



О. В. Ротар, В. І. Ротар, О. Д. Архелюк
Буковинський державний медичний університет, Чернівці

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РИФАКСИМІНУ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОЇ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ КИШЕЧНИКА ПРИ ГОСТРІЙ ХІРУРГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Мета роботи — вивчити вплив різних лікарських форм рифаксиміну на грамнегативну мікрофлору кишечника при гострому панкреатиті (ГП); обґрунтувати використання антибіотика для селективної деконтамінації кишечника.

Матеріали і методи. Обстежено 113 хворих на ГП, які перебували на лікуванні в палатах інтенсивної терапії. При надходженні хворих на лікування забирали вміст тонкої кишки, а під час операції — некротичні тканини, вміст кіст і абсцесів для мікробіологічних досліджень. Визначали *in vitro* резистентність виділених мікроорганізмів до рифаксиміну. Методом іонно-го структуроутворення отримали нанокapsульовану форму (НКФ) рифаксиміну. Досліджували *in vivo* вплив антибіотика на мікрофлору кишечника в експерименті на моделі ГП.

Результати та обговорення. У 29 (69%) із 42 обстежених осіб до операції виділено з тонкої кишки та ідентифіковано 8 штамів представників грамнегативної мікрофлори. Ідентичну мікрофлору висіяно в 16 (57,4%) із 28 пацієнтів, прооперованих у ранні терміни захворювання (до 2 тиж). Маючи мінімальну пригнічувальну концентрацію від < 0,25 до 32,0 мкг/мл, рифаксимін *in vitro* у 100% випадків інгібує ріст на живильних середовищах *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus*. Уведений усередину у вигляді НКФ рифаксимін у дозі 15 мг/кг маси тіла на добу накопичується в слизовій оболонці і при мінімальній пригнічувальній концентрації від 0,25 до 42 мкг/г тканини сприяє елімінації бактерій із слизової оболонки та запобігає їх міграції у внутрішні органи.

Висновки. Розчини і НКФ рифаксиміну для перорального прийому можуть використовуватися для селективної деконтамінації кишечника у хворих, які перенесли хірургічне втручання.

■

Ключові слова: бактеріальна колонізація, деконтамінація, нанокapsульована форма, рифаксимін, гострий панкреатит.

Метод деконтамінації кишечника антибактеріальними препаратами із селективною дією на грамнегативну мікрофлору широко використовують у хворих з гострою хірургічною патологією [5]. У клінічній практиці найчастіше застосовують комплекси препаратів (тобраміцин, поліміксини, амфотерицин В) з низьким ступенем абсорбції в кишечнику [6]. Такі самі властивості має рифаксимін, який належить до похідних рифаміцину, не адсорбується в кишечнику і не пригнічує фізіологічну мікрофлору при тривалому використанні у великих дозах [7]. Ентерально введений антибіотик діє переважно на внутрішньопорожнинну мікрофлору і не впливає на бактерії, які колонізують слизову оболонку кишечника [11]. Одним із

шляхів вирішення цієї проблеми є розробка і впровадження в практику фармацевтичних систем, які забезпечують адресну доставку і регульоване вивільнення лікарської речовини.

Мета роботи — дослідити вплив різних лікарських форм рифаксиміну та різних їх концентрацій на грамнегативну мікрофлору кишечника при гострому панкреатиті; обґрунтувати використання цього антибіотика для селективної деконтамінації кишечника.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Робота — клініко-експериментальна. Обстежено 113 хворих на гострий панкреатит (ГП), які перебували на лікуванні в палатах інтенсивної

терапії. Оперативні втручання виконано у 74 хворих: у ранні терміни захворювання (до 2 тиж) — у 28, у пізніші терміни — у 46.

Для бактеріологічного дослідження забирали випіт із черевної порожнини, рідинних скупчень чепцевої сумки, некротичних тканин підшлункової залози, вмісту кіст і абсцесів, крові, сечі. При надходженні хворих у палату інтенсивної терапії у 42 осіб під час проведення гастрофіброскопії через катетер у стерильних умовах забирали вміст із проксимального відділу тонкої кишки для мікробіологічного дослідження. Визначали *in vitro* методом серійного розведення резистентність виділених мікроорганізмів до рифаксиміну, ципрофлоксацину, гентаміцину, ампіциліну і цефотаксиму [2].

