Оглавление

Список сокращений и терминов, используемых в работе:.....3
Введение.....4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....9
1.1. Общие проблемы антибиотикорезистентности.....9
1.2. Оценка частоты распространения антибиотикорезистентности.....17
1.3. Факторы риска в амбулаторной практике.....19
1.3.1. Золотистый стафилококк и его медицинское значение.....21
1.3.2. Пневмококк и его медицинское значение.....28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....33
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....39
Выводы:.....46
Список литературы.....47
Приложение 1.....56

Введение

В настоящее время в связи с широким и зачастую неконтролируемым применением антибактериальных препаратов в здравоохранении возникает проблема устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам [78]. Нерациональное использование противомикробных препаратов, способствует появлению и отбору резистентных штаммов, в том числе и к препаратам резерва [33, 75]. Это явление создает огромные сложности в терапии; ведение пациентов с заболеваниями, вызванными устойчивыми к антибиотикам штаммами, влечет за собой все больше экономических и людских затрат [55, 67, 88].

Наиболее распространенной инфекционной патологией детского возраста являются заболевания ЛОР-органов и верхних дыхательных путей: отиты, тонзиллиты, риносинуситы, бронхиты и пневмонии. По данным ВОЗ, от пневмонии ежегодно погибает до 1,8 млн детей младше 5 лет, больше, чем от любой другой болезни. В 2009 году ввиду важности проблемы специалистами ВОЗ и ЮНИСЕФ был декларирован «Глобальный план действий по профилактике пневмонии и борьбе с ней (GAPP)»[80]. Инфекции носоглотки и среднего уха так же составляют значительный вес в патологии детского возраста. Основными возбудителями данных групп заболеваний считаются Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae и Haemophylus influenzae [35, 40, 49, 52, 77]. 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 [2, 7, 43].

Для понимания причин возникновения и тенденций распространения резистентности к антибиотикам необходим мониторинг за устойчивостью к антибиотикам, выделенных микроорганизмов, возбудителей инфекций ЛОР-органов и верхних дыхательных путей у детей.[55]

Целью работы является эпидемиологическая оценка потенциальных факторов риска колонизации детей антибиотикорезистентными штаммами основных возбудителей инфекций ЛОР-органов во внебольничных условиях.

Основными задачами настоящей работы явилось следующее:

1. установить удельный вес антибиотикорезистентных штаммов Streptococcus spp. и Staphylococcus aureus во внебольничной популяции

2. выявить факторы риска колонизации антибиотикорезистентными штаммами Streptococcus spp. и Staphylococcus aureus

3. обосновать профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении данной группы инфекций, основываясь на результатах оценки изученных факторов риска.

Объектом исследования являются факторы риска колонизации антибиотикорезистентными штаммами Streptococcus spp. и Staphylococcus aureus.

Предмет исследования: дети, обратившиеся в амбулаторно-поликлинические отделения и отделения стационара.

Положения, выносимые на защиту.

1. Среди возбудителей заболеваний ЛОР – органов у детей получили распространение штаммы *Streptococcus spp*. и *Staphylococcus aureus,* обладающие устойчивостью к бета-лактамным антибиотикам и антибиотикам группы макролидов.

2. Вакцинация пневмококковыми вакцинами является фактором, оказывающим превентивное воздействие на колонизацию антибиотикорезистентными штаммами *Streptococcus spp*. и *Staphylococcus aureus.*

Научная новизна исследования.

В настоящем исследовании впервые в России проведена оценка факторов риска носительства штаммов *Streptococcus spp*. и *Staphylococcus aureus.*, обладающих

устойчивостью к антибиотикам, наиболее часто применяемым в клинической практике, во внебольничной популяции детей различного возраста.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость результатов работы заключатся в дополнении имеющихся знаний о влиянии различных биологических и социальных факторов на распространенность носительства антибиотикорезистентных штаммов стрептококков и стафилококков, обуславливающих развитие заболеваний ЛОР – органов.

Востребованность результатов настоящего исследования на практике связана с необходимостью совершенствования профилактических мероприятий, направленных на борьбу с распространением резистентности к антимикробным препаратам среди групп населения, наиболее подверженных заболеваниям респираторного тракта и ЛОР – органов – детей дошкольного и школьного возраста.

Полученные результаты работы создают задел для проведения масштабных эпидемиологических исследований, направленных на выявление групп риска в отношение состояния колонизации антибиотикорезистентными возбудителями в негоспитальных условиях.

Дизайн и методы исследования. В качестве дизайна исследования для выявления потенциальных факторов риска был выбран дизайн – «случай-контроль». Принципы формирования базы исследования представлены на рисунке 1.

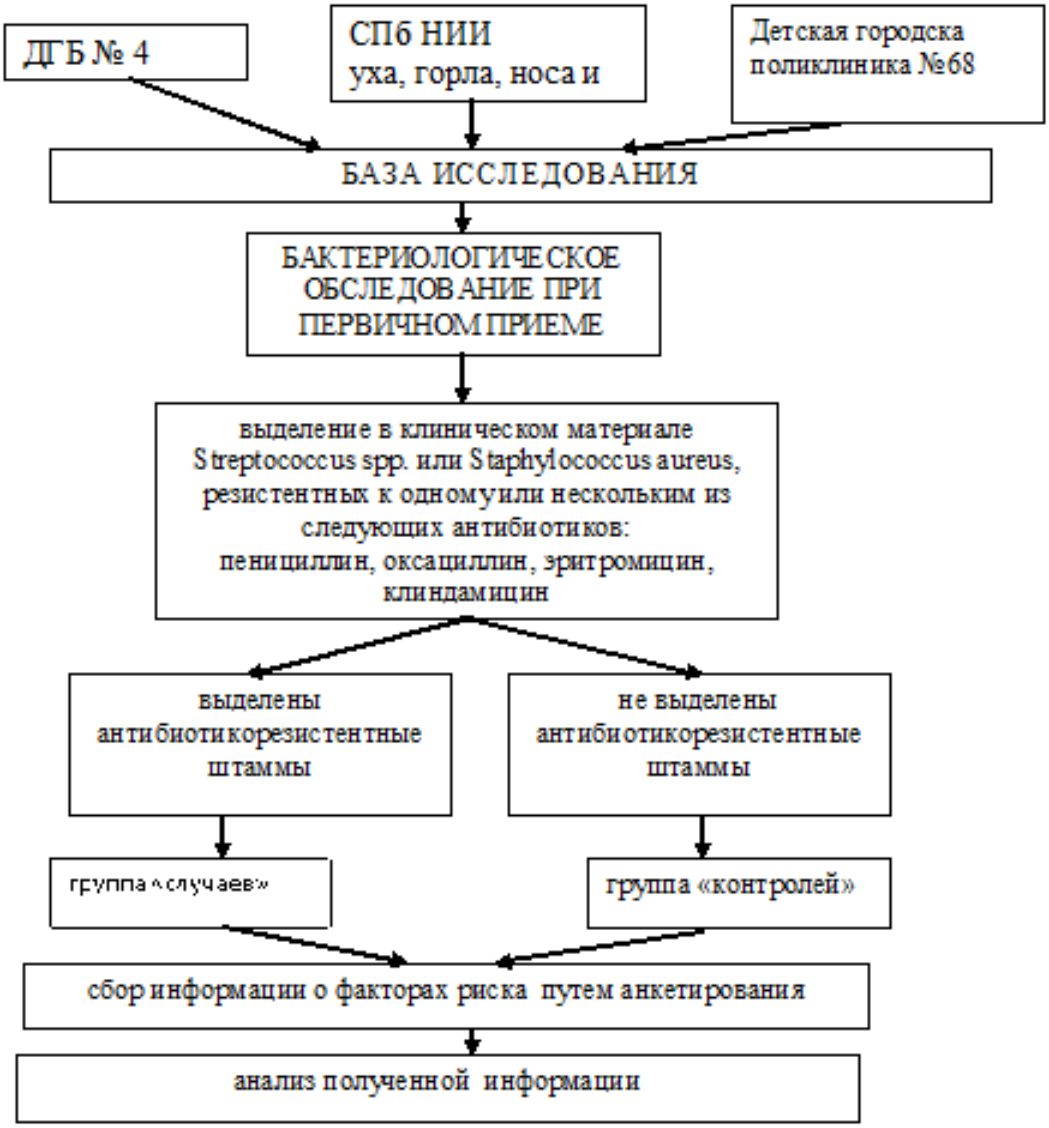

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Сбор информации осуществлялся наиболее доступным способом – посредствам анкет-опросников, заполняемыми родителями детей, включенных в исследование.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы могут быть использованы при разработке методических рекомендаций для врачей-эпидемиологов, батериологов, педиатров, разрабатываемых кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Материалы работы будут использованы в учебном процессе.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 55 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц, 3 рисунка. В работе использованы 29 отечественных и 59 иностранных источников литературы.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие проблемы антибиотикорезистентности

Проблема роста устойчивости возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к антибактериальным препаратам в настоящее время приобретает глобальный характер. На решении этого вопроса сосредоточены усилия микробиологов, исследователей - клиницистов, а также специалистов в области организации здравоохранения. В повседневной клинической практике врач, практически любой специальности, сталкивается с трудностью лечения инфекционно - воспалительных заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, традиционными схемами лечения, соответствующими общепринятыми методами [23].

Разработка противомикробных препаратов, особенно антибиотиков, сыграла значительную роль в существенном снижении заболеваемости и смертности многих инфекционных заболеваний. Однако тот факт, что бактерии могут развивать устойчивость к антибиотикам, привел к тому, что антимикробные агенты теряют свою эффективность из-за распространения и стойкости лекарственно-устойчивых организмов. Для борьбы с этим необходимо разрабатывать все более и более новые антибиотики с повышенным терапевтическим и профилактическим действием. Эта глава посвящена устойчивости к антибиотикам у бактерий, которые являются патогенными для человека. Значительная озабоченность вызывает нерациональное и бесконтрольное использование антибиотиков. Установлено, что устойчивость к антибиотикам у патогенных организмов широко объясняется «неправильным использованием» антибиотиков для лечения и профилактики заболеваний, что приводит к накоплению устойчивых бактерий во флоре [40, 41, 43, 46, 50, 87].

Открытие антибиотиков стало поворотной точкой в истории человечества. Тем не менее, к концу 1950-х годов сообщалось об инфекциях, которые трудно поддавались лечению, включая резистентные бактерии. В

настоящее время мультирезистентные штаммы стали серьезной проблемой для здоровья населения и животных. Противомикробная резистентность - сложная проблема, связанная со способностью бактерий быстро адаптироваться к окружающей среде. Антибиотики и резистентные к антибиотикам бактерии и детерминанты существовали до открытия и использования людьми антибиотиков. Устойчивость к антимикробным агентам - это инструмент, который позволяет бактериям выживать в окружающей среде и развиваться. Гены устойчивости могут передаваться между бактериями горизонтальным переносом, включающим три механизма: конъюгацию, трансдукцию и трансформацию[70]. Устойчивые бактерии могут возникать в любом месте, когда развиваются соответствующие условия. Антибиотики представляют собой мощный селектор для устойчивости к противомикробным препаратам у бактерий. Сокращение использования противомикробных препаратов является одним из способов контроля устойчивости к противомикробным препаратам; Однако для достижения этой цели необходимо осуществить полный комплекс мер[30, 38].

