

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-15

УДК: 615.281.9+615.33:579.861.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ І ФТОРХІНОЛОНІВ НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ *S. AUREUS*

Назарчук О.А., Павлюк С.В., Назарчук Г.Г., Мруз В.М., Дудар А.О., Сорокоумова Л.К.

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

Відповідальний за листування:
e-mail: nazarchukoa@gmail.com

Статтю отримано 15 листопада 2019 р.; прийнято до друку 18 грудня 2019 р.

Анотація. Післяопераційні інфекційні ускладнення в мікрохірургії ока найчастіше викликані штамами *S. aureus*, серед яких розповсюджується стійкість до фторхінолонів - препаратів першої лінії для профілактики післяопераційних ускладнень. Альтернативою фторхінолонам є антисептики. Мета роботи - дослідити вплив антисептика декаметоксину на протимікробні властивості фторхінолонів щодо *S. aureus*. Дослідження комбінованого впливу антимікробних властивостей фторхінолонів та декаметоксину (ДКМ) проводили на музейному штамі *S. aureus* ATCC 25923, на помірно стійких і стійких клінічних штамів *S. aureus* (n=42), отриманих від пацієнтів, яким проводили мікрохірургічні втручання на очах, методом серійних розведень. Визначали мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК), мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК) протимікробних препаратів окремо в чистому вигляді та із додаванням суббактеріостатичних концентрацій (субБСК, 1/4 МБСК) ДКМ. Статистичну обробку даних проводили з використанням спеціальних та офісних програм "STATISTICA 6.0", "Microsoft Excel 2010". У дослідженні було встановлено низьку чутливість до фторхінолонів клінічних штамів *S. aureus*, високу чутливість до ДКМ (МБСК 0,66±0,1; МБЦК 3,19±0,4 мкг/мл). Встановили зростання чутливості резистентних і помірнорезистентних штамів *S. aureus* до фторхінолонів у присутності субБСК ДКМ: МБСК ципрофлоксацину в присутності ДКМ зменшилась майже в 4 рази, норфлоксацину - в 5,5 рази, офлоксацину - у 6,8 рази, левофлоксацину - в 14,9 рази, моксифлоксацину - в 7,1 рази. Встановлено, що МБЦК щодо клінічних стійких штамів *S. aureus* при додаванні субБСК ДКМ у норфлоксацину знизилось у 5,7 рази, офлоксацину - в 9,2 рази, левофлоксацину - в 6,9 рази, ципрофлоксацину - в 8,6 рази, моксифлоксацину - в 7,9 рази. Одночасне застосування антисептика ДКМ і різних фторхінолонових хімотерапевтичних засобів забезпечує ефективний захист від стафілокової інфекції, сприяє боротьбі з антибіотикорезистентними штамми *S. aureus*.

Ключові слова: декаметоксин, фторхінолони, *S. aureus*, мікрохірургія ока, інфекційні ускладнення.

Вступ

У світі найчастіше причиною розвитку інфекційно-запальних ускладнень в офтальмохірургії реєструють збудників, які належать до родини *Staphylococcus* (70-95% випадків). За даними дослідження ESCRS частота післяопераційного ендоевтрохієміту коливається в різних країнах при різних умовах передопераційної підготовки від 0,14% до 2,4% [1, 3, 8].

Протягом останнього десятиріччя згідно рекомендацій експертів рекомендовано застосовувати топічні фторхінолони для профілактики та лікування інфекційних ускладнень. Стандартом в офтальмохірургії вважають призначення левофлоксацину через його високу протимікробну активність, низьку кератотоксичність і широкий спектр протимікробної дії. Проте, частота застосування фторхінолонів зростає. Науковці відмічають зростання стійкості умовно-патогенних представників кон'юнктивальної мікрофлори до левофлоксацину, офлоксацину та ципрофлоксацину (30-50% випадків) [6, 9].

Поширення резистентності мікрофлори до антимікробних засобів має прямий вплив на зниження ефективності профілактичних і лікувальних заходів в офтальмохірургії. Для підвищення чутливості мікроорганізмів застосовують комбінацію протимікробних засобів, використання бактеріофагів, синтез нових антибіотиків. Проблема подолання антибіотикорезистентності залишається актуальною. Одним із перспективних напрямків

її вирішення - комбінація антисептичних засобів із антибіотиками [4].

