

филококкового энтеротоксина типа В. ВФС, 1989; 42–236, ВС 89.

20. Флуер Ф.С., Михеева Г.В., Пожар П.Ф., Акатов А.К. Тест-система иммуоферментная для определения стафилококкового экзотоксина токсического шока. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1990; 12: 70–73.

21. Ong PY, Leung DYM. The infectious aspects of atopic dermatitis. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2010; 30: 309–321.

22. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DYM. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. Clin. Infect. Dis. 2008; 46: 1562–1567.

23. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Luscher-Firzlaff J, Luscher B, Baron JM. IL31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129: 426–433.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-92-98
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-92-98>

И.Н. Протасова¹, С.В. Домрачева², О.Ю. Волкова², В.А. Каленский²,
О.В. Перьянова¹, О.Ф. Веселова¹, Е.Н. Бочанова¹, Т.А. Елистратова¹,
Н.В. Бахарева³, С.В. Сидоренко⁴

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ПРИ ОСТРОМ СРЕДНЕМ ГНОЙНОМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, ²КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская больница № 4», ³Министерство здравоохранения Красноярского края, г. Красноярск; ⁴ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», г. Санкт-Петербург, РФ



Целью работы явилось изучение этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей острого среднего гнойного отита (ОСГО) у детей г. Красноярска, а также молекулярно-эпидемиологических особенностей основного патогена – *Streptococcus pneumoniae*. Материалы и методы исследования: в течение 2014–2016 гг. были обследованы 69 детей, поступивших в стационар по поводу ОСГО. Никто из детей не был вакцинирован против пневмококковой инфекции. Отделяемое среднего уха исследовали бактериологическим методом. Определение серотипа выделенных штаммов пневмококков проводили с помощью мультиплексной ПЦР; также проводили мультилокусное сиквенс-типирование. Результаты: при культуральном исследовании процент положительных результатов составил 76,8. Среди выявленных возбудителей преобладал *S. pneumoniae* (30,2%). Было выявлено 5 серотипов/серогрупп пневмококков: 19А, 19F, 6АВС, 4, 9VА. Ведущую роль играли серотипы 19F (37,5%) и 19А (31,3%), относящиеся к глобально распространенному клональному комплексу 320 (СС320) с множественной устойчивостью к антибиотикам. У пневмококков данного клонального комплекса механизмами резистентности к макролидам и тетрациклину являлись рибосомальное метилирование, кодируемое *ermB*-геном, макролидный эффлюкс (наличие *mef*-генов) и «защита рибосом» (ген *tetM*). Заключение: в этиологической структуре возбудителей ОСГО преобладали грамположительные бактерии (пневмококк, *Streptococcus pyogenes*, стафилококки). Большинство выделенных штаммов *S. pneumoniae* являлись мультирезистентными и проявляли устойчивость к макролидам, клиндамицину, тетрациклину в сочетании с умеренной резистентностью к пенициллину.

Ключевые слова: острый средний гнойный отит, дети, этиология, *Streptococcus pneumoniae*, серотипы, сиквенс-типы, резистентность, механизмы резистентности.

Цит.: И.Н. Протасова, С.В. Домрачева, О.Ю. Волкова, В.А. Каленский, О.В. Перьянова, О.Ф. Веселова, Е.Н. Бочанова, Т.А. Елистратова, Н.В. Бахарева, С.В. Сидоренко. Этиологическая роль мультирезистентных *Streptococcus pneumoniae* при остром среднем гнойном отите у детей. Педиатрия. 2017; 96 (6): 92–98.

Контактная информация:

Протасова Ирина Николаевна – к.м.н., доц. каф. микробиологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
Адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Тел.: (960) 753-14-14,
E-mail: ovsyanka802@gmail.com
Статья поступила 31.03.17,
принята к печати 6.09.17.

Contact Information:

Protasova Irina Nikolaevna – Ph.D., associate prof. of Microbiology Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Russian Federation
Address: Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1
Tel.: (960) 753-14-14,
E-mail: ovsyanka802@gmail.com
Received on Mar. 31, 2017,
submitted for publication on Sep. 6, 2017.