Вплив рифаксиміну на мікрофлору кишечника *in vivo* досліджували в експерименті на білих щурах-самцях лінії Вістар, а також на моделі ГП за методом [4]. У просвіт тонкої кишки тваринам 1-ї групи кожні 12 год експерименту вводили рифаксимін у розчині з розрахунку 15 мг/кг маси тіла на добу, тваринам 2-ї групи — нанокапсульовану форму (НКФ) рифаксиміну з розрахунку 15 мг/кг маси тіла на добу. НКФ рифаксиміну готували шляхом насичення природного біополімеру хітозану комплексом включення рифаксиміну з β-циклодекстрином та синтезу нанокапсул із хітозану методом іонного структуроутворення з триполіфосфатом [8]. Тваринам контрольної групи вводили по 3 мл стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію. Через 4 год у просвіт тонкої кишки всім тваринам, зокрема інтактним, вводили суміш патогенних бактерій (*E. coli* HLY+, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*) по 1 мл у концентрації 6,0 Іг КУО/мл. Тварин виводили з експерименту через 24, 48 і 72 год шляхом передозування тіопенталу натрію. Проводили бактеріологічне дослідження портальної крові, мезентеріальних лімфовузлів і слизової оболонки тонкої кишки. Ідентифікацію чистих культур здійснювали за морфологічними ознаками, тинкторіальними, культуральними і біохімічними властивостями. У слизовій оболонці і вмісті тонкої кишки визначали концентрацію рифаксиміну за методом [3]. Експерименти проводили відповідно до положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 66 від 13.06.2006 р.

Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порушення функцій кишечника виявлено у всіх пацієнтів з ГП. Вони клінічно виявлялися здуттям черева, нудотою, блювотою і типовим больовим синдромом. При мікробіологічному дослідженні вмісту проксимального відділу тонкої

кишки у 29 (69 %) із 42 осіб до операції виділено та ідентифіковано 8 штамів грамнегативних патогенних та умовно-патогенних і один штамп грампозитивних бактерій, що не властиво для біотопу тонкої кишки у фізіологічних умовах. У 14 пацієнтів висівали мікроорганізми у вигляді монокультури, у 15 — у вигляді асоціацій (табл. 1).

У 16 (57,4 %) із 28 пацієнтів, прооперованих у ранні терміни захворювання, в яких була виключена можливість інфікування із зовнішнього середовища, із деструктивних тканин підшлункової залози, вмісту чепцевої сумки та черевної порожнини висівалися типові представники грамнегативних патогенних та умовно-патогенних бактерій кишкового походження. Їх морфологічні, тинкторіальні і культуральні властивості були практично ідентичні таким у мікрофлорі тонкої кишки, виділеної у пацієнтів до операції. *In vitro* чутливими до рифаксиміну були ешерихії, клебсієли, ентеробактерії, стафілококи (табл. 2).

Рифаксимін *in vitro* у 100 % випадків інгібує ріст на живильних середовищах *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. aerogenes*, *E. faecium*, *S. aureus* (див. табл. 2), що перевищує антимікробну активність

Т а б л и ц я 1
Видовий і кількісний склад мікрофлори тонкої кишки і деструктивних тканин хворих на ГП

Мікроорганізм	До операції (n = 29)	Під час операції (n = 16)
<i>E. coli</i>	19 (65,5%)	14 (87,5%)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (17,3%)	10 (62,5%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (13,7%)	10 (62,5%)
<i>E. aerogenes</i>	4 (13,7%)	4 (25,0%)
<i>E. faecalis</i>	4 (13,7%)	5 (31,2%)
<i>E. tarda</i>	—	—
<i>S. aureus</i>	6 (20,6%)	6 (37,5%)
<i>E. faecium</i>	3 (10,3%)	4 (25,0%)
<i>P. vulgaris</i>	3 (10,3%)	2 (12,5%)
<i>P. mirabilis</i>	3 (10,3%)	1 (6,2%)
<i>B. fragilis</i>	—	—
Acinobacteria	—	3 (18,5%)
Ogenes	—	—
<i>S. epidermidis</i>	—	4 (25,0%)
<i>C. albicans</i>	—	—
Асоціації	15 (48,3%)	10 (63,0%)

