УДК 616 – 022.7

# ОСОБЕННОСТИ НОСИТЕЛЬСТВА STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE И HAEMOPHILUS INFLUENZAE У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**[1]Маркелова Н.Н., [2]Хотько Н.И.**

*[1]ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Пенза, e-mail: cardio-penza@yandex.ru;*
*[2]ФБУ «Государственный научно-исследовательский институт промышленной экологии», Саратов, e-mail: info@sar-ecoinst.org*

У детей (381) в возрасте 2–14 лет, находящихся на амбулаторном лечении в поликлинических отделениях города Пензы по поводу хронических заболеваний верхних дыхательных путей, изучалась колонизация слизистой ротоглотки выделенными штаммами Streptococcus pneumoniae (254) и Haemophilus influenzae (85). На основе полученных данных проведён микробиологический мониторинг с изучением эколого-биологических особенностей, антибактериальной чувствительности и ассоциативных связей S. pneumoniae и H. influenzae с другими условно-патогенными микроорганизмами, выделенными из очагов поражения (коэффициент Жаккарда 37–45%). Выявлен высокий уровень колонизации ротоглотки детей S. pneumoniae и H. influenzae при хронических воспалительных процессах ВДП. Изолированные патогены как в монокультуре, так и в сочетании с определёнными микроорганизмами рассматриваются как этиологические агенты заболеваний. Были определены наиболее устойчивые ассоциации данных бактерий между собой и с S. aureus, H. parainfluenzae, S. pyogenes. Отмечена высокая резистентность штаммов S. pneumoniae, H. influenzae к β-лактамным антибиотикам, которые являются препаратами выбора при терапии инфекций, вызванных этими микроорганизмами, и проанализированы причины неудач эмпирической антибактериальной терапии при хронических заболеваниях ВДП.

**Ключевые слова: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, носительство, хронические заболевания верхних дыхательных путей, резистентность к антибиотикам**

# CHARACTERISTICS OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE CARRIAGE IN CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES OF UPPER AIR PASSAGES

**[1]Markelova N.N., [2]Khotko N.I.**

*[1]FCCS «Federal Center for Cardiovascular Surgery», Department of Health and Social Development of Russia, Penza, e-mail: cardio-penza@yandex.ru;*
*[2]FBU «State Research Institute of Environmental Industry», Saratov, e-mail: info@sar-ecoinst.org*

In children (381) aged from 2 to 14 who underwent a course of outpatient treatment for chronic diseases of upper air passages in outpatients' clinics of Penza, colonization of a mucous membrane of the fauces by the exuded strains Streptococcus pneumoniae (254) and Haemophilus influenzae (85) was studied. On the basis of the received data microbiological monitoring with study of ecologo-biological features, antibacterial sensitivity and associative relations of S. pneumoniae and H. influenzae to the others conditionally pathogenic microorganisms exuded from the lesion foci (Jaccard's index 37–45%) is carried out. The high level of colonization of children's oropharynx with S. pneumoniae and H. influenzae was found in chronic inflammatory process of upper respiratory tract. Isolated pathogens, both in monoculture and in combination with certain microorganisms, are considered to be etiological agents of disease. There were identified the most stable associations of these bacteria with each other and S. aureus, H. parainfluenzae, S. pyogenes. There was also observed a high-resistance of S. pneumoniae, H. influenzae strains to β-lactam antibiotics, that are the drugs of choice for therapy of infections caused by these organisms, and the causes of failure of empirical antibiotic therapy in chronic diseases of upper respiratory tract analyzed.

**Keywords: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, carriage, chronic diseases of upper respiratory tract, antibiotic resistance**

В составе нормальной микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП) здоровых детей часто обнаруживаются S. pneumoniae и H. influenzae. В то же время инфекции, обусловленные S. pneumoniae и H. influenzae, на сегодняшний день составляют актуальную проблему для органов здравоохранения, являясь причиной большинства случаев менингитов, внебольничных пневмоний и ряда гнойно-септических инфекций, которые часто осложняются бактериемией. В структуре младенческой смертности регионов России заболеваемость органов дыхания стоит на третьем месте (около 7%), из неё около 74% приходится на пневмонии, а уровень заболеваемости органов дыхания детей 0–14 лет в последние три года составляет около 59% [8]. Величина бактериологически неподтвержденных случаев достигает 32%. Доля пневмоний в смертности от всех болезней за последние 30 лет не имела тенденции к снижению. Эти данные косвенно свидетельствуют о распространении инфекций, вызванных пневмококком и палочкой инфлюэнцы.

