятно, снижение частоты колонизации антибиотикорезистентными штаммами стрептококков и стафилококков у вакцинированных детей может быть объяснено воздействием применяемых вакцин на активность циркуляции резистентных к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Последние могут выступать в качестве «донора» детерминант антибиотикорезистентности, локализованных на мобильных генетических элементах, в частности транспозонов, для других видов бактерий. Указывается, в частности, что транспозоны лекарственной устойчивости семейства Tn916/Tn1545 являются общими

для пневмококков, стафилококков и других грамположительных патогенов [7].

В то же время в исследовании не было выявлено связи между колонизацией антибиотикорезистентными микроорганизмами и факторами риска, связанными с предшествовавшим использованием антибиотиков, в том числе с применением антибиотиков без назначения врача. Данное обстоятельство может быть интерпретировано в пользу того, что риск инфицирования пациентов антибиотикорезистентными штаммами в амбулаторных условиях связан, в основном, с особенностями эпидемического процесса стрептококковых и стафилококковых инфекций, в частности, определяется интенсивностью контакта с возможными источниками инфекции.

Высказанное предположение, безусловно, требует проверки в углубленных эпидемиологических исследованиях, в том числе представляется обоснованной организация проспективных когортных исследований, направленных на изучение закономерностей циркуляции антибиотикорезистентных штаммов в популяциях детей с различным вакцинальным статусом.

Обращают на себя внимание такие потенциальные факторы риска, как «Применение антибиотиков в течение года, предшествовавшего обследованию» и «Совместное проживание с ребенком людей старше 60 лет». Точечные оценки для этих факторов риска составляют 1,97 и 1,59 соответственно, однако ввиду небольшого объема исследуемой популяции в нашей работе не удалось получить статистически значимых доказательств того, что эти факторы являются факторами риска изучаемого состояния. Необходимо отметить, что 65,6 % родителей (суммарно в обеих группах респондентов) на вопрос о

целесообразности применения антибиотиков при ОРВИ ответили утвердительно, что говорит о низком уровне осведомленности родителей о принципах рационального использования антибиотиков.

ВЫВОДЫ

Вакцинация пневмококковыми вакцинами в изучаемой популяции оказывает превентивное воздействие на частоту колонизации антибиотикорезистентными штаммами изучаемых микроорганизмов ($OR = 0,40$ [95%-ный ДИ 0,19–0,86]).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов А., Брико Н., Намазова-Баранова Л. Современная клиничко-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. *Лечащий врач* 2012; 4: 79–83.
2. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры. *ВОЗ* 2013; 119.
3. Гуров А.В. Влияние антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов на формирование острых и хронических форм инфекций ЛОР-органов: дис.канд. мед. наук. М. 2004; 144.
4. Козлов Р., Кречикова О., Муравьев А. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2013; 15 (4): 246–260.
5. Andam C.P., Worby C.J., Gierke R., McGee L., Pilisbivi T., Hanage W.P. Penicillin resistance of nonvaccine type pneumococcus before and after PCV13 introduction, United

States. *Emerg Infect Dis* 2017; 23 (6): 1012–1015. DOI: 10.3201/eid2306.161331.

6. *Gaviria-Agudelo C.L., Jordan-Villegas A., Garcia C., McCracken G.H. Jr.* The effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the serotype distribution and antibiotic resistance profiles in children with invasive pneumococcal disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 22: pii: piw005.

7. *Roberts A.P., Mullany P.* Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35 (5): 856–371. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00283.x. Epub 2011 Jul 4.

Материал поступил в редакцию 15.05.2017