

©Назарчук О.А., Назарчук Г.Г., Палій Д.В., Сухляк В.В.

УДК:616-002.3:576.851.252

Назарчук О.А., Назарчук Г.Г., Палій Д.В., Сухляк В.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018)

АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ E.COLI ЯК ЗБУДНИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Резюме. У дослідженні наведено чутливість клінічних штамів *E.coli*, виділених від хворих гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації, до сучасних антибактеріальних засобів. Чутливість досліджуваних штамів *E.coli* до спектру антибіотиків, які широко використовують в повсякденній лікарській практиці, вивчали за допомогою диско-дифузійного методу і методу послідовних серійних розведень. Результати проведеного дослідження демонструють високий рівень резистентності клінічних штамів *E.coli* до доксицикліну, ампіциліну із сульбактамом, цефалоспоринів I, II поколінь, макролідів. Чутливість до аміноглікозидів I та II поколінь виявилась низькою або взагалі була відсутньою, добре виражена до препаратів III покоління. Високоактивними щодо *E.coli* серед β -лактамів були карбапенеми, амінопеніциліни захищені клавулановою кислотою, цефалоспоринони IV та деякі препарати III покоління. Виділені ізоляти *E.coli* зберігали чутливість до декасану, дезмістину, хлоргексидину біглюконату, фторхіолонів I - IV поколінь.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикочутливість, ентеробактерії.

Вступ

Відомо, що нозокоміальні інфекції відіграють досить важливу роль при лікуванні гнійно-запальних захворювань. Поширення в неінфекційних клінічних стаціонарах набувають грамнегативні аеробні мікроорганізми із родини Ентеробактерій. Вони на сьогодні становлять складну проблему лікувальних закладів в усіх країнах світу незважаючи на успіхи сучасної антибіотикотерапії. Внутрішньолікарняна інфекція є однією із причин летальності та тривалого перебування пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії, хірургічних стаціонарах. За даними ряду дослідників серед збудників, що найчастіше є причиною госпітальних інфекцій, 21,4 % припадає на *E.coli* [Белобородова и др., 2003; Десятерик та ін., 2011; Сидоренко, Иванов, 2005; Палій та ін., 1997; Билалов и др., 2006].

В лікуванні хворих гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації антибіотикотерапії відводять чи не найважливіше значення, оскільки адекватність та ефективність якої істотно впливає на перебіг і результати лікування.

Застосування великого арсеналу сучасних антибактеріальних засобів із широким спектром дії, веде до зростання резистентності серед патогенних мікроорганізмів. Ефективність антибактеріальної терапії ускладнюють мікроорганізми, що володіють здатністю продукувати хромосомні β -лактамази класу C, плазмідні лактамази і β -лактамази розширеного спектру (ESBL) [Козлов, Козлов, 2010; Ширококов, 2011; Saurina et al., 2000].

Часто при виборі антибіотика, клініцисти керуються емпіричним підходом. Рациональний вибір антимікробного засобу залежить від знання сучасного стану стійкості патогенних мікроорганізмів до антибіотиків. Результати дослідження резистентності є основою при визначенні тактики етіотропної терапії гнійно-запальних захворювань, а також можуть бути корисними при розробці схем емпіричного вибору антибіотиків під час лікування [Палій та ін., 1997; Saurina et al., 2000].

Мета дослідження - визначити *in vitro* і порівняти рівень чутливості етіологічнозначимих мікроорганізмів роду *E.coli* до сучасних антимікробних препаратів.

Матеріали та методи

Вивчення чутливості виділених від хворих 52 клінічних штамів *E.coli*, збудників гнійно-запальних захворювань різної локалізації, проводили диско-дифузійним методом. Кількісну оцінку протимікробної активності досліджуваних антимікробних засобів проводили методом послідовних серійних розведень із визначенням мінімальних бактеріостатичних (МБСк) та бактерицидних (МБцК) концентрацій.

Отримання чистих культур, їх ідентифікацію та оцінку клінічної значимості проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М. І. Пирогова за загальноприйнятими методиками [Палій та ін., 1997; Ширококов, 2011].