Большинство бактериальных инфекций являются важной и интересной проблемой в организации здравоохранения, в тоже время их лечение представляют определенные сложности. С одной стороны, при этих заболеваниях может быть достигнуто радикальное излечение больного, в отличие от многих других, неинфекционных заболеваний. С другой стороны, инфекционное заболевание представляет собой сложный, динамический процесс, обусловленный особенностями микроорганизмов и макроорганизма, в результате чего невозможно представить абсолютные рекомендации по лечению конкретных нозологических форм у различных больных [2, 4, 5]. Подходы к лечению одного и того же заболевания могут изменяться в зависимости от страны, региона, лечебного учреждения и лечебного отделения, а также в зависимости от возраста больных, сопутствующих заболеваний и т. д. Впервые антибиотические свойства зеленой плесени были открыты Л. Флемингом в 1928 г., и позднее в период Первой Мировой войны они

послужили основанием для выделения антибиотиков в чистом виде группой английских химиков: H. Flori, E. Chain, E. Abraham в Оксфорде [7, 20, 31]. В нашей стране впервые пенициллин выделен из другого вида плесени - *Penicillium crustosum* З.В. Ермольевой [7]. С этой поры началась эра антибиотикотерапии. Апробация пенициллина показала, что он является мощным средством профилактики и лечения гнойной инфекции. Далее появились новые антибиотики, получившие всемирное признание и длительное время наблюдался небывалый оптимизм в отношении их антибактериальных возможностей. Успехи антибактериальной терапии, программ вакцинации, возможность синтеза новых антибактериальных препаратов, обеспечение населения качественной водой и продуктами питания создали в конце 60-х годов иллюзию близкой и окончательной победы над инфекционными заболеваниями [1,4,16,]. Однако широкое повсеместное и часто бесконтрольное применение антибактериальных препаратов привело к возникновению уже к концу 70-х годов сложных проблем. В значительной степени изменился видовой состав микрофлоры в сторону преобладания стафилококковой и условно-патогенной флоры, которая приобрела высоковирулентные свойства, стрептококковая инфекция постепенно отходила на второй план, уступая место грамотрицательной флоре. Мир столкнулся с проблемой резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что вызвало необходимость массивного применения антибиотиков, увеличения дозировок, частой смены препаратов, поиска новых групп препаратов. Все это привело к формированию новых антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, таким образом, порочный круг замкнулся [57, 58, 60, 66]. В настоящее время летальность от антибиотикорезистентных инфекций достигает уровня доантибиотиковой эры, и теперь уже очевидно, что основными причинами этого явления явились изменение характера патогенной микрофлоры с прогрессивно нарастающей устойчивостью её к антибиотикам, иммуносупрессия, дисбактериозы, а также необоснованные назначения и прием, которые привели к заметному снижению их эффективности.

Неуклонный рост числа инфекционных заболеваний и гнойновоспалительных осложнений в клинике ставит проблемы антибиотикотерапии на одно из первых мест в системе медикаментозного лечения. В настоящее время в мировом здравоохранении накоплено большое число данных о многих известных заболеваний и выявлены их связи с различными микроорганизмами. Современные достижения в области этиотропной антибактериальной химиотерапии основаны на развитии идей Пауля Эрлиха о возможности создания веществ, избирательно подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, но практически не влияющих на функции организма человека («золотые пули Эрлиха»)[7]. Сложности антибактериальной терапии, прежде всего, связаны с разнообразием возбудителей заболеваний, их различной чувствительностью и резистентностью к лекарственным препаратам, даже в пределах одного вида бактерий и их частой сменяемостью, состоянием макроорганизма (иммунный статус, возраст, сопутствующие заболевания), трудностью выявления и идентификации патогенных микроорганизмов, частым возникновением смешанных инфекций и т.д.[3,17,32]. Существенной проблемой также является дифференциация бактериального и вирусного заболевания. В тоже время для заболеваний, где бактериальная этиология уже не вызывает сомнении, постоянно возрастает актуальность повышения эффективности диагностики, лечения и предотвращения распространенности антибиотикорезистентных форм. Решение этих проблем во всем мире считается одним из приоритетных вопросов на пути к увеличению продолжительности и качества жизни людей в большинстве стран регулируется на законодательном уровне[7]. В странах с ограниченным финансированием здравоохранения систематическое наблюдение за развитием антибиотикорезистентных штаммов имеет низкий приоритет, что в свою очередь не позволяет в должной мере выполнять стандарты качества оказания медицинской помощи населению. В этих странах такие проблемы, как высокий показатель инфекционной заболеваемости, распространение устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов,

трудно поддающихся лечению доступными антибиотиками, а также отсутствие соответствующего эпидемиологического надзора сочетаются с переполненностью стационаров, неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, частым развитием инфекционных осложнений[14, 15, 21].

Грамотная этиологическая диагностика необходима для обоснованного выбора антимикробной терапии, наиболее адекватных природе выделенного возбудителя, либо ассоциации инфекционных агентов. Арсенал антибиотиков и химиотерапевтических препаратов постоянно расширяется и обновляется в связи с неуклонным ростом резистентности микрофлоры, обусловленной во многом нерациональным их применением[25, 26, 86, 83]. Нерациональное назначение антибиотиков приводит к формированию лекарственной устойчивости микроорганизмов, селекции особо вирулентных госпитальных штаммов, борьба с которыми чрезвычайно затруднена. При этом происходит не только снижение эффективности лечения, но и изменение нормальной микрофлоры организма, её естественной антагонистической активности, что облегчает проникновение в организм больного патогенного возбудителя. Ряд авторов полагают, что нормальная микрофлора человека и животных является резервуаром широкого распространения устойчивых патогенных форм[61, 72, 73]. Благодаря обилию и разнообразию транзиторных микроорганизмов, представителей нормальной микрофлоры, а также условий, способствующих широкому и быстрому переносу бактериальных генов как от предшествующих поколений микроорганизмов последующим, так и через границы видов, родов и семейств, процесс образования или селекции антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов происходит на протяжении относительно короткого периода времени[7]. Своевременная и рациональная антибиотикотерапия является исключительно важным фактором, лимитирующим как появление осложнений, так и хронизацию процесса. Целенаправленная этиотропная терапия предполагает назначение препарата активного против микроорганизма, вызвавшего заболевание в конкретном случае. Однако, микробиологическое исследование требует определенного времени, а так как назначение

антибактериального препарата необходимо при первом обращении больного к врачу, в подавляющем большинстве случаев выбор антибиотика происходит эмпирически[6, 19, 69]. В свою очередь, эмпирический подход должен базироваться на представлениях о спектре основных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, на клинической эффективности различных групп антибактериальных препаратов, подтвержденной в динамических клинических исследованиях . Успех антибактериальной терапии зависит не только от появления новых, более эффективных препаратов, но и с рациональным использованием их, что зависит от применения антибиотиков с учетом показаний и противопоказаний, особенностей фармакокинетики, побочного действия, правильности дозирования и взаимодействия между собой и с другими лекарственными средствами, ориентировки в вопросах микробиологии, клинической фармакологии, эпидемиологии. Пренебрежение к одному из перечисленных правил терапии антибиотиками ведет к большому числу ошибок, снижающих успех терапии. Согласно И.В. Давыдовскому, «врачебные ошибки - род добросовестных заблуждений врача в его суждениях и действиях при исполнении им тех или иных специальных врачебных обязанностей»[7]. Ошибки в антибактериальной терапии имеют не только чисто медицинские, но и различные социальные, деонтологические, экономические и другие аспекты. Наиболее неблагоприятным аспектом является формирование антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Резистентность к антибиотикам - своеобразное социально-биологическое явление эволюции микроорганизмов, возникшее в результате использования этих препаратов, мутационного процесса, обмена R- плазмидами, несущими информацию о резистентности и селективного отбора в популяции. Теоретическое и практическое значение этого явления осмысленно недостаточно. Появление резистентных бактерий - динамический процесс, происходящий во всем мире и требующий постоянного многопланового изучения[8, 28, 34]. До настоящего времени большинство врачей получают очень скудную информацию о свойствах микроорганизмов, которые

циркулируют в их регионе. Как результат, доступные показатели только частично помогают в выборе эффективной антибиотикотерапии. Вместе с тем, в работах многих научных центров показано, что чувствительность к антибиотикам имеет индивидуальный характер даже у бактерий, циркулирующих в разных регионах, разных лечебных учреждениях и т.д. Чувствительность к антибиотикам микробов, выделенных на разных территориях, зависит от многих причин[7]. Прежде всего, она отражает историю применения тех или иных препаратов, использование антибиотиков для самолечения, качество диагностики, квалификацию врачей, назначающих антибиотикотерапию, число больных в стационарах и др. Таким образом, имеющиеся литературные данные позволяют проследить только тенденцию изменения чувствительности бактерий, но не дают представлений об их свойствах в каждом отдельном регионе. Очевидно, что в лечебных учреждениях при интенсивном и частом применении антибиотиков у пациентов, находящихся в ограниченном пространстве, условия для формирования и распространения антибиотикорезистентности значительно более благоприятны, чем в любом другом месте. Проблема антибиотикорезистентности в стационаре любого профиля напрямую связана с формированием госпитальных штаммов микроорганизмов[7,9]. Адаптация госпитального штамма к условиям определенного стационара приводит к тому, что вне сложившейся экологической системы он оказывается маложизнеспособным. Формированию госпитальных штаммов способствуют и многие внебольничные факторы современной жизни. Широкое применение антибиотиков не только в медицине, но и в ветеринарии, животноводстве, сельском хозяйстве, пищевой промышленности создает условия для эволюционных изменений микроорганизмов, которые выражаются в формировании полирезистентности к антибактериальным препаратам, повышении вирулентности патогенных микроорганизмов, появлении вирулентных условно-патогенных микроорганизмов и даже приобретении патогенности микроорганизмами, ранее считавшимися облигатными

сапрофитами человека[37,42]. Необходимо отметить, что термин условно-патогенный микроорганизм весьма условен, так как вряд ли возможно провести четкие границы, отличающие этих возбудителей от облигатно-патогенных бактерий. По видимому, эта неопределенность кроется в условиях обитания конкретных микроорганизмов. В настоящее время описан целый ряд факторов, которые при определенных условиях могут обеспечивать патогенное действие на макроорганизм: поверхностные структуры, ответственные за прикрепление к эпителиальным клеткам, различные внеклеточные продукты типа экзотоксинов, ферменты патогенности, главным образом обладающие инвазивной активностью, эндотоксин, а также факторы, обуславливающие селективные преимущества (устойчивость к антибактериальным препаратам, продукция бактерицинов и др.)[10,18,24,54]. Подобными свойствами обладают госпитальные эковары условно-патогенных микроорганизмов, которые на основании их вирулентных свойств и определенного набора факторов; патогенности; максимально приближены к облигатно-патогенным микроорганизмам, по сравнению с внебольничными эковарами (штаммами, обладающими типичными для определенного вида свойствами, вне зависимости от места их выделения). Усиление патогенных свойств условно-патогенной микрофлоры в значительной степени обусловлено нерациональным применением антибиотиков, что неминуемо приводит к развитию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов[7]. Определенную роль в развитии антибиотикорезистентности в современных условиях играет также общее снижение резистентности макроорганизма, связанное с экологическим неблагополучием, химическим загрязнением атмосферы, развитии транспортных связей, высоким уровнем миграции населения, хроническими стрессами, распространением алкоголизма, наркомании и др [7,74,68,58].