Мета - дослідити вплив антисептика декаметоксину на протимікробні властивості фторхінолонів щодо *S. aureus*.

Матеріали та методи

Дослідження комбінованого впливу антимікробних властивостей фторхінолонів та декаметоксину (ДКМ) проводили на музейному штамі *S. aureus* ATCC 25923 та на помірно стійких і стійких клінічних штамів золотистого стафілокока. Клінічні ізоляти (n=42) отримані від пацієнтів, яким проводили мікрохірургічні втручання на очах у очному відділенні Вінницького обласного госпіталю ветеранів війни. Мікробіологічні дослідження проведені в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Для кількісного аналізу активності протимікробних препаратів використовували метод серійних розведень. Визначали мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) та мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК) протимікробних препаратів окремо в чистому вигляді та із додаванням суббактеріостатичних концентрацій (субБСК, 1/4 МБСК) ДКМ. Визначення чутливості мікроорганізмів до досліджуваних протимікробних за-

Таблиця 1. Характеристика антимікробної дії на клінічні штами *S. aureus* фторхінолонів при їх комбінованому застосуванні з суббактеріостатичними концентраціями антисептичного засобу декаметоксину.

Фторхінолони	Кількість ізолятів мікро-організмів	Мінімальна бактеріостатична концентрація антибіотиків (мкг/мл)			Мінімальна бактерицидна концентрація антибіотиків (мкг/мл)		
		В звичайних умовах	В присутності субБСК ДКМ†	Кратність зменшення МБСК в присутності ДКМ*	В звичайних умовах	В присутності субБСК ДКМ†	Кратність зменшення МБСК в присутності ДКМ*
		M±m			M±m		
Норфлоксацин	26	18,44±1,84	3,38±0,45***	5,46	96,36±14,16	16,79±2,18***	5,74
Офлоксацин	24	18,62±3,41	2,74±0,27**	6,80	103,06±39,94	11,22±2,54*	9,19
Левовфлоксацин	19	65,28±22,46	4,37±1,26*	14,94	437,91±154,55	63,16±23,07*	6,93
Ципрофлоксацин	28	6,74±1,19	1,80±0,34**	3,74	50,89±26,26	5,90±0,89††	8,63
Моксифлоксацин	21	56,73±20,05	7,96±3,71††	7,13	266,93±100,87	33,82±15,00††	7,89

Примітки:† - суббактеріостатична концентрація декаметоксину; †† - $p > 0,05$, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достовірність різниці МБСК та МБЦК фторхінолонів при їх комбінованому застосуванні з ДКМ в порівнянні зі звичайними умовами.

собів виконували, керуючись методичними вказівками визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, затверджених Наказом Міністерства охорони здоров'я України №167 від 05.04.2007 р. [7].

Для об'єктивної оцінки одержаних числових даних результатів дослідження виконували статистичний аналіз стандартними методами описової статистики. Визначали середньоарифметичну величину (M), похибку середньої арифметичної (m). Для перевірки нульової гіпотези тотожності значень у досліджуваних вибірках використовували t-критерій Стюдента. Статистичну обробку проводили з використанням спеціальних та офісних програм "STATISTICA 6.0", "Microsoft Excel 2010".

Результати. Обговорення

У дослідженні було встановлено низьку чутливість до фторхінолонів клінічних штамів *S. aureus*. При цьому, останні виявляли високу чутливість до ДКМ, який забезпечував ефективні бактеріостатичні (МБСК $0,66 \pm 0,1$ мкг/мл) та бактерицидні властивості (МБЦК $3,19 \pm 0,4$ мкг/мл). Результати дослідження показали зростання чутливості мікроорганізмів до фторхінолонів у присутності суббактеріостатичних концентрацій (субБСК) ДКМ. Так, наприклад, мінімальна бактеріостатична концентрація ципрофлоксацину в присутності ДКМ зменшилась майже в 4 рази, з $6,74 \pm 1,19$ мкг/мл до $1,80 \pm 0,34$ мкг/мл. Найбільше зросла чутливість стафілококів у присутності ДКМ до левофлоксацину (у 15 разів; $p < 0,001$). Середня мінімальна бактеріостатична концентрація левофлоксацину щодо стафілокока становила $65,28 \pm 22,46$ мкг/мл. В присутності субБСК ДКМ - зменшилась в 14,94 рази ($p < 0,001$) (табл. 1).

