A high anaesthetic effect was detected after 5 minutes after application of combined rectal cream and monocomponent rectal ointment containing lidocaine to the hind limb in rats, while the pain threshold increased by 37% and 32% respectively. A comparative analysis of the values of pain threshold showed that the combined rectal cream and monocomponent rectal ointment containing lidocaine were equivalent to analgesic (topical anaesthetic) action. Similar results were recorded by the rate of development of anesthetic effect.

Further research of the topical anaesthetic effect of combined rectal cream and monocomponent rectal ointment containing lidocaine was carried out under the model of inflammatory hyperalgesia.

It was established that in the application of combined rectal cream, after 30 minutes after administration of formalin (20 minutes after application of cream), pain threshold increased by 91.5% and remained significantly higher (by 19-118%) compared with animals in the control group.

Monocomponent rectal ointment containing lidocaine also significantly increased pain threshold (by 67.3%) in 30 minutes after the introduction of formalin (20 minutes after application of the ointment). In animals treated with monocomponent rectal ointment containing lidocaine, pain threshold was significantly higher for all other observation periods – by 19-118% compared to control animals. Consequently, monocomponent rectal ointment containing lidocaine has a long analgesic effect – more than 5 years.

Thus, the combined rectal cream is characterized by a significant long-lasting analgesic (topical anaesthetic) effect – more than 5 hours. By analgesic activity, the combined rectal cream has some advantage over a monocomponent rectal ointment containing lidocaine within the first 30 minutes after the induction of hyperalgesia with formalin.

In addition, under spontaneous and inflammatory hyperalgesia models, it is established that a combined rectal cream does not actually differ from a reference drug – a monocomponent rectal ointment containing lidocaine, neither in strength nor in duration and in the rate of onset of topical anesthetic action.

Conclusions. The results of the carried out researches can serve as an experimental substantiation of the composition of the investigated agent and testify to the expediency of its further study.

Keywords: chronic anal fissure, rectal cream, topical anesthetic action.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 04.11.2017 року

DOI 10.29254/2077–4214–2017–4–3–141–136-144

УДК: 616.233-002-036.12-06-022:615.33

Івчук В. В., Ковальчук Т. А., Левіна О. В.

ЧУТЛИВІСТЬ МІКРОБНОЇ ФЛОРИ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» МОЗ України (м. Кривий Ріг)

ivchukv@yahoo.com

Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» у рамках держбюджетної теми: «Розробка сучасних науково обґрунтованих методів діагностики, лікування та профілактики пневмоконіозу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у працівників гірничорудної промисловості України» (№ державної реєстрації 0114U002695).

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є розповсюдженим захворюванням, котре можна запобігти та лікувати, яке характеризується персистуючими респіраторними симптомами та обмеженням швидкості повітряного потоку, що виникають внаслідок аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, як правило, викликаних значним впливом шкідливих часток або газів [12].

Зараз ХОЗЛ займає четверте місце в структурі причин смертності у світі. Однак у найближчий час прогнозують подальший ріст як розповсюдженості, так і смертності від цієї хвороби. У відповідності з прогностичними даними, до 2020 року ХОЗЛ буде займати п'яте місце за композитним показником DALY (Disability-Adjusted Life Years) серед всіх захворювань у світі, після ішемічної хвороби серця [1].

Характерною рисою перебігу ХОЗЛ є розвиток загострень. Однією з основних причин загострення ХОЗЛ може бути мікробна інфекція, яка, за даними наукової літератури, зумовлює близько 80% випадків усіх загострень [6,8]. Питання застосування ан-

тибактеріальних препаратів при загостренні ХОЗЛ залишається актуальним і на сьогоднішній час.

Антибактеріальна терапія у хворих із загостренням ХОЗЛ потребує обґрунтування призначення з врахуванням вірогідності етіологічної ролі інфекційного фактору, можливості спонтанних ремісій, а також ризику розвитку резистентності мікроорганізмів. Хронічне обструктивне захворювання легень, перебіг якого характеризується частотою загострень менше 4 раз на рік, збільшенням об'єму та гнійності мокротиння, об'ємом форсованого видиху ($ОФВ_1$) більше 80% – має основні значимі мікроорганізми: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* – можуть мати резистентність до β-лактамів. Ефективними антибіотиками у даному випадку загострення ХОЗЛ можуть бути амінопеніциліни (амоксицилін), макроліди (азитроміцин, кларитроміцин), тетрацикліни (доксициклін), котрі можуть використовуватись у регіонах з невисокою резистентністю пневмококу. Однак, потрібно відмітити, що макроліди володіють низькою активністю по відношенню до *H. influenzae*.

Якщо спостерігається частота загострення хвороби більше 4 раз на рік, збільшення об'єму та гнійності мокротиння, $ОФВ_1$ менше 80% – для такого ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ основними значимими мікроорганізмами являються *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, і штами, які приєднались – *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Спостерігається часта резистентність до β-лактамів. В цьому випадку ефективними антибактеріальними препаратами будуть: захищені пеніциліни (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), цефалоспорини 2-го покоління (цефуроксим), респіраторні фторхінолони 3-го та 4-го поколінь (левофлоксацин, моксифлоксацин) [3,14].