1.2. Оценка частоты распространения антибиотикорезистентности

Поскольку систематических исследований распространенности внебольничных MRSA в России, как и в других странах, не проводилось,

сложно оценить истинные масштабы явления. По данным метаанализа, включавшего оценку 27 ретроспективных и 5 проспективных исследований, доля внебольничных штаммов MRSA среди всех резистентных штаммов, выделенных у госпитализированных пациентов на территории США, составила 30,2% (с колебаниями в пределах 1,9–96%) и 37,3% (18,2–51,2%) соответственно. Частота носительства MRSA во внебольничных условиях составила 1,3% (95% доверительный интервал 1,04–1,53%), однако исследуемые группы значительно отличались друг от друга [40]. Представлены основные тенденции в развитии резистентности к пенициллину и метициллину (оксациллину) среди нозокомиальных и внебольничных штаммов S. aureus. Резистентность S. aureus к пенициллину, изначально возникшая в условиях лечебных учреждений, впоследствии получила широкое распространение за их пределами, практически достигнув уровня, характерного для нозокомиальных изолятов. Вполне вероятно, что в ближайшие годы подобная тенденция будет наблюдаться и по отношению к MRSA, учитывая рост частоты их выявления, как в лечебных учреждениях, так и амбулаторно [26,84].

Устойчивость к противомикробным препаратам (AMR) представляет серьезную угрозу общественному здоровью также и в Европе, что приводит к увеличению расходов на здравоохранение, неудач лечения и смертности. Анализы Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) подсчитали, что инфекции, вызванные поднабором лекарственно-устойчивых бактерий, ежегодно приводят к гибели около 25 000 человек в Европе. В дополнение к этим предотвратимым смертельным исходам это также приводит к дополнительным расходам на здравоохранение и снижению производительности как минимум на 1,5 млрд. Евро [71,72].

Этот вопрос требует согласованных усилий на уровне государств-членов, а также тесного международного сотрудничества в целях сохранения в будущем антимикробной эффективности и доступа к эффективному лечению бактериальных инфекций. В 2008 году Европейский совет принял выводы, призывающие Европейскую комиссию содействовать сотрудничеству между

Комиссией, агентствами и государствами-членами в борьбе с AMR [47]. В Плане действий, изданном Комиссией в 2011 году, надзор за AMR указывается как одна из областей, где наиболее необходимы меры, наряду с надлежащим использованием противомикробных препаратов, профилактикой и борьбой с инфекциями и разработкой новых эффективных противомикробных препаратов или альтернатив для Лечение [68,72,81,82].

Первое сообщение о выделении резистентного к пенициллину ПК было получено из Австралии в 1967 году. В 1974 году появилось сообщение о первом пенициллинорезистентном пневмококке в США, выделенном у ребенка с серповидноклеточной анемией и пневмококковым менингитом. Европейскими "мекками" антибиотикорезистентности в настоящее время являются Испания и Венгрия [80]. В Испании 2/3 всех штаммов пневмококков резистентны как минимум к одному антибиотику. В Венгрии 70% резистентных штаммов ПК, выделенных у детей, являются мультирезистентными, из них половина - высокорезистентными. Были обнаружены чрезвычайно высокие показатели резистентности к тетрациклину - 90%, эритромицину - 70%, ко-тримоксазолу - 65% [77]. В исследовании более чем 1500 изолятов S.pneumoniae, взятых у амбулаторных больных медицинских центров США в 1994-1995 гг., 23,6% изолятов были не чувствительны к пенициллину: 14,1% из них характеризовались умеренной устойчивостью, 9,5% - высокой. Во Франции 12% штаммов пенициллинорезистентны, из них половина - высокорезистентны. В Германии умеренно резистентные штаммы наблюдались уже в 80-е годы с частотой выделения 1,7-7%; некоторые из этих штаммов были также резистентны к тетрациклину, хлорамфениколу и другим антибиотикам, то есть были мультирезистентными. Сообщается о штаммах ПК, на которые не действуют цефалоспорины третьего поколения.

Распространению устойчивых ПК способствовало массовое предшествующее применение беталактамных антибиотиков (в 50% случаев). В Южной Африке в богатых районах имеется большая эритромицино- и ко-тримоксазолорезистентность, а в бедных преобладает

пенициллинорезистентность в связи с меньшей стоимостью пенициллина по сравнению с другими препаратами. Во Франции уровень эритромицинорезистентности выше, чем в соседней Испании, в связи с более частым применением макролидов [42].

Антибиотикорезистентность представляет собой в настоящее время серьезную проблему медицины, причем в последние 10–15 лет мы констатируем существенный скачок уровня устойчивости практически всех клинических значимых микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания у человека, а также распространение устойчивых микробов во всех регионах мира. То есть можно говорить о глобализации антибиотикорезистентности и угрозе наступления «постантибиотической» эры, когда инфекционные заболевания вновь могут стать неизлечимыми. Именно так обозначили проблему эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в основополагающем документе 2014 года. Эксперты ВОЗ также предупреждают врачей о реальных проблемах устойчивости внебольничных возбудителей. Среди последних следует отметить S. pneumoniae. Причем по медицинскому и социальному значению на первое место справедливо поставлен именно S.pneumoniae[40].

1.3. Факторы риска в амбулаторной практике

Резистентность возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам является возрастающей проблемой в медицине, и особенно в педиатрии. Эффективность многих антибактериальных препаратов, традиционно используемых для лечения инфекционных болезней у детей, снижается из-за возрастающего распространения устойчивых штаммов бактерий. С генетических позиций устойчивость к антибиотикам может быть природной (как наследуемый видовой признак) или приобретенной . Природная устойчивость ясна для клинициста из характеристики спектра действия антибиотика и легко учитывается при выборе адекватного препарата, в то время как для выявления приобретенной устойчивости требуется лабораторный контроль конкретного штамма.

Традиционно внебольничные вспышки инфекций, вызванные нозокомиальными штаммами MRSA, ассоциируются с факторами риска, которые хорошо известны и включают [18,34, 41]:

• недавнее пребывание в хирургических стационарах и отделениях интенсивной терапии;

• длительное нахождение в стационаре;

• близкий контакт с пациентами, колонизированными или инфицированными MRSA;

• предшествующую антибиотикотерапию;

• ожоги, хирургические раны;

• нахождение на гемодиализе или при хроническом перитонеальном диализе;

• катетеризацию центральных вен;

• пожилой возраст;

• иммунодефицитные состояния.

В отличие от нозокомиальных MRSA, факторы риска инфицирования внебольничными MRSA четко не определены. Как правило, они диагностируются у практически здоровых лиц, однако сравнение сообщений о вспышках инфекции позволило выявить некоторые предрасполагающие к их развитию состояния, такие как [43,79]:

• социальные факторы;

• несоблюдение правил личной гигиены;

• наличие травм кожных покровов;

• детский возраст.

Инфицирование происходит преимущественно контактным путем: либо при прямом контакте с инфицированным лицом, либо с контаминированными предметами. Описаны внутрисемейные случаи распространения инфекции. Большую роль в передаче возбудителя могут играть постельное белье, полотенца и другие средства личной гигиены, а также контаминированный перевязочный материал.

Исходя из вышеизложенного, в группу риска развития заболеваний, вызванных внебольничными MRSA, чаще всего входят дети, спортсмены, работники физического труда, военнослужащие, лица, имеющие татуировки, пирсинг и т.п. [74].

Дети являются одной из основных групп риска.У них чаще выявляется колонизация кожных покровов S. aureus, что связано с особенностями строения кожи, нарушением правил гигиены, а у маленьких детей – с частым контактом с выделениями слизистой оболочки полости носа [62]. По данным проведенного в Чикаго проспективного исследования, в котором приняли участие 500 детей в возрасте до 16 лет, колонизация кожных покровов и слизистой оболочки полости носа метициллино чувствительными штаммами S. aureus достигала 24,4%, MRSA – 2,5% [15]. В Чикаго было выявлено 25 кратное увеличение числа детей, поступивших в стационары по поводу инфекций, вызванных MRSA в амбулаторных условиях [46]. Причем, как в первом, так и во втором исследовании, ни у одного ребенка в анамнезе не было выявлено факторов риска инфицирования нозокомиальными патогенами.

Второй по значимости группой риска являются спортсмены, особенно занимающиеся контактными видами спорта. Для них характерны групповые заболевания, связанные с использованием общего спортивного инвентаря и полотенец, а также частым возникновением травм кожи [36].

1.3.1. Золотистый стафилококк и его медицинское значение

Золотистый стафилококк был впервые обнаружен шотландцем Александром Огстоном в 1880 году в гное из абсцесса [33], и с этого момента знания о его роли в инфекционной патологии постоянно пополнялись. В настоящее время Staphylococcus aureus считается одним из самых частых возбудителей инфекционных заболеваний человека — им колонизировано до трети населения. На уровень колонизации влияет множество факторов, в первую очередь следует обратить внимание на возраст. Частота колонизации детей выше, чем взрослых, особенно у новорожденных; в течение первого года жизни она прогрессивно снижается [35]. Из так называемых факторов хозяина

следует отметить так же пол, этнические особенности, иммунный статус, сопутствующие патологии и особенности образа жизни . Кроме того, есть ряд микробных факторов, влияющих на колонизацию стафилококком главного локуса — носоглотки. Это, в первую очередь, взаимодействия различных бактериальных популляций в составе микробиома носоглоточной. Так, показано антагонистическое влияние на культуру золотистого стафилококка пневмококков и некоторых коагулазонегативных стафилококков (S. epidermidis и S. Lugdunensis) [63].