У дослідженні при застосуванні субБСК ДКМ встановлено зменшення МБСК норфлоксацину в 5,5 рази, офлоксацину - в 6,8 рази, левофлоксацину - в 14,9 рази, ципрофлоксацину - в 3,7 рази, моксифлоксацину - в 7,1 рази щодо резистентних і помірно резистентних штамів *S. aureus* (рис. 1).

Встановлено, що МБЦК щодо клінічних стійких штамів *S. aureus* норфлоксацину в звичайних умовах - $96,36 \pm 14,16$, після додавання декаметоксину МБЦК знизилось до $16,79 \pm 2,18$ мкг/мл. Аналогічна тенденція зниження бактерицидних концентрацій була характерною для всіх фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів, які підлягали вивченню. Встановлено зниження мінімальної бактерицидної концентрації у фторхінолонів під впливом ДКМ у норфлоксацину в 5,7 рази, у офлоксацину - в 9,2 рази, у левофлоксацину - в 6,9 рази, у ципрофлоксацину - в 8,6 рази, а у моксифлоксацину - в 7,9 рази (табл. 1, рис. 2).

За даними проведеного дослідження доведено, що в присутності антисептичного лікарського засобу ДКМ, чутливість резистентних та помірно стійких штамів *S. aureus* до антибіотиків зростає в рази. Максимальне зростання чутливості стафілокока зафіксовано до левофлоксацину, який рекомендований асоціацією європейських фахівців для профілактики інфекційних ускладнень в офтальмохірургії [2].

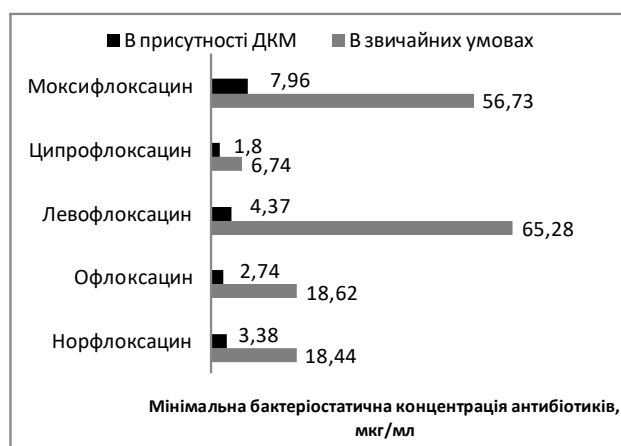


Рис. 1. Характеристика бактеріостатичних властивостей фторхінолонів у звичайних умовах та в присутності суббактеріостатичної концентрації ДКМ (середні значення).

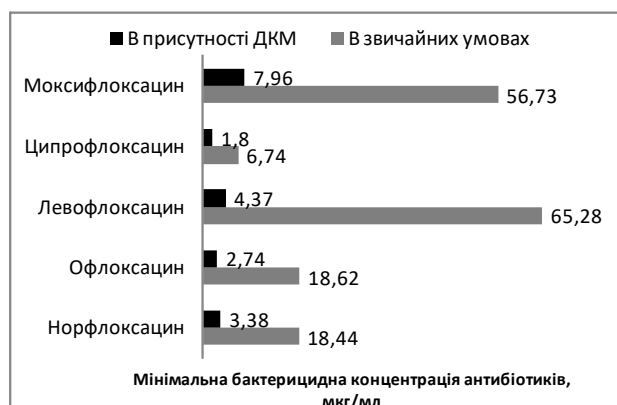


Рис. 2. Характеристика бактерицидних властивостей фторхінолонів у звичайних умовах та в присутності суббактеріостатичної концентрації ДКМ (середні значення).

