АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Дружикин Л.В.¹, Дружикина Е.С.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орёл, e-mail: L.druzhikin@mail.ru*

Распространённость хронической патологии лимфатической системы глотки у детей дошкольного возраста достигает 45% и проявляется в основном гипертрофией аденоидных вегетаций, которые в половине случаев сочетаются с хроническим воспалением, что при повторных периодах обострения приводит к развитию тяжёлой хронической патологии верхних дыхательных путей. Участие в хроническом воспалении микробных ассоциаций с формированием биоплёнок на поверхности слизистых занимает всё более пристальное внимание исследователей. Подобное формирование ассоциаций представляет собой противодействие микробиологического агента системам макроорганизма, характер которого напрямую зависит от спектра бактерий, например метициллин резистентных штаммов золотистого стафилококка. Мы исследовали микробные ассоциации и чувствительность к антибактериальным препаратам у пациентов, получавших стационарное лечение на базе оториноларингологического отделения БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр имени З.И. Круглой» г. Орла в период с 2015 по 2017 г. по поводу гипертрофии аденоидных вегетаций. Отмечен рост количества случаев, сопряжённых с сапрофитной флорой, представленной в основном золотистым стафилококком, это приводит к снижению эффективности консервативного лечения хронического аденоидита, что выражается в росте количества аденотомий. Полученные в ходе работы данные послужили основой для внесения коррекции в схемы антибактериальной терапии у данной группы пациентов.

Ключевые слова: хронический аденоидит, гипертрофия аденоидных вегетаций, антибактериальная терапия, чувствительность микроорганизмов.

ANALYSIS OF THE MICROORGANISM'S SENSITIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ADENOIDITIS TO ANTIBACTERIAL PHARMACOTHERAPY

Druzhikin L.V.¹, Druzhikina E.S.¹

¹ *Orel state university named after I. S. Turgenev, Orel, e-mail: L.druzhikin@mail.*

The prevalence of chronic pathology of the pharyngeal lymphatic system in preschool children reaches 45% and is mainly manifested by hypertrophy of adenoid vegetations, which in half of cases are combined with chronic inflammation, which, with repeated periods of exacerbation, leads to the development of severe chronic pathology of the upper respiratory tract. Participation in chronic inflammation of microbial associations with the formation of biofilms on the surface of the mucous membrane is taking more and more attention of researchers. Such association formation is a counteraction of a microbiological agent by macroorganism systems, the nature of which directly depends on the spectrum of bacteria, for example, methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. We investigated microbial associations and sensitivity to antibacterial drugs in patients who received inpatient treatment at the otorhinolaryngological Department of the OO "scientific and clinical multidisciplinary center named after Z. I. Kruglaya" in the city of Oryol in the period from 2015 to 2017 for hypertrophy of adenoid vegetations. There was an increase in the number of cases associated with saprophytic flora, represented mainly by *Staphylococcus aureus*, that leads to a decrease in the effectiveness of chronic adenoiditis conservative treatment, which is expressed in an increase in the number of adenotomies. The data obtained in this work served as the basis for making corrections to the schemes of antibacterial therapy in this group of patients.

Keywords: chronic adenoiditis, hypertrophy of adenoid vegetation, antibacterial therapy, sensitivity of microorganisms.

Распространённость хронической патологии лимфатической системы глотки у детей дошкольного возраста достигает 45% и проявляется в основном гипертрофией аденоидных вегетаций, которые в половине случаев сочетаются с хроническим воспалением, что при

повторных периодах обострения приводит к развитию тяжёлой хронической патологии верхних дыхательных путей. Различные формы тонзиллитов – безусловные лидеры в структуре патологии ЛОР-отделений [1]. Хронический аденоидит имеет распространённость среди детей от 20 до 50%, увеличиваясь в группе болеющих пациентов детского возраста до 70%. Длительно протекающее хроническое воспаление в глотке резко ослабляет иммунитет ребёнка [2]. В связи со значительной распространённостью и большим количеством негативных эффектов проблема хронического аденоидита и гипертрофии аденоидных вегетаций из разряда медицинской переходит в общесоциальную. Отрицательное влияние оказывают и недостаточно разработанная тактика, и подходы в терапии хронического воспаления лимфатического аппарата рото- и носоглотки, что проявляется не только в сохранении, но и неуклонном росте количества аденотомий как основного хирургического способа лечения данной патологии в оториноларингологии детского возраста .