Основными сайтами для колонизации Staphylococcus aureus являются носоглотка, руки и паховая область. Большое значение отводится так же фекальному носительству, которое играет определенную роль в циркуляции возбудителя внутри и вне лечебных учреждений[15]. Так, по данным мета-анализа, уровень фекального носительства прогрессивно увеличивается с 10 до 65% в течение первых 8 недель жизни, затем снижается до 46% к первому году. Общий уровень носительства по данным проанализированных 26 исследований составил 26% (95% ДИ: 16,8-36,3%), носительство метициллинрезситентных штаммов — 10 % (95% ДИ: 0,7-27,0%). Оно может иметь постоянный или транзиторный характер, что подтверждается с помощью бактериологических и молекулярно-генетических методов [88].

Наиболее частыми заболеваниями, вызываемыми данным микроорганизмом, являются пневмонии, бактериемии, инфекции кожи и мягких тканей, эндокардиты, инфекции имплантов и протезов и прочее. Многоцентровое исследование, проводившееся в 2000-2008 годах, выявило отсутствие роста заболеваемости бактериемиями за период исследования и увеличение доли метициллин-резистентных стафилококков; инцидентность бактериемий варьировала от 10 до 30 на 100000 пациенто-лет [42]. В многолетнем исследовании бактериемий в Дании с 1957 по 1990 годы был обнаружен рост заболеваемости с 3 до 20 на 100000 пациенто-лет [40]. Таким образом, можно говорить о стабилизации заболеваемости в последние

десятилетия, однако имеют место существенные исзменения в структуре антибиотикорезистетности — доля MRSA увеличивается. Что касается инфекций кожи мягких тканей, то золотистый стафилококк является их основным возбудителем.

Основными факторами вирулентности стафилококков являются:

- PVL-токсин — лейкоцидин Пантона-Валентайна, играющий важную роль в инфекций кожи и мягких тканей и несколько менее значимую — в патогенезе пневмонии, бактериемии и поражении скелетной и мышечной ткани [54]
- протеин А, являющийся важным фактором защиты от фагоцитоза, а так же выполняющий роль активатора воспалительных реакций в дыхательных путях. Вариации структуры этого белка используются для типирования стафилококков (spa-сиквенс типирование)
- стафилококковые хромосомные кассеты SCCmec,являющиеся сложными генетическими элементами, несущими гены устойчивости к антибиотикам, в первую очередь ген устойчивости к метициллину mecA.

Наличие лейкоцидина Пантона-Валентайна обычно характерно для CO-MRSA и практически не встречается среди госпитальных штаммов. Другим важным критерием, позволяющим определить источник микроорганизма, является тип SCCmec кассеты. Иерархическая система классификации хромосомных кассет mec предполагает выделение их типов (в зависимости от типа генного комлекса ccr и класса гена mec) и подтипов (в зависимости от различных вариаций J-регионов). Генный комплекс ccr состоит из собственно гена ccr, кодирующего фермент рекомбиназу, участвующую в сайт-специфической интеграции кассеты, и окружающих его открытых рамок считывания (open reading frames (ORFs)) с неустановленной на данный момент функцией. Генный комплекс mec состоит из гена mecA, регуляторных генов и связанных с ним инерционных последовательностей. Необязательные элементы SCCmec объединяются в три так называемых J-региона (joining regions); туда

могут входит гены резистентности к другим группам антибактериальных препаратов. На сегодняшний день описано 8 типов и 10 подтипов стафилококковых хромосомных кассет SCCmec (см. Рисунок 2). Встречаются также кассеты, не несущие в своем составе гена устойчивости к метициллину, но имеющие детерминанты резистентности к другим антимикробным препаратам, например, к фузидиевой кислоте.

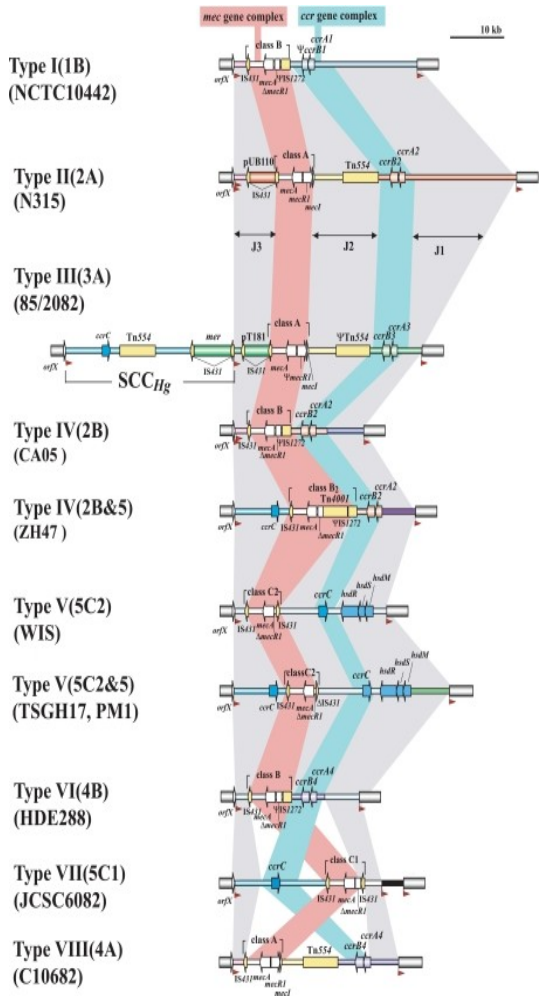

Рисунок 2− Основные типы стафилококковых кассет SCCmec.

Еще в 1897 году французский врач Эрнест Дюшен отметил свойство некоторых плесневых грибков подавлять рост микроорганизмов [2, 78], однако, заслуга открытия первого антибиотика — пенициллина, полученного из плесени рода Penicillium, принадлежит английскому ученому Александру Флемингу в 1929 году. С изобретением пенициллина удалось значительно снизить частоту раневых инфекций, что было значительным успехом в

медицине. Так продолжалось до 1950х годов, когда появились сообщения о стафилококках, синтезирующих пенициллиназы. С появлением полусинтетических антистафилококковых пенициллинов удалось справиться и с этой проблемой, однако, уже в 1961 году, спустя год после внедрения в клиническую практику метициллина, появилась информация о выделении штамма, резистентного к нему [69], а в 1968 году случилась вспышка в Бостонской больнице, вызванная подобными штаммами.

В дальнейшем наблюдался рост частоты выделения метициллинрезистентных штаммов во всем мире, в том числе и в России [19,22]. Резистентность к метициллину — важная проблема терапии стафилококковых инфекций на современном этапе, поскольку имеющие такой тип устойчивости изоляты не поддаются терапии любыми беталактамными антибиотиками, в том числе и защищенными ингибиторами беталактамаз, поскольку механизм устойчивости кроется в мутации пенициллинсвязывающего белка ПСБ2а. Кроме того, метициллинорезистентность может быть сопряжена с устойчивостью к другим АМП. В таком случае препаратом ыбора обычно становиться ванкомицин, но в последнее время отмечается появление устойчивость и к нему — так называемые VRSA, vancomicin resistant Staphylococcus aureus.

По месту возникновения инфекции, вызванные метициллинрезистентными стафилококками, подразделяются на внебольничные и госпитальные. Первоначально случаи инфекции, вызванной MRSA, во внебольничной популяции рассматривались как заносы из стационаров, однако, как стало позже понятно, зачастую источником метициллинрезистентных штаммов становится сама внебольничная популяция [85]. С учетом этого D. Salgado и соавт.[74] предложили выделить помимо нозокомиальных (в случае развития инфекции спустя 48 часов после прибывания в стационар) и истинно внебольничных (community acquired MRSA, CA-MRSA) также community onset MRSA (CO-MRSA, штаммы,

вызвавшие инфекции вне стационара), которые, в свою очередь, могут быть получены от пациентов с одним и более фактором риска инфицирования нозокомиальными штаммами или без таковых; применение термина community acquired MRSA (CA-MRSA) для обозначения внебольничных штаммов они считает менее правильным. Принципиально важные различия между госпитальными и внебольничными инфекциями, вызванными MRSA, лежат не только в месте возникновения заболевания (в стенах лечебного учреждения или за его пределами), но и в факторах риска возникновения последних. Для внутрибольничных инфекций важную роль играет характерный антибактериальный анамнез, оперативные вмешательства, проведение гемодиализа, наличие хронических заболевании. По данным S. Fritz и соавт. [44,45], с колонизацией MRSA во внебольничных условиях ассоциированы следующие факторы: ежедневный прием лекарств, антибактериальная терапия, оперативные вмешательства и посещение учреждений здравоохранения в течение года, системные инфекции в анамнезе, работа членов семьи в сфере здравоохранения, домашние животные, проживание членов семьи старше 60 лет, скученность семьи, низкие социально-бытовые условия, занятия спортом[18].

Для внебольничного стафилококка характерна клональная структура распространения, при которой на определенной территории циркулируе одна или несколько ведущих клональных линий. Для выявления этого свойства используются различные молекулярно-генетические методы типирования: spa-сиквенстипирование, многолокусное сиквенстипирование (MLST) по выявлению вариабельности в семи генах домашнего хозяйства — определение ST-типа, электрофорез в пульсирующем поле (PFGE) и определение типа SCCmec кассеты [11,56]. По литературным данным, наиболее часто встречающимися в мире госпитальными MRSA является клональная линия ST239, например, ST239/SCCmecIIIA и ST239/SCCmecIII, а так же ST5, к примеру, ST5/SCCmecII [33].

Для внебольничных штаммов характерны сиквенс-типы ST8/SCCmecIVa (USA300), ST30/SCCmecIV, ST59/SCCmecV и ST80/SCCmecIV [33]. Так, к примеру, на территории США в течение последних лет ведущим является USA300, сменивший в начале 2000-х циркулировавший до этого клон USA400, характеризующийся помимо высокой устойчивости к антибактериальным препаратам повышенной частотой встречаемости редких генов патогенности [47]. В Германии в качестве ведущего госпитального клона был идентифицирован ST22, из негоспитальных штаммов MRSA преобладали относившиеся к ST398, а также к CC1, CC9 и CC398, характерные для остальных Европейских стран. Встречамость факторов вирулентности коррелировала с клональной структурой [45]. На формирование пандемических клонов большое влияние также оказывают миграционные процессы [59].

Таким образом, на распространение метициллинрезистентных стафилококков влияет множество факторов. Для более глубокого понимания мехнизмов и путей развития эпидемического процесса необходимо проведение качественных эпидемиологических исследований.

1.3.2. Пневмококк и его медицинское значение

Streptococcus pneumoniae впервые был обнаружен Луи Пастером в слюне у больного бешенством, а в 1886 году А. Френкель доказал его этиологическую роль в развитии пневмонии. Позднее было обнаружено, что у животных развивалась устойчивость к заражению пневмококками после введения мокроты больных пневмонией, а сыворотка заболевших позволяла избежать инфекции [11]. Эти исследования положили начало иммуносерологии пневмококковых инфекций.