Результати дослідження демонструють підвищення антимікробної активності фторхінолонів щодо золотистого стафілокока в присутності антисептика ДКМ, що характеризується зниженням МБК. Дослідженням доведено, що в середньому коливання кратності підвищення чутливості стійких штамів *S. aureus* до фторхінолонів знаходиться в діапазоні 5,7-9,2 разів. Так, одержані результати проведеного дослідження комбінованої дії фторхінолонів з антисептиком, який належить до

четвертинних амонієвих сполук, засвідчили синергічну антистафілокову дію, що в свою чергу свідчить про можливість використання даних протимікробних засобів у боротьбі зі стійкими ізолятами *S. aureus*. Одержані дані корелюють з відомими літературними даними щодо властивостей ДКМ підвищувати чутливість мікроорганізмів роду *Staphylococcus* до антибіотиків [5].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Комбіноване застосування декаметоксину і фторхінолонів забезпечує зниження необхідних бактеріостатичних концентрацій антибіотиків від 4 до 15 раз порівняно з ізольованою дією норфлоксацину ($p < 0,001$), офлоксацину, ципрофлоксацину ($p < 0,01$), левофлоксацину ($p < 0,05$).

2. Суббактеріостатичні дози декаметоксину обумовлюють підвищення чутливості стафілококів до фторхінолонових хімотерапевтичних засобів і супроводжуються зменшенням бактерицидних концентрацій останніх у 5,7-9,2 разів.

Одночасне застосування антисептика декаметоксину і різних фторхінолонових хімотерапевтичних засобів забезпечує ефективний захист від стафілокової інфекції, сприяє боротьбі з антибіотикорезистентними штамми *S. aureus*.

Список посилань

1. Азнабаев, М. Т., Гайсина, Г. Я., & Азаматова, Г. А. (2015). Послеоперационный эндофтальмит. *Практическая медицина*, 2-1, 87.
2. Барри, П., Кордовес, Л., & Гарднер, С. (2013). *Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после операции по удалению катаракты: данные, дилеммы и выводы.* (пер. с англ. Б.Э. Малугина). Ирландия, Европейское общество специалистов по хирургическому лечению катаракты и нарушений рефракции катарактальных и рефракционных хирургов: Temple house.
3. Боровских, Е. В., Егоров, В. В., & Борова, И. М. (2015). Результаты микробиологического исследования материала, взятого у пациентов с эндофтальмитом за период 2010-2014 гг. *Современные технологии в офтальмологии*, 2, 185-187.
4. Івашченко, Д. М. (2018). Оцінка ефективності комбінації бактеріофагів та декаметоксину при лікуванні гнійних ран у хворих з алергією до антибіотиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 18 (2), 47-51.
5. Ковальчук, В. П., Кондратюк, В. М., Фоміна, Н. С., & Коваленко, І. М. (2017). Микробиологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і Декасану. *Медицина неотложных состояний*, 8 (87), 39-42. DOI: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324.
6. Пирогов, Ю. И., Шустрова, Т. А., Обловацкая, Е. С., & Хромова, Е. С. (2018). Состояние микрофлоры пациентов с катарактой и её чувствительность к препарату "Витабакт" в сравнении с антибиотиками, применяемыми в офтальмологической практике. *Офтальмологические ведомости*, 11 (2), 75-79.
7. Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів": наказ № 167 від 05.04.2007 р. Міністерство охоро-

ни здоров'я України. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Взято з <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.

8. Фролычев, И. А., & Поздеева, Н. А. (2017). Послеоперационный эндофтальмит. Обзор литературы. *Практическая медицина*, 1 (9 (110)), 182-185.
9. Hsu, H. Y., Lind, J. T., Tseng, L., & Miller, D. (2013). Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *American journal of ophthalmology*, 155 (1), 36-44. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.024.

