

О.В. КОНДРАТЕНКО, А.В. ЛЯМИН, А.В. ЖЕСТКОВ, Е.А. ВАСИЛЬЕВА

616.34-053.2

Самарский государственный медицинский университет

Клинико-микробиологические аспекты микрофлоры кишечника у детей с муковисцидозом

Кондратенко Ольга Владимировнакандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии
443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18, тел. (846) 260-33-61, e-mail: helga1983@yandex.ru

У 40 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 18 лет проведено определение качественного и количественного состава факультативно-анаэробной грамотрицательной микрофлоры кишечника с оценкой их биологических свойств и профилей антибиотикорезистентности. У детей с муковисцидозом отмечается более высокое содержание неферментирующих грамотрицательных бактерий, которые обладают выраженной антибиотикорезистентностью и гемолитической активностью. Выявлена связь между колонизацией неферментирующими грамотрицательными бактериями эпителия дыхательных путей и кишечника.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, микрофлора кишечника, антибиотикорезистентность.

O.V. KONDRATENKO, A.V. LYAMIN, A.V. ZHESTKOV, E.A. VASILYEVA

Samara State Medical University

Clinical and microbiological aspects of intestinal microflora in children with cystic fibrosis

In 40 children with cystic fibrosis aged 1 to 18 years carried out a qualitative and quantitative determination of the facultative anaerobic gram-negative intestinal microflora to assess their biological characteristics and profiles of antibiotic resistance. In children with cystic fibrosis have higher content of non-fermenting Gram-negative bacteria, which possess pronounced antimicrobial and hemolytic activity. A relationship between the colonization of non-fermenting Gram-negative bacteria airway epithelia and the intestine was detected.

Keywords: children, cystic fibrosis, intestinal microflora, antibiotic resistance.

В современной медицине проблема муковисцидоза приобретает все большую актуальность. Благодаря ранней диагностике, повышению качества антимикробной и энзимотерапии, продолжительность жизни таких больных в России существенно возросла, что позволило открыть перед врачами новые аспекты данной патологии [1,2]. Врожденная ферментативная недостаточность поджелудочной железы, дискинезия кишечника, наличие хронической бактериальной инфекции нижних дыхательных путей и, как следствие, необходимость длительной антимикробной терапии не могут не отражаться на составе и свойствах микрофлоры кишечника у этой группы пациентов [3,4,5]. Контаминация желудочно-кишечного тракта отделяемым нижних дыхательных путей в период обострения бронхолегочного процесса, на фоне уже имеющихся дисбиотических изменений в кишечнике, создает возможности для его колонизации патогенной микрофлорой. Кроме того,

длительная и регулярная антимикробная терапия способна приводить к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, в том числе, в кишечнике [6, 7]. Учитывая вышеизложенное, изучение структуры и свойств штаммов, выделенных из кишечника детей с муковисцидозом, представляет научный и практический интерес.

Целью работы было определение качественного и количественного состава факультативно-анаэробной грамотрицательной микрофлоры кишечника у детей с муковисцидозом с оценкой их биологических свойств и профилей антибиотикорезистентности.

Материал и методы

Обследовано 40 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 18 лет, наблюдающихся на базе Самарского областного цен-



тра по лечению муковисцидоза (руководитель — Е.А. Васильева). Среди обследованных пациентов было 20 (50%) мужского и 20 (50%) женского пола. У подавляющего большинства детей клинические признаки заболевания отмечались уже в первые месяцы, а диагноз был выставлен на первом году жизни. Большинство больных отмечали плохую прибавку в весе, частые респираторные заболевания, жирный зловонный стул.

У 4 (10%) детей диагноз был поставлен на основании данных неонатального скрининга, что позволило начать коррекцию заболевания в ранние сроки. У 11 (27,5%) пациентов определена генетическая мутация (в большинстве случаев выявлена delF508). У 1 (2,5%) пациента выявлена мутация 2184insA. У остальных больных не проводилось определение генетической мутации. Большинство обследованных детей — 38 (95%) имели смешанную форму муковисцидоза. Реже отмечалась кишечная форма болезни — у 2 (5%) пациентов. Заболевание наиболее часто протекало в тяжелой и среднетяжелой форме: у 28 (70%) и 12 (30%) пациентов, соответственно; 18 (45%) детей имели высеv неферментирующих граммотрицательных бактерий из мокроты в анамнезе.

Все пациенты получали стандартную терапию: ферменты, гепатопротекторы, муколитики, витамины, антибиотики курсами (при обострении бактериальной инфекции дыхательных путей с учетом чувствительности выделенной флоры).