Незважаючи на наявність численних публікацій, присвячених обструктивному захворюванню легень, питання щодо визначення чутливості мікрофлори повітроносних шляхів при загостренні ХОЗЛ професійної етіології у працівників гірничорудної промисловості залишається недостатньо вивченим. У зв'язку з цим, представлялось актуальним дослідження чутливості до антибіотиків мікроорганізмів характерних для загострення ХОЗЛ професійної етіології.

Метою роботи було дослідити антибіотикорезистентність штамів мікроорганізмів виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології працівників гірничорудної промисловості.

Об'єкт і методи дослідження. Було проаналізовано результати бактеріологічних досліджень мокротиння у 300 хворих на ХОЗЛ професійної етіології із зазначенням у діагнозі основних клінічних симптомів [4].

Матеріалом для мікробіологічного дослідження слугувало спонтанно експектороване мокротиння, отримане від хворих до початку лікування. Забір мокротиння проводився вранці натщесерце, після ретельної санації ротової порожнини. Зразки мокротиння збирали у стерильні контейнери і доставляли протягом 2 годин до бактеріологічного відділу клініко-діагностичної лабораторії клініки інституту. У лабораторії проводили мікроскопію мазків для оцінки якості біоматеріалу. Зразки мокротиння вважали прийнятними за наявності клітин епітелію бронхів та макрофагів. Для бактеріального дослідження застосовували загальноприйняті мікробіологічні методики [5]. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили дотримуючись класифікації Бергі (1997).

Перед посівом біологічного матеріалу, готували мазки з мокротиння. Препарати фарбували за Грамом. Для посіву мікроорганізмів використовували наступні поживні середовища (ПС) – кров'яний агар (КА), шоколадний агар, жовтково-сольовий агар (ЖСА), Ендо і Сабуро агар, м'ясо-пептонний бульйон (МПБ). Посів мокротиння на ПС проводили протягом 1-2 годин після збору біологічного матеріалу. До 9 мл МПБ додавали 1 мл мокротиння. Гомогенізували матеріал в ємності з бусами протягом 20 хвилин. Потім робили посів на ЖСА, Ендо і Сабуро агар. Інкубацію засіяних середовищ проводили в термостаті при температурі 37 °С: Ендо агар – 24 години, ЖСА – 48 годин, Сабуро агар – при температурі 22 °С – 24 години, а потім 72 години при кімнатній температурі. Далі готували серійні розведення у МПБ. Для цього 0,5 мл мокротиння (розведення 1:9) додавали до 4,5 мл МПБ до отримання розведення 10^{-7}. Із отриманих розведень робили посів на 2 чашки Петрі з КА. Інкубували посіви 24 години в термостаті з температурою 37 °С. Після інкубації чашок Петрі з ПС, визначали культуральні властивості мікроорганізмів. Далі готували мазки з колоній мікроорганізмів, фарбували їх за Грамом. За результатами мікроскопіювання і тесту на визначення каталази, визначали родину виділених мікроорганізмів та проводили їх ідентифікацію, залежно від встановленої родини. Виділення мікроорганізмів у діагностичних титрах (10^6 КУО/мл і вище) вважалось критерієм клінічної значимості бактеріального агенту. Чутливість ізолятів до антибактеріальних препаратів визначали дискодифузійним методом згідно з рекомендаціями NCCLS [15]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office.

Результати досліджень та їх обговорення. При бактеріологічному дослідженні мокротиння від 300 хворих на ХОЗЛ, було виділено 439 штами мікроорганізмів. Аналіз літературних джерел показав, що основними мікроорганізмами, які викликають загострення та прогресування ХОЗЛ є *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. В цих роботах вказується на взаємозв'язок інфікованості даними бактеріями з погіршенням вентиляційної функції легень [11,13,17].

Результати проведених нами бактеріологічних досліджень показали, що домінуючими мікроорга-

Таблиця 1.

Структура основних представників мікрофлори дихальних шляхів хворих на ХОЗЛ професійної етіології

Мікроорганізми	ХОЗЛ	
	Абсолютне число	Питома вага, %
S. aureus	117	26,7
C. albicans	98	22,3
K. pneumoniae	48	10,9
E. coli	41	9,3
S. viridans	25	5,7
S. epidermidis	24	5,5
S. pneumoniae	20	4,6
S. haemolyticus	16	3,6
S. pyogenes	10	2,3
C. freundii	10	2,3
Всього	439	

нізмами у мокротинні хворих з загостренням ХОЗЛ професійної етіології виявились: *S. aureus* (26,7%), *Candida albicans* (22,3%), *K. pneumoniae* (10,9%), *Escherichia coli* (9,3%), *Streptococcus viridans* (5,7%) та *Staphylococcus epidermidis* (5,5 %) **(табл. 1).**

Штам *K. pneumoniae* є третім за частотою виявлення, після *S. aureus* та *C. albicans*, що можливо, пов'язано з частими випадками госпіталізації пацієнтів з ХОЗЛ професійної етіології, або, можливо, обумовлено особливостями видової структури інфекційного процесу у хворих на обструктивне захворювання в даному регіоні. Штам *M. catarrhalis* у нашому дослідженні не був виявленим, хоча, за даними ряду іноземних авторів, він є причиною біля 13% інфекційних загострень ХОЗЛ у західноєвропейських країнах та США [2,9].

