## 616.323-071.2-036.12-033.2-085.33:615.45.35

**Оценка эффективности и безопасности назального спрея Фрамицетина сульфата 1,25% в лечении хронического аденоидита у детей**

Клименко В.А. – д.мед.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ;

Землянский К.В. – к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ;

Мороз И.В – к.мед.н., врач - отоларинголог ХКБ №1 на железнодорожном транспорте;

Новак А.В. - ас. кафедры хирургических болезней ХНУ им. В.Н. Каразина;

Плахотная О.Н. к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ.

Контактная информация – Клименко В.А. – ХНМУ, 4, пр. Науки, г. Харьков, 61022; тел /факс: +380577253810; e-mail: klymenkoviktoriia@gmail.com

**Резюме.**

**Целью** исследования явилось повышение эффективности и безопасности лечения хронических аденоидитов бактериальной этиологии у детей путем рационализации местной антибактериальной терапии. **Задачи: о**пределить особенности бактериального пейзажа носоглотки детей с хроническими аденоидитами; установить региональный паттерн чувствительности патогенной и условно-патогенной микробной флоры к антибактериальным препаратам; оценить эффективность назального спрея Фрамицетина сульфата 1,25 % в комплексном лечении хронических аденоидитов.

**Методика.** На этапе скрининга у всех детей брали бакпосев из зева и носа. При наличии патогенной и условно-патогенной микробной флоры дети включались исследование. Пациенты основной группы дополнительно получали местную антибактериальную терапию назальным спреем Фрамицетина сульфата 1,25 % – 7 дней; контрольной - стандартное лечение. Оценка эффективности терапии проводилась на 10 день и через 1 мес. терапии по объективным признакам (оценка ЛОР - врача) - затруднение носового дыхания, гиперемия, отек, выделения из носа; субъективным признакам (оценивались пациентом) - выделения из носа, заложенность носа, кашель, нарушение ночного сна, общее самочувствие; результатам повторного бакпосева слизи из зева и носа на 10 день терапии; потребности в системных антибактериальных препаратах.

**Результаты.** Обследовано 58 детей с хроническими аденоидитами в возрасте от 2 до 12 лет. У 40 детей выявлена патогенная или условно-патогенной флора, среди которой доминирующая роль принадлежит Staphylococcus Aureus (выявлен у 68,9 %). Отмечен рост резистентности S. Aureus к антибиотикам группы пенициллинов, цефалоспоринов I поколения, макролидов, ко-тримазолу. Сохраняется высокая чувствительность к цефепиму (100 %), ванкомицину (100 %), цефтриаксону (94 %), аминогликозидам (94 %). У детей основной группы отмечено достоверно лучшая динамика восстановления носового дыхания, ликвидации гиперемии и отека по данным риноскопии через 1 мес. Субъективная оценка больными эффективности терапии также была выше в основной группе. Анализ контрольных бакпосевов слизи из зева и носа на 10 день терапии выявил эрадикацию S. Aureus у 7 детей основной группы и 2 детей - в контроле, значительное уменьшение титров у 9 и 4 пациентов в основной и контрольной группах соответственно. В контрольной группе у 4 пациентов наблюдались эпизоды субфебрильной температуры; в 2 случаях возникла необходимость в системной антибактериальной терапии – в основной группе подобных осложнений не отмечено.

Сделаны **выводы** о существенномнарушении микробиоциноза носоглоткис наличием высоких титров S. Aureus **у** детей с хроническими аденоидитами и доказана эффективность и безопасность местной терапии хронических аденоидитов с применением назального спрея Фрамицетина сульфата 1,25%.