Пневмококковые инфекции названы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одной из важных и серьезных проблем современности: порядка одного миллиона детей во всем мире каждый год погибают от заболеваний, вызванных Streptococcus pneumoniae. Наиболее высокая заболеваемость и смертность наблюдается в развивающихся странах [12].

По разным данным, заболеваемость инвазивными пневококковыми инфекциями в разных странах составляет 15-24 на 100000 человек, максимальный уровень заболеваемости наблюдается у детей раннего возраста и у взрослых старше 65 лет [13]. По данным O'Brien и соавт., в 2000 году среди детей младше 5 лет наблюдалось около 14,5 млн тяжелых пневмококковых инфекций, из которых около 826000 закончились летальным исходом, т.е. примерно 11% всех смертей среди детей до 5 лет вызвано Streptococcus pneumoniae. Всемирная организация здравоохранения считает пневмонию болезнью, от которой погибает детей больше, чем от любой другой: в 2015 году показатель смертности детей младше 5 лет от пневмоний составил 15%, это 926 136 человек [73, 76]. При этом указывается, что основными возбудителями являются пневмококки и гемофильная палочка, для профилактики которых разработаны вакцины [54, 64]. По данным Российского центра по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами в этиологической структуре бактериальных менингитов в РФ доля пневмококковых в различных регионах страны составляет от 14 до 16%, уступая только менингитам менингококковой этиологии. В исследовании Козлова и соавт. [12,13] в 2012-2013 годах в трех городах России заболеваемость внебольничной пневмонией составила 530 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. Сложившаяся ситуация с заболеваемость и смертностью, особенно среди детского населения, побудила ВОЗ выпустить специальную директиву по предупреждению и контролю за пневмониями «Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP)»[80]. В рамках данной программы предполагается ведение строгого учета заболеваемости пневмониями на всех уровнях, управление вакцинацией, профилактика и управление ВИЧ-инфекцией, улучшение питания и ликвидация недоношенности, проведение мероприятий по улучшению экологических условий.

Из неинвазивных инфекций наиболее распространенным является острый средний отит (ОСО). Количество больных ОСО в мире составляет примерно

709 млн случаев ежегодно, и 51% составляют дети до 5 лет, нарушение слуха развивается у 30,82 из 10 000 человек, переболевших ОСО, и каждый год умирает от осложненного течения 21 000 человек [13]. По разным данным, в развивающихся странах превалентность ОСО у детей младше шести лет находится на уровне 5-10% [53], а основными патогенами являются Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influanzae и Moraxella catharalis [34, 48, 49]. В описанном выше исследовании Козлова и соавт. инцидентность острого среднего отита составила 27,2 случая на 100 ребенко-лет. В работе, выполненной в 1997 году командой ученых в Питтсбурге было установлено, что в течение первых шести месяцев жизни 47,8% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита, а к первому году эта доля становится равна 91,1%, то есть из 10 детей лишь один не заболевает [12,13].

Необходимым предиктором для возникновения заболевания является колонизация пневмококком назофарингеальной области, важную роль в которой играет липополисахаридная капсула микроорганизма [51]. Распространяясь по слуховым трубам в полость среднего уха и в синусы, Streptococcus pneumoniae вызывает местные, мукозальные инфекции: острый средний отит и синуситы. Ивазивные инфекции развиваются при проникновении пневмококка в стерильные в норме жидкости тела: плевральную, перикардиальную, суставную, цереброспинальную. Соответственно, формами инвазивной пневмококковой инфекции являются пневмония, эмпиема плевры, менингит, артрит, остеомиелит. Возникновению этих форм часто предшествует бактериемия, развивающаяся вследствие изменения проницаемости эпителия дыхательных путей и эндотелия сосудов при участии капсулы и ряда ферментов пневмококков .

В зависимости от структуры капсульного антигена выделяется свыше 90 серотипов Streptococcus pneumoniae. Различные серотипы обладают разной вирулентностью, и их роль в патологии человека варьирует [29], однако существуют такие, доля которых в человеческой популяции превышает все

остальные. Например, в Бразилии до введения вакцинации в 2010 году преобладали 14, 3, 4, 23F, 7F, 9V, 12F, 20, 19F, 8, 19A и 5 [39]. В Массачусетсе в 2001-2002 годах до введения массовой вакцинации семивалентной вакциной лидирующими серотипами были 19A (14%), 6C (11%) и 15B/C (11%) [76]. В систематическом обзоре, посвященном изучению серотипового состава пневмококков, играющих важную роль в инвазивных болезнях, были выявлены семь основных — 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F. В работе по изучению серотипового пейзажа пневмококков и их устойчивости к пенициллину наиболее распространенными оказались 14, 6, 19,23,18 серогруппы, входящие в состав семивалентной вакцины и вместе составляющие около 61% от всех циркулирующих пневмококков [22].

Основными препаратами, используемыми для лечения пневмококковой инфекции, являются беталактамные антибиотики, макролиды и линкозамиды. Пневмококки не вырабатывают пенициллиназы, а их устойчивость к беталактамнымпрепаратам, применяемым наиболее часто и являющимся препаратами выбора, связана с синтезом мутантного пенициллинсвязывающего белка. Устойчивый к пенициллину штамм впервые был описан в Австрии в 1967 году, затем были выделены штаммы в Новой Гвинее (1974), Южной Африке (1977) и Испании (1979). Большая часть этих изолятов принадлежала серотипам 6A, 6B, 19A, 19F и 23F. Примечательно, что устойчивость к антибиотикам наиболее сильно выражена у штаммов, вызывающих наиболее тяжелые заболевания, антигены которых входят в состав вакцин. Поэтому дополнительным эффектом от вакцинации помимо снижения инцидентности инвазивных инфекций ожидается получить снижение частоты выделения антибиотикорезистентных штаммов. На практике после внедрения вакцинации происходит не только замещение вакцинных штаммов редко встречающимися, но и постепенное развитие устойчивости к антибактериальным препаратам [33,35]. Аналогичная ситуация складывается и с макролидами. Являясь альтернативой беталактамным антибиотикам, они получили широкое применение в клинической практике, что, по данным некоторых

эпидемиологических исследований, и послужило причиной роста числа резистетных штаммов как в России, так и во всем мире [48].

Так, по данным исследования ПеГАС, проводившемся в России в 2002-2009 годах, высокую активность сохраняют пенициллины в качестве препаратов первой линии. Для лечения среднетяжелых и тяжелых пневмококковых инфекций по-прежнему актуальны цефалоспорины 3 поколения — цефотаксим и цефтриаксон. Уровень резистентности к ним низкий (порядка 99%), но вызывает опасения некоторый рост устойчивости (с 0,4% до 1,0%) и увеличение МПК. Наблюдается низкий уровень устойчивости к макролидам (не более 8,2% для 14- и 15-членных и 6,3% для 16-членных) и высокая резистентность к ко-тримоксазолу (около 40%) [12]. По данным же международного исследования PROTEKT, в Южной Корее, Японии и Гонконге выявлен высокий уровень невосприимчивости пневмококков к пенициллину (от 58,6 до 81%) и макролидам (79,6% по эритромицину), в США показатели 38,9 и 31% соответственно [49]. В аналогичном исследовании в Испании описан очень высокий уровень устойчивости к макролидам (78,9%) при сохранении хорошего уровня чувствительности к пенициллину при парентеральном использовании (порядка 99% чувствительных изолятов) [47].

Таким образом, во всем мире наблюдается увеличение частоты выделения при носительстве и развитии инфекций устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов стрептококков и пневмококков. На территории Российской федерации практически не проводилось эпидемиологических исследований о факторах риска развития антибиотикорезистентности. Массовая вакцинация в отношении пневмококка, как показывает опыт зарубежных стран, не приводит к снижению устойчивости. Поэтому для более глубокого понимания этих процессов требуется детальное изучение факторов риска, приводящих к ее развитию.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие дети (165 человек) в возрасте от 1 до 17 лет, обращавшиеся за амбулаторно-поликлинической помощью в медицинские организации города Санкт-Петербурга (таб. 1).

Таблица 1 − Распределение обследованных по медицинским организациям

Учреждение	Детская городская больница № 17	НИИ Ухо, горла и носа	Поликлиника № 66	Всего
количество обследованных	43	27	95	165

Половая и возрастная структура обследуемых представлена в таблице 2.

Таблица 2 − Половая и возрастная структура участников исследования

возраст	пол		всего
	мужской	женский	
0-3	21	22	43
4-6	23	17	40
7-13	25	28	53
14 и старше	12	17	29
Итого:	81	84	165

Основные диагнозы, по поводу которых обращались пациенты представлены на рисунке 2.

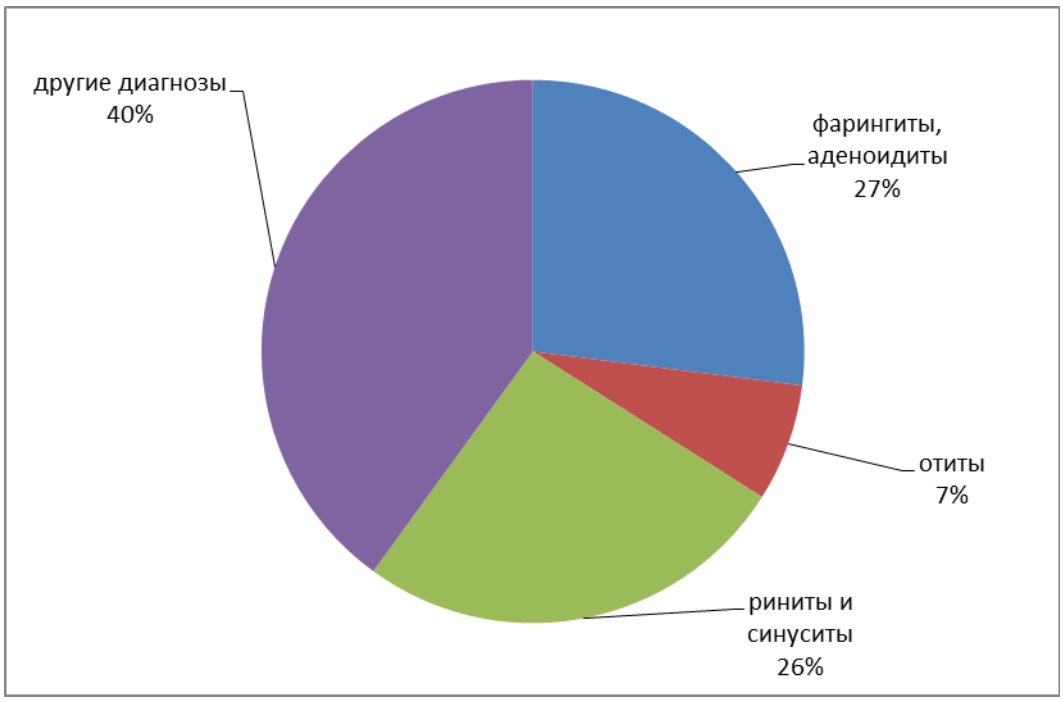

Рисунок 3 – Структура заболеваний, которыми страдали пациенты, принявшие участие в исследовании