Цефалоспорини є представниками β-лактамних антибіотиків. Вони відносяться до найбільш численних класів антимікробних препаратів. Завдяки високій ефективності та низькій токсичності, цей клас антимікробних препаратів займає провідне місце за частотою клінічного застосування. Разом з пеніцилінами, вони мають структурну схожість у будові молекули, що визначає однаковий механізм антимікробної дії. Цефалоспорини проявляють бактерицидну активність, яка пов'язана з порушенням утворення клітинної стінки бактерій [7,18].

З **таблиці 2** видно, що найбільшу чутливість грам-позитивні культури мікроорганізмів мали до цефалоспорину III покоління – цефоперазону, від 8,6% (13/151) до 12,5% (9/72).

Цефтриаксон характеризується високим рівнем активності по відношенню до *Streptococcus spp*. Пневмококи, які є стійкими до пеніциліну, зберігають свою чутливість до цефтриаксону. Дослідження показало, що рівень чутливості грам-позитивних мікроорганізмів до цефтриаксону та цефазоліну склав у середньому 6,5% та 6,1% відповідно.

На сьогоднішній час, глікопептиди є препаратами вибору при інфекціях, що викликані штамами золотавого стафілококу, резистентними до метициліну (оксациліну) та ентерококу, резистентними до ампіциліну та аміноглікозидів. Механізм дії цих речовин полягає у порушенні синтезу клітинної стінки бактерій, тим самим проявляється бактерицидна та бактеріостатична дія [7,16]. Глікопептид ванкоміцин проявив високий рівень активності, в середньому близько 6,2%, до грам-позитивних мікроорганізмів виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології, від 2,8% (2/72) до 8,6%

Таблиця 2.

Чутливість грам-позитивних мікроорганізмів мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології до хіміотерапевтичних препаратів

Антибіотик	Мікроорганізми					
	S. aureus	*S. viridans*	*S. epidermidis*	*S. pneumoniae*	*S. haemolyticus*	*S. pyogenes*
Пеніцилін	53	13	2	9	9	2
Ампіцилін	23	10	2	0	0	1
Амоксицилін	21	10	1	0	1	0
Оксацилін	32	1	4	6	6	3
Цефалексин	48	13	14	3	4	0
Цефазолін	78	14	15	13	8	4
Цефуроксим	18	0	10	0	5	3
Цефтриаксон	61	13	16	10	12	6
Цефодокс	108	12	4	9	2	1
Цефоперазон	58	26	22	19	13	9
Цефтазидим	51	17	6	13	3	2
Еритроміцин	48	15	13	4	6	1
Тетрациклін	11	0	0	2	0	1
Доксициклін	2	0	2	0	0	1
Канаміцин	33	2	0	6	10	3
Гентаміцин	68	17	14	8	7	4
Амікацин	63	10	18	2	0	6
Лінкоміцин	55	15	17	8	12	1
Левоміцетин	57	11	16	3	0	4
Ванкоміцин	65	18	17	11	13	2
Ципрофлоксацин	58	10	6	3	10	3
Офлоксацин	56	13	5	10	7	6
Норфлоксацин	88	20	17	11	9	3
Левофлоксацин	34	10	5	3	4	4
Рифампіцин	57	10	3	10	10	2
Загальна кількість штамів	1246	280	229	163	151	72

(13/151). Ванкоміцин *in vitro* є більш активним по відношенню до коагулазонегативних стафілококів: *S. epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*.

Препарати класу хінолонів за механізмом дії принципово відрізняються від інших антимікробних препаратів. Це забезпечує їх активність по відношенню до стійких, полірезистентних штамів бактерій. Фторхінолони II покоління відрізняються широким спектром антимікробної дії та високою бактерицидною активністю. Механізм дії даних препаратів полягає у інгібіюванні двох життєво важливих ферментів бактеріальної клітини – ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, тим самим порушується синтез ДНК [7]. З хінолонів, стабільно високою була чутливість досліджених штамів грам-позитивних мікроорганізмів до норфлоксацину – фторхінолону II покоління, від 4,2% (3/72) до 7,4% (17/229).

До групи лінкозамідів належить природний антимікробний препарат лінкоміцин з вузьким спектром антимікробної активності. Переважно використовується в якості препарату другого ряду при інфекціях, викликаних грам-позитивними коками. Лінкозаміди чинять бактеріостатичну дію. Вона обумовлена інгібіюванням синтезу білку рибосомами. По відношенню до високочутливих мікроорганізмів можуть проявляти бактерицидний ефект у високих концентраціях. До лінкозамідів найбільш чутливі стафілококи, крім резистентних до метициліну (оксациліну), стрептококи, пневмококи [7]. У наших дослідженнях помірну чутливість, в середньому близько 5,2%, грам-позитивні мікроорганізми проявили до лінкозаміду лінкоміцину.