Чутливість мікроорганізмів визначили до сучасних антимікробних препаратів, представлених цефалоспо-

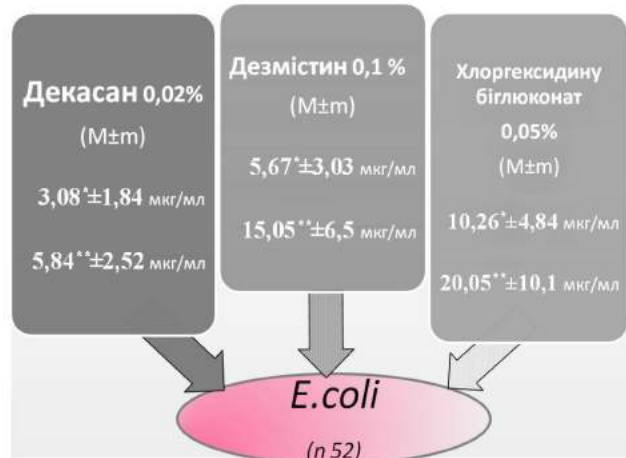


Рис. 1. Чутливість клінічних штамів *E.coli* до декасану, дезмістину, хлоргексидину біглюконату.

Примітка: МБСк* - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК** - мінімальна бактерицидна концентрація.

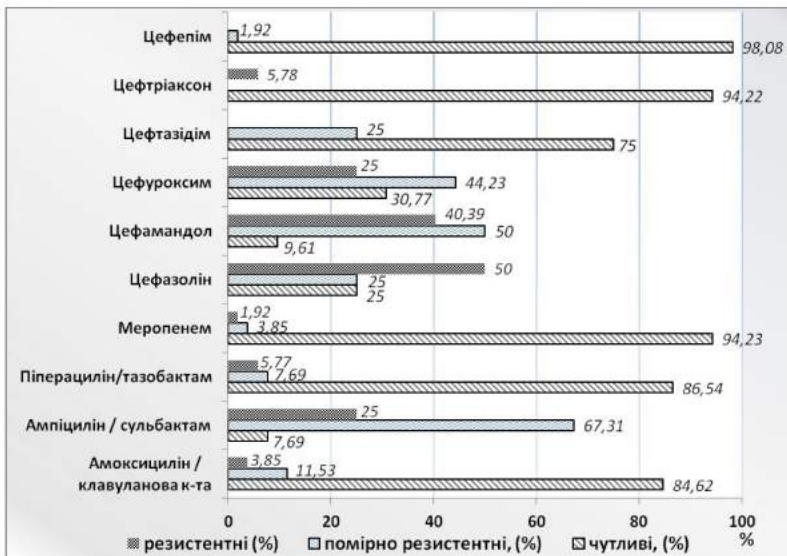


Рис. 2. Чутливість клінічних штамів *E.coli* до β -лактамних антибіотиків, % від числа виділених ізолятів.

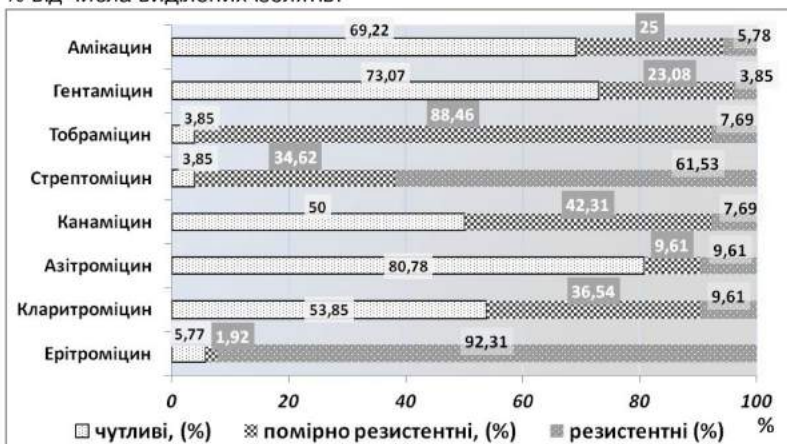


Рис. 3. Чутливість виділених клінічних штамів *E.coli* до аміноглікозидів і макролідів.

риновим рядом антибіотиків, а саме: цефалоспоринами I (цефазолін), II (цефамандол, цефуроксим) III (цефтріаксон, цефтазидим) та IV (цефепім) покоління; антибіотиками із ряду пеніцилінів, захищених клавулановою кислотою (амоксицилін/клавуланат), тазобактамом (піперацілін/тазобактам) та сульбактамом (ампіцилін/сульбактам); карбапенемів (меропенем); аміноглікозидів (канаміцин, стрептоміцин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин); макролідів (еритроміцин, кларитроміцин та азітроміцин), доксациклін; фторхінолонів (офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, моксіфлоксацин, гатіфлоксацин) та поверхневоактивними антисептиками (декасан, дезмістин, хлоргексидину біглюконат). Вибіркова сукупність штамів була репрезентативною, оскільки представляла картину антибіотикочутливості *E. coli* в клініці. В дослідження були включені штами, які мають екстремальні значення чутливості [Некрасова та ін., 2007; Волянський та ін., 2004].