Т а б л и ц я 2

Вплив рифаксиміну *in vitro* на бактеріальну флору тонкої кишки хворих на ГП

Мікроорганізм	Антибіотик	Амоксицилін	Цефотаксим	Гентаміцин	Ципрофлоксацин	Рифаксимін
<i>E. coli</i> (n = 19)	МПК, мкг/мл	1,0–16,0	0,5–16,0	< 0,125 до 2,0	< 0,125 до 2,0	4–32
	Пригнічення, %	63,4	73,7	89,5	100	100
<i>Klebsiella spp.</i> (n = 5)	МПК, мкг/мл	2,0–32,0	0,5–16,0	< 0,25 до 2,0	< 0,125 до 2,0	4–64
	Пригнічення, %	40	60	80	100	100
<i>Enterobacter spp.</i> (n = 4)	МПК, мкг/мл	2,0–64,0	1,0–16,0	< 0,25 до 2,0	< 0,25 до 1,0	4–64
	Пригнічення, %	25	50	75	100	100
<i>Proteus spp.</i> (n = 6)	МПК, мкг/мл	2,0–64,0	2,0–32,0	< 0,25 до 2,0	< 0,25 до 1,0	4–64
	Пригнічення, %	30,5	69,5	84,5	84,5	84,5
<i>P. aeruginosa</i> (n = 4)	МПК, мкг/мл	4,0–64,0	2,0–32,0	< 0,25 до 2,0	< 0,25 до 2,0	8–64
	Пригнічення, %	25	50	75	75	75
<i>Enterococcus spp.</i> (n = 7)	МПК, мкг/мл	0,5–32,0	0,25–32,0	Від 0,5 до 256,0	Від 0,5 до 128,0	0,25–8,0
	Пригнічення, %	58,2	71,7	43,9	43,9	85,7
<i>Staphylococcus spp.</i> (n = 6)	МПК, мкг/мл	0,5–32,0	0,25–32,0	0,5–256,0	0,25–128,0	0,25–2,0
	Пригнічення, %	58,2	71,7	50,0	66,7	100

МПК — мінімальна пригнічувальна концентрація.

ципрофлоксацину і гентаміцину, які широко використовують у хворих після хірургічних втручань. Для пригнічення росту *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.* і *P. aeruginosa*, які мають *in vitro* проміжну чутливість до всіх антибіотиків (див. табл. 2), МПК рифаксиміну становить від 8 до 64 мкг/мл. При цьому слід враховувати, що величини МПК рифаксиміну були в 10–20 разів нижчими за концентрацію антибіотика в порожнині кишечника, що використовуються при лікуванні синдрому енцефалопатії при асциті [12] та діареї мандрівника [9].

Уведення в тонку кишку інтактних тварин суміші патогенних та умовно-патогенних бактерій у концентраціях, вищих за критичні (> 5,0 lg КУО) суттєво ($p > 0,05$) не впливало на мікробний склад біотопу слизової оболонки тонкої кишки. За час спостереження із портальної крові й мезентеріальних лімфовузлів мікроорганізми не висівалися. Індукція ГП супроводжувалася елімінацією із слизової оболонки тонкої кишки біфідобактерій, лактобактерій та еубактерій, тобто індигенних анаеробних бактерій, які разом із глікопротеїнами муцину та імуноглобуліном А створюють у фізіологічних умовах надійний бар'єр для патогенних бактерій [1].

На 24-ту годину від початку експерименту у всіх тварин із ГП популяційний рівень біфідобактерій, лактобактерій та еубактерій вірогідно ($p < 0,01$) знизився на 31–42 % і залишався на такому рівні до закінчення експерименту.