Одним з ранніх класів антибіотиків є аміноглікозиди. Бактерицидний ефект аміноглікозидів пов'язаний з порушенням синтезу білку рибосомами. Аміноглікозиди активні по відношенню до стафілококів, крім резистентних до метициліну (оксациліну) [7]. Результати визначення чутливості до аміноглікозидів: канаміцину, гентаміцину та амікацину – коливались в широких межах, від 0,7% (2/280) до 8,3% (6/72).

Рифампіцин є напівсинтетичним похідним природного рифаміцину. Володіє широким спектром протимікробної активності. Однак швидкий розвиток стійкості обмежує покази для використання препарату. Переважно він використовується при туберкульозі і у рідкісних випадках при важких формах інших інфекцій, за яких лікування іншими антимікробними препаратами є неефективним. Даний препарат володіє бактерицидним ефектом, що проявляється у специфічному інгібіюванні синтезу РНК [7,10]. У нашому дослідженні активність напівсинтетичного антибіотику широкого спектру дії з групи рифаміцину – рифампіцину, в середньому була на рівні 4,2%.

Макроліди представляють собою клас антибіотиків, в основі будови молекули котрих знаходиться макроциклічне лактонне кільце. Основне клінічне значення має активність макролідів по відношенню до грам-позитивних коків. Ці речовини відносяться до числа найменш токсичних антибіотиків. Антимікробний ефект обумовлений порушенням синтезу білку на рибосомах мікробної клітини. Дані препарати чинять бактеріостатичну дію, а у високих концентраціях – бактерицидну. Крім протимікробної дії, макроліди володіють імуномодулюючою та помірною протизапальною активністю [7]. Макроліди активні по відношенню до грам-позитивних коків: *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*.

Левоміцетин є одним з ранніх природних антимікробних препаратів. Він чинить бактеріостатичну дію, що пов'язана з порушенням синтезу білку рибосомами. У високих концентраціях володіє бактерицидним ефектом. Хлорамфенікол володіє широким спектром антимікробної дії, але в процесі багаторічного використання ряд бактерій набув стійкості. Серед грам-позитивних коків найбільш чутливим до препарату є пневмокок, але більшість пеніцилінорезистентних штамів – стійкі [7]. В наших дослідженнях з'ясувалось, що меншу чутливість грам-позитивні мікроорганізми проявили до макроліду еритроміцину та антибіотику широкого спектру дії левоміцетину, в середньому чутливість склала 3,8%.

Першими антимікробними препаратами, що були розроблені на основі продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, були пеніциліни. Вони є представниками класу β-лактамних антибіотиків. Пеніциліни, як і всі β-лактами, проявляють бактерицидний ефект. Вони впливають на пеніцилінозв'язуючі білки бактерій – ферменти заключного етапу синтезу пептидоглікану. Останній є основним компонентом клітинної стінки. Блокування його синтезу призводить до загибелі бактерії [7]. Результати наших досліджень показали досить низьку чутливість штамів грам-позитивних мікроорганізмів до антибіотиків групи пеніцилінів. Їх активність знаходилась на рівні, в середньому, від 1,1% – для амоксициліну і до 4,0% – для пеніциліну. За літературними джерелами, набута резистентність бактерій до природних – пеніцилін та напівсинтетичних антибіотиків амінопеніцилінів – ампіцилін і амоксицилін, пов'язана з продукцією β-лактамаз. Останні гідролізують вищезгадані субстанції [7,18]. На відміну від ампіциліну та амоксициліну, напівсинтетичний ізоксазолілпеніцилін – оксацилін, проявив активність до всіх грам-позитивних бактерій, в середньому на рівні 2,8%, оскільки його принциповою відмінністю від інших пеніцилінів є стійкість до гідролізу багатьма, зокрема стафілококовими, β-лактамазами.

Одним з ранніх класів антимікробних препаратів були тетрацикліни. На сьогоднішній час, у зв'язку з появою численних резистентних до тетрацикліну бактерій та великою кількістю небажаних реакцій, їх застосування є обмеженим [7,10]. Наші дослідження чутливості штамів грам-позитивних бактерій до антибіотиків групи тетрацикліну підтвердили дані літературних джерел. Так, середня активність тетрацикліну та доксицикліну склала лише 0,6% та 0,4% відповідно.

Таблиця 3.