Результати. Обговорення

Результати проведених досліджень продемонстрували неоднозначну чутливість клінічних штамів *E.coli* до антибактеріальних препаратів. Це дає підстави стверджувати, що правильний вибір раціональної антибіотикотерапії не завжди відповідав загальноприйнятим класичним підходам до емпіричної терапії. Визначений високий рівень резистентності до деяких потужних антибіотиків із широким спектром протимікробної активності, що суттєво відображав на правильності вибору антибіотика при терапії госпітальних гнійно-запальних захворювань, викликаних *E.coli*.

При вивченні протимікробної активності антисептичних препаратів методом подвійних серійних розведень доведено високу чутливість клінічних штамів *E.coli* до декасану, дезмістину, хлоргексидину біглюконату (рис. 1).

Найкращі протимікробні властивості встановили у декасану, до якого були чутливі всі досліджувані штами *E.coli*. Мінімальні бактерицидні концентрації не перевищували $5,84 \pm 2,52$ мкг/мл. Дезмістин проявляв бактерицидну дію майже у 3 рази вищих концентраціях, а хлоргексидину біглюконат при МБцК - $20,05 \pm 10,1$ мкг/мл, що майже в 4 рази вище ніж у декасану. Отже доведена висока протимікробна активність декасану по відношенню до клінічних штамів *E.coli* (рис. 1).

В дослідженні встановлено високу чутливість клінічних штамів *E.coli* до карбапенемів. Так, до меропенему чутливими були 49 штамів (94,23%) (рис. 2).

Достатньо високу протимікробну активність проявляли антибактеріальні препарати β -лактамного походження із групи цефалоспоринів. Зокрема, найбільш чутливими штами *E.coli* були до цефалоспоринів III і IV покоління. 98,08% досліджуваних мікроорганізмів виявляли чутливість до цефепіму; 94,22% штамів були чутливими до цефтріаксону і 75% - до цефтазидиму. Резистентність відмічали у *E.coli* до цефазоліну, цефамандолу, цефуроксіму, при чому активність антибіотиків I-II покоління цефалоспоринового ряду суттєво не різнилась, що підтверджено і літературними даними [Белобородова и др., 2003; Десятерик та ін., 2011; Сидоренко, Иванов, 2005; Saurina G. et al., 2000].

Досліджувані штами володіли високою чутливістю до комбінованих антибіотиків: напівсинтетичного амоксициліну, захищеного калію клавуланатом (84,62%) та синтетичного уреїдопеніциліну - піпераціліну, захище-

ного тазобактерією (86,54%). Резистентність до піперациліну/тазобактерією, який здатний блокувати транспептидази, порушувати синтез пептидоглікану клітинної стінки і викликати лізис мікроорганізмів не перевищувала 5,77%. Всього 11,53% штамів виявляли помірну чутливість до амоксициліну/клавуланату. В той час як до ампіциліну/сульбактаму 25% досліджуваних штамів *E.coli* були резистентними, а 67,31% лише умовно чутливими (рис. 2).

Серед макролідів найкращу протимікробну активність отримали у азитроміцину (80,78%), резистентність не перевищувала 9,61%, тоді як чутливими до кларитроміцину були всього 28 штамів *E.coli* (53,85%), а до еритроміцину чутливість виявляли лише 5,77% клінічних штамів (рис. 3).

Неоднозначною була протимікробна активність аміноглікозидів. Досліджувані клінічні штами *E.coli* були нечутливими до тобраміцину і стрептоміцину, проте проявляли чутливість до амікацину (69,22%) і гентаміцину (73,07%), канаміцин був активним тільки в 50% випадків (рис. 3).

Визначена висока резистентність досліджуваних мікроорганізмів до доксацикліну (61,54%) (рис. 4).

Високочутливими клінічні штами *E.coli* були до хіміотерапевтичних засобів із групи фторхінолонів. До переважної більшості препаратів даної групи визначили чутливість у 90-96% випадків. Високу активність фторхінолонів відмічали незалежно від того, до якого покоління належав препарат. Лише до норфлоксацину, число чутливих штамів було дещо меншим і становило 71,16% (рис. 4).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Найвищу активність із групи β-лактамів визначено у меропенемі і цефепіму. Дещо нижчою протимікробна активність була у цефалоспоринів III покоління, а саме цефтріаксону.