До настоящего времени отсутствуют достоверные результаты микробиологического мониторинга и эпидемиологического анализа фарингеального носительства S. pneumoniae и H. influenzae в различных возрастных группах детей с диагнозами «хронический тонзиллит», «гипертрофия лимфоидного кольца глотки», «аденоиды», «хронический фарингит». При этом колонизация S. pneumoniae и H. influenzae патологически изменённой слизистой зева в результате хронических воспалительных заболеваний ВДП не может рассматриваться как здоровое носительство. В то же время не определена значимость этих микроорганизмов как этиологических агентов патологического процесса, при котором, как правило, снижен местный иммунитет и нарушен мукоцилиарный клиренс.

**Цель исследования** оценка распространённости носительства S. pneumoniae и H. influenzae среди детского населения Пензы, страдающего хроническими заболеваниями ВДП, и проведение микробиологического мониторинга за выделенными штаммами. Оптимизация этиотропной антибиотикотерапии.

## Материал и методы исследования

Исследовалась слизь (381 образец), взятая ватным тампоном с задней стенки глотки по общепринятой методике. Изучено 254 штамма S. pneumoniae и 85 штаммов H. influenzae, изолированных из биосубстратов больных детей.

Выделение H. influenzae осуществляли с использованием селективной среды Chocolate Haemophilus agar 2 (bioMerieux, Канада), S. pneumoniae – традиционным методом на кровяном агаре. Идентификацию штаммов микроорганизмов проводили по морфологическим, культуральным, фенотипическим, биохимическим характеристикам на коммерческих тест-системах APINH, API 20 Strep. Для определения принадлежности культур к S. pneumoniae применяли иммунологический метод – реакцию латекс-агглютинации, используя сенсибилизированный латекс Slidexpneumo-Kit. Определение чувствительности к антибиотикам проводилось модифицированным методом серийных разведений, основанным на использовании двух концентраций антибиотика, соответствующих пограничным значениям (breakpoints) на тест-системах ATB HAEMO, ATB STREP 5 (bioMerieux, Канада) и дискодиффузионным методом.

Экспериментальный материал был обработан статистически с помощью программы «Система микробиологического мониторинга «Микроб-2»» [5]. Для характеристики симбиозов основных возможных возбудителей хронических заболеваний ВДП подсчитывались значения коэффициента Жаккарда [9].

## Результаты исследования и их обсуждение

Обследование больных (381 ребёнок) выявило высокую частоту выделения S. pneumoniae (66,7%) из зева. В возрастных группах данный возбудитель распределился следующим образом: > 2–3 года – 62,0%; > 3–4 года – 62,1%; > 4–8 лет – 69,9%, 9–14 лет – 68,4%. В группе > 4–8 лет S. pneumoniae незначительно преобладал на фоне показателей других возрастных групп. По данным других исследователей носительство S. pneumoniae среди здоровых детей в аналогичных группах отмечалось на уровне 18,2; 18,2; 13,9; 13,0% [2]. Таким образом, по нашим данным, среди хронически больных детей носительство S. pneumoniae наблюдается намного чаще.

Исследования последних лет определяют носительство S. pneumoniae у детей в пределах от 20 до 50%, в организованных коллективах – до 80% без учёта хронической патологии. Значительное повышение выявляемости носительства S. pneumoniae в настоящее время связано с внедрением новых диагностических подходов, включая полимеразную цепную реакцию и различные серологические тесты, охватывающие все известные капсульные варианты пневмококка [8].