ETIOLOGICAL ROLE OF MULTIRESISTANT *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN ACUTE PURULENT OTITIS MEDIA IN CHILDREN

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk;

²Krasnoyarsk Interdistrict Children's Hospital № 4, Krasnoyarsk; ³Ministry of Health of the Krasnoyarsk Krai, Krasnoyarsk; ⁴Scientific Research Institute of Children's Infections, Russian Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia

Objective of the research – to study etiological structure and antibiotic resistance of causative agents of acute purulent otitis media (APOM) in Krasnoyarsk children, and to study molecular epidemiological features of the main pathogen – *Streptococcus pneumoniae*. **Study materials and methods:** the study included 69 children enrolled in the hospital with APOM during 2014–2016. None of the children was vaccinated against pneumococcal infection. Middle ear excretion was examined by bacteriological method. The serotype of pneumococci isolated strains was identified by multiplex PCR; multi-locus sequencing was also performed. **Results:** in culture examination positive results percentage was 76,8. Among identified pathogens *S. pneumoniae* prevailed (30,2%). The study revealed 5 serotypes/serogroups of pneumococci: 19A, 19F, 6ABC, 4, 9VA. The leading role belonged to serotypes 19F (37,5%) and 19A (31,3%) from the globally distributed clonal complex 320 (CC320) with multiple resistance to antibiotics. In the pneumococci of this clonal complex, mechanisms of resistance to macrolides and tetracycline were ribosomal methylation encoded by *ermB*-gen, macrolide efflux (presence of *mef*-genes), and «ribosome defense» (the *tetM* gene). **Conclusion:** gram-positive bacteria (pneumococcus, *Streptococcus pyogenes*, staphylococci) prevailed in pathogens etiologic structure. Most of identified strains of *S. pneumoniae* were multi-resistant and showed resistance to macrolides, clindamycin, tetracycline in combination with moderate penicillin resistance.

Keywords: acute purulent otitis media, otitis in children, etiology, *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcus, serotypes, sequence types, resistance, resistance mechanisms.

Quote: I.N. Protasova, S.V. Domracheva, O.Yu. Volkova, V.A. Kalenskij, O.V. Peryanova, O.F. Veselova, E.N. Bochanova, T.A. Yelistratova, N.V. Bakhareva, S.V. Sidorenko. Etiological role of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* in acute purulent otitis media in children. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 92–98.

Острый средний отит (ОСО) является широко распространенным заболеванием. К 3-летнему возрасту у 80% детей отмечается по меньшей мере один эпизод ОСО, к 7 годам около 40% детей переносят данное заболевание 6 и более раз [1, 2]. Рецидивирующее течение ОСО с развитием хронической формы заболевания представляет серьезную проблему, являясь причиной задержки речевого развития, нарушения когнитивных функций, трудностей в обучении [1, 3, 4].

S. pneumoniae – основной возбудитель острого отита – все чаще демонстрирует устойчивость к макролидам и антибиотикам отдельных групп (например, к линкозамидам), обусловленную двумя основными механизмами: модификацией мишени действия антибиотика (рибосом) и эффлюксом (активным выведением антибиотика из клетки) [5]. Рибосомальные изменения обусловлены метилтрансферазой, кодируемой геном *ermB*, которая метилирует остаток A2058 домена V 23S-РНК; в результате формируется так называемый MLSB-фенотип (перекрестная устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В) [5]. Активный выброс антибиотика из клетки связан с генами *mef*, кодирующими эффлюксный «насос», обуславливающий так называемый M-фенотип, устойчивый к 14-

15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину и рокситромицину) [5].

Большинство макролидрезистентных штаммов также проявляют устойчивость к тетрациклину. Это связано с инсерцией (вставкой) гена *ermB* в конъюгативные и композитные транспозоны семейства Tn916, несущие ген *tetM*, кодирующий протеины «защиты рибосом», позволяющие клетке синтезировать белок даже в присутствии антибиотика [6].

Целью данной работы явились определение микробного спектра и резистентности возбудителей острого гнойного среднего отита (ОГСО) к антибиотикам, определение роли преобладающего патогена – *S. pneumoniae*, изучение его молекулярно-эпидемиологических особенностей и оценка потенциальной эффективности специфической профилактики. Исследование на территории Красноярского края проводится впервые.

Материалы и методы исследования

В качестве материала для исследования использовали отделяемое среднего уха, полученное при парацентезе (миринготомии) или спонтанной перфорации барабанной перепонки; для взятия материала использовали транспортные системы с тампоном на металлической палочке производства Himedia (Индия). Забор

материала производили в момент поступления детей в стационар. Родителями пациентов подписывалось информированное согласие.

Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили с использованием бактериологического метода на основании морфотинкториальных, культуральных, биохимических свойств. Для хранения штаммов при -80°C использовали триптиказо-соевый бульон (CONDA Pronadisa, Испания) с добавлением 30% глицерина.