Список літератури

Антибактериальные препараты в клинической практике: руководство / под ред. С. Н. Козлова, Р. С. Козлова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 232 с.
 Антисептики в профилактике и лечении инфекций / [Палій Г. К., Ковет Т. О., Палій В. Г. та ін.]. - К.: Здоров'я, 1997. - 201 с.
 Белобородова Н. В. Сравнительная активность *in vitro* цефепима и других антибиотиков в отношении клинических штаммов грамотрицательных бактерий / Н. В. Белобородова, Т. Ю. Вострикова, А. И. Мелько // Антибиотики и химиотерапия. - 2003.

- Т. 48. - № 7. - С. 12-15.
 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *E.coli*, выделенных при инфекционных осложнениях у онкологических больных / Ф. С. Билалов, З. Г. Габидуллин, М. М. Туйгунов [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2006. - № 1. - С. 23-23.
 Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: [метод. вказівки МВ 9.9.5 - 143] / Л. С. Некрасова, В. М. Свита, Т. Г. Глушкевич [та ін.]. - К., 2007. - 74 с.
 Вивчення специфічної активності промікробних лікарських засобів / Ю.

Л. Волянський, В. П. Широбоков, С. В. Бірюкова, В. Г. Палій // Методичні рекомендації МОЗ України. - Київ, 2004. - 38 с.
 Фрагмент Всеукраїнського дослідження чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів хворих з інтраабдомінальною хірургічною інфекцією / В. І. Десятерик, О. В. Котов, П. Г. Теліга [та ін.] // Клінічна хірургія. - 2011. - № 6. - С. 38-40.
 Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підруч. [для студ. вищ. мед. навч. закл.] ; за ред. В. П. Широбокова. - [2-е вид.]. - Вінниця: Нова

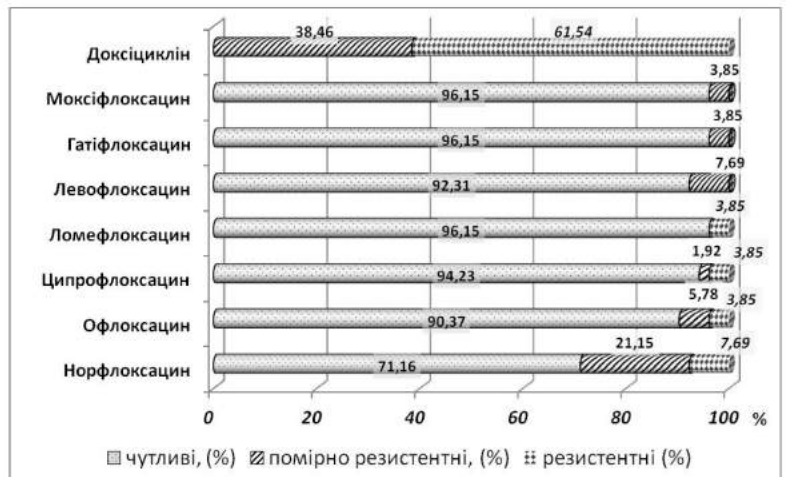


Рис. 4. Чутливість досліджуваних штамів *E.coli* до фторхінолонів та доксацикліну.

2. Застосування захищених напівсинтетичних та синтетичних пеніцилінів (амоксициліну/клавуланату, піперациліну/тазобактерією) *in vitro* забезпечувало достатній рівень чутливості у патогенних штамів *E.coli*, із незначним рівнем резистентності.

3. Аналіз протимікробної активності антибіотиків інших класів показав, що найбільш чутливими досліджувані штами *E.coli* були до фторхінолонів, азитроміцину, гентаміцину, амікацину. Слід зазначити досить високий рівень резистентності у *E.coli* до ампіциліну/сульбактаму, доксицикліну, стрептоміцину, тобраміцину, еритроміцину.

4. Висока протимікробна активність антисептичних засобів із групи четвертинних амонієвих сполук, особливо декасану, по відношенню до *E. coli* підтверджує доцільність застосування даних препаратів при місцевому лікуванні гнійно-запальних процесів, викликаних резистентними штамми, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації із системними антибактеріальними засобами для потенціювання дії останніх.

Подальше вивчення чутливості збудників нозокоміальних інфекцій до антибактеріальних засобів є актуальним для оптимізації протимікробної терапії.

Книга, 2011. - 952 с.
Сидоренко С. В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыво-

дящих путей в Москве. Фаза I / С. В. Сидоренко, Д. В. Иванов // Антибиотики и химиотерапия. - 2005. - Т. 50. - № 1. - С. 3-10.
Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae

in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns / G. Saurina, J. M. Queue, V. M. Manikal [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. - 2000; 45: 6: 895-898.