**Ключевые слова:** дети, хронический аденоидит, S. Aureus, лечение, фрамицетина сульфат

**Актуальность**

Проблема хронических аденоидитов является актуальной для детского возраста. Актуальность проблемы обусловлена, во-первых, распространенностью заболевания. В литературе отсутствуют статистические данные эпидемиологических исследований по распространенности хронического аденоидита, но имеется информация о результатах некоторых научных работ по этой проблеме. Так, по данным Радциг Е.Ю., 2015, аденоидит (острый или хронический) наблюдается у 20–50% детского населения, а в группе часто болеющих детей – до 70%. [[[1]](#endnote-1)]

Pereira L., 2018, по результатам систематического обзора и метаанализа, рассчитал частоту аденоидной гипертрофии, часто развивающейся при хроническом аденоидите, у детей и подростков – она составила 34,46 %. [[[2]](#endnote-2)]

Хронические аденоидиты с назальной обструкцией часто являются причиной хирургических операций. Так, в мире 7,5 - 17,3 % детской популяции (44-120 детей на 10 000) подвергаются аденэктомии и тонзилэктомии, которые ассоциированы как с возможными хирургическими осложнениями, так и со значительными психологическими и финансовыми затратами. [[[3]](#endnote-3)]

Научные исследования последних десятилетий изменили наши представления о роли «периферической» лимфоидной ткани (в частности, аденоидов и лимфоглоточного кольца Пирогова – Вальдейера) в формировании иммунитета и здоровья ребенка. Если ранее мы считали, что «главными» органами в формировании иммунитета являются костный мозг и тимус, а на «периферии» лимфоидные ткани ответственны за местный иммунитет, то сегодня мы знаем, что именно лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми (MALT - mucosal-associated lymphoid tissue) является основной в формировании иммунного ответа. Эта лимфоидная ткань первая «встречает» антиген, процессирует его с дальнейшей презентацией иммунокомпетентным клетками и определяет ответ на антиген в виде воспаления, аллергии или толерантности. Новое понимание роли аденоидов привело и к изменениям терапевтических стратегий. Основная задача сегодня в лечении хронического аденоидита – совершенствовать консервативную терапию и сохранить периферическую лимфоидную ткань. [[[4]](#endnote-4)] Ярким доказательством нового понимания роли периферической лимфоидной ткани являются и исследования в Швеции по эффективности консервативного лечения острого аппендицита с применением антибиотиков без аппендэктомии. [[[5]](#endnote-5), [[6]](#endnote-6)]

Основные закономерности развития аденоидов в онтогенезе также способствуют успехам консервативного лечения – так, лимфоидная ткань активно растет до 5-6 лет, затем рост её замедляется, но увеличиваются абсолютные размеры носоглотки и назальная обструкция уменьшается, а в период пубертата отмечена инволюция периферической лимфоидной ткани. Таким образом, хронический аденоидит – проблема, в основном, раннего детства, а далее сама природа помогает нам её решать, а обыватели говорят, что ребенок «перерос» свою болезнь.

При консервативном лечении хронического аденоидита важно учитывать ведущий этиопатогенетический фактор – рецидивирующая вирусная инфекция, аллергия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или бактериальная инфекция.

**Целью** настоящего исследования явилось повышение эффективности и безопасности лечения хронических аденоидитов бактериальной этиологии у детей путем рационализации местной антибактериальной терапии.

**Задачи**

1. Определить особенности бактериального пейзажа носоглотки детей с хроническими аденоидитами.
2. Установить региональный паттерн чувствительности патогенной и условно-патогенной микробной флоры к антибактериальным препаратам.
3. Оценить эффективность комплексного лечения хронических аденоидитов с применением назального спрея Фрамицетина сульфата 1,25 %.

**Материалы и методы**

Научная работа выполнена в 2018-2019 годах на базе лечебных учреждений города Харькова – КНП «Городская детская клиническая больница №19» Харьковского городского совета, ЛОР клиники Гарюка и ХКБ №1 на железнодорожном транспорте. В исследовании приняли участие дети с хроническим аденоидитом. Диагноз выставлялся в соответствии с «Протоколом оказания медицинской помощи больным с аденоидными вегетациями» (Приложение 1.2 к приказу МОЗ Украины от 24-03-2009 №181 «Про утверждение протоколов оказания медицинской помощи по специальности "отоларингология".

**Критерии включения в исследование:**

- возраст детей от 2 до 17 лет;

- отсутствие осложнений со стороны ЛОР органов;

- наличие патогенной и условно-патогенной микробной флоры при микробиологическом исследовании слизи из зева и / или носа.