Обследование проводилось в период госпитализации детей в центр по лечению муковисцидоза. В качестве исследуемого материала использовали отделяемое кишечника. Кал собирался у детей в утренние часы, доставлялся в лабораторию в течение 2-3 часов после сбора. Посев исследуемого материала проводился на элективные и дифференциально-диагностические среды. Оценивали количество и морфологию выросших колоний, проводили видовую идентификацию с помощью биохимических тестов, оценивали гемолитическую активность, определяли чувствительность выделенных штаммов граммотрицательных бактерий к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом, для выделенных энтеробактерий определяли способность к продукции β-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL) методом двойных дисков в соответствии с МУК 4.2.1890-04.

В результате проведенного исследования выделено 96 штаммов микроорганизмов. Из них граммотрицательных палочек 63 (65,5%), среди которых были 42 (66,7%) представителя семейства *Enterobacteriaceae* и 21 (33,3%) представитель неферментирующих граммотрицательных бактерий. Среди энтеробактерий выделены 26 (61,9%) штаммов *Escherichia coli*, 13 (31,0%) штаммов *Klebsiella spp.* и 3 (7,1%) штамма *Proteus spp.* Среди неферментирующих граммотрицательных бактерий выделены 20 (95,2%) штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 1 (4,8%) штамм *Stenotrophomonas maltophilia*. Среди прочей флоры выделены 31 (32,3%) штамм *Enterococcus spp.*, 1 (1,0%) штамм *Streptococcus spp.* и грибы рода *Candida* — 1 (1,0%) штамм. В 6 (14,7%) случаях микроорганизмы выделялись в монокультуре, наиболее часто в миксте из двух — 20 (48,8%) или трех — 12 (29,2%) штаммов бактерий, в 3 (7,3%) случаях выделялись 4 и более штаммов микроорганизмов от одного пациента. В 3 (7,3%) случаях от одного ребенка было выделено два и более штамма бактерий одного вида из кишечника. Нами также было определено, что 14 (22,2%) штаммов энтеробактерий и неферментирующих граммотрицательных бактерий обладали выраженной гемолитической активностью.

Определенный клинический интерес, на наш взгляд, представляет соотношение микрофлоры, выделенной из кишечника, и микрофлоры, выделенной из дыхательных путей пациентов. У 19 (47,5%) детей были выделены неферментирующие граммотрицательные бактерии из кишечника. При этом у 13 (72,2%) из

них были выделены неферментирующие граммотрицательные бактерии из мокроты в анамнезе.

У 6 (27,8%) детей, у которых были выделены неферментирующие граммотрицательные бактерии из кишечника, не были выделены неферментирующие граммотрицательные бактерии, а у 18 (45%) пациентов отмечалось выделение неферментирующих граммотрицательных бактерий из мокроты в анамнезе. При этом только у 6 (33,3%) из них не были выделены неферментирующие граммотрицательные бактерии из кишечника. У 15 (37,5%) больных не были выделены неферментирующие граммотрицательные бактерии ни из кишечника, ни из мокроты в анамнезе.

У всех выделенных нами штаммов граммотрицательных палочек была проведена оценка антибиотикорезистентности. Среди штаммов *Escherichia coli* 84,6% обладали устойчивостью к ампициллину и 7,7% к амоксициллин/клавуланату. 38,5% штаммов были устойчивы к амикацину и 42,3% к гентамицину. Резистентность к ципрофлоксацину составила 23,1%, к левофлоксацину — 23,1%. Уровень резистентности к ко-тримоксазолу составил 73,1%. К цефтазидиму оказались устойчивы 46,2% штаммов, а к цефепиму — 46,2%; к имипенему и меропенему резистентность составила 7,7%. Все штаммы были чувствительны к цефоперазон/сульбактаму. У 46,2% штаммов определялись фенотипические признаки продукции ESBL.

Среди штаммов *Klebsiella spp.* 100,0% обладали устойчивостью к ампициллину и 23,1% к амоксициллин/клавуланату. 23,1% штаммов были устойчивы к амикацину и 15,4% — к гентамицину. Резистентность к ципрофлоксацину составила 7,7%, к левофлоксацину — 7,7%. Уровень резистентности к ко-тримоксазолу составил 69,2%. К цефтазидиму оказались устойчивы 76,9% штаммов, а к цефепиму — 69,2%. К имипенему резистентность составила 7,7%. Все штаммы были чувствительны к цефоперазон/сульбактаму и меропенему. У 69,2% штаммов определялись фенотипические признаки продукции ESBL.

Штаммы *Proteus spp.* обладали устойчивостью к ампициллину и к амоксициллин/клавуланату в 33,3% случаев. 33,3% штаммов были устойчивы к амикацину и 66,7% к гентамицину. Резистентность к ципрофлоксацину и левофлоксацину составила по 33,3%. К ко-тримоксазолу оказались чувствительны все штаммы, к цефтазидиму и цефепиму оказались устойчивы по 33,3% штаммов. К имипенему и меропенему резистентность составила по 33,3%. Все штаммы были чувствительны к цефоперазон/сульбактаму. У 33,3% штаммов определялись фенотипические признаки продукции ESBL.