Исследование чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили согласно рекомендациям CLSI (2014) на агаре Мюллер–Хинтон (для пневмококков – с добавлением 5% крови барана), используя диски Bio-Rad (США) [7]. Чувствительность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам также определяли методом микроразведений в бульоне Мюллер–Хинтон с добавлением лизированной крови лошади [8]. В панель тестируемых антибиотиков для штаммов *S. pneumoniae* были включены: эритромицин, азитромицин, клиндамицин, тетрациклин, пенициллин, цефтриаксон, цiproфлоксацин (метод серийных разведений); эритромицин, оксациллин (1 мкг), клиндамицин, тетрациклин, цiproфлоксацин, рифампицин (метод дисков). В качестве контроля использовали штамм *S. pneumoniae* ATCC49619.

Серотипирование *S. pneumoniae* проводили методом мультиплексной ПЦР с использованием 41 пары праймеров к фрагментам *cps*-генов, имеющих у всех капсульных штаммов возбудителя серогрупп/серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А/6В/6С, 7F/7А, 7С/(7В/40), 8, 9L/9N, 9V/9А, 10А, 10F/(10С/33С), 11А/11D, 12F/(12А/44/46), 13, 14, 15А/15F, 15В/15С, 16F, 17F, 18А/18В/18С/18F, 19А, 19F, 20, 21, 22А/22F, 23А, 23В, 23F, 24А/24В/24F, 31, 33F/(33А/37), 34, 35А/(35С/42), 35В, 35F/47F, 38F/25F, 39F [9]. Амплификацию проводили на приборе Applied Biosystems по следующему температурному профилю: 94°C – 2 мин; 94°C – 15 с, 56°C – 10 с, 72°C – 15 с, 35 циклов; 72°C – 10 мин; 4°C – хранение. Продукты детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) при УФ-излучении ($\lambda=310$ нм) в трансиллюминаторе Molecular Imager® Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярного веса ДНК (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия) и контрольными штаммами *S. pneumoniae*.

Мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) проводили в соответствии с международными стандартами [10]. Выделение ДНК из чистых культур и ПЦР с праймерами для 7 генов «домашнего хозяйства» (*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*) проводилось авторами, секвенирование ДНК производилось компанией «Синтол» (Россия). Полученные данные были проанализированы с помощью программного обеспечения eBURST для определения принадлежности сиквенс-типа (ST) к определенному клональному комплексу (CC) [11].

Гены резистентности к макролидам (*ermB*, *mef*) [12] и тетрациклину (*tetM*) [13] выявляли с исполь-

зованием традиционной ПЦР; амплификацию проводили по протоколу: 94°C – 4 мин; 94°C – 30 с, 53°C – 40 с, 72°C – 1 мин, 35 циклов; 72°C – 5 мин; 4°C – хранение.

Для статистической обработки результатов использовали программу Excel.

Исследование одобрено Этическим комитетом Красноярского медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, протокол № 59/2014.

Результаты

В исследовании приняли участие 69 детей, поступивших в Городскую детскую больницу № 4 г. Красноярска в период с 2014 по 2016 гг.

Возраст детей составил от 1 мес до 16 лет (средний возраст $3,14 \pm 3,84$ лет). Преобладали дети в возрасте до 5 лет (77% обследованных), из них основная доля принадлежала пациентам в возрасте от 1 года до 3 лет (рис. 1). 61% детей составили мальчики.

Все дети поступили в стационар по поводу ОГСО; у 54 детей (78,3%) отмечался перфоративный отит, в основном перфорация носила односторонний характер; лишь у 2 детей был диагностирован двусторонний перфоративный отит. У 23 пациентов (33,3%) заболевание характеризовалось рецидивирующим течением.

В 2 случаях у детей 1 года и 3 лет был диагностирован мастоидит, возбудителем которого в одном случае являлся мультирезистентный *S. pneumoniae*, во втором – *S. pyogenes*.

У 53 (76,8%) детей бактериологическое исследование дало положительный результат. У 23,2% пациентов был получен отрицательный результат, при этом половине из них до поступления в стационар проводилась антибактериальная терапия. В числе используемых антибиотиков упоминались бета-лактамы (амоксциллин, цефтибутен, цефтриаксон) и макролиды (сумамед, вильпрафен).