**Критерии исключения:**

- прием системных антибактериальных препаратов;

- наличие лихорадки более 3 суток;

- наличие хронической персистирующей вирусной герпетической инфекции (в том числе герпесов 1, 2, 6, 8 типов, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирусной инфекции);

- наличие аллергического ринита;

- наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

- отсутствие комплаенса.

На этапе скрининга в первый день обращения у всех детей брали бакпосев из зева и носа на микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам. Все больные получали стандартную терапию: ирригационную (физиологическим раствором), десенсибилизирующую и местную противовоспалительную (назальным стероидом). При получении положительных результатов бакпосева (наличие патогенной и условно-патогенной микробной флоры) дети включались исследование. Далее пациенты делились на две группы: основная (в которой дети дополнительно получали местную антибактериальную терапию назальным спреем Фрамицетина сульфата 1,25 % по 1 дозе 3 раза в сутки – 7 дней) и контрольная (стандартное лечение).

 Оценка эффективности терапии проводилась на 10 день и через 1 мес. терапии по следующим критериям:

 - объективные признаки (оценивались ЛОР - врачом) - затруднение носового дыхания, гиперемия, отек, выделения из носа по данным риноскопии). Все симптомы оценивались по 3 - бальной шкале (0 – симптом отсутствует; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно; 3 –сильно выражен).

- субъективные признаки (оценивались пациентом) - выделения из носа, заложенность носа, кашель, нарушение ночного сна - по стандартной 3 - бальной шкале и общее самочувствие по 10-бальной визуально-аналоговой шкале.

 - результаты повторного бакпосева слизи из зева и носа - на 10 день терапии.

- потребность в антибактериальных препаратах в течение месяца с начала лечения.

Для оценки безопасности терапии учитывали наличие побочных эффектов (аллергии на препарат) и субъективные жалобы пациента - жжение, дискомфорт в носу.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием программы Excel. Исследование проведено согласно прав человека, в соответствии с действующим в Украине законодательством, соответствует международным этическим требованиям, не нарушает этических норм в науке и стандартов проведения биомедицинских исследований.

**Результаты**

Обследовано 58 детей с хроническими аденоидитами в возрасте от 2 до 12 лет. После оценки результатов бакпосевов зева и носа, у 40 детей выявлена патогенная или условно-патогенной флора - эти пациенты были рандомизированы в 2 группы и приняли участие в дальнейшем исследовании. Характеристика микробной флоры носоглотки детей с хроническими аденоидитами представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика микробной флоры носоглотки детей с хроническими аденоидитами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Виды микроорганизмов | n | % |
|  | Staphylococcus Aureus | 40 | 68,9 |
|  | Streptococcus spp. (альфа- гемолизирующий) | 32 | 55,2 |
|  | Staphylococcus Epidermidis | 28 | 48,3 |
|  | Neisseria spp. | 23 | 39,7 |
|  | Streptococcus Pyogenes | 2 | 3,4 |
|  | Streptococcus Pneumoniae | 1 | 1,7 |
|  | Candida albicans  | 12 | 20,7 |
|  | Ассоциации микроорганизмов | 52 | 89,7 |

Приведенные данные показывают, что патогенная флора (Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae) присутствует у малого количества больных (5.1%), но для большинства пациентов с хроническими аденоидитами характерно нарушение микробиоценоза слизистых носоглотки с высокой степенью роста (более 103КОЕ) условно-патогенных микроорганизмов, и, прежде всего, Staphylococcus Aureus (S. Aureus).

Общеизвестна роль S. Aureus. С одной стороны, данный возбудитель присутствует на слизистых у 20-30 % здоровых индивидуумов, а с другой стороны, является причиной многих инфекций, начиная с дерматита, фолликулита, целлюлита и заканчивая жизнеугоржающими состояниями - пневмонией, менингитом, остеомиелитом, эндокардитом, бактериемией и сепсисом. Стафилококк – проблема не только развивающихся, но и высокоразвитых стран. Так, по данным Центра контроля заболеваний и профилактики США в стране в 2017 году отмечено более 119,000 случаев бактериемии *S.aureus, из которых* около 20,000 закончились летально. [[[7]](#endnote-7)]