Среди штаммов *P.aeruginosa* наибольший уровень антибиотикорезистентности отмечался к левофлоксацину (60,0%), к ципрофлоксацину — 20,0%; к амикацину — 30,0% и гентамицину — 25,5%, соответственно; к цефалоспорином III и IV поколения по 20,0%. Отмечался высокий уровень резистентности к карбапенемам: к имипенему в 40,0%, к эртапенему — в 20,0% случаев. Резистентность к пиперациллин/тазобактаму составила 11,7%.

Штамм *S.maltophilia* оказался резистентным к карбапенемам, аминогликозидам, ципрофлоксацину, левофлоксацину; чувствительным к цефтазидиму, ко-тримоксазолу.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Качественное и количественное соотношение факультативно-анаэробной граммотрицательной микрофлоры кишечника у детей с муковисцидозом отличается от нормальной микрофлоры кишечника у здорового детского населения. Отмечается заметно более высокое содержание неферментирующих граммотрицательных бактерий.

2. Штаммы грамотрицательных факультативно-анаэробных бактерий, выделенных из кишечника детей с муковисцидозом, являются агрессивными по своим свойствам: обладают выраженной антибиотикорезистентностью и гемолитической активностью. Многие штаммы являются продуцентами ESBL.

3. Выявлена зависимость между колонизацией неферментирующими грамотрицательными бактериями эпителия дыхательных путей и кишечника, что, вероятно, является результатом контаминации кишечника отделяемым дыхательных путей. Это обстоятельство может быть полезным для клиницистов при работе с пациентами, которые в виду возрастных или иных особенностей испытывают трудности со сбором мокроты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Ковалева Л.Ф. Муковисцидоз. Состояние проблемы. Достижения на современном этапе / Болезни органов дыхания. — 2007. — № 1. — С. 46-53.

2. Капранов Н.Н. Муковисцидоз — современное состояние проблемы / Пульмонология. Приложение по муковисцидозу. — 2006. — С. 5-11.

3. Тимковская Е.Е., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. и др. Исследование взаимосвязи CFTR-генотипа и клинических проявлений у больных муковисцидозом / Детская больница. — 2008. — № 1. — С. 8-15.

4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2001 Annual Data Report, Bethesda, MD, USA. Cystic Fibrosis Foundation, 2002.

5. Doering G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lungs disease in cystic fibrosis: a European Consensus / Journal of Cystic Fibrosis. — 2004 Jan. 3 (2). — 67-91.

6. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.

7. Зубков М.Н. Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы: классификация, общая характеристика, роль в патологии человека. Идентификация *Pseudomonas* spp. и сходных микроорганизмов / Инфекции и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5. — № 1. — С. 1-16.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ТРУДНЫЕ РОДЫ МОГУТ ПРИВЕСТИ К ДЕТСКОЙ АГРЕССИВНОСТИ

Дети, рождение которых было сопряжено с определенными трудностями или применением акушерских щипцов, в большей степени склонны к агрессивности, чем дети, появившиеся на свет путем кесарева сечения. К такому выводу пришли китайские исследователи. Ученые убеждены, что поведенческие проблемы в детстве могут быть связаны с повышенным уровнем кортизола — гормона, который выделяется при трудных родах.

В предыдущих исследованиях было показано, что уровень кортизола в пуповинной крови наименьший у малышей, родившихся путем планового кесарева сечения. Следом идет уровень кортизола у детей, появившихся на свет естественным путем. При родах с применением акушерских щипцов или вакуумной экстракции уровень кортизола в пуповинной крови наибольший.

В исследовании участвовали 1490 детей, родившихся в южных провинциях Китая Чжэцзян и Цзянсу. В возрасте от 4 до 6 лет их оценивали на предмет замкнутости, тревожности, подавленности, нарушений внимания и агрессивности. У детей, родившихся путем кесарева сечения, такие нарушения встречались реже всего, а у детей, при рождении которых использовались акушерские щипцы или вакуумная экстракция, — чаще всего.

Кесарево сечение в Китае в последние годы стали выполнять чаще, особенно в более богатой юго-восточной части страны. Доля таких родов здесь выросла с 22% в 1994 году до 56% - в 2006-м. И главный вклад в увеличение частоты кесарева сечения вносят операции, выполняемые по просьбе рожениц: их доля в общем количестве кесаревых сечений выросла с 3,6% в 1994 году до 36% — в 2006-м.

Результаты исследования опубликованы в «Британском журнале акушерства и гинекологии» (British Journal of Obstetrics and Gynaecology).

<http://www.medlinks.ru>