В патогенезе воспалительной реакции исследовалась роль общих показателей и напряжённости иммунитета в развитии хронического воспаления уровня иммуноглобулинов [3-5], медиаторов системной воспалительной реакции [2] и многое другое. В последнее время уделяется большое значение ишемическому воспалению, которое имеет общие патогенетические основы в развитии повреждения эпителиальных и лимфоэпителиальных образований как органов респираторного тракта, так и органов брюшной полости [6; 7], что объясняется общностью их происхождения. Однако участие в хроническом воспалении микробных ассоциаций с формированием биоплёнок на поверхности слизистых занимает всё более пристальное внимание исследователей [8; 9]. Подобное формирование ассоциаций представляет собой противодействие микробиологического агента системам макроорганизма, характер которого напрямую зависит от спектра бактерий [10], например MRSA штаммы золотистого стафилококка [11-13]. Данная тема является одной из наиболее дискуссионных не только в оториноларингологии, но и хирургии в целом, что определяется градиентно ухудшающимися результатами применения антибиотикотерапии и, как следствие, результатами лечения, что и определило цель нашего исследования [5; 13].

Целью исследования стало изучение характера микробного пейзажа смывов ротоглотки у пациентов детского возраста, получавших стационарное лечение по поводу аденоидита, и определение чувствительности выявленных микроорганизмов к применяемой в стационарных условиях фармакотерапии антибиотиками.

Материалы и методы исследования. Нами проведено исследование 1577 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет и 11 месяцев, получавших стационарное лечение на базе оториноларингологического отделения БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный

центр имени З.И. Круглой» г. Орла в период с 2015 по 2017 г. по поводу гипертрофии аденоидных вегетаций. Пациенты были разделены на три группы по годам исследования.

Исследование микробной ассоциации ротоглотки производилось путём приготовления мазка с последующей окраской по Граму и проведением бактериоскопии.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам производилось диско-диффузионным способом. В чашку Петри на поверхность агара наносили бактериальную суспензию, эквивалентную по плотности стандарту мутности 0,5 по McFarland, впоследствии на поверхность помещались диски с антибактериальными препаратами. При диффузии препарата в агар на нём формировались участки с супрессией роста бактериального агента по периферии диска. Инкубацию чашек Петри проводили в термостате при температуре 35-37 °С в течение 12 часов с дальнейшей оценкой результатов путём определения диаметра участка вокруг диска, измеренного в миллиметрах.

На основании полученных количественных данных (размера участка супрессии роста бактериального агента) микроорганизмы делились на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные. С целью определения данных категорий резистентности были использованы пограничные концентрации антибактериальных препаратов (breakpoint) и пограничные значения размеров участка супрессии роста бактериального агента, согласно рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS), которые приняты во всём мире и используются как международные при интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов при мультицентровых микробиологических и клинических исследованиях.

В качестве основного способа оценки результатов на лабораторном этапе использовался микробиологический подход, который впоследствии дополнялся клинической интерпретацией на основе эффективности проведённой противомикробной терапии.

Работа выполнена согласно современным нормам и требованиям биомедицинской этики при строгом информированном согласии участников данного исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26. Номинальные переменные обрабатывались на основании анализа произвольных таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки силы связи между категориальными признаками был использован критерий V Крамера. Для обнаружения внутригрупповых различий, при условии достижения статистической значимости в ходе множественного анализа, дополнительно применяли post-hoc анализ. Значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. С целью анализа причин гиперпластических процессов в глоточной миндалине при хроническом аденоидите нами произведено исследование микробного пейзажа смывов из ротоглотки при бактериоскопии мазков.