Уведені патогенні (*E. coli* HLY+) та умовно-патогенні ентеробактерії активно колонізували слизову оболонку тонкої кишки тварин контрольної групи (табл. 3), популяційний рівень їх був високим (3,5–5,0 lg КУО), що давало змогу цій мікрофлорі подолати порушений бар'єр тонкої кишки. Через 48 год у портальній крові і мезентеріальних лімфовузлах виявлялися *E. coli* HLY+, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Після ентерального введення розчину рифаксиміну двічі на добу протягом 48–72 год концентрація антибіотика в порожнині кишечника підвищувалася до 2500–3500 мкг/г хімусу.

Високі концентрації рифаксиміну, які значно перевищували МПК, діяли на більшість уведених грамнегативних патогенних та умовно-патогенних бактерій: на 72-гу годину експерименту популяційний рівень *E. coli* HLY+, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* у порожнині кишечника вірогідно ($p < 0,05$) знижувався на 2–3 порядки. Концентрація антибіотика в слизовій оболонці тонкої кишки досягала 70–100 мкг/г лише через 72 год, що не створювало надійного захисту слизової оболонки від уведеної патогенної мікрофлори. Наприкінці експерименту в слизовій оболонці тонкої кишки персистували *E. coli* HLY+, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* і *S. aureus*, хоча популяційний рівень їх був вірогідно нижчим на 30–35 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи.

Т а б л и ц я 3

Вплив рифаксиміну на видовий склад та популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки тонкої кишки тварин із експериментальним ГП ($M \pm m$)

Мікроорганізм	Інтактні тварини (n = 10)		ГП (n = 7)					
			24 год		48 год		72 год	
Контрольна група								
Bifidobacterium spp.	10	6,87 ± 0,19	7	4,79 ± 0,08	5	4,32 ± 0,07	4	4,67 ± 0,09
Lactobacillus spp.	10	6,51 ± 0,24	7	4,85 ± 0,11	5	4,67 ± 0,04	4	4,26 ± 0,04
Bacteroides spp.	10	5,97 ± 0,21	7	6,05 ± 0,07	7	5,76 ± 0,05	7	4,99 ± 0,12
Eubacterium spp.	2	5,17 ± 0,21	2	5,08 ± 0,20	0	0	1	3,20
Clostridium spp.	0	0	2	4,44 ± 0,24	3	3,56 ± 0,09	5	3,81 ± 0,13
E. coli	10	4,97 ± 0,17	7	5,39 ± 0,12	7	5,78 ± 0,27	7	5,74 ± 0,11
E. coli Hly+	0	0	4	4,36 ± 0,08	5	4,81 ± 0,19	6	5,29 ± 0,27
Enterobacter spp.	0	0	2	3,95 ± 0,15	3	5,15 ± 0,16	4	5,43 ± 0,25
Klebsiela spp.	0	0	3	4,99 ± 0,05	3	5,09 ± 0,03	4	5,24 ± 0,07
Proteus spp.	0	0	4	4,23 ± 0,05	3	5,12 ± 0,06	5	5,31 ± 0,20
P. aeruginosa		0	3	3,91 ± 0,11	3	4,36 ± 0,18	2	4,89 ± 0,13
Enterococcus spp.	8	6,74 ± 0,22	6	4,71 ± 0,11	3	3,66 ± 0,18	3	3,94 ± 0,13
Streptococcus spp.	7	4,34 ± 0,12	6	4,81 ± 0,18	7	5,02 ± 0,11	7	5,18 ± 0,14
Staphylococcus spp.	0	0	3	4,20 ± 0,03	7	4,51 ± 0,10	7	4,88 ± 0,09
1-ша група								
Bifidobacterium spp.	10	6,87 ± 0,19	7	5,59 ± 0,06*	7	5,71 ± 0,07*	7	5,87 ± 0,08*
Lactobacillus spp.	10	6,51 ± 0,24	7	5,21 ± 0,15*	7	5,57 ± 0,09*	7	6,86 ± 0,09*
Bacteroides spp.	10	5,97 ± 0,21	7	5,35 ± 0,09	7	5,06 ± 0,06	7	4,69 ± 0,12
Eubacterium spp.	2	5,17 ± 0,21	2	5,01 ± 0,20	3	5,08 ± 0,20	5	5,38 ± 0,20
Clostridium spp.	0	0	2	3,84 ± 0,14	1	3,26	0	0*
E. coli	10	4,97 ± 0,17	7	4,21 ± 0,19*	6	4,15 ± 0,17*	5	4,09 ± 0,11*
E. coli Hly+	0	0	2	3,46 ± 0,28*	2	3,19 ± 0,29*	1	2,91
Enterobacter spp.	0	0	2	3,43 ± 0,15*	2	3,35 ± 0,16*	1	2,65*
Klebsiela spp.	0	0	2	3,74 ± 0,07*	2	3,59 ± 0,03*	1	3,09 ± 0,05*
Proteus spp.	0	0	3	3,61 ± 0,05*	2	3,42 ± 0,06*	1	2,63
P. aeruginosa		0	2	3,41 ± 0,11*	2	3,26 ± 0,18*	1	3,01*
Enterococcus spp.	8	6,74 ± 0,22	6	3,71 ± 0,11*	3	3,36 ± 0,18*	2	3,24 ± 0,11*
Streptococcus spp.	7	4,34 ± 0,12	6	4,01 ± 0,12*	5	3,62 ± 0,09*	1	2,82*
Staphylococcus spp.	0	0	2	3,20 ± 0,03*	1	3,01	1	2,68*