Назарчук А.А., Назарчук Г.Г., Палий Д.В., Сухляк В.В.

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ E.COLI КАК ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме. В исследовании приведена чувствительность клинических штаммов *E.coli*, выделенных от больных гнойно-воспалительными заболеваниями разной локализации, к современным антибактериальным средствам. Чувствительность исследуемых штаммов *E.coli* к широко используемому в повседневной врачебной практике спектру антибиотиков изучали диско-диффузионным и методом последовательных серийных разведений. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокий уровень резистентности клинических штаммов *E.coli* к доксициклину, ампицилину с сульбактамом, цефалоспорином I и II поколений, макролидам. Чувствительность к аминогликозидам I и II поколений была низкой или вообще отсутствовала, хорошо выражена была к препаратам III поколения. Высокоактивными в отношении *E.coli* среди β -лактамов были карбапенемы, аминопеницилины, защищенные клавулановой кислотой, цефалоспорины IV и некоторые препараты III поколения. Выделенные изоляты *E.coli* сохраняли чувствительность к декасану, дезмистину, хлоргексидину биглюконату, фторхинолонам I-IV поколений.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикочувствительность, энтеробактерии.

Nazarchuk O.A., Nazarchuk G.G., Paliy D.V., Suhlyak V.V.

ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF E.COLI CLINICAL STRAINS AS CAUSATIVE AGENTS OF PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES

Summary. In the research the sensitivity of *E.coli* clinical strains, which were obtained from patients with infectious-purulent diseases with different localization, to antibiotics was studied. We researched the sensitivity of *E. coli* studied strains, widely used in everyday clinical practice, by means of disc-diffusion test and method of serial dilutions. The results of the experiment demonstrate high level of *E.coli* resistance to doxycycline, aminopenicillin with sulbactam, cephalosporins of 1st and 2nd generations and macrolides. The sensitivity to aminoglycosides 1st and 2nd generations was low or even absent, but was good according to drugs of the 3rd generation. High antibacterial activity was found for carbapenems, aminopenicillin with clavulan acid, cephalosporins of the 4th generation and some of the 3rd one. Obtained isolates of *E. coli* had alike high sensitivity to decasan, dezmistin, chlorhexidine bigluconate, fluoroquinolones from 1st to 4th generations.

Key words: antibiotics, antibioticosensitivity, enterobacteria.

Стаття надійшла до редакції 24.12.2011 р.

© Звенигородська Г.Ю.

УДК: 616.611-002-053

Звенигородська Г.Ю.

Кафедра педіатрії №2 Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ IL-1 β ТА IL-10 ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДІТЕЙ

Резюме. Вперше проведено дослідження алельного поліморфізму генів цитокінів IL-1 β (-511) та IL-10 (-1082) в промоторних ділянках при хронічних гломерулонефритах у дітей. В результаті дослідження виявлено переважання генотипу СТ (80%) поліморфної ділянки гену IL-1 β (-511) над поширеністю генотипу СС (20%). Для поліморфізму SNP -1082 гену IL-10 визначено більше розповсюдження генотипу GA (50%) в порівнянні із генотипом GG (40%) та AA (10%). Поліморфізм алельних варіантів генів цитокінів є перспективними у вивченні нових маркерів прогресування хронічного захворювання нирок.

Ключові слова: поліморфізм, гени, хронічний гломерулонефрит, цитокіни, інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 10.

Вступ

Враховуючи значну розповсюдженість та прогресування хронічного захворювання нирок (ХЗН) у дітей, у практичній діяльності лікарів дитячих нефрологів велике значення має не лише розробка сучасних лікувальних методик, але й, в першу чергу, визначення ефективних способів профілактики даного захворювання. Не до кінця вирішеним залишається питання раннього початку профілактичних заходів, з'ясування індивідуальних факторів підвищеного ризику прогресування ХЗН.

Традиційними факторами ризику прогресування ХЗН

[Кожин, 2009] вважаються артеріальна гіпертензія, персистуюча протеїнурія, анемія, ознаки дизембріогенезу, торпідний прогресивний перебіг захворювання, неефективність патогенетичного лікування, обтяжений спадковий анамнез, гостра ниркова недостатність та інші ускладнення в дебюті захворювання. При усуненні або корекції названих чинників та використанні ренопротекторної терапії були отримані відчутні результати, які проявлялись в уповільненні прогресування нефропатій та зменшення числі пацієнтів із термінальною хронічною