Материалом для исследований являлись мазки из зева и носа, а также данные анкет-опросников. Взятие мазков из зева и носа в транспортную среду Эймса. Материал в течение суток доставлялся в лабораторию эпидемиологии и паразитологии испытательного лабораторного центра ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Микробиологический анализ образцов проводился с применением методов классической бактериологии и с использование тест-систем СТРЕПТО-тест-16, СТАФИ-тест-16 производства фирмы ERBA. Определение чувствительности выделенных бактериальных культур производилось дискодиффузионным методом с использованием агара Мюллера-Хинтона, агара Мюллера-Хинтона с добавлением 5% дефибринированной крови человека для требовательных микроорганизмов и среды НТМ для Haemophylus spp. производства ЗАО НИЦФ и дисков с антибиотиками производства Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и фирмы OXOID. Выбор антибиотиков для тестирования микроорганизмов определялся сложившейся практикой применения антибактериальных препаратов в педиатрии, а так же

рекомендациями EUCAST-2015, и включал пенициллин G, цефокситин и эритромицин для микроорганизмов рода Staphylococcus, пенициллин G и эритромицин для рода Streptococcus, оксациллин и эритромицин для пневмококков, пенициллин G, ампициллин, амоксиклав и тетрациклин для Haemophylus sp., ампициллин, амоксиклав, цефалоспорины и карбапенемы для энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий. Интерпретация зон задержки роста проводилась с учетом рекомендаций EUCAST-2015. [28]

В основу работы положены результаты микробиологических исследований и анализы анкетных данных пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в педиатрическое и оториноларингологическое отделения поликлинического отделения 66 Детской городской поликлиники №68, Санкт- Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (НИИ ЛОР) и СПБ ГБУЗ «Детскую городскую больницу Святой Ольги».

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. Взятие мазков и гнойного отделяемого из среднего уха и околоносовых пазух производилось персоналом медицинского учреждения. С помощью ватных тампонов с последующим посевом на транспортную среду Эймса с углем. Взятие аспирата из крипт миндалин выполнялось врачом ЛОР НИИ с последующим посевом на плотные питательные среды.

Микробиологические исследования выполнялись на базе лаборатории эпидемиологии и паразитологии испытательного лабораторного центра кафедры эпидемиологии, паразитологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Мазки со среды Эймса, а также аспираты крипт миндалин засевались на колумбийский агар (НИЦФ) с 5% эритроцитов и солевой агар с маннитом (OXOID) с добавлением лецитина куриного желтка. Посевы инкубировались в течении 24 часов при t- +37 в атмосфере с содержанием 3-5% CO2.

По истечении суток подозрительные колонии скалывались на вышеперечисленные питательные среды и инкубировались при t- +37 для накопления чистой культуры. Предварительная идентификация Streptococcus pyogenes и Streptococcus pneumoniae проводилась с использованием диагностических дисков содержащих 0,04 ед. бацитрацина и 5 мкг оптохина соответственно. Окончательная видовая идентификация стрептококков и стафилококков производилась с использованием тест-систем СТРЕПТОтест16 и СТАФИтест16 (ERBA).

Изучение чувствительности к антибактериальным препарата, выделенных чистых культур Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae проводилась с учетом рекомендации EUCAST методом диффузии в агаре с использованием среды Мюллера-Хинтона для стафилококков и Мюллера-Хинтона с добавлением 5% эритроцитов для стрептококка (НИЦФ). Суспензия использованной культуры плотностью 0,5 по шкале McFarland наносилась на питательную среду ватным тампоном, после чего на поверхность среды помещались стандартные диски с антибиотиками (НИИ Пастера). Кроме того, скрининг стафилококков на устойчивость к метициллину проводился с использованием среды ORSAB с добавлением селективного компонента производства фирмы OXOID.

Учет результатов производился после 24 часов инкубации при t- +37 путем измерения диаметра зоны задержки роста вокруг диска. Все результаты заносились в лабораторный журнал.

Анкетирование родителей пациентов проводилось непосредственно во время приема врача.

Анкеты содержали информацию о следующих потенциальных факторах риска:

- Организованность ребенка в детском коллективе.
- Не соблюдение гигиенических требований к условиям размещения (соблюдение норм площадей на одного человека).
- Наличие домашних животных

- Совместное проживание с ребенком людей старше 60 лет
- Член семьи - медицинский работник
- Простудные заболевания чаще 4 раз в год
- Наличие у членов семьи ринита в течение двух недель, предшествоваших исследования
- Применение антибиотиков без назначения врача
- Вакцинация пневмококковой вакциной
- Госпитализация
- Хирургические операции
- Посещение ЛПУ
- Выезд за границу
- Перенесенные ранее инфекции ЛОР-органов

Все родители были ознакомлены с целями и задачами проводимого исследования, от всех были получены информированные согласия на участие. Данные анкет дополнялись данными микробиологических исследований. С целью поиска факторов риска инфицирования или колонизации антибиотикорезистентными штаммами было проведено исследование по типу «случай-контроль». В качестве случаев выступали дети с положительным результатом исследования на носительство или инфицирование культурой микроорганизма вида Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes или бетагемолитическими стрептококками серогрупп G и C, нечувствительной к одному или нескольким антибактериальным препаратам из описанных выше. Контролями выступали дети с отрицательным результатом бактериологического исследования в отношении данных микроорганизмов либо с выявленным носительством описанных штаммов микроорганизмов, чувствительных к перечисленным выше антибактериальным препаратам.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми статистическими методами. Данные об устойчивости к антибактериальным препаратам анализировались с помощью программного обеспечения WHONET

5.6. Исследование по типу «случай-контроль» проводилось с применением пакета программ EPI info 3.5.4.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как было отмечено выше, основными бактериальными возбудителями инфекций респираторного тракта и ЛОР – органов признаны представители родов Streptococcus и Staphylococcus, в частности S.pneumoniae, S. pyogenes и S. aureus. «Горячими точками» резистентности к антимикробным препаратам у данных микроорганизмов являются устойчивость к бета-лактамным антибиотикам, связанная с метициллин-резистентным (MRSA) фенотипом у золотистого стафилококка и устойчивость к макролидам у стрептококков и стафилококков, обусловленная различными генетическими детрминантами.

Исходя из этого, мы посчитали необходимым определить удельный вес штаммов основных возбудителей бактериальных инфекций, обладающих устойчивостью к бета-лактамным антибиотикам и макролидам.

Характеристика устойчивости изученных штаммов S. aureus к антимикробным препаратам представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Устойчивость изученных S. aureus к антимикробным препаратам

антибиотик	кол-во проверенных штаммов	% резистентных	% умеренно-устойчивых	% чувствительных	95% ДИ для показателя резистентных
пенициллин	80	92,5	0	7,5	83.8-96.9
оксациллин	40	7,5	0	92,5	2.0-21.5
цефокситин	89	4,5	0	95,5	1.5-11.8
клиндамицин	40	5	10	85	0.9-18.2
эритромицин	88	11,4	13,6	75	5.9-20.4

Как видно, их представленных данных доля MRSA составила 4,5 на 100 изолятов (95% ДИ =1.5-11.8). Данный показатель соответствует удельному весу MRSA во внегоспитальных условиях в странах Северной Европы [34]

Удельный вес штаммов стрептококков, обладавших устойчивостью или сниженной чувствительностью к макролидам также был достаточно высок, составляя 25% для S.pyogenes, 9,1 для S. pneumoniae и 10% (1 штамм из 10 протестированных) для стрептококков других видов (таблицы 4 и 5). Эти частоты резистентности, в целом, соответствуют среднеевропейскому уровню [35]

Таблица 4 – Устойчивость изученных S. pneumoniae к антимикробным препаратам

антибиотик	кол-во проверенных штаммов	%резистентных	% умеренно-устойчивых	%чувствительных	95% ДИ для показателя резистентных
оксациллин	11	44.5	0	54,5	18.2-75.5
клиндамицин	5	0	0	100	0.0-53.7
эритромицин	11	0	9,1	90,9	0.0-32.1

Таблица 5 – Устойчивость изученных S. pyogenes к антимикробным препаратам

антибиотик	кол-во проверенных штаммов	%резистентных	% умеренно-устойчивых	%чувствительных	95% ДИ для показателя резистентных
оксациллин	12	8,3	0	91,7	0.4-40.2
клиндамицин	10	0	0	100	0.0-34.5
эритромицин	12	16,7	8,3	75	3.0-49.2

Полученные микробиологические данные были использованы при организации исследования «случай - контроль». В частности, 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 «случаев» (75 человек). Контрольную группу (90 человек) составили пациенты, у которых не были выявлены факты колонизации антибиотикорезистентными штаммами исследуемых микроорганизмов.

По результатам проведенного анкетирования была оценена связь 18 потенциальных факторов риска с носительством антибиотикорезистентных штаммов (таблица 6).

Таблица 6 – Потенциальные факторы риска носительства антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus.*

Возможные факторы риска	**OR**
Посещение детского учреждения	1,35[95%ДИ 0,50-3,68]
Совместное пребывание членов семьи во время сна в одной комнате	0,61[95%ДИ 0,32-1,17]
Наличие домашних животных	1,02[95%ДИ 0,55-1,89]
Совместное проживание с ребенком людей старше 60 лет	1,97 [95%ДИ 0,92-4,25]
Член семьи - медицинский работник	0,48 [95%ДИ 0,19-1,17]
Простудные заболевания чаще 4 раз в год	1,14 [95%ДИ 0,60-2,17]
Наличие у членов семьи ринита в течение двух недель, предшествоваших исследования	1,06 [95%ДИ 0,56-1,99]
Применение антибиотиков за 1 месяц до исследования	0,59 [95% ДИ 0,32-1,1]
Применение антибиотиков за полгода до исследования	0,76 [95% ДИ 0,40-1,45]
Применение антибиотиков в предшествующий исследованию год	1,59 [95% ДИ 0,74-3,43]
Применение антибиотиков без назначения врача	0,63 [95% ДИ 0,33-1,21]
Вакцинация пневмококковой вакциной	0,40 [95%ДИ 0,19-0,86]
Госпитализация в течение года, предшествовавшего исследованию	0,88[95% ДИ 0,45-1,72]
Хирургические операции в течение	0,65[95% ДИ 0,21-2,04]

года, предшествовавшего исследованию	
Посещение ЛПУ в течение года, предшествовавшего исследованию	0,41[95% ДИ 0,04-4,01]
Занятие спортом	1,46[95%ДИ 0,72-2,95]
Выезд за границу	1,20 [95%ДИ 0,58-2,50]
Перенесенные ранее инфекции ЛОР-органов	1,33 [95%ДИ 0,58-3,06]

Как видно из данных, представленных в таблице, один из изучаемых факторов «Вакцинация пневмококковой вакциной» является превентивным в отношение колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами (OR= 0,40 [95%ДИ 0,19-0,86]). Влияние вакцинации на распространение антибиотикорезистентных штаммов S. pneumoniae изучалось в ряде исследований. В работе Andam CP, Worby CJ, Gierke R et al (2017) [36], не было выявлено заметного влияния вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной на распространенность пенициллин-устойчивых штаммов пневмококков, в то же время подобное снижение частоты пенициллин-устойчивых изолятов отмечалось в более раннем исследовании Gaviria-Agudelo CL et al.[37].

