

© И.М.Вешкурцева¹, Н.Е.Кузнецова², М.И.Колчанова²

¹ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ,

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»,

Тюмень, Россия

ОТОРИНОГЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

Аннотация (резюме). Проанализированы 33 истории болезни детей с оториногенными осложнениями. При микробиологических исследованиях обнаружено преобладание в микробном пейзаже коагулазонегативных стафилококков (КНС), энтерококков и клостридий, а также неферментирующих грамотрицательных бактерий, являющихся причиной нозокомиальных инфекций. Анализ антибиотикограмм выявил наличие резистентных штаммов КНС, энтерококков и *A.lwoffii*. При внутричерепных осложнениях в качестве системной антибактериальной терапии целесообразно использовать антибиотики резерва. Применение активной антикоагулянтной терапии приводит к значительному регрессу размеров дефектов наполнения, с последующим полным лизисом тромба у всех пациентов.

Ключевые слова: оториногенные осложнения, антибактериальная терапия, антикоагулянты.

© I.M. Veshkurtseva¹, N.E. Kuznetsova², M.I. Kolchanova²

*Tyumen State Medical University,
Regional Clinical Hospital № 2*

Tyumen, Russia

OTORHINOGENIC COMPLICATIONS IN CHILDREN: PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF TREATMENT

Abstract. We analyzed 33 case histories of children with otorhinogenic complications. The microbiological studies showed the prevalence of coagulase-negative staphylococci (CNS), enterococci and clostridia, as well as non-fermenting Gram-negative bacteria that cause hospital-acquired infections. The analysis of antibiograms revealed the presence of drug-resistant strains of KNU, enterococci and *A.lwoffii*. In case of intracranial complications it is recommended to use reserve antibiotics as a systemic antibacterial therapy. The use of active anticoagulant therapy results in significant regression of the sizes of filling defects, followed by complete clot lysis in all patients.

Keywords: otorhinogenic complications, antibiotic therapy, anticoagulants.

Введение. В настоящее время оториногенные осложнения у детей имеют тенденцию к увеличению. Среди основных видов оториногенных внутричерепных осложнений, как у взрослых, так и у детей, на первом месте стоит вторичный гнойный менингит, на втором – абсцессы мозга и мозжечка, на третьем – синус-тромбоз и сепсис [6]. По дан-

ным Демиденко А.Н. [2] у детей внутричерепные осложнения встречаются практически в 30% случаев всех госпитализированных пациентов. Среди внечерепных осложнений лидирующие позиции занимают субпериостальные абсцессы, периферические невриты, нарушения слуха и др. Увеличение частоты этих осложнений связано не только с несовершенством иммунной системы у детей, но и с нарастанием вирулентности микрофлоры, активацией условно-патогенных микроорганизмов и увеличением их резистентности к стартовой антибактериальной терапии [1, 3]. Согласно литературным данным [4], тромбозы сосудов различной локализации и тромботические осложнения занимают ведущее место среди причин инвалидизации и смертности больных с различной патологией и широко распространены как среди взрослых, так и у детей разного возраста. Клинически манифестные признаки различных тромботических осложнений наблюдаются у 5,3 пациентов на 10 000 детей, госпитализированных в течение года. К сожалению, в настоящее время при наличии достаточно четких рекомендаций по диагностике, терапии и профилактике тромботических осложнений у взрослых пациентов и рекомендаций по хирургической тактике ведения детей с тромботическими осложнениями проблема антитромботической терапии в педиатрической практике не решена.

Цель исследования – изучение микробного пейзажа при оториногенных осложнениях у детей, антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов, характера антибактериальной и сопутствующей терапии при данной патологии.

Материалы и методы. Методом случайной выборки были проанализированы 33 истории болезни, 43 результата микробиологического исследования пациентов с осложненным течением отитов и синуситов, получающих лечение в детском ЛОР-отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени в 2013-2015 г.г.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у пациентов с оториногенными осложнениями микробиологические исследования проводилось в 72,7% случаев, при этом в каждом третьем случае (34,9%) были получены отрицательные результаты. Общеизвестно, что основными возбудителями оториногенных заболеваний, как у взрослых, так и у детей, являются *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *M.catarrhalis* [1, 3]. У пациентов с оториногенными осложнениями в детском ЛОР-отделении наблюдалась иная картина. Лидирующие позиции занимали коагулазонегативные стафилококки (КНС), они высевались в каждом втором случае (50%) положительных результатов микробиологического исследования. Грамположительные анаэробы встречались в 14% случаев, не характерные для данного локуса энтерококки и клостридии – также в 14%, золотистый стафилококк и стрептококки соответственно по 10,5%, в 1 случае (3,5%) высевалась неферментирующая грамотрицательная палочка – *Acinetobacter lwoffii*. При определении антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов было обнаружено, что КНС и энтерококки были чувствительны в 100% случаев только к резервному антибиотику ванкомицину. Резистентность к другим антибиотикам у КНС составила в среднем 20%, а энтерококков – 40%. *Acinetobacter lwoffii*, являющийся причиной нозокомиальных инфекций, в 100% случаев был резистентным к резервным антисинегнойным цефалоспорином (цефтазидиму и цефепиму). Анализ антибиотикотерапии пациентов с данной патологией выявил, что в 84,8% случаев эмпирическая терапия начиналась с рекомендуемых цефалоспоринов 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон), либо защищенных аминопенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат), которые характеризуются высокой активностью в отношении основных типичных возбудителей оториногенных заболеваний [1, 3]. Однако, примерно в половине случаев (46,4%) при выявлении таких жизнеугрожающих состояний, как менингит, субдуральный абсцесс, синус-тромбоз, абсцесс и флегмона орбиты, производилась незамедлительная кор-