Т а б л и ц я 3 . П р о д о в ж е н н я

Мікроорганізм	Інтактні тварини (n = 10)		ГП (n = 7)					
			24 год		48 год		72 год	
2-га група								
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	6,87 ± 0,19	7	5,49 ± 0,09*	7	5,61 ± 0,11*	7	5,79 ± 0,09*
<i>Lactobacillus</i> spp.	10	6,51 ± 0,24	7	5,29 ± 0,15*	7	5,67 ± 0,09*	7	6,91 ± 0,11*
<i>Bacteroides</i> spp.	10	5,97 ± 0,21	7	5,05 ± 0,09	7	4,86 ± 0,06	7	4,44 ± 0,12
<i>Eubacterium</i> spp.	2	5,17 ± 0,21	2	5,11 ± 0,18	3	5,28 ± 0,17	5	5,48 ± 0,21
<i>Clostridium</i> spp.	0	0		0**		0**		0*
<i>E. coli</i>	10	4,97 ± 0,17	7	4,09 ± 0,11**	6	3,9 ± 0,08**	5	3,74 ± 0,13**
<i>E. coli</i> Hly+	0	0	1	2,34**	0	2,42**	0	0**
<i>Klebsiela</i> spp.	0	0	1	2,32**	0	2,51**	0	0**
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0		0**		0**		0**
<i>Proteus</i> spp.	0	0	1	2,44**	0	0**	0	0**
<i>P. aeruginosa</i>		0		0**		0**		0**
<i>Enterococcus</i> spp.	8	6,74 ± 0,22	5	3,64 ± 0,11*	2	3,11 ± 0,12*	1	2,94*
<i>Streptococcus</i> spp.	7	4,34 ± 0,12	4	3,71 ± 0,12*	2	2,92 ± 0,09*	0	0**
<i>Staphylococcus</i> spp.	0	0		0**		0**		0**

Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) щодо відповідного показника тварин: * контрольної групи; # 1-ї групи.

Через 24 год після індукції ГП і введення всередину НКФ рифаксиміну в експериментальних тварин 2-ї групи із слизової оболонки тонкої кишки практично не висівалися *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*. Уведений ентерально рифаксимін у вигляді наночасток (НКФ) транспортується крізь приепітеліальний слизовий шар завдяки особливим властивостям хітозану [10] і фіксується на апікальній частині ентероцитів. При підвищенні рН вище за 7,0 наночастки стають нестабільними. Із наночасток, сформованих хітозаном, поступово звільняється рифаксимін і створюється постійна тривала концентрація антибіотика безпосередньо в слизовій оболонці тонкої кишки. Так, на 24-ту годину концентрація рифаксиміну становила в середньому ($12,6 \pm 4,7$) мкг/г, а на 48-му — ($254,0 \pm 12,6$) мкг/г, що відповідає МПК для більшості грамнегативних патогенних та умовно-патогенних бактерій. На 48-му годину зі слизової оболонки тонкої кишки висівалися лише *E. coli* HLY+, *K. pneumoniae* і *P. mirabilis*, популяційний рівень яких становив $2,42\text{—}2,53 \lg \text{ КУО/г}$, що в 30—40 разів нижче ($p < 0,01$) за показник контрольної групи (див. табл. 3). Колонізація слизової оболонки була нетривалою, наприкінці експерименту введені бактерії в слизовій оболонці не визначалися. Портальна бактеріємія зберігалася в дослідних тварин лише про-