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 нашем исследовании 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было сфокусировано на проверке гипотезы о том, что существуют биологические и социальные факторы риска, связанные с пациентом, которые способствуют его инфицированию антибиотикорезистентными (в частности, устойчивыми к пенициллину и другим бета-лактамам и макролидам) штаммами стрептококков и стафилококков в амбулаторных условиях.

В процессе проведения исследования было показано, что уровни резистентности к вышеуказанным антибиотикам штаммов представителей родов Staphylococcus и Streptococcus, выделенных от амбулаторных пациентов с заболеваниями ЛОР-органов (фарингитами, аденоидитами, ринитами, отитами), в целом, соответствуют общеевропейским уровням резистентности. В частности, доля CA-MRSA в изученной группе составила 4,5%.

Полученные данные о носительстве штаммов стафилококков и стрептококков в изучаемой популяции позволили сформировать группы для исследования по дизайну «случай - контроль». Исследование позволило продемонстрировать, что вакцинация пневмококковыми вакцинами оказывает превентивное воздействие на частоту колонизации антибиотикорезистентными штаммами изучаемых микроорганизмов.

Вероятно, снижение частоты колонизации антибиотикорезистеными штаммами стрептококков и стафиллококов 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 [38].

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. 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.

Выводы:

1. Среди грамположительных возбудителей инфекций ЛОР органов у детей в амбулаторной практике широко распространены штаммы, обладающие устойчивостью к антибиотикам из группы бета-лактамов и макролидов. Доля MRSA среди обследованных детей составила 4,5 на 100 изолятов. Удельный вес штаммов стрептококков, обладавших сниженной чувствительностью к макролидам составил 25% у Streptococcus pyogenes, 9,1 у Streptococcus pneumoniae.

2. Проведенное анкетирование родителей позволило выявить низкий уровень осведомленности о принципах рационального использования антибиотиков. 65,6 % респондентов ответили утвердительно на вопрос о целесообразности применения антибиотиков при ОРВИ.

3. Вакцинация пневмококковыми вакцинами оказывает превентивное воздействие на частоту колонизации антибиотикорезистентными штаммами изучаемых микроорганизмов (OR= 0,40 [95%ДИ 0,19-0,86]), что позволяет рекомендовать данное мероприятие в качестве важного элемента системы сдерживания распространения устойчивости к антимикробным препаратам.

Список литературы

1. Баранникова Н.В., Деревянкина Г.Н. Влияние сочетанной вакцинации конъюгированной вакцины против ХИБ-инфекции и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины на снижение заболеваемости ОРЗ и внебольничными пневмониями любой этиологии у детей младшего возраста.// Вакцинация. Информационный бюллетень. – 2009. – 2(58). – с.9-10.
2. Баранов А., Брико Н., Намазова-Баранова Л. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций // Лечащий врач. 2012. № 4. С. 79–83.
3. Богданов М.В., Черненькая Т.В. Влияние "антибиотического" анамнеза на этиологию внебольничных пневмоний. Клин. фармакол. и тер. 1999; 8: 20–22.
4. Брико Н.И. Распространенность и возможности профилактики пневмококковых инфекций в мире и в России.// Вакцинация. Информационный бюллетень. – 2009. – 2(58). – с.5-7.
5. ВОЗ. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры.// ВОЗ. – 2013. – 119 с.
6. ВОЗ. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам.//WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. – Женева. – 2001.
7. Гуров А.В. Влияние антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов на формирование острых и хронических форм инфекций ЛОР-органов // 2004.
8. Гучев И.А., Клочков О.И. Антибиотикопрофилактика вспышек внебольничной пневмонии в гомогенной популяции./ Качественная клиническая практика. – 2003. -№1.– с.24-29.

9. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Каминский В.В. Внебольничные стафилококковые пневмонии. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3: 44–47.
10. Демина Ю.В. Особенности эпидемиологии и профилактики внебольничных пневмоний в организованных коллективах.// Автореферат дисс. канд. мед.наук. – 2007. – 24 с.
11. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Страчунский Л.С. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. (ред.). Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002. 9–48.
12. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010, т. 12, № 4, с. 329–330.
13. 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. Т. 15. № 4. С. 246–260.
14. Козлов Р.С. Антимикробные препараты Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // 2010. Т. 12. № 4.
15. Маянский Н.А. Серотипы и устойчивость к антибиотикам штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных у детей при респираторных инфекциях. 2014.
16. Методические рекомендации «Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции». Утверждены Роспотребнадзором 08.02.2008.№ 01/816-8-34.
17. Никулин А. и др. Методические рекомендации Overview of the British Guidelines on the Management of CA-MRSA Infections // Т. 12. № 1.

18. Ноников В.Е. Пневмонии у лиц старше 60 лет. Клиническая геронтология 2005; 11 (12): 40–42.
19. Огарков П.И., Жоголев С.Д. Этиологическая характеристика внебольничных пневмоний и их специфическая иммунопрофилактика.// Вакцинация. Информационный бюллетень. – 2003. – 5 (29). – с.2-5.
20. Пресс-релиз. Антибиотикорезистентность как один из глобальных вызовов мировому сообществу XXI века. [Электронный ресурс]. URL: http://medi.ru/doc/60n0017.htm.
21. Раков А.Л., Синопальников А.И. Рациональная антибиотикотерапия пневмоний. Методические рекомендации.//М.: -1996.-14 с.
22. Результаты исследования распространённости в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль S. pneumoniae и H. influenzae в этиологии данных заболеваний - cmac.2013.t15.n4.p246.pdf [Electronic resource]. URL: http://www.microbiology.ru/cmac/pdf/cmac.2013.t15.n4.p246.pdf (accessed: 25.10.2016).
23. Сарсекеева А.С. и др. Статьи Staph . Aureus Candiada прочие // 2014. С. 57–59.
24. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей.//М.: ООО «Премьер МТ», «Наш город». – 2007. – 352 с.
25. Соломатин А.С., Курдюкова Ю.Р. и соавт. К вопросу об изменении спектра и особенностей антибиотикорезистентности микробной флоры у больных внебольничной пневмонией (ВП) в условиях городского стационара за период 1997-2001 гг.// 13 национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов.-СПб.: 2003.
26. Страчунский Л.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в отоларингологии.// Русский медицинский журнал.- 1998.- № 17 (Т. 6).
27. Федеральный закон от 17.09.1998 №157-ФЗ (ред. от 21.12.2013) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

28. Чижман М. Этиология внебольничной пневмонии и резистентность к антимикробным препаратам основных возбудителей инфекции дыхательных путей: европейский взгляд.//КМАХ. – 2003. – т.5. – приложение 3. – с.3-8.
29. Чучалин А.Г. (под общей редакцией) Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа.// ИПК ООО «Ленинградское издательство». – 2012. – 63 с.
30. Acar J.F., Moulin G. Antimicrobial resistance : a complex issue Pre-existence of antimicrobial resistance determinants Origin of antimicrobial resistance determinants // Rev. Sci. Tech. 2012b. T. 31. № 1. C. 23–31.
31. Bartlett J.C., Mundy L.M. Community-acguired pneumonia // N.Engl.J.Med/ - 1995. – Vol.333. – P.1618-1624.
32. Beam J.W., Buckley B. Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Prevalence and Risk Factors // J. Athl. Train. 2006. T. 33741. № 3. C. 337–340.
33. Bell B.G. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance // BMC Infectious Diseases. 2014. Vol. 14. P. 13.
34. Bochud P.Y., Moser F., Erard P., et.al. Community-acguired pneumonia. A prospective outpatient study// Medicine. – 2001. – Vol.80. – P/75-87.
35. Bogaert D., de Groot R., Hermans P. W. M. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease //The Lancet infectious diseases. – 2004. – Т. 4. – №. 3. – С. 144-154.
36. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for the mamagement of community-acguired pneumonia in adults // Thorax. – 2001. – Vol.56, Suppl. IV. –iv1-iv64.
37. Calbo E.,Garau J. Application of pharmacokinetics and pharmakodinamics to antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections.//Respiration. – 2005. – Vol.72. – P.561-571.

38. Cheng G. и др. Antimicrobial drugs in fighting against antimicrobial resistance // Front. Microbiol. 2016. Т. 7. № APR.
39. Dambrava P.G., Torres A., Valles X. et al. Adherence to guidelines empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur. Respir. J. 2008; 38: 892–901.
40. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic // Clin. Microbiol. Rev. 2010a. Т. 23. № 3. С. 616–687.
41. Department of Health, Department for Environment Food and Rural Affairs. UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018 // Dep. Heal. Dep. Environ. Food Rural Aff. 2013. С. 43.
42. Doyle M.P. и др. Antimicrobial resistance: Challenges and perspectives // Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2013. Т. 12. № 2. С. 234–248.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). , 2014. 1-211 с.
44. Fritz S.A. и др. Prevalence of and Risk Factors for Community- Sensitive Staphylococcus aureus Colonization in Children Seen in a Practice-Based Research Network // 2015. С. 14–19.
45. Galli L. и др. Treating paediatric community-acquired pneumonia in the era of antimicrobial resistance // Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. 2013. Т. 102. № SUPPL.465. С. 25–33.
46. Gedik H. Does antimicrobial use increase the rate of antimicrobial resistance A one year experience // Indian J. Med. Microbiol. 2012. Т. 30. № 2. С. 198–202.
47. Grigoryan L. и др. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Т. 59. № 1. С. 152–156.
48. Hand Hygiene control. Global Epidemiology of MRSA [Электронный ресурс]. URL: http://www.handinscan.com/global-epidemiology-of-mrsa/.
49. Ho P.-L. et al. Molecular epidemiology and nasal carriage of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S. aureus among young children attending day

care centers and kindergartens in Hong Kong // Journal of Infection. 2012. Vol. 64, № 5. P. 500–506.