рекция антибактериальной терапии – перевод на резервные препараты (карбапенемы использовались в 53,8% случаев, цефалоспорины 4 поколения – в 23,1%, ингибиторзащищенный цефалоспорин – в 23,1%, ванкомицин – в 7,7%). В 15,2% случаев лечение сразу начинали с антибиотиков резерва, т.к. эти пациенты были переведены из других стационаров, где они уже получали стандартную терапию. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 12,4 дня, что согласуется с современными рекомендациями.

Несмотря на то, что роль иммуноглобулинов в лечении тяжелых инфекций не ясна, и они не являются обязательным компонентом фармакотерапии, данная группа препаратов назначалась в 12,1% случаев, главным образом у пациентов с септическим течением инфекционного процесса. При этом пассивная иммунизация не повлияла на длительность антибактериальной терапии.

За проанализированный период времени нами было пролечено 7 пациентов с тромбозом поперечного, кавернозного и S-синусов отогенной этиологии. На фоне экстренного хирургического вмешательства из-за отсутствия возможностей доступа к поперечному и кавернозному синусам всем детям на фоне терапии антибиотиками резерва назначалась антикоагулянтная терапия, своевременное назначение которой, как известно, позволяет снизить риск фатальных исходов и тяжелой инвалидизации. Однако существующие рекомендации по лечению и профилактике тромбоза у детей требуют дальнейшей разработки. Это обусловлено не только несовершенством системы гемостаза у ребенка, что определяет особенности ответа детского организма на фармакологическое действие антитромботических препаратов, но и отсутствием детских лекарственных форм антитромботических средств, удобных для использования в детской практике. Поэтому основные принципы антитромботической терапии мы позаимствовали из рекомендаций для взрослых пациентов [5], модифицировав их с учетом возрастных особенностей. Антитромботическую терапию начинали с внутривенного введения нефракциониро-

ванного гепарина (НФГ) в рекомендуемой для детей суточной дозе 100 ЕД/кг. Дозу НФГ корректировали с учетом показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно увеличиться вдвое по сравнению с исходными показателями. При повышении АЧТВ менее, чем в два раза дозу гепарина увеличивали до максимально разрешенных – 300 ЕД/кг/сут; при повышении этого показателя более чем в 2,5 раза – суточную дозу гепарина уменьшали. В нашем случае средние суточные дозы НФГ составили 175 ЕД/кг. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в терапии наших пациентов нами не применялись из-за неудобства (стандартные дозировки для взрослых) и ограничений по использованию в педиатрической практике, в частности надропарина кальция и эноксапарина натрия. Через неделю гепаринотерапии добавлялся разрешенный в педиатрической практике антикоагулянт непрямого действия варфарин, являющийся в мировой клинической практике «золотым стандартом» из пероральных препаратов данной группы [4]. Варфарин назначали в вечернее время в суточной дозе 0,1-0,2 мг/кг (в зависимости от функции печени и почек) под контролем международного нормализованного отношения (МНО) (рекомендуемые уровни МНО у детей такие же, как и у взрослых) с постепенной отменой гепарина. Средняя продолжительность гепаринотерапии в нашем случае составила 9 дней. После отмены гепаринотерапии с учетом показателей МНО корректировали дозу варфарина. При использовании варфарина в терапии венозных тромбозов, согласно VI Согласительной конференции по антитромботической терапии Американской коллегии торакальных врачей [8], необходимо достигать состояние гипокоагуляции (диапазон МНО – 2,0-3,0), т.к. было продемонстрировано, что при показателях МНО < 2,0 увеличивается риск тромботических осложнений, а при МНО > 3,0 – риск кровотечений [7]. На фоне антикоагулянтной терапии для контроля размеров тромба проводили компьютерную томографию (КТ) с введением контраста в среднем через 20 дней после начала всех лечебных мероприятий. Во всех случаях на фоне хи-

рургического дренирования и антикоагулянтной терапии на контрольных КТ отмечалась выраженная положительная динамика – уменьшение размеров дефектов наполнения примерно в 2,5 раза, с последующим полным лизисом тромба. Ни в одном наблюдаемом случае не наблюдалось геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии. На фоне хирургического вмешательства, адекватной фармакотерапии у всех пациентов с оториногенными осложнениями была отмечена выраженная положительная динамика. Практически все дети (90%) были выписаны из стационара без остаточной неврологической симптоматики.

Выводы: 1. Микробный пейзаж при оториногенных осложнениях характеризуется значительным полиморфизмом и увеличением доли условно-патогенной микрофлоры.