Чутливість грам-негативних мікроорганізмів мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології до хіміотерапевтичних препаратів

Антибіотик	Мікроорганізми		
	K. pneumoniae	*E. coli*	*C. freundii*
Пеніцилін	0	0	1
Ампіцилін	7	7	0
Амоксицилін	1	0	0
Оксацилін	2	0	0
Цефалексин	26	0	2
Цефазолін	25	10	2
Цефуроксим	6	0	0
Цефтриаксон	23	15	7
Цефодокс	17	5	7
Цефоперазон	44	8	11
Цефтазидим	26	7	8
Еритроміцин	11	0	7
Тетрациклін	0	0	0
Доксициклін	0	0	0
Канаміцин	7	11	0
Гентаміцин	22	10	3
Амікацин	41	10	10
Лінкоміцин	8	5	0
Левоміцетин	38	17	9
Ванкоміцин	12	0	0
Ципрофлоксацин	18	10	2
Офлоксацин	21	11	7
Норфлоксацин	42	10	10
Левофлоксацин	20	0	1
Рифампіцин	3	6	0
Загальна кількість штамів	420	142	87

Щодо чутливості окремих грам-позитивних бактерій мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології до хіміотерапевтичних препаратів, було з'ясовано наступну тенденцію. Золотавий стафілокок є найбільш патогенним для людини. Штами *S. aureus* найбільш чутливими виявились до цефоперазону 8,7% (108/1246) і найменш – до доксицикліну 0,2% (2/1246).

Група коменсантних малопатогенних стрептококових бактерій – *S. viridans* при імунодефіцитних станах можуть викликати пневмонію. Найбільшу чутливість дані бактерії проявили до цефоперазону 9,3% (26/280), а найменш чутливими вони були до оксациліну 0,4% (1/280). Абсолютна резистентність даними бактеріями була проявлена до цефуроксиму, тетрацикліну, доксицикліну.

Епідермальний стафілокок зазвичай є слабовірулентним, але при скомпроментованій імунній системі може викликати інфекції. Чутливість на рівні 9,6% (22/229) була показана до цефалоспорину. Свою неефективність проявили амоксицилін 0,4% (1/229), тетрациклін, канаміцин. Завдяки здатності утворювати біоплівку, за рахунок капсули з адгезивним міжклітинним полісахаридом, *S. epidermidis* проявляють свою вірулентність. Супутня мікрофлора може зв'язуватись з утвореною біоплівкою, і, як результат, формується багатошарова біоплівка. Остання зменшує метаболічну активність бактерій всередині неї та робить їх недосяжними для антибіотиків.

Бактерії пневмококу є важливими патогенами людини, що викликають пневмонію. Антибіотик цефоперазон, як і у попередніх випадках, виявився найбільш ефективним по відношенню до *S. pneumoniae* – 11,7% (19/163). Не менш ефективними були цефазолін та цефтазидим, їх протимікробна активність склала відповідно 8,0% (13/163). Найменш чутливими дані бактерії були до тетрацикліну та амікацину – 1,2% (2/163) і абсолютно резистентними до ампіциліну, амоксициліну, цефуроксиму, доксицикліну.

За нашими даними коагулазонегативний гемолітичний стафілокок *S. haemolyticus* найбільш чутливим був до цефоперазону та ванкоміцину, відповідно 8,6% (13/151), цефтриаксону та лінкоміцину, відповідно 7,9% (12/151). Рівень антибактеріальної активності амоксициліну був найменшим – 0,7% (1/151). Такі антибіотики, як ампіцилін, тетрациклін, доксициклін, амікацин, левоміцетин – протимікробну дію по відношенню до *S. haemolyticus* не проявили.

Бактерії виду *S. pyogenes* – одні з найбільш розповсюджених збудників бактеріальних інфекцій людини. Вони викликають такі захворювання як скарлатина, тонзиліт, фарингіт та інші. Найбільшу чутливість дані бактерії виявили до цефоперазону 12,5% (9/72). Цефтриаксон, амікацин та офлоксацин показали свою активність на рівні 8,3% (6/72). Найменшу антибактеріальну дію показали ампіцилін, цефодокс, еритроміцин, тетрациклін, доксициклін та лінкоміцин – 1,4% (1/72). До таких антибіотиків як амоксицилін та цефалексин, бактерії *S. pyogenes* були резистентними.

За отриманими нами даними грам-негативні бактерії, виділені від хворих на ХОЗЛ професійної етіології, проявили чутливість до цефалоспоринів 1,4% (6/420) – 12,6% (11/87), аміноглікозидів 1,7% (7/420) – 11,5% (10/87), хлорамфеніколу 9,0% (38/420) – 12,0% (17/142), хінолонів 1,1% (1/87) – 11,5% (10/87) **(табл. 3).**

Для цефалоспоринів в ряду від I до III поколінь характерна тенденція до розширення спектру дії та підвищення рівня антимікробної активності по відношенню до грам-негативних бактерій. Грам-негативні бактерії мали найбільшу чутливість до цефоперазону, від 5,6% (8/142) до 12,6% (11/87). Також високий рівень чутливості, 5,5% (23/420) – 10,6% (15/142), був характерним по відношенню до цефтриаксону.

Аміноглікозиди II та III покоління проявляють дозозалежну бактерицидну активність по відношен-

ню до грам-негативних мікроорганізмів родини *Enterobacteriacea*, а також неферментуючих грам-негативних паличок. Амікацин та гентаміцин виявили антибактеріальну активність в межах 3,4% (3/87) – 11,5% (10/87) відповідно.