Роль S. Aureus, как этиологического фактора хронического аденоидита, подтверждена многими исследователями. [3, 4] Для нормализации микробиоциноза слизистых ротоглотки в условиях хронического воспалительного процесса и наличия высоких титров условно-патогенной флоры, актуальным является элиминационная антибактериальная терапия, для рационализации которой было выполнено определение чувствительности к антибактериальным препаратам - результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Чувствительность S. Aureus к основным классам антибактериальных препаратов (в %)

|  |  |
| --- | --- |
|  ВозбудительАнти-бактериальный препарат | Staphylococcus Aureusn=40 |
| устойчивый | малочувствительный | чувствительный |
| Бензилпенициллин | 100 | 0 | 0 |
| Оксациллин | 100 | 0 | 0 |
| Амоксиклав | 77 | 0 | 23 |
| Амоксициллин | 77 | 0 | 23 |
| Цефазолин | 95 | 5 | 0 |
| Цефуроксим | 3 | 6 | 91 |
| Цефподоксим | 38 | 50 | 12 |
| Цефтриаксон | 6 | 0 | 94 |
| Цефепим | 0 | 0 | 100 |
| Амикацин | 6 | 0 | 94 |
| Гентамицин | 6 | 0 | 94 |
| Тобрамицин | 6 | 0 | 94 |
| Левомицетин | 18 | 11 | 71 |
| Ко-тримоксазол | 80 | 20 | 0 |
| Гатифлоксацин | 9 | 11 | 80 |
| Офлоксацин | 9 | 11 | 80 |
| Пефлоксацин | 9 | 11 | 80 |
| Ципрофлоксацин | 9 | 11 | 80 |
| Левофлоксацин | 9 | 11 | 80 |
| Норфлоксацин | 20 | 1 | 79 |
| Тетрациклин | 23 | 20 | 57 |
| Доксициклин | 8 | 35 | 57 |
| Азитромицин | 20 | 47 | 33 |
| Клиндамицин | 23 | 62 | 15 |
| Ванкомицин | 0 | 0 | 100 |
| Пиобактериофаг поливалентный | 57 | 0 | 43 |
| Стафилококковый | 52 | 0 | 48 |

Анализ данных микробиологических исследований выявил, что в Харьковском регионе имеет место рост резистентности S. Aureus к антибиотикам группы пенициллинов, цефалоспоринов I поколения, макролидов, ко-тримазолу. Сохраняется высокая чувствительность к цефепиму и ванкомицину (100 %), также к цефтриаксону и аминогликозидам (94 %) .

Полученные результаты стали основанием для выбора местной антибактериальной терапии раствором аминогликозида - назальным спреем Фрамицетина сульфата 1,25% - единственным зарегистрированным в Украине антибиотиком для локальной терапии из полученного спектра чувствительности S. Aureus. К сожалению, в ЛОР практике в Украине получило широкое распространение применение растворов антибиотиков, не предназначенных и не исследованных для местной терапии носоглотки, а приготовленных самостоятельно из порошковых или таблетированных лекарственных форм. Но нельзя забывать, что абсорбция со слизистых дыхательных путей в несколько раз выше, чем из желудочно-кишечного тракта, поэтому применение антибиотиков подобным образом нельзя рассматривать как местную терапию – антибиотики всасываются в системный кровоток, оказывая и позитивный эффект, и побочные реакции - это системная антибактериальная терапия,

Преимуществами местной антибактериальной терапии являются возможность создания высокой локальной концентрации средства, простота и доступность методов введения (например, спрей). При выборе местных средств важно учитывать их абсорбцию со слизистой, биодоступность, наличие местного раздражающего действия, доказанную безопасность. Всем этим параметрам соответствует назальный спрей Фрамицетина сульфата 1,25%, который применялся в комплексном лечении хронического аденоидита у детей основной группы.

Динамика основных объективных симптомов хронического аденоидита (оценка ЛОР - врачом при риноскопии) на 10 день и через 1 мес. терапии назальным спреем Фрамицетина сульфата 1,25% представлена на рисунках 1 - 4.