2. Отмечается нарастание резистентности выделенной микрофлоры к стартовым антибактериальным средствам.

3. Выбор антибактериальной терапии должен основываться на локальных данных антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры.

4. Своевременное проведение антикоагулянтной терапии на фоне хирургического вмешательства приводит к регрессии или полному исчезновению тромба, что существенно снижает риск развития фатальных исходов и инвалидизации данной категории пациентов.

Список литературы:

1. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду/ред. *Д.Гилберт* и соавт., М.: Грант, 2014. – 640 с.
2. *Демиденко А.Н.* Риносинусогенные внутричерепные осложнения: вопросы этиопатогенеза, совершенствования диагностики, хирургического и консервативного лечения: автореф. дис.... канд. мед. наук, Курск, 2009.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии /ред. *Л. С. Страчунский*. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
4. *Подчерняева Н.С., Меграбян М.Ф., Вашакмадзе Н.Д., Нестерова С.Г.* Принципы антитромботической терапии у детей // *Лечащий врач*. – 2006 .– № 7.– С. 52-56.

5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений/ под общ. ред. В.С.Савельев. - М.: Медиа Сфера, 2010. – 53 с.
6. Шпотин А.Г. Медикаментозная реабилитация больных с оториногенными внутричерепными осложнениями: автореф.дис.... канд.мед. наук, М., 2005.
7. Hylek E. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-1026.
8. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126/3, September, Supplement.

References

1. Antimikrobnaya terapiya po Dzheyu Senfordu/red. D.Gilbert i soavt. [Antimicrobial therapy according to Jay Senford. Edited by D.Gilbert]. Moscow: Grant, 2014. 640 p. (in Russian).
2. Demidenko A.N. Rinosinusogennye vnutricherepnye oslozhneniya: vopro-sy etiopatogeneza, sovershenstvovaniya diagnostiki, khirurgicheskogo i konservativnogo lecheniya: avtoref. dis.... kand. med. nauk [Rhinosinusogenic complications: questions of etiopathogenesis, diagnostics improvement, surgical and conservative treatment: abstract ... Cand. Med. Science thesis]. Kursk, 2009. (in Russian).
3. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii /red. L.S. Strachunskiy [Practical guide on anti-infective chemotherapy. Edited by L.S. Strachunskiy]. Smolensk: МАКМАКh, 2007. 464 p. (in Russian).
4. Podchernyaeva N.S., Megrabyan M.F., Vashakmadze N.D., Nesterova S.G. Printsipy antitromboticheskoy terapii u detey [Principles of anti-thrombotic therapy in children]. *Lechashchiy vrach*, 2006, no. 7, pp. 52-56 (in Russian).
5. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy/ pod obshch. red. V.S.Savel'ev [Russian clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of vein thromboembolic complications]. Moscow: Media Sfera, 2010. 53 p. (in Russian).
6. Shpotin A.G. Medikamentoznaya reabilitatsiya bol'nykh s otorinogennymi vnutricherepnymi oslozhneniyami: avtoref.dis.... kand.med. nauk [Medicamental rehabilitation of patients with otorhinogenic intracranial complications: abstract ... Cand. Med. Science thesis]. Moscow, 2005. (in Russian).
7. Hylek E. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2003, vol. 349, pp. 1019-1026.
8. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, vol. 126/3, September, Supplement.

Вешкурцева Изабелла Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ГБОУ Тюменский государственный медицинский университет, 625000 Россия, г. Тюмень, ул. Одесская 46а,
тел. (3452) 28-74-96; e-mail: vizabella-64@mail.ru

Кузнецова Надежда Ефимовна – канд. мед. наук, доцент, заведующая детским ЛОР-отделением ГБУЗ ТО «Областная больница № 2», детский стационар, 625039, Россия, г.Тюмень, ул. Мельникайте, 75, тел. 8-961-208-76-67, e-mail: KNE61@mail.ru

Колчанова Мария Ивановна – канд. мед. наук, врач невролог Адрес ГБУЗ ТО «Областная больница № 2», детский стационар, 625039 Россия, г.Тюмень, ул. Мельникайте,75. Тел. 8-912-997-25-27, e-mail: Makolchanova@yandex.ru

Veshkurtseva Izabella Mikhailovna – Candidate of Medical Science, associate professor of the department of clinical pharmacology, Tyumen State Medical University, 46a, Odesskaya str., 625000, Tyumen, Russia, phone: (3452) 28-74-96; e-mail: vizabella-64@mail.ru

Kuznetsova Nadezhda Efimovna - Candidate of Medical Science, associate professor, head of the department of child ENT-diseases, Regional Hospital № 2, child in-patient department, 75, Melnikayte str., 625039, Tyumen, Russia, phone: 8-961-208-76-67, e-mail: KNE61@mail.ru

Kolchanova Maria Ivanovna - Candidate of Medical Science, neurologist, Regional Hospital № 2, child in-patient department, 75, Melnikayte str., 625039, Tyumen, Russia, phone: 8-912-997-25-27, e-mail: Makolchanova@yandex.ru