Левоміцетин діє на більшість грам-негативних бактерій. У нашому дослідженні його протимікробна активність склала від 9,0% (38/420) до 12,0% (17/142).

Фторовані хінолони активні по відношенню до більшості штамів грам-негативних бактерій. Зазвичай, фторхінолони активні по відношенню до бактерій, які були стійкими до хінолонів І покоління. У фторхінолонів ІІІ та IV поколінь протимікробна активність зростає. Вони є більш активними ніж препарати ІІ покоління, при цьому не зменшується активність по відношенню до грам-негативних бактерій [7]. Результати наших експериментальних досліджень показали, що фторхінолони ІІ покоління – норфлоксацин та офлоксацин, були найбільш активними: 5,0% (21/420) – 11,5% (10/87), у порівнянні з іншими препаратами цієї групи.

Препарати групи пеніцилінів проявили низьку антимікробну активність, а в деяких випадках вона взагалі була відсутня. Лише для ампіциліну активність коливалась в межах 1,7% (7/420) – 4,9% (7/142).

У препаратів групи тетрациклінів антибактеріальна активність була відсутня.

Окремі види грам-негативних бактерій відреагували на антибактеріальні препарати по-різному. Бактерії виду *K. pneumoniae* є умовно-патогенними мікроорганізмами. Вони відіграють основну роль збудників пневмонії. Штами *K. pneumoniae* найбільш чутливими були до цефоперазону – 10,5% (44/420) та норфлоксацину – 10,0% (42/420), а найменшу чутливість вони проявили до амоксициліну – 0,2% (1/420), оксациліну – 0,5% (2/420) та рифампіцину – 0,7% (3/420). Присутність товстої капсули надає клебсієлам стійкість до багатьох антибіотиків. До пеніциліну, тетрацикліну та доксицикліну даний вид бактерій взагалі не був чутливим.

Представником родини *Enterobacteriaceae* є вид *E. coli* – коменсал шлунково-кишкового тракту. У випадку порушення проникності нормальних анатомічних бар'єрів, вона може розповсюджуватись та вражати прилеглі органи. Кишкова паличка може викликати розвиток пневмонії *de novo*, а також часто виділяється з мокротиння при суперінфекції легеневих уражень. Такі протимікробні препарати, як левоміцетин та цефтриаксон показали свою найвищу активність 12,0% (17/142) і 10,6% (15/142) відповідно, по відношенню до бактерій виду кишкової палички. Протимікробна активність в межах 3,5% (5/142) – 4,9% (7/142) була характерною для цефодоксу, лінкоміцину, рифампіцину, ампіциліну та цефтазидиму. Бактерії виду *E. coli* не були чутливими до пеніциліну, амоксициліну, оксациліну, цефалексину, цефуроксиму, еритроміцину, тетрацикліну, доксицикліну, ванкоміцину, левофлоксацину.

Вид *Citrobacter freundii* являється представником нормальної, умовно-патогенної кишкової мікрофлори людини. Однак, проникаючи крізь системи органів, цитробактер здатен провокувати ураження нижніх відділів дихальної системи – бронхів та легень. Вивчення протимікробної активності по відношенню до *C. freundii* показало, що найбільшу чутливість дані бактерії проявили до цефоперазону 12,6% (11/87), амікацину та норфлоксацину 11,5% (10/87), леіоміцетину 10,3% (9/87) і цефтазидиму 9,2% (8/87). Низькою активністю, в межах 1,1% (1/87) – 3,4% (3/87), відзначились відповідно такі антибіотики, як пеніцилін, левофлоксацин, цефалексин, цефазолін, ципрофлоксацин та гентаміцин. Бактерії виду *C. freundii*, у порівнянні з іншими виділеними представниками мікрофлори дихальних шляхів, виявили резистентність до найбільшого числа антибіотиків із запропонованого спектру, а саме: ампіциліну, амоксициліну, оксациліну, цефуроксиму, тетрацикліну, доксицикліну, канаміцину, лінкоміцину, ванкоміцину та рифампіцину.

Гриби роду *Candida spp.* є найбільш поширеними представниками умовно-патогенної мікрофлори. Вірулентність їх для людини коливається в широких межах. Хвороботворні властивості їх у значній мірі залежать від стану макроорганізму, як середовища їх існування. Протигрибкові препарати є достатньо широким класом хімічних сполук, як природного, так і синтетичного походження. Вони володіють специфічною активністю по відношенню до грибів **(табл. 4).**

Таблиця 4.

Чутливість мікроміцетів мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології до хіміотерапевтичних препаратів

Антимікотик	Мікроорганізм
	C. albicans
Ністатин	71
Омоконазол	55
Клотримазол	94
Флуконазол	56
Загальна кількість штамів	276

Необхідність у використанні антимікотиків, останнім часом, суттєво зросла у зв'язку зі збільшенням розповсюдженості системних мікозів, що обумовлено імуносупресією різного походження.