Так, было установлено, что из 432 пациентов в 2015 году у 50,4% в посевах определялся золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus*. Следующим по количеству выявлений стал сапрофитный стафилококк *Staphylococcus saprophyticus*, установленный в 42,31% случаев, гемолитический стрептококк *Streptococcus haemolyticus* высевался в 25,7% случаев, а эпидермальный стафилококк *Staphylococcus epidermidis* в 10,54%.

В 2016 году отмечена тенденция к увеличению количества условно-патогенной и патогенной микрофлоры в смывах из ротоглотки у пациентов с гипертрофией хронических аденоидных вегетаций. Так, было выявлено, что из 515 пациентов в 2016 году золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* высевался у 52,32%. Следующим по количеству выявлений был сапрофитный стафилококк *Staphylococcus saprophyticus*, установленный в 43,87% случаев, роста количества определений гемолитического стрептококка *Streptococcus haemolyticus* не было, он определялся в 26%, а в случае эпидермального стафилококка *Staphylococcus epidermidis* был отмечен выраженный рост до 15,7%. Наглядно структура микробного пейзажа представлена в следующей диаграмме на рисунке 1.

Интересные изменения в структуре микробного пейзажа были отмечены в 2017 году, о чём мы говорили ранее, когда было выявлено увеличение общего количества пациентов и доли оперированных пациентов по поводу гипертрофии аденоидных вегетаций. Так, было выявлено, что у 652 пациентов в 2017 году золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* высевался в 60,1%. Следующим по количеству выявлений был высеян сапрофитный стафилококк *Staphylococcus saprophyticus* - в 46,3% случаев, так же как в предыдущий год, значительного роста количества определений гемолитического стрептококка *Streptococcus haemolyticus* не было, он выявлялся в 26,32% случаев. Относительно эпидермального стафилококка *Staphylococcus epidermidis* также был отмечен рост до 16,4%, хотя и не столь значимый, как в 2016 году.

При анализе микробного пейзажа смывов из ротоглотки пациентов с гипертрофией хронических вегетаций в динамике за период с 2015 по 2017 год был выявлен рост количества условно-патогенной сапрофитной флоры, что наблюдалось на фоне явного роста числа пациентов с данной патологией (таблица).

Сравнительный анализ изменений микробного пейзажа у пациентов с хроническим аденоидитом в период с 2015 по 2017 г.

Исследуемый микроорганизм	Динамика микробного пейзажа по годам, абс. (%)			p; VKрамера	P; post-hoc
	2015 г.	2016 г.	2017 г.		
Staphylococcus aureus	218 (50,4)	269 (52,2)	392 (60,1)	0,002*; 0,088	p ₁₋₃ =0,004* p ₂₋₃ =0,01*
Staphylococcus saprophyticus	182 (42,1)	225 (43,7)	302 (46,3)	>0,05	
Streptococcus haemolyticus	111 (25,7)	134 (26,0)	171 (26,2)	>0,05	
Staphylococcus epidermidis	45 (10,4)	81 (15,7)	107 (16,4)	0,016*; 0,072	p ₁₋₃ =0,025* p ₂₋₃ =0,016*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Исследование чувствительности *Staphylococcus aureus* к антимикробным препаратам показало наиболее низкую чувствительность к препаратам группы пенициллина, причём чувствительность микроорганизмов к препаратам данной группы снижается в течение исследуемого периода. Наибольшая чувствительность показана в группе цефалоспоринов. Чувствителен данный микроорганизм и к линкозамидам и препаратам группы азолидов, в частности к эритромицину.