Микрофлора, выделенная от пациентов, имела следующий видовой состав: преобладающим микроорганизмом являлся *S. pneumoniae* (рис. 2), который был обнаружен у 16 пациентов; 15 из них были младше 3-летнего возраста. *S. pyogenes* был выявлен у 9 больных, большинство из них были в возрасте от 3 до 5 лет. *P. aeruginosa* была выделена в 8 случаях (поло-

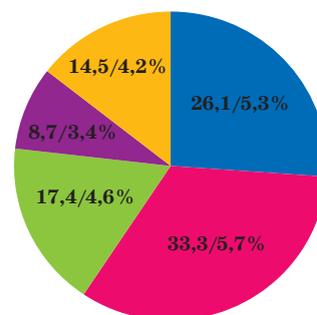
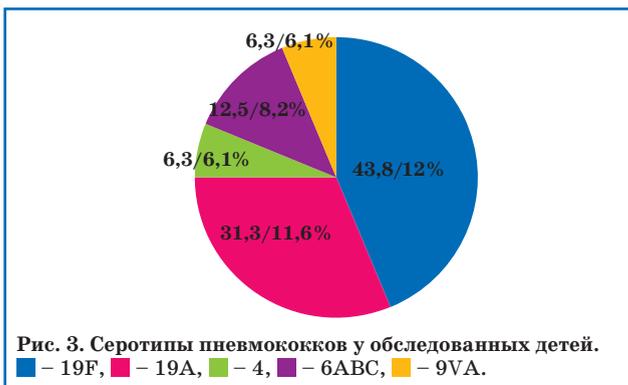
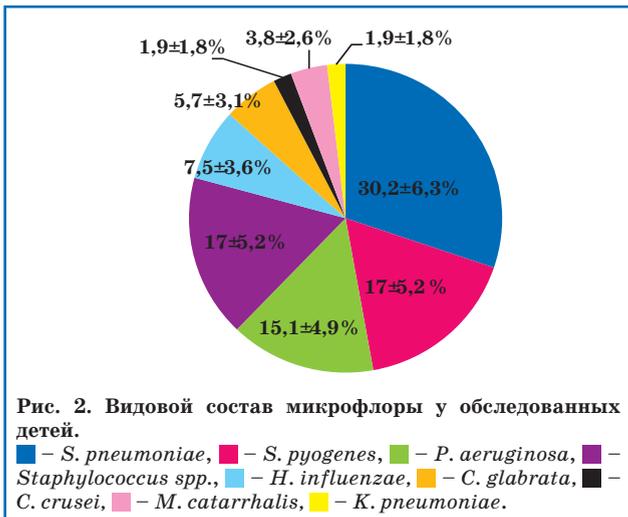


Рис. 1. Распределение обследованных детей по возрасту. ■ – до 1 года, ■ – от 1 года до 3 лет, ■ – от 3 до 5 лет, ■ – от 5 до 7 лет, ■ – старше 7 лет.



вина из них – у детей до 1 года), при этом у всех этих больных отмечалось затяжное или рецидивирующее течение заболевания, и ранее они получали антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины, амоксициллин-клавуланат). Стафилококки были обнаружены у 9 больных, из них у 5 – в монокультуре (*S. aureus* – 4 случая, *S. intermedius* – 1 случай), у остальных пациен-

тов – в ассоциациях. У 4 детей в возрасте от 0 до 2 лет была выделена нетипируемая *H. influenzae*. В 4 случаях отмечался грибковый отит, вызванный *Candida glabrata* (3 случая) и *Candida crusei* (1 случай). 2 случая были связаны с *Moraxella catarrhalis* (1 – в монокультуре и 1 – в ассоциации); 1 случай – с *Klebsiella pneumoniae*.

В 91,4% случаев бактерии были выделены в монокультуре, в 8,6% – в ассоциациях из двух микроорганизмов. Видовой состав микробных ассоциаций выглядел следующим образом: *H. influenzae*+*Corynebacterium spp.*; *S. haemolyticus*+*S. epidermidis*; *M. catarrhalis*+*S. epidermidis*; *S. pyogenes*+*S. epidermidis*; *C. glabrata*+*S. epidermidis*.

Пневмококки, выделенные у обследованных детей, принадлежали к 4 серотипам и одной серогруппе (рис. 3). Отмечалось выраженное преобладание 19F серотипа, на втором месте находился серотип 19A, на третьем – 6 серогруппа (рис. 3).

Генотипы выделенных пневмококков представлены в табл. 1.