References

1. Aznabayev, M. T., Gaysina, G. Ya., & Azamatova, G. A. (2015). Posleoperatsionnyy endoftalmit [Postoperative endophthalmitis]. *Prakticheskaya meditsina - Practical Medicine*, 2-1, 87.
2. Barri, P., Kordoves, L., & Gardner, S. (2013). *Rukovodstvo ESCRS po profilaktike i lecheniyu endoftalmita posle operatsii po udaleniyu katarakty: dannye, dilemmy i vyivodyi* (per. s angl. B.E. Malyugina). [ESCRS Guidelines for the prevention and treatment of endophthalmitis after cataract surgery: evidence, dilemmas, and conclusions]. Irlandiya, Evropeyskoe obshchestvo spetsialistov po hirurgicheskomu lecheniyu katarakty i narusheniy refraktsii kataraktalnykh i refraktsionnykh hirurgov: Temple house.
3. Borovskikh, E. V., Egorov, V. V., & Borobova, I. M. (2015). Rezultaty mikrobiologicheskogo issledovaniya materiala, vzyatogo u patsiyentov s endoftalmitom za period 2010-2014 gg [The results of a microbiological study of material taken from patients with endophthalmitis for the period 2010-2014]. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii - Modern technologies in ophthalmology*, 2, 185-187.
4. Ivashchenko, D. M. (2018). Otsinka efektyvnosti kombinatsii

bakteriofahiv ta dekametoksynu pry likuvanni hniinykh ran u khvorykh z alerhiieiu do antybiotykyv [Evaluation of the effectiveness of the combination of bacteriophages and decamethoxin in the treatment of purulent wounds in patients with antibiotic allergy]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii - Topical Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, 18 (2), 47-51.

5. Kovalchuk, V. P., Kondratiuk, V. M., Fomina, N. S., & Kovalenko, I. M. (2017). Mikrobiolohichne obgruntuvannya dotsilnosti kombinovanoho zastosuvannya antybiotykyv i Dekasanu [Microbiological substantiation of the feasibility of combined use of antibiotics and Decasan]. *Medicina neotlozhnykh sostoyaniy - Emergency Medicine*, 8 (87), 39-42. DOI: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324.
6. Pirogov, Yu. I., Shustrova, T. A., Oblovatskaya, E. S., & Hromova, E. S. (2018). Sostoyanie mikrofloryi patsientov s kataraktoy i eYo chuvstvitel'nost k preparatu "Vitabakt" v sravnenii s antibiotikami, primenyaemyimi v oftalmologicheskoy praktike

[The state of microflora in patients with cataract and its sensitivity to the drug "Vitabakt" in comparison with antibiotics used in ophthalmic practice]. *Oftalmologicheskie vedomosti - Ophthalmological statements*, 11 (2), 75-79.

7. Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok "Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ": nakaz № 167 vid 05.04.2007 r. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Normativno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Vziato z <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.
8. Frolyichev, I. A., & Pozdeeva, N. A. (2017). Posleoperatsionnyi endoftalmit. Obzor literatury [Postoperative endophthalmitis. Literature review]. *Prakticheskaya meditsina - Practical medicine*, 1 (9 (110)), 182-185.
9. Hsu, H. Y., Lind, J. T., Tseng, L., & Miller, D. (2013). Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *American journal of ophthalmology*, 155 (1), 36-44. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.024.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНА И ФТОРХИНОЛОНОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ШТАММЫ S. AUREUS

Назарчук А.А., Павлюк С.В., Назарчук Г.Г., Мруг В.М., Дудар А.А.