Из ротоглотки больных детей параллельно было изолировано 85 штаммов H. influenzae. Их удельный вес по возрастным группам > 2–3 года, > 3–4 года, > 4–8 лет, 9–14 лет составил соответственно 30,4; 36,4; 20,2; 15,2%. Выявлено преобладание носительства H. influenzae в группах до 4 лет, что коррелирует с данными других авторов [1, 2]. Типирование H. influenzae показало, что преобладали II и III биотипы, составившие соответственно 36,8 и 31,5%. У других исследователей эти же биотипы преобладали среди здоровых носителей и на их долю приходилось 39,8 и 26,8% соответственно, а на I биотип – 12,2% [1]. В нашем случае I биотип составил 26,3% от выделенных штаммов. Определено, что подавляющее большинство капсульных изолятов принадлежит к I и II биотипам, бескапсульных – к биотипам II и III, а штаммы серологической группы b (ведущей в этиологии гнойно-септических воспалений) – к I и II биотипам. Но снижение мукоцилиарного клиренса при хронических процессах может способствовать колонизации ротоглотки капсульными вариантами. Таким образом, по высокому уровню носительства I и II биотипов H.influenzae в нашем исследовании можно судить об их причастности к формированию хронических воспалительных очагов ВДП.

В структуре изученной микрофлоры ротоглотки 78,4% составили пять видов микроорганизмов, при этом S. pneumoniae – 34,1%, Staphylococcus aureus – 22,4%, H. influenzae – 11,4%, Haemophilus

parainfluenzae – 7,0%, Streptococcus pyogenes – 3,5%. Этими бактериями чаще всего формировались микробные ассоциации: S. pneumoniae + S. aureus – 15,2%, S. pneumoniae + H. influenza – 10,7%, S. pn eumoniae + H. influenzae + S. aureus – 7,4%, S. pneumoniae + H. parainfluenzae – 6,1%, S. pneumoniae + H. parainfluenzae + S. aureus – 4,9%, S. pneumoniae + S. pyogenes 2,4%, H. influenzae + S. aureus – 2,4%, т.е. 49% от всех выделенных ассоциаций.

Коэффициент Жаккарда для симбиозов S. pneumoniae + S. aureus составил 45%; S. pneumoniae + H. influenza – 40%; S. pneumoniae, H. influenzae + S. aureus – 37%. Т.е. выявлена высокая способность к формированию ассоциаций S.pneumoniae с H.influenza и S. aureus, что является показателем экологического сходства этих микроорганизмов.

В зеве больных (35,4%) обнаруживались монокультуры: S. pneumoniae 51,1%, S. aureus 23,7%, H. influenzae 5,9%, S. pyogenes 5,2%, другие микроорганизмы 14,1%. Присутствие патогенов в монокультуре и формирование ими устойчивых ассоциаций, являются проявлениями не только дисбиотических нарушений, но и признаками инфекционного процесса [3, 6, 7]

Исследование чувствительности к антибиотикам штаммов S. pneumoniae выявило высокую резистентность к пенициллинам (МПК > 0,063 мг/л) – 37,4%, к макролидам – 17,1% (к азитромицину 15%, к эритромицину 57,14%), к тетрациклинам – 42,8%, ко-тримоксазолу – 51,72%, хлорамфениколу – 27,6%. В то же время при проведении многоцентрового исследования в России уровень устойчивости пневмококков, выделенных из нестерильных локусов к пенициллинам (МПК > 0,06 мг/л), составляет в среднем 11%, к макролидам – 7%, к тетрациклинам – 25%, ко-тримоксазолу – 39% [8].

Анализ антибиотикорезистентности выделенных культур H. influenzae к антибиотикам выявил большое количество штаммов, продуцирующих β-лактамазы. При этом резистентность к ампициллину составила 50,0%, к амоксициллину – клавуланату – 15,8%, к цефаклору – 16,1%, цефуроксиму – 15,8%. Штаммы, определявшиеся как устойчивые к цефаклору и цефуроксиму на тест-системе АТВ НАЕМО, рассматривались как штаммы с пониженной чувствительностью к β-лактамам, не обусловленной продукцией β-лактамаз. Уровень устойчивости к тетрациклинам составил 21,4%, ко-тримоксазолу – 16,9%, хлорамфениколу – 7,1%. Высокая резистентность S. pneumoniae и H. influenzae к β-лактамам является следствием их широкого применения в эмпирической терапии.