При генотипировании пневмококков обращает на себя внимание преобладание сиквенс-типов, относящихся к глобально распространенному мультирезистентному клональному комплексу 320 (CC320): ST271, ST1464 и ST320. Родоначальником CC320 принято считать мультирезистентный клон *S. pneumoniae* Taiwan^{19F}, широко распространенный в странах Юго-Восточной Азии, а в последнее время и по всему миру. Штаммы CC320, полученные от обследованных больных, также демонстрировали множественную устойчивость к антибактериальным препаратам – пенициллину (умеренная резистентность), макролидам, клиндамицину, тетрациклину; значения МПК (МПК₅₀) представлены в табл. 2. У всех штаммов CC320 имелись гены *ermB*, *mef*, *tetM*.

Таблица 1

Серотипы и генотипы выделенных штаммов *S. pneumoniae* (n=16) и их резистентность к антибактериальным препаратам

Серотип	Генотип (ST/CC)	Количество штаммов	Фенотип резистентности*	Гены резистентности*		
				<i>ermB</i>	<i>mef</i>	<i>tetM</i>
19A	320 (320)	5	Эри (P) 5/5; Ази (P) 5/5; Кли (P) 5/5; Пен (УР) 5/5; Тет (P) 3/5#	5/5	5/5	5/5
19F	1500 (30)	1	–	–	–	–
	271 (320)	1	Эри (P) 1/1; Ази (P) 1/1; Кли (P) 1/1; Пен (УР) 1/1; Тет (P) 1/1	1/1	1/1	1/1
	1464 (320)	2	Эри (P) 1/2; Ази (P) 1/2; Кли (P) 2/2; Пен (УР) 2/2; Тет (P) 1/2	2/2	2/2	2/2
	320 (320)	3	Эри (P) 3/3; Ази (P) 3/3; Кли (P) 2/3; Пен (УР) 3/3; Тет (P) 3/3	3/3	3/3	3/3
6ABC	315 (315)	2	Эри (P) 2/2; Ази (P) 2/2; Кли (P) 1/2; Тет (P) 2/2	2/2	–	2/2
9VA	156 (156)	1	Пен (P) 1/1	–	–	–
4	1637 (205)	1	–	–	–	–

*Количество исследованных штаммов/количество штаммов, давших положительный результат; #Эри – эритромицин; Ази – азитромицин; Кли – клиндамицин; Пен – пенициллин; Тет – тетрациклин; P – резистентен; УР – умеренно резистентен.

**Минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов
для *S. pneumoniae* СС320 (n=11)**

Антимикробный препарат	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл	Ч, %	УР, %	Р, %
Пенициллин	0,25	0,25	0,125–0,25	0	100	0
Цефтриаксон	0,125	0,125	0,063–0,5	100	0	0
Эритромицин	64	64	0,125–128	9	0	91
Азитромицин	64	64	0,125–128	9	0	91
Клиндамицин	32	32	0,25–32	9	0	91
Тетрациклин	4	0,015	0,015–4	18	0	82
Ципрофлоксацин	0,125	0,125	0,063–0,125	100	0	0

Ч – чувствителен; УР – умеренно резистентен; Р – резистентен.

Все представители СС320 демонстрировали устойчивость к оксациллину при проведении скрининга с диском, содержащим 1 мкг данного антибиотика (диаметр зоны подавления роста менее 20 мм). Однако при определении МПК данные изоляты демонстрировали МПК пенициллина в диапазоне 0,125–0,25 мкг/мл (умеренная устойчивость) и МПК цефтриаксона 0,063–0,5 мкг/мл (чувствительность). Полученные данные свидетельствуют о необходимости определения МПК бета-лактамов антибиотиков у штаммов пневмококка, давших положительный результат скрининга диско-диффузионным методом. Обращают на себя внимание высокие значения МПК макролидов у представителей СС320, что не позволяет рекомендовать данную группу препаратов в качестве стартовой терапии.

Два штамма, относящиеся к СС315, были чувствительны к пенициллину, но устойчивы к макролидам и тетрациклину, обнаруживая гены *ermB* и *tetM*. Данные изоляты можно отнести к глобально распространенному мультирезистентному клональному комплексу Poland^{6B}. Представители данного клонального комплекса изначально были распространены в Европе, но в настоящее время распространены на всех континентах и способны вызывать инвазивные заболевания (менингит).

В целом, 14 штаммов пневмококка из 16 обнаруживали устойчивость хотя бы к одному антибактериальному препарату, 13 из них являлись мультирезистентными.