**Р < 0,05 – это надо вставить в рисунок**

|  |  |
| --- | --- |
| Рис. 1. Динамика затруднения носового дыхания  | Рис. 2. Динамика гиперемии слизистой носа  |
| Рис. 3. Динами отека носовых раковин по данным риноскопии | Рис. 4. Динамика выделений из носа |

Субъективная оценка больными эффективности терапии (заложенность носа, кашель, нарушение сна, общее самочувствие) также была выше в основной группе с достоверной разницей между группами.

Анализ контрольных бакпосевов слизи из зева и носа на 10 день терапии выявил эрадикацию S. Aureus у 7 детей основной группы и 2 детей в контроле, значительное уменьшение титров (менее 102 КОЕ) у 9 и 4 пациентов в основной и контрольной группах соответственно.

Динамика S. Aureus на фоне терапии назальным спреем Фрамицетина сульфата 1,25%

В контрольной группе у 4 пациентов наблюдались эпизоды субфебрильной температуры; в 2 случаях возникла необходимость в системной антибактериальной терапии – в основной группе подобных осложнений не отмечено.

При оценке безопасности терапии аллергических реакций не отмечено. У 1 пациента контрольной группы имело место носовое кровотечение (в анамнезе - длительный прием дегонгестантов и несколько курсов назальных стероидов).

**Выводы**

1. У детей с хроническими аденоидитами имеет место нарушение микробиоциноза носоглотки с наличием высоких титров S. Aureus.
2. В Харьковском регионе сохраняется высокая чувствительность S. Aureus к цефепиму, ванкомицину, цефтриаксону и аминогликозидам; отмечается рост резистентности к антибиотикам группы пенициллинов, цефалоспоринов I поколения, макролидов, ко-тримазолу.
3. Доказана высокая эффективность и безопасность местной терапии хронических аденоидитов с применением назального спрея Фрамицетина сульфата 1,25%.

**Список источников**

1. Radtsig E.Y., Topical antibiotics inacute adenoiditis treatment in children. / Radtsig E.Y., Zlobina N.V. / Pediatria – 2015. - Т. 94, № 5. – С. 96-100 [↑](#endnote-ref-1)
2. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. / [Pereira L, Monyror J, Almeida FT, Almeida FR at al.]; Sleep Med Rev. 2018 Apr; – 38:101-112. [↑](#endnote-ref-2)
3. Bacteriology of Symptomatic Adenoids in Children / [[Aroor Rajeshwary](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rajeshwary%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23641372" \t "_blank), [Sheethal Rai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rai%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23641372" \t "_blank), [Gangadhara Somayaji](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Somayaji%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23641372" \t "_blank), [Vidya Pai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pai%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23641372" \t "_blank)]; N Am J Med Sci. – 2013 Feb; 5(2): 113–118. doi: [10.4103/1947-2714.107529](https://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.107529%22%20%5Ct%20%22_blank) [↑](#endnote-ref-3)
4. #  Ian Bowers; Carl Shermetaro. Adenoiditis NCBI Bookshelf. [Електронний ресурс]: A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Last Update: June 8, 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536931 /

 [↑](#endnote-ref-4)
5. Long-Term Results Following Antibiotic Treatment of Acute Appendicitis in Adults. / [Lundholm K, Hansson-Assarsson J, Engström C, Iresjö BM.]; World J Surg. – 2017;41(9):2245–2250. doi:10.1007/s00268-017-3987-6 [↑](#endnote-ref-5)
6. Hansson J, Korner U, Ludwigs K, et al. Antibiotics as first-line therapy for acute appendicitis: evidence for a change in clinical practice. World J Surg. 2012;36(2028–2203):6. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569747)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=World+J+Surg&title=Antibiotics+as+first-line+therapy+for+acute+appendicitis:+evidence+for+a+change+in+clinical+practice&author=J+Hansson&author=U+Korner&author=K+Ludwigs&volume=36&issue=2028–2203&publication_year=2012&pages=6&)] [↑](#endnote-ref-6)
7. Deadly Staph Infections Still Threaten the U.S. [Centers for Disease Control and Prevention](https://www.cdc.gov/) Page last reviewed: March 5, 2019 https://www.cdc.gov/media/releases/2019/p0305-deadly-staph-infections.html [↑](#endnote-ref-7)