Наибольший интерес, обращающий на себя пристальное внимание и требующий детального изучения - это градиентно снижающаяся чувствительность к цефепиму. До недавнего времени цефепим, являясь цефалоспорином 4-го поколения, был самым мощным из данной группы препаратов, специально разработанным для борьбы с MRCA (метициллинрезистентной) флорой нозокомиальной инфекции.

Рис. 1. Динамика изменений микробного пейзажа хронических аденоидных вегетаций у пациентов с хроническим аденоидитом в период с 2015 по 2017 г.

Рис. 2. Чувствительность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам в период с 2015 по 2017 г. (%)

Staphylococcus aureus и его метициллиноустойчивые штаммы являются типичными представителями внутрибольничной инфекции, и снижение чувствительности к группе препаратов резерва несёт в себе массу неблагоприятных последствий и требует как пересмотра самих схем антибиотикотерапии, так и внедрения целого комплекса мероприятий, снижающих распространённость нозокомиальной инфекции. Увеличение резистентности к данному антимикробному препарату подтверждается и в ходе статистического анализа: происходит статистически значимое снижение чувствительности к цефепиму за период 2015-2017 гг. ($p > 0,001$). V Крамера составило 0,31, что свидетельствовало о наличии средней силы связи между сопоставляемыми годами. В результате post-hoc анализа было установлено, что за период 2016-2017 гг. увеличение резистентности было более весомым ($p < 0,001$), чем в 2015-2016 гг. Результаты исследования чувствительности *Staphylococcus aureus* к антимикробным препаратам отражены в диаграмме на рисунке 2.

Рис. 3. Чувствительность *Staphylococcus epidermidis* к антибактериальным препаратам в период с 2015 по 2017 г. (%)

Рис. 4. Чувствительность *Staphylococcus saprophyticus* к антибактериальным препаратам в период с 2015 по 2017 г. (%)

При определении чувствительности *Staphylococcus epidermidis* было выявлено, что чувствительность к простым пенициллинам находится на достаточно низком уровне. Значительных колебаний чувствительности в зависимости от времени не было установлено. Результаты исследования представлены в диаграмме на рисунке 3.

Результаты чувствительности к антибактериальным препаратам *Staphylococcus saprophyticus* представлены в диаграмме на рисунке 4 и в целом имеют общность с предыдущими препаратами, но, так же как в случае с золотистым стафилококком, опасения вызывает снижение чувствительности к цефалоспорином 4-го поколения ($p > 0,05$).

Закрывающим в списке микроорганизмов, исследованных нами на чувствительность к антибактериальным препаратам, является *Streptococcus haemolyticus*. Результаты исследования представлены в диаграмме на рисунке 5. У данного микроорганизма отмечается статистически не значимое снижение чувствительности к пенициллинам и цефалоспорином 1-3-го поколений, линкозамидам. Положительным является отсутствие резистентности к цефалоспорином 4-го поколения ($p > 0,05$).

Рис. 5. Чувствительность Streptococcus haemolyticus к антибактериальным препаратам в период с 2015 по 2017 г. (%)

Таким образом, рост количества случаев, сопряжённых с сапрофитной MRCA-флорой, представленной в основном золотистым стафилококком, приводит к снижению эффективности консервативного лечения хронического аденоидита, что выражается в росте количества аденотомий. Мы предполагаем, что одним из наиболее вероятных путей оптимизации консервативного лечения хронического аденоидита является исключение из схем терапии простых пенициллинов и цефалоспоринов 1-го и 2-го поколений, добавление в схемы лечения линкозамидов и назначение цефалоспоринов 4-го поколения только в случае высокой чувствительности к данной группе препаратов.

Заключение

Выявленная растущая резистентность микроорганизмов к «старым» антибактериальным препаратам, как и снижение чувствительности к фармакотерапии антибиотиками последней генерации, на наш взгляд, являются следствием неконтролируемого применения антибиотикотерапии на догоспитальном этапе и нерациональных схем терапии химиопрепаратами в условиях стационара, что требует активного пересмотра схем антибиотикотерапии и профилактики.