Аннотация. Послеоперационные инфекционные осложнения в микрохирургии глаза чаще всего вызваны штаммами S. aureus, среди которых распространяется устойчивость к фторхинолонам - препаратам первой линии для профилактики послеоперационных осложнений. Альтернативой фторхинолонам являются антисептики. Цель работы - исследовать влияние антисептика декаметоксина на противомикробные свойства фторхинолонов относительно S. aureus. Исследование комбинированного воздействия антимикробных свойств фторхинолонов и декаметоксина (ДКМ) проводили на музейном штамме S. aureus ATCC 25923, на умеренно устойчивых и устойчивых клинических штаммах S. aureus (n=42), полученных от пациентов, которым проводили микрохирургические вмешательства на глазах, методом серийных разведений. Определяли минимальную бактериостатическую концентрацию (МБСК), минимальную бактерицидную концентрацию (МБЦК) противомикробных препаратов в отдельности в чистом виде и с добавлением суббактериостатических концентраций (субБСК, 1/4 МБСК) ДКМ. Статистическую обработку данных проводили с использованием специальных и офисных программ "STATISTICA 6.0", "Microsoft Excel 2010". В исследовании было установлено низкую чувствительность к фторхинолонам клинических штаммов S. aureus, высокую чувствительность к ДКМ (МБСК 0,66±0,1; МБЦК 3,19±0,4 мг/мл). Установили рост чувствительности резистентных и умеренно резистентных штаммов S. aureus к фторхинолонам в присутствии субБСК ДКМ: МБСК ципрофлоксацина в присутствии ДКМ уменьшилась почти в 4 раза, норфлоксацина - в 5,5 раза, офлоксацина - в 6,8 раза, левофлоксацина - в 14,9 раза, моксифлоксацина - в 7,1 раза. Установлено, что относительно клинических устойчивых штаммов S. aureus при добавлении субБСК ДКМ МБЦК норфлоксацина снизилась в 5,7 раза, офлоксацина - в 9,2 раза, левофлоксацина - в 6,9 раза, ципрофлоксацина - в 8,6 раза, моксифлоксацина - в 7,9 раза. Одновременное применение антисептика ДКМ и различных фторхинолоновых химиотерапевтических средств обеспечивает эффективную защиту от стафилококковой инфекции, способствует борьбе с антибиотикорезистентными штаммами S. aureus.

Ключевые слова: декаметоксин, фторхинолоны, S. aureus, микрохирургия глаза, инфекционные осложнения.

INVESTIGATION OF THE COMBINED USE EFFECT OF THE ANTISEPTIC DECAMETHOXIN AND FLUOROQUINOLONES ON CLINICAL STRAINS S. AUREUS

Nazarchuk O.A., Pavliuk S.V., Nazarchuk H.H., Mruh V.M., Dudar A.O.

Annotation. Postoperative infectious complications in eye microsurgery are most often caused by S. aureus strains, among which resistance to fluoroquinolones, first-line drugs for the prevention of postoperative complications, is common. An alternative to fluoroquinolones is antiseptics. The aim of the study was to investigate the effect of decamethoxin antiseptic on the antimicrobial properties of fluoroquinolones against S. aureus. Studies on the combined effect of the antimicrobial properties of fluoroquinolones and decamethoxin (DCM) were performed on the S. aureus museum strain ATCC 25923, on moderately stable and persistent S. aureus clinical strains (n=42) obtained from patients undergoing eye microsurgical procedures, by serial dilution method. The minimum bacteriostatic concentration (MBsC), the minimum bactericidal concentration (MBcC) of antimicrobials separately in pure form and with the addition of sub-bacteriostatic concentrations (subBsC, 1/4 MBsC) of DCM were determined. Statistical data processing was performed using special and office programs "STATISTICA 6.0", "Microsoft Excel 2010". The study found low sensitivity to fluoroquinolones in clinical strains of S. aureus, high sensitivity to DCM (MBsC 0.66±0.1; MBcC 3.19±0.4 g/ml). The sensitivity of resistant and moderately resistant strains of S. aureus to fluoroquinolones in the presence of subBsC DCM was established: MBsC of ciprofloxacin in the presence of DCM decreased almost 4 times, norfloxacin - 5.5 times, ofloxacin - 6.8 times, levofloxacin - 6.8 times, moxifloxacin 7.1 times. It was found that MBcC of norfloxacin for clinical resistant S. aureus strains decreased in 5.7 times, ofloxacin - in 9.2 times, levofloxacin - in 6.9 times, ciprofloxacin - in 8.6 times, moxifloxacin - in 7.9 times. The simultaneous use of antiseptic DCM and various fluoroquinolone chemotherapeutic agents provides effective protection against staphylococcal infection, contributes to the fight against antibiotic resistant strains of S. aureus.

Keywords: decamethoxin, fluoroquinolones, S. aureus, eye microsurgery, infectious complications.