В ВДП здорового ребёнка создаются условия для естественной иммунизации организма этой флорой. При хроническом заболевании механизмы противоинфекционной защиты организма хозяина нарушаются, бактерии адаптируются в нём, являясь причиной воспаления или поддержания его, и создают тем самым оптимальные условия собственного существования. В патологически изменённой слизистой зева, как правило, выявляются стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, обладающие признаками патогенности, и поэтому они расцениваются как этиологически значимые агенты заболевания [2, 4, 7].

Проведённые исследования свидетельствуют о высоком уровне обсеменённости ротоглотки детей Пензы пневмококком и палочкой инфлюэнцы при хронических воспалительных процессах ВДП. На примере детской популяции города показано, что носительство S. pneumoniae и H. influenzae среди больных хроническими воспалительными процессами ВДП носит закономерный характер, характеризуясь высокой встречаемостью во всех возрастных группах от 2 до 14 лет и непосредственным участием в патогенезе поражения слизистых оболочек ВДП. Частота выделения H. influenzae в большей степени зависела от возраста детей, чем обнаружение S. pneumoniae. В очагах поражения часто формируются ассоциации УПМ, имеющие определённый видовой состав. Это обстоятельство затрудняет этиологическую расшифровку заболеваний. Оценить роль каждого из выделенных микроорганизмов в развитии и поддержании инфекционного процесса – проблематичная задача для клиницистов, так как сопряжена с назначением адекватной этиотропной и антибактериальной терапии.

Неэффективность лечения хронического воспаления ВДП β-лактамными антибиотиками связана с высокой резистентностью к ним штаммов S. pneumoniae, H. influenzae, часто выделяемых из очагов поражения. В терапии заболеваний ВДП назначение препаратов пенициллинового ряда, как правило, направлено против S. pyogenes как типичного возбудителя заболеваний ВДП, который имеет природную чувствительность ко всем β-лактамным антибиотикам. Наши исследования выявили низкую встречаемость (3,5%) S. pyogenes в ротоглотке больных детей. Эти обстоятельства ставят под сомнение целесообразность пенициллиновой эмпирической антибиотикотерапии. Кроме того, применение в лечении хронического процесса одного класса антибиоти-

ков не всегда приводит к положительному результату из-за выделения возбудителей в ассоциациях, состоящих из грамположительной и грамотрицательной флоры, у которых различно отношение к антибактериальным препаратам.

Успех борьбы с инфекцией в том числе и решение проблемы специфической профилактики, которая признана действенным методом борьбы с пневмококковой инфекцией и заболеваниями, вызванными палочкой инфлюэнцы типа b, определяется не только глубиной представлений о биологии возбудителя, но и уровнем лабораторной диагностики в лечебно-профилактических учреждениях и обязательным этиологическим исследованием различных биосубстратов клиницистами.

## Выводы

1. Установлен высокий процент обнаружения S. pneumoniae во всех возрастных группах обследованных больных, а для H. influenza – преобладание в группах до 4 лет. Категория детей от 2 до 14 лет с диагнозами «хронический тонзиллит», «гипертрофия лимфоидного кольца глотки», «хронический фарингит», «аденоиды» должна рассматриваться как приоритетная в оценке эпидемиологической ситуации в городе и при осуществлении микробиологического мониторинга особенно в предвакцинальный и поствакцинальный периоды.

2. Для хронических заболеваний ВДП детей установлены наиболее характерные ассоциации условно патогенных микроорганизмов, которые в своём большинстве включали S. pneumoniae и H. influenzae. Эти данные в каждом конкретном случае заболевания должны учитываться при назначении этиотропного лечения, а общие закономерности определять тенденции эмпирической терапии.

3. Обнаружена высокая резистентность S. pneumoniae, H. influenzae к β-лактамам, котримоксазолу, хлорамфениколу, тетрациклину.

4. Дети, страдающие хроническими заболеваниями ВДП, систематически принимающие антибактериальные препараты, являются основным источником и селекционным «инкубатором» резистентных штаммов S. pneumoniae и H. influenza к наиболее эффективным по отношению к данным возбудителям антибиотикам.