Список литературы

1. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Воропаева Е.А. Новый взгляд на профилактику и лечение хронического аденоидита у детей // Вестн. оториноларингол. 2011. № 1. С. 66–69.
2. Николаева А.И., Куртасова Л.М., Вахрушев С.Г., Торопова Л.А. Особенности иммунного статуса у детей с гипертрофией глоточной миндалины // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 84-88.
3. Jerkeman M., Hallek M., Dreyling M., Thieblemont C., Kimby E., Staudt L. Targeting of B-cell receptor signalling in B-cell malignancies. J. Intern Med. 2017. Vol. 282, № 5. P. 415-428.
4. Eyo U.B., Wu L.J. Microglia: Lifelong patrolling immune cells of the brain. Prog Neurobiol. 2019. Vol. 179. P. 101614.
5. Niedzielski A., Korona-Glowniak I., Malm A. High prevalence of Streptococcus pneumoniae in adenoids and nasopharynx in preschool children with recurrent upper respiratory tract infections in Poland--distribution of serotypes and drug resistance patterns. Med. Sci. Monit. 2013. Vol. 19. P. 54-60.

6. Алехин С.А., Назаренко П.М., Лопатин Д.В., Алехина В.В., Иванова Л.В., Трошин В.П., Луценко В.Д., Сперанский С.Л. Геномные и экстрагеномные механизмы в реализации ишемических и реперфузионных повреждений в хирургии органов брюшной полости // Научные ведомости БелГУ. 2012. Т. 22(141), № 20/3. С. 5-12.
7. Старосельцева О.С., Алехин С.А., Саввин В.А., Арустамова А.А., Мягченко С.В., Филимонов В.А., Жуков С.В., Каплин А.Н., Лебедев К.А. Эндотелиопротективное действие дистантного ишемического прекондиционирования // Научные ведомости БелГУ. 2012. Т. 4(123), № 17/1. С. 228-231.
8. Lin C.D., Tsai M.H., Lin C.W., Ho M.W., Wang C.Y., Tsou Y.A., Kao M.C., Tsai M.H., Lai C.H. Association of adenoid hyperplasia and bacterial biofilm formation in children with adenoiditis in Taiwan. *EurArchOtorhinolaryngol.* 2012. Vol. 269, № 2. P. 503-511.
9. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Coticchia J.M., Burrows A., Khampang P., Liu Y., Kerschner J.E., Post J.C., Lonergan S., Sampath R., Hu F.Z., Ehrlich G.D., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Adenoid reservoir for pathogenic biofilm bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2011. Vol. 49, № 4. P. 1411-1420.
10. Tsou Y.A., Lin C.D., Hsu H.Y., Peng M.T., Kuo Y.Y., Tien N., Li J.P., Wang C.K., Wu H.S., Tsai M.H., Chen C.M., Lai C.H. Association of beta-Lactam-Sensitive *Haemophilus influenzae* Type B with Adenoid Biofilm Formation in Patients with Adenoidectomy Surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2015. Vol. 16, № 6. P. 709-715.
11. Marzouk H., Aynehchi B., Thakkar P., Abramowitz T., Goldsmith A. The utility of nasopharyngeal culture in the management of chronic adenoiditis. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012. Vol. 76, № 10. P. 1413-1415.
12. Русецкий Ю.Ю., Седых Т.К., Чернышенко И.О., Смирнова В.А. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоптатов миндалин у детей с патологией лимфоаденоидного кольца. // Педиатрия. 2012. № 2. С. 52–56.
13. Davcheva-Chakar M., Kaftandzhieva A., Zafirovska B. Adenoid Vegetations - Reservoir of Bacteria for Chronic Otitis Media with Effusion and Chronic Rhinosinusitis. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2015. Vol. 36, № 3. P. 71-76.