6 из 13 детей, у которых были выделены мультирезистентные пневмококки, до поступления в стационар получали антибактериальную терапию. Используемые препараты относились к группе бета-лактамов (у 3 детей) и включали, в основном, амоксициллин/амоксициллин-клавуланат, а также – у 2 детей – к группе макролидов (кларитромицин, азитромицин). Один пациент получал последовательно амоксициллин и кларитромицин. Учитывая выявленную резистентность изолятов, проводимая амбулаторно антибактериальная терапия не дала эффекта.

Культуры *P. aeruginosa*, полученные от пациентов, характеризовались чувствительностью ко всем тестируемым препаратам: цефтазидиму, цефепиму, имипенему, гентамицину,

амикацину, ципрофлоксацину. При этом у половины этих больных антибактериальная терапия на догоспитальном этапе была неэффективна, так как проводилась либо амоксициллин-клавуланатом, либо цефалоспорином III поколения (цефиксим, цефтибутен), не обладающими антисинегнойной активностью.

Стафилококки, выделенные от пациентов, в 44,4% случаев были представлены метициллинчувствительными *S. aureus* (MSSA), при этом устойчивости к препаратам других групп не наблюдалось. Стафилококки других видов (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) почти во всех остальных случаях были выделены в ассоциациях, при этом у 2 больных был выявлен метициллинрезистентный *S. epidermidis* (MRSE): в одном случае – в ассоциации со *S. haemolyticus*, в другом – с *M. catarrhalis*.

Другие виды бактерий (*S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) не обнаруживали устойчивости к антибиотикам, рекомендуемым для применения при вызванных ими инфекциях. Тем не менее, у 3 пациентов с выявленным *S. pyogenes* антибактериальная терапия на догоспитальном этапе была неэффективна. Для лечения использовался флемоксин (у одного больного), цефтибутен (у 2 больных). В литературе подобные факты объясняются такими причинами, как, например, внутриклеточная персистенция *S. pyogenes*, действие бета-лактамаз других бактерий (в т.ч. анаэробных) – представителей нормофлоры, в большом количестве присутствующих в носоглотке [14, 15].

Обсуждение

ОСО является полиэтиологичным заболеванием, возникающим, как правило, на фоне острой респираторной вирусной инфекции [16]. Традиционные представления об этиологии ОСО включают трех основных возбудителей: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*; частота их выявляемости составляет, по разным данным, 30–50, 20–30 и 10–20% соответственно [17].

Однако в настоящее время, учитывая широкое применение гемофильных и пневмококковых вакцин, спектр возбудителей может иметь некоторые отличия [18, 19]. По данным Научного центра здоровья детей [20],

лидирующим патогеном при ОСО у детей г. Москвы является *S. pneumoniae* (55%), на втором месте находится *S. pyogenes* (22%), далее – *S. aureus* (14%), *H. influenzae* (12%) и *M. catarrhalis* (8%). В исследовании, проведенном О.Е. Бугайчук и Е.Ю. Радциг (2015), у детей с ОСО также наиболее часто выявлялся пневмококк (41,6%), далее – *S. pyogenes* и стафилококки, *H. influenzae* и *P. aeruginosa* [21].

С.В. Сидоренко и соавт. (2012) приводят следующие данные об этиологии ОСО: доля *S. pneumoniae* составила 26,4% культуральным методом и 76% – при дополнительном применении ПЦР, *H. influenzae* типа b – 24,7%, *M. catarrhalis* – 31,4%, *A. otitidis* – 28%, *S. pyogenes* – 6,6%, *P. aeruginosa* – 5,8%, стафилококки – 7,4%; в 0,8% были выделены *Enterobacter*, *E. coli* и *Candida spp.* [22].

В то же время в исследовании Л.К. Катосовой и соавт., проведенном ранее (2000–2005 гг.), среди возбудителей ОСО лидирующее место занимал *S. pyogenes* (47,5%), доля *S. pneumoniae* составляла 36,6%, *S. aureus* – 6,9% и *H. influenzae* – 4% [23].

Анализируя полученные нами данные о микробном пейзаже при ОСО необходимо отметить, что лидирующее место занимал *S. pneumoniae* (30,2±6,3%), на втором месте находились *S. pyogenes* и стафилококки (по 17±5,2%), на третьем – *P. aeruginosa* (15,1±4,9%). Гемофильная палочка и *M. catarrhalis* составили 7,5±3,6 и 3,8±2,6% соответственно. Таким образом, данные по этиологии ОСО могут несколько различаться в зависимости от региона/страны, охвата детского населения пневмококковой и гемофильной вакцинацией, формы заболевания и выборки обследуемых детей.