## Список литературы

1. Биологические свойства Haemophilus influenzae, выделенных от здоровых детей и больных острыми и хроническими респираторными заболеваниями / Л.К. Катосова, Т.М. Сидорина, Л.П. Клюкина, Н.О. Ряховская // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 1994. – № 1. – С. 21–26.

2. Катосова Л.К. Особенности носительства Haemophilus influenzae и Streptococcus pneumoniae и сравнительная характеристика штаммов, выделенных от здоровых детей и больных острыми и хроническими респираторными инфекциями // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология.– 1994. август-сентябрь. – С. 55–59.

3. Маркелова Н.Н., Дмитриев А.П., Хотько Н.И. Информативность некоторых экологических факторов персистирующей микрофлоры миндалин при диагностике инфекционного заболевания // Окружающая среда и экологическое образование и воспитание: сб. ст. X Международн. научно-практической конф. – Пенза, 2010. – С. 39–42.

4. Носительство стрептококка группы А: новые данные по характеристике биологии возбудителя и иммунного ответа хозяина / Н.И. Брико, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, Л.О. Дынга, Б.И. Шевелев, В.И. Соболев, Е.С. Вылегжанина, П.П. Куксюк // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 1994. – август-сентябрь. – С. 51–55.

5. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л.З. Скала, С.В. Сидоренко, А.Г. Нехорошева, И.Н. Лукин, С.А. Грудинина. – Тверь: Триада, 2004. – 312 с.

6. Сравнительная характеристика стафилококкового носительства у здоровых и часто болеющих острыми респираторными заболеваниями детей / О.А. Башкина, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев, А.А. Воробьёв, А.В. Бойко, Е.В. Красилова // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2003. – № 6. – С. 3–6.

7. Хуснутдинова Л.М. Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме и при патологии // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2006. – № 1. – С. 60–63.

8. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumoniae / Методические рекомендации 3.3.1.0027-11. – М., 2011.

9. Jaccard P. Nouvells recherches sur la distribution des microbes. Florale. Naturelle. – 1998. – № 44(163). – P. 223 – 270.

## References

1. Katosova L.K., Sidorina T.M., Klyukina L.P., Ryakhovskaya N.O., *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunobiologiya*, 1994, no.1, pp. 21–26.

2. Katosova L.K., *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunobiologiya*, 1994, august-september, pp. 55–59.

3. Markelova N.N., Dmitriev A.P., Khotko N.I. *X Mezhdunarodn. nauchno-prakticheskoi konf. «Okruzhayushchaya sreda i ekologicheskoe obrazovanie i vospitanie»* (X international. scientific-practical conference «Environment and ecological education and upbringing»). Penza, 2010, pp. 39–42.

4. Briko N.I., Dmitrieva N.F., Eschina A.S., Dynga L.O., Shevelev B.I., Sobolev V.I., Vylegzhanina E.S.., Kuksyuk P.P., *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunobiologiya*, 1994, no. august-september, pp. 51–55.

5. Skala L.Z., Sidorenko S.V., Nekhorosheva A.G., Lukin I.N., Grudinina S.A. *Prakticheskie aspekty sovremennoi klinicheskoi mikrobiologii (*Practical aspects of modern clinical microbiology). Tver. 2004. 312 p.

6. Bashkina O.A., Aleshkin V.A., Afanasev S.S., Vorobev A.A., Boyko A.V., Krasilova E.V., *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunobiologiya,* 2003, no. 6, pp. 3–6.

7. Khusnutdinova L.M., *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunobiologiya,* 2006, no.1, pp. 60–63.

*8. Epidemiologia i vaktsinoprofilaktika infektsii vyzyvaemoi Streptococcus pneumoniae* (Epidemiology and immunization infection caused by Streptococcus pneumonia) methodological recommendations 3.3.1.0027-11, Moskaw, 2011.

9. Jaccard P. Nouvells recherches sur la distribution des microbes. Florale. Naturelle. 1998. 44(163). pp. 223–270.

**Рецензенты:**

Елисеев Ю.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет», г. Саратов;

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.