Азоли – це численна група синтетичних протигрибкових засобів, що представлені препаратами для системного (флуконазол) та місцевого (клотримазол, омоконазол) застосування. Проведені нами дослідження показали, що саме до клотримазолу гриби *Candida albicans* були найбільш чутливими – 34,1% (94/276). Переважно азоли володіють фунгістатичною активністю. Вона пов'язана з інгібіюванням цитохром P450 – залежної 14α-деметилази, що каталізує перетворення ланостеролу в ергостерол. Останній є основним структурним компонентом грибкової мембрани. Місцеві засоби за високих локальних концентрацій можуть діяти фунгіцидно [7]. Протигрибкові препарати омоконазол

та флуконазол проявили свою активність приблизно на одному рівні, в середньому 20,1%.

Антимікотик ністатин відноситься до полієнів. Вони є природніми протигрибковими препаратами, що застосовуються місцево та внутрішньо. За рівнем своєї протигрибкової активності, він знаходиться на другому місці – 25,7% (71/276), після клотримазолу. В залежності від концентрації, полієни можуть чинити як фунгістатичну, так і фунгіцидну дію. Така їх активність обумовлена здатністю препарату зв'язуватись з ергостеролом грибкової мембрани. Це, в свою чергу, веде до порушення цілісності мембрани та втрати цитоплазматичного вмісту і загибелі клітини [7].

Вищенаведені особливості мікрофлори, виявлені у хворих ХОЗЛ професійної етіології, необхідно враховувати при призначенні відповідних антибактеріальних препаратів.

Висновки. Таким чином, на основі проведеного бактеріологічного дослідження показано, що основними інфекційними агентами загострення ХОЗЛ професійної етіології є грам-позитивні і грам-негативні бактерії та дріжджоподібні гриби. Лідируючі позиції у видовому складі мікрофлори дихальних шляхів хворих на ХОЗЛ професійної етіології займають: *S. aureus*, *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. З'ясовано, що найбільш чутливими виділені бактерії були до антибіотиків групи цефалоспоринів. Антимікотик клотримазол проявив найбільшу активність по відношенню до грибів виду *C. albicans*. Отже, на підставі отриманих нами даних про спектр бактеріальних збудників та рівні їх резистентності до антибіотиків, можна рекомендувати призначення даних антимікробних препаратів хворим на ХОЗЛ професійної етіології.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки для певних антибіотиків, зокрема макролідів, притаманна як протимікробна, так і протизапальна та імуномоделююча активності, у подальшому необхідно більш детально дослідити неантибактеріальні ефекти цих препаратів, а саме: вплив на цитокіни, нейтрофіли, інтенсивність оксидативного стресу та еозинофільне запалення. Адже саме поєднання антибактеріальних та неантибактеріальних властивостей досліджуваних антибіотиків, дасть змогу більш раціонально та ефективно підійти до лікування працівників гірничорудної промисловості, хворих на ХОЗЛ професійної етіології.

Література

1. Basanets' A.V. KHOZL profesiynoyi etiolohiyi: suchasni pidkhody do kontrolyu zakhvoryuvannya / A.V. Basanets' // Ukrayins'kyy pul'monolohichnyy zhurnal. – 2016. – № 4. – S. 59-63.
2. Zubkov M.N. Moraxella catarrhalis: rol' v patolohyy cheloveka, ydentyfykatsyya y antybyotykorezystentnost' / M.N. Zubkov // Ynfektsyy y antymykrobnaya khymyoterapyya. – 2001. – № 3. – S. 38-41.
3. Mavrodyy V.M. Antybakteryal'naya terapyya pry obostrenyyakh khronycheskoho obstruktyvnoho zabolevanyya lehkykh / V.M. Mavrodyy // Ukrayins'kyy terapevtychnyy zhurnal. – 2007. – № 1. – S. 64-68.
4. Nakaz MOZ Ukrayiny № 555 vid 27.06.2013 r. «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni lehen'». – Kyyiv, 2013. – 146 s.
5. Prykaz № 535 «Ob unyfykatsyy mykrobyolohycheskykh metodov yssledovanyya, prymenyaemykh v klynyko-dyahnostycheskykh laboratoryyakh lechebno-profylaktycheskykh uchrezhdenyy». – M., 1985. – 126 s.
6. Serheeva E.V. Khronycheskaya obstruktyvnaya bolezn' lehkykh / E.V. Serheeva, N.A. Cherkasova – M.: НЙОТАR-Medya, 2009. – 68 s.
7. Strachunskyy L.S. Praktycheskoe rukovodstvo po antyynfektsyonnoy khymyoterapyy / L.S. Strachunskyy, YU.B. Belousov, S.N. Kozlov. – M.: Borhes, 2007. – 432 s.
8. Chulovs'ka U.B. Pravyl'ni rishennya antybakterial'noyi terapiyi zahostren' khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen' / U.B. Chulovs'ka, O.S. Tolokh // Ukrayins'kyy pul'monolohichnyy zhurnal. – 2011. – № 2. – S. 55-59.
9. Beasley V. Lung microbiology and exacerbations in COPD / V. Beasley // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2012. – Vol. 7. – P. 555.
10. Brill S.E. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial / S.E. Brill // Thorax. – 2015. – Vol. 5. – P. 194-207.
11. Dy R. The lung microbiome and exacerbations of COPD / R. Dy, S. Sethi // Current opinion in pulmonary medicine. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 196-202.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. – 123 p.
13. Marin A. Variability and effects of bronchial colonisation in patients wich moderate COPD / A. Marin // European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 295-302.
14. Miravitlles M. Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? / M. Miravitlles, A. Anzueto // Pulmonary pharmacology and therapeutics. – 2015. – Vol. 32. – P. 119-123.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing – Philadelphia, PA: NCCLS. – 1997. – Vol. 17, № 1. – P. 57-100.
16. Reissig A. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines / A. Reissig // Lung. – 2013. – Vol. 191, № 3. – P. 239-246.
17. Renom F. Prognosis of COPD patients requiring frequent hospitalization: role of airway infection / F. Renom // Respiratory medicine. – 2010. – Vol. 104, № 6. – P. 840-848.
18. Rothberg M.B. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M.B. Rothberg // Jama. – 2010. – Vol. 303, № 20. – P. 2035-2042.