тягом першої доби експерименту. Елімінація бактерій із регіональних мезентеріальних лімфовузлів відбувалася значно швидше, ніж у тварин першої і контрольної груп. Так, на 72-гу годину експерименту було виділено лише один штам *E. coli* без ентеротоксичних властивостей.

ВИСНОВКИ

Колонізація патогенними та умовно-патогенними грамнегативними бактеріями тонкої кишки у хворих на гострий панкреатит є промотором міграції (транслокації) бактерій у внутрішні органи. Рифаксимін при мінімальній пригнічувальній концентрації від 0,25 до 48 мкг/мл *in vitro* інгібує збільшення кількості більшості патогенних і умовно-патогенних грамнегативних бактерій, виділених із тонкої кишки і деструктивних тканин хворих на гострий панкреатит.

За результатами роботи отримано розчин нанокapsульованої форми рифаксиміну для перорального використання на основі природного полімеру хітозану, який має високу біодоступність до слизової оболонки кишечника. Ведений експериментальним тваринам із гострим панкреатитом антибіотик у нанокapsульованій формі в дозі 15 мг/кг маси тіла на добу захищає слизову оболонку від колонізації патогенними та умовно-патогенними

бактеріями, запобігає їх міграції у внутрішні органи і може використовуватися для селективної деконтамінації кишечника в хірургічних хворих.

Перспективи подальших досліджень. Створення нанокапсульованих форм лікарських препаратів

на основі біодеградувальних полімерів, які забезпечують адресну доставку і регульоване вивільнення лікарської речовини, є перспективним напрямом комплексної інтенсивної терапії гострої хірургічної патології.

Література

1. Воробьев А. А., Несвежинский Ю. И., Липницкий Е. М. и др. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии // Вест. АМН. — 2004. — № 2. — С. 43—47.
2. Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. — М.: Агат-Мед., 2003. — С. 43—56.
3. Barsoum B., Kamel M. S., Diab M. A. Spectrophotometric determination of isoniazid and rifampicin from pharmaceutical preparations and biological fluids // Res. J. Agricult. Biol. Sci. — 2008. — Vol. 4 (5). — P. 471—484.
4. Hegyi P., Pakonczad J., Sari R. et al. L-arginine-induced experimental pancreatitis // World J. Gastroenter. — 2004. — Vol. 10. — P. 2003—2009.
5. Mutsaers S. N. Current application of selective decontamination of the digestive tract, perioperative antibiotics and mechanical bowel preparation in surgical departments in the Netherlands // Dig. Surg. — 2011. — Vol. 28. — P. 338—344.
6. Oudemans-van Straaten H. M., van Saene N. K. F., Zandstra D. F. Selective decontamination of the digestive tract, use of the correct antibiotics is critical // Crit. Care. Med. — 2003. — Vol. 23. — P. 334—338.
7. Pimentel M., Lembo A., Chey W. D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // N. Eng. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 22—23.
8. Rotar O. V., Rotar V. I. Ciprofloxacin Nanoparticles decreased intestinal colonization with pathological enterobacteria during severe pancreatitis // Fluids. — 2013. — Vol. 2. — P. 171—172.
9. Sierra J. M., Ruiz J., Navia M. M. In vitro active rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 643—644.
10. Sonaje K., Chen Y. J., Chen Y. L. et al. Enteric-coated capsules filled with freeze-dried chitosan/poly(g-glutamic acid) nanoparticles for oral insulin delivery // Biomaterials. — 2010. — Vol. 31. — P. 3384—3394.
11. Winff C., Lukkesfeldt T., Aarestrup F. Distribution of enrofloxacin in intestinal tissue and contents of healthy pigs after oral and intramuscular administrations // J. Vet. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 25. — P. 335—342.
12. Yang J., Lee H. R., Low K. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53. — P. 169—174.