При том, что полученные нами изоляты пневмококка в основном принадлежали к серотипу 19F, что не противоречит данным других российских исследований, существенное место занимал серотип 19A. Возрастание роли данного типа («замещение серотипов») описано многими авторами в связи с началом вакцинации пневмококковой 7-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ-7) [24, 25]. В г. Красноярске селективная вакцинация ПКВ-7 была начата в 2009 г. в рамках городской программы «Вакцинопрофилактика», что, возможно, и послужило одной из причин распространения серотипа 19A в регионе.

Обращает на себя внимание тот факт, что большая часть выделенных штаммов пневмококка (81,2%) обладала мультирезистентностью (устойчивость к макролидам, тетрациклину и клиндамицину) и относилась к двум глобально распространенным клональным комплексам – Taiwan^{19F} и Poland^{6B}. Возможно, данная цифра превышает реальный показатель резистентности пневмококков при гнойных отитах в регионе, учитывая то, что обследовались только госпитализированные дети, у многих из которых антибактериальная терапия на догоспитальном этапе

была неэффективна. В то же время выявление данных генотипов свидетельствует об их распространении на территории Красноярского края и России в целом. Не исключено, что общая тенденция к росту резистентности *S. pneumoniae* в РФ связана с увеличением доли мультирезистентных клонов в общей популяции пневмококков.

Механизмами устойчивости к макролидам у штаммов *S. pneumoniae* СС320 являлись: рибосомальное метилирование, кодируемое геном *ermB*, и сочетание метилирования с активным выведением лекарственного вещества, связанное с наличием генов *mef* (макролидный эффлюкс). У пневмококков, относящихся к СС315, гены *mef* отсутствовали (при наличии гена *ermB*). Представители обоих клональных комплексов выявляли ген *tetM* и соответственно демонстрировали устойчивость к тетрациклину. Таким образом, у пневмококков, вызвавших вышеописанные случаи ОСО, имелись один или два механизма резистентности к макролидным антибиотикам, что не позволяет рекомендовать макролиды в качестве стартовой антибактериальной терапии. Также не следует рекомендовать и линкозамиды (клиндамицин).

В то же время все штаммы пневмококков были чувствительны к ципрофлоксацину и рифампицину. Однако данные препараты имеют возрастные ограничения для системного применения у детей, вследствие чего не входят в общепринятые схемы антибактериальной терапии среднего отита в педиатрической практике [26].

Учитывая преобладание среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК 0,25 мкг/мл), целесообразно рассмотреть вопрос о назначении в качестве стартовой терапии амоксициллина в дозировке до 90 мг/кг в сутки (согласно рекомендациям Американской академии педиатрии [27]), а в случае тяжелого течения или отсутствии эффекта в течение 48–72 ч – о переходе на цефтриаксон (50–75 мг/кг в сутки).

Заключение

Таким образом, эмпирический выбор антимикробного препарата должен учитывать спектр типичных возбудителей ОСО и их чувствительность к антибиотикам в конкретном регионе. Мониторинг микробного пейзажа позволяет провести эффективную эрадикацию возбудителя и уменьшить проблему резистентности, во многом обусловленную неправильным назначением антибактериальной терапии. В качестве специфической профилактики пневмококковых инфекций целесообразно рекомендовать 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину, серотиповое соответствие которой у детей с ОСО составляет 100%.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и отсутствия конфликта интересов исследования, о которых необходимо сообщить.

1. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Baccar A, Grasso D, Barbiero C, Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PloS One*. 2012; 7 (4): e36226.
2. Rosenfeld RM, Bluestone CD. Evidence-based otitis media. 2nd ed. Hamilton, ON, Canada: BC Decker Inc, 2003.
3. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, Dhooge I, Hoberman A, Liese J, Marchisio P, Palmu AA, Ray GT, Sanders EA, Simões EA, Uhari M, van Eldere J, Pelton SI. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2010; 10 (3): 195–203.
4. Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, Cooke JM, Harrison RV, Passamani PP. Otitis media: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2013; 88 (7): 435–440.
5. Cattoir V, Merabet L, Legrand P, Soussy C-J, Leclercq R. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* isolate resistant to streptogramins by mutation in ribosomal protein L22 during pristinamycin therapy of pneumococcal pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 59: 1010–1012.
6. Korona-Glowniak I, Siwiec R, Malm A. Resistance determinants and their association with different transposons in the antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Biomed Research International*. 2015; 2015: 836496.
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
8. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
9. Медицинский электронный ресурс. URL: <https://www.cdc.gov/streplab/pcr.html> (дата обращения: 30.01.2017).
10. Медицинский электронный ресурс. URL: <http://www.mlst.net/> (дата обращения: 30.01.2017).
11. Медицинский электронный ресурс. URL: <http://eburst.mlst.net/> (дата обращения: 30.01.2017).
12. Reinert RR, Filimonova OY, Al-Lahham A, Grudinina SA, Iliina EN, Weigel LM, Sidorenko SV. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52 (6): 2260–2262.
13. Poyart C, Jardy L, Quesne G, Berche P, Trieu-Cuot P. Genetic basis of antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* strains isolated in a French hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47 (2): 794–797.
14. Brook I. Penicillin failure in the treatment of streptococcal pharyngo-tonsillitis. *Current Infectious Disease Reports*. 2013; 15 (3): 232–235.
15. Schaar V, Uddback I, Nordström T, Riesbeck K. Group A streptococci are protected from amoxicillin-mediated killing by vesicles containing beta-lactamase derived from *Haemophilus influenzae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69 (1): 117–120.
16. Marom T, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T. Viral-bacterial interactions in acute otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2012; 12 (6): 551–558.
17. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Катосова Л.К., Греуха Т.А., Пинелис В.Г., Намазова-Баранова Л.С. Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультитеплекного ИПЦР. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (6): 6–10.
18. Thomas JP, Berner R, Zahnert T, Dazert S. Acute otitis media – a structured approach. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014; 111 (9): 151–160.
19. Mills N, Best EJ, Murdoch D, Souter M, Neeff M, Anderson T, Salkeld L, Ahmad Z, Mahadevan M, Barber C, Brown C, Walker C, Walls T. What is behind the ear drum? The microbiology of otitis media and the nasopharyngeal flora in children in the era of pneumococcal vaccination. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015; 51 (3): 300–306.
20. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (3): 5–13.
21. Бугайчук О.В., Радциг Е.Ю. Этиология острого среднего гнойного отита у детей дошкольного возраста. *Вестник РГМУ*. 2015; 1: 38–40.
22. Перова А.Л., Рулева А.А., Беланов С.С., Харит С.М., Сидоренко С.В. Клинические и бактериологические особенности острых средних отитов у детей в возрасте до 5 лет: предварительные данные. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (5): 22–27.
23. Катосова Л.К., Очкасов А.В., Богомилский М.Р. Этиология и рациональная терапия тяжелых форм острых средних гнойных отитов у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2006; 51 (2): 23–29.
24. Tothpal A, Laub K, Kardos S, Tirczka T, Kocsis A, van der Linden M, Dobay O. Epidemiological analysis of pneumococcal serotype 19A in healthy children following PCV7 vaccination. *Epidemiology and Infection*. 2015; 144: 1563–1573.
25. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States Perspective. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016; 29: 525–552.
26. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В., ред. М.: Пре100 Принт, 2016: 144.
27. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013; 131 (3): 983.

РЕФЕРАТЫ

ДИАГНОСТИКА УМЕРЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ АНОРЕКТАЛЬНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Задача исследования – определить, отличаются ли частота и тяжесть врожденных аноректальных мальформаций (ВАРМ) в зависимости от пола. В исследование были включены 129 пациентов (0–319 недель) с диагнозом ВАРМ в период с 2004 по 2013 год. Ректоперинеальные и ректовестибулярные свищи были классифицированы как умеренные ВАРМ, а все остальные – как тяжелые. Если у пациента ВАРМ был диагностирован в течение 48 часов после рождения, это считалось ранним диагнозом, а все остальные – поздним. У 70 (58%) девочек и 54 (42%) мальчиков были диагностированы различные формы ВАРМ. У большего числа пациентов умеренные, а не тяжелые формы (67% и 33% соответственно, $p < 0,001$). 89% девочек имели умеренную форму, а

65% мальчиков тяжелую форму ВАРМ ($p < 0,001$). Все тяжелые формы были диагностированы рано, а среди умеренных форм 54% диагностированы рано, 46% позже. Выводы: у девочек чаще диагностируются умеренные формы ВАРМ, а у мальчиков тяжелые. В целом, распределение по полу равно. Поскольку часто единственным симптомом умеренных ВАРМ является хронический запор, на их диагностику может потребоваться больше времени. Поэтому у многих женщин ВАРМ диагностируется в более позднем возрасте или вообще не диагностируется. В последствии у этих женщин возникает риск серьезных разрывов во время естественных родов.

Jara E, Jonker, Monika Trzpis, Paul M.A. Broens. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 186: 101–104.