50. Holmes A.H. и др. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance // Lancet. 2016. Т. 387. № 10014. С. 176–187.
51. Jain S. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children // New England Journal of Medicine. 2015. Vol. 372, № 9. P. 835–845.
52. Jean S.S., Hsueh P.R. High burden of antimicrobial resistance in Asia // Int. J. Antimicrob. Agents. 2011. Т. 37. № 4. С. 291–295.
53. Juhas M. Horizontal gene transfer in human pathogens // Critical Reviews in Microbiology. 2015. Vol. 41, № 1. P. 101–108.
54. Kharit S.M. и др. Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children // Pediatr. Pharmacol. 2016. Т. 13. № 5. С. 443–447.
55. Klein E.Y. и др. The Changing Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in the United States: A National Observational Study // Am. J. Epidemiol. 2013. С. kws273.
56. Kocar O. V. STAPHYLOCOCCUS AUREUS (CA-MRSA) ТА КОАГУЛАЗОНЕГАТИВНИХ СТАФІЛОКОКІВ (MR-CNS) // 2014. Т. 1. № 63.
57. Kumar S.G. и др. Antimicrobial resistance in India: A review // J. Nat. Sci. Biol. Med. 2013. Т. 4. № 2. С. 286–291.
58. Kumarasamy MPhil K.K. и др. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study // Lancet Infect. Dis. 2010. Т. 10. С. 597–602.
59. Lee S.J. и др. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections: Results from the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System // J. Infect. Chemother. 2011. Т. 17. № 3. С. 440–446.
60. Mandell L.A. Antimicrobial resistance and treatment of community-acquired pneumonia // Clin. Chest Med. 2005. Т. 26. № 1. С. 57–64.

61. McIntosh K. Community-acguired pneumonia in children// N.Engl.J.Med.-2002.-Vol.346.- P.429-437.
62. Méric G. et al. Ecological Overlap and Horizontal Gene Transfer in Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis // Genome Biol Evol. 2015. Vol. 7, № 5. P. 1313–1328.
63. Miragaia M., Couto I., Lencastre H.D. Genetic Diversity among Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) // Microbial Drug Resistance. 2005. Vol. 11, № 2. P. 83–93.
64. Moore M.R. и др. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study // Lancet Respir. Med. 2016. Т. 4. № 5. С. 399–406.
65. O'Neill J. Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations // Rev. Antimicrob. Resist. 2014. № December. С. 1–16.
66. Organization W.H. Antimicrobial resistance: global report on surveillance // Who. 2014. С. 8.
67. P??rez-Trallero E. и др. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: Latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007) // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Т. 54. № 7. С. 2953–2959.
68. PANT H.G.M.M.-P.S., WHITE S.G.J.L.D.B.A., LAXMINARAYAN R. THE STATE OF THE WORLD ' S ANTIBIOTICS // 2015.
69. Perez-Trallero E. et al. Antimicrobial Resistance among Respiratory Pathogens in Spain: Latest Data and Changes over 11 Years (1996-1997 to 2006-2007) // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010. Vol. 54, № 7. P. 2953–2959.
70. Pichereau S., Rose W.E. Invasive community-associated MRSA infections: epidemiology and antimicrobial management. // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Т. 11. № 18. С. 3009–3025.
71. Rammelkamp C.H., Maxon T., James J.W. Спецвыпуск № 1, 2015 «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ» // 2015. С. 44–47.
72. Report G. Antimicrobial resistance. // Bull. World Health Organ. 2014. Т. 61.

№ 3. С. 383–94.

73. Ruuskanen O., Mertsola J. Childhood community-acguired pneumonia//Semin. Respir.Infect.-1999.-Vol.14.-P.163-172.
74. Salgado C.D., Farr B.M., Calfee D.P. Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus : A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors // 2003a. Т. 22908. № January. С. 131–139.
75. Shen J., Wang Y., Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene cfr in Gram-positive and Gram-negative bacteria // J. Antimicrob. Chemother. 2013. С. dkt092.
76. Shorr A.F., Owens R.C. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care- associated pneumonia.// Am J Health Pharm. – 2009. – 66 (12 Suppl 4):S8-S14.
77. Stefani S. и др. Meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods // Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. Т. 39. № 4. С. 273–282.
78. Ventola C.L. The Antibiotic Resistance Crisis // P T. 2015. Vol. 40, № 4. P. 277–283.
79. Wattanathum A., Chaoprasong C., Nunthapisud P. et al. Community-acquired pneumonia in southeast Asia. Chest 2003; 123: 1512–1519.
80. WHO | Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP) [Electronic resource] // WHO. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_nch_09_04/en/ (accessed: 25.10.2016).
81. WHO. Antimicrobial resistance. // Bull. World Health Organ. 2014. Т. 61. № 3. С. 383–94.
82. WHO. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance // WHO Press. 2015. № April. С. 1–50.
83. WHO. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности Возможные меры // 2013. Т. P.119.
84. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. ,

2015. 1-28 c.

85. World Health Organization. Sever acute respiratory syndrome (SARS).// Weekly Epidemiol. Rec. – 2003. – Vol.78. – P.81-83.
86. Wubbel L.,Muniz L.,Ahmed A. et. al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children.//Pediatr Infect Dis J. – 1999. -18. – P.98-104.
87. Xiao Y.H. и др. Epidemiology and characteristics of antimicrobial resistance in China // Drug Resist. Updat. 2011. Т. 14. № 4–5. С. 236–250.
88. Zielnik-Jurkiewicz B., Bielicka A. Antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae in children with acute otitis media treatment failure // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2015. Vol. 79, № 12. P. 2129–2133.

Приложение 1.

Приложение 1.

Анкета для родителей

Просим Вас ответить на все вопросы анкеты. Это не займет много времени.

Обращаем Ваше внимание: вся информация, полученная от пациента, является конфиденциальной и будет использоваться только в рамках данного научного исследования!

ФИО ребенка _____

Пол: **М** / **Ж** Дата рождения ___/___/___

Лежал ли Ваш ребенок в больнице **в предшествующий анкетированию год?**

Выполнялись ли Вашему ребенку хирургические операции **в предшествующий анкетированию год**?

☐ да ☐ нет

Посещал ли Ваш ребенок кого-либо в больнице, доме престарелых **в предшествующий анкетированию год**?

☐ да ☐ нет ☐ затрудняюсь ответить

Занимается ли Ваш ребенок контактными видами спорта (бокс, айкидо, тхэквондо, каратэ и др. виды единоборств, а так же американский или английский футбол, хоккей, волейбол, баскетбол и прочее…)?

☐ Да, регулярно
☐ Да, время от времени
☐ Нет
☐ Затрудняюсь ответить

Ваш ребенок выезжал за пределы РФ в течение **одного года** до анкетирования?

☐ да (укажите страну и месяц пребывания_____)
☐ нет

Беспокоили ли когда либо Вашего ребенка боли в **ушах**, сопровождавшиеся подъемом температуры и, возможно, вынуждавшие обращаться к врачу?

☐ да ☐ нет ☐ затрудняюсь ответить

Беспокоили ли когда либо Вашего ребенка боли в **горле**, сопровождавшиеся подъемом температуры и, возможно, вынуждавшие обращаться к врачу?

☐ да ☐ нет ☐ затрудняюсь ответить

Применяли ли Вы когда либо антибиотики для лечения **гриппа** или **ОРВИ** (острая респираторная вирусная инфекция) у Вашего ребенка?

☐ да ☐ нет

☐да ☐нет

Если Вашему ребенку менее 2 лет: Родился ли Ваш ребенок доношенным?

☐ да ☐ нет ☐ затрудняюсь ответить

Если Вашему ребенку менее 2 лет: Какая масса была у Вашего ребенка при рождении?

☐ менее 2500г ☐ 2500 г и более ☐ затрудняюсь ответить

Если Вашему ребенку менее 2 лет: Получал\получает ли ребенок кормление грудью, искусственными смесями или находится на смешанном питании?

☐ кормление грудью
☐ искусственные смеси
☐ смешанное питание (и то, и другое)
☐ затрудняюсь ответить.

Если Вашему ребенку менее 2 лет: Используете ли Вы для ребенка пустышки?

☐ да ☐ нет

Если Вашему ребенку менее 2 лет: Замечали ли Вы у Вашего ребенка привычку грызть ногти\сосать пальцы?

☐ да ☐ нет

Есть ли в семье другие дети, и если да, то сколько? (укажите)_____

Какие учреждения посещают другие Ваши дети?

Благодарим Вас за то, что согласились принять участие в научном исследовании!

Приложение 1.

☐ школа
☐ детский сад
☐ другое учреждение (укажите _____)

Спит ли в спальне Вашего ребенка кто-либо еще?

☐ да ☐ нет

Опишите, пожалуйста, тип жилья, в котором проживает Ваш ребенок:

☐ общежитие
☐ коммунальная квартира
☐ отдельная квартира
☐ отдельный дом

Есть ли в семье домашние животные?

☐ да ☐ нет

Проживают ли с Вами постоянно члены семьи старше 60 лет?

☐ да ☐ нет

Работает ли кто-либо из членов семьи, проживающий вместе с ребенком, **врачом \ медицинской сестрой \ санитаром(кой)** в каком-либо медицинском учреждении?

☐ да ☐ нет

Как часто Ваш ребенок болеет простудными заболеваниями?

☐ 1-2 эпизода в течение года
☐ 3 эпизода в течение года
☐ 4 эпизода в год
☐ 5 эпизодов в год
☐ 6 и более эпизодов в год

Была ли у Вашего ребенка герпетическая инфекция (герпес)?

☐ 1 раз в год ☐ 3 и более раз в год
☐ 2 раза в год ☐ затрудняюсь ответить

Болел ли кто-либо из членов семьи **насморком** в предшествующие анкетированию **2 недели**?

☐ да ☐ нет ☐ затрудняюсь ответить

Принимал ли Ваш ребенок **антибиотики** в течение 1 **месяца** перед анкетированием?

☐ да (постарайтесь вспомнить, какие именно:_____)
☐ нет
☐ затрудняюсь ответить

Принимал ли Ваш ребенок **антибиотики** в предшествующие анкетированию **6 месяцев**?

☐ да (постарайтесь вспомнить, какие именно:_____)
☐ нет
☐ затрудняюсь ответить

Принимал ли Ваш ребенок **антибиотики** в предшествующий анкетированию **год**?

☐ да (постарайтесь вспомнить, какие именно:_____)
☐ нет
☐ затрудняюсь ответить

Если Вы ответили утвердительно на какой-либо из **трех предыдущих вопросов**, ответьте, пожалуйста, назначались ли антибиотики **врачом** или решение об их **использовании вы приняли самостоятельно**?

☐ решение было принято самостоятельно
☐ назначались врачом

Считаете ли Вы целесообразным применение антибиотиков при **вирусных** инфекциях?

☐ да ☐ нет

Курит ли кто-либо из членов семьи, постоянно проживающих с ребенком?

Приложение 1.

☐ да	☐ нет

Привит ли Ваш ребенок от пневмококковой инфекции?

☐ да (назовите по возможности препарат: «Пневмо-23», «Превенар-13», «Диавакс» или др.:_____)

☐ нет

☐ затрудняюсь ответить