А. В. Ротарь, В. И. Ротарь, А. Д. Архелюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИФАКСИМИНА ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ДЕКОНТАМИНАЦИИ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Цель работы — изучить влияние разных лечебных форм рифаксими́на на грамотрицательную микрофлору кишечника при остром панкреатите (ОП); обосновать использование антибиотика для селективной деконтаминации кишечника.

Материалы и методы. Обследовано 113 больных ОП, которые находились на лечении в палатах интенсивной терапии. При поступлении больных на лечение забирали содержимое тонкой кишки, а во время операции — некротические ткани, содержимое кист и абсцессов для микробиологических исследований. Определяли *in vitro* резистентность выделенных бактерий к рифаксими́ну. Методом ионного структурообразования получили нанокапсулированную форму (НКФ) рифаксими́на. Исследовали *in vivo* влияние антибиотика на микрофлору кишечника в эксперименте на модели ОП.

Результаты и обсуждение. У 29 (69%) из 42 обследованных лиц до операции выделено из тонкой кишки 8 штаммов представителей грамотрицательной микрофлоры. Идентичная микрофлора высеяна у 16 (57,4%) из 28 пациентов, которых прооперировали в ранние сроки заболевания (до 2 нед). При величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК) от < 0,25 до 8,0 мкг/мл рифаксими́н *in vitro* на 100% ингибирует рост *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus*. Введенная вовнутрь НКФ рифаксими́на в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки накапливается в слизистой оболочке и при МИК от 0,25 до 42 мкг/г ткани способствует элиминации бактерий из слизистой оболочки и предупреждает их миграцию во внутренние органы.

Выводы. Растворы и НКФ рифаксими́на для перорального приема могут использоваться для селективной деконтаминации кишечника у больных, перенесших хирургические вмешательства.

Ключевые слова: бактериальная колонизация, деконтаминация, нанокапсулированная форма, рифаксими́н, острый панкреатит.

O. V. Rotar, V. I. Rotar, A. D. Arkheluk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

EXPERIMENTAL-CLINICAL SUBSTANTIATION OF THE RIFAXIMIN APPLICATION FOR SELECTIVE DIGESTIVE DECONTAMINATION AT ACUTE SURGICAL PATHOLOGY

The aim — to study the influence of different medical forms of rifaximin on intestinal gram-negative microflora during acute pancreatitis (AP) and to substantiate its application for selective digestive decontamination.

Materials and methods. 113 patients with AP, who were treated in intensive care units were examined. At admission the Small intestinal content was sampled, the necrotic tissue and content of abscesses and cysts were collected for microbiological investigation during operation. In vitro resistance to rifaximin of cultivated microorganisms was determined. Nano-capsulated rifaximin form (NCRF) were synthesized by ion structuring. The in vivo effect of the antibiotic on the intestinal microflora in an AP experimental model has been investigated

Results and discussion. In 29 (69 %) out of 42 examined patients before surgery eight strains of intestinal microflora gram representatives were revealed. Similar microflora has been found in 16 (57.4 %) from 28 patients operated in early terms (during first 2 weeks). The value of the minimal inhibitory concentration (MIC) of rifaximin < 0.25 to 8.0 ug/ml in vitro inhibits the 100 % growth of E. coli, K. pneumonia, E. faecalis, E. faecium, S. aureus. Enteral administration of 15 mg/kg NCRF per day has accumulated in mucosa and in MIC 0.25—42 mcg/g caused elimination of bacteria from intestinal mucosa and prevented their translocation to internal organs.

Conclusions. Oral solution of rifaximin and its NPRF can be used for selective digestive decontamination in surgical patients.

Key words: bacterial colonization, decontamination, nano-capsulated forms, rifaximin, acute pancreatitis.