ЧУТЛИВІСТЬ МІКРОБНОЇ ФЛОРИ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Івчук В. В., Ковальчук Т. А., Левіна О. В.

Резюме. Було проведене бактеріологічне дослідження мікрофлори дихальних шляхів працівників гірничодобувної промисловості хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології. З'ясовано, що основними представниками у видовому складі мікрофлори дихальних шляхів були мікроорганізми: *S. aureus*, *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. Результати досліджень показали, що найбільш чутливими виділені бактерії були до антибіотиків групи цефалоспоринів. Антимікотик клотримазол проявив найбільшу активність по відношенню до грибів виду *C. albicans*. Отримані нами дані про спектр бактеріальних збудників та рівні їх резистентності до антибіотиків дають можливість рекомендувати призначення зазначених антимікробних препаратів хворим на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, професійна етіологія, загострення, бактеріальні інфекції, антибіотикорезистентність.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ивчук В. В., Ковальчук Т. А., Левина Е. В.

Резюме. Было проведено бактериологическое исследование микрофлоры дыхательных путей работников горнодобывающей промышленности больных хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии. Установлено, что основными представителями в видовом составе микрофлоры дыхательных путей были микроорганизмы: *S. aureus*, *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. Результаты исследований показали, что наиболее чувствительными выделенные бактерии были к антибиотикам группы цефалоспоринов. Антимикотик клотримазол проявил наибольшую активность по отношению к грибам вида *C. albicans*. Полученные нами данные о спектре бактериальных возбудителей и уровне их резистентности к антибиотикам дают возможность рекомендовать назначение указанных антимикробных препаратов больным хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, профессиональная этиология, обострение, бактериальные инфекции, антибиотикорезистентность.

SENSITIVITY OF MICROBIAL FLORA OF RESPIRATORY TRACT FOR ANTIBACTERIAL PREPARATIONS FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASES OF LUNG PROFESSIONAL ETIOLOGY

Ivchuk V., Kovalchuk T., Levina E.

Abstract. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) refers to the cohort of the most common human diseases. A characteristic feature of the course of COPD is the development of exacerbations. One of the main causes of exacerbation of COPD can be microbial infection. The question of the use of antibacterial drugs in exacerbation of COPD remains relevant today.

Aim of the work was to investigate the antibiotic resistance of strains of microorganisms isolated from sputum in patients with COPD of professional etiology of mining workers.

Object and methods of research. The results of microbiological studies of sputum in 300 patients were analyzed together with the indication of the main clinical symptoms were identified. The material for microbiological study was spontaneously extruded sputum, obtained from patients before treatment.

Research results and their discussion. The results of our bacteriological studies showed that the dominant microorganisms in the sputum patients with exacerbation of COPD of professional etiology were: *S. aureus* (26.7%), *C. albicans* (22.3%), *K. pneumoniae* (10.9%), *E. coli* (9.3%), *S. viridans* (5.7%) and *S. epidermidis* (5.5%).

The highest sensitivity of gram-positive microorganisms culture was to cephalosporin III generation – cefoperazone, from 8.6% (13/151) to 12.5% (9/72).

According to our data, gram-negative bacteria isolated from patients with COPD of professional etiology showed sensitivity to cephalosporins 1.4% (6/420) – 12.6% (11/87), aminoglycosides 1.7% (7/420) – 11.5% (10/87), chloramphenicol 9.0% (38/420) – 12.0% (17/142), quinolones 1.1% (1/87) – 11.5% (10/87). Gram-negative bacteria had the highest sensitivity to cefoperazone, from 5.6% (8/142) to 12.6% (11/87). Also, high sensitivity, 5.5% (23/420) – 10.6% (15/142), was characteristic of ceftriaxone.

Our studies showed that *C. albicans* were the most susceptible to clotrimazole – 34.1% (94/276). In terms of its antifungal activity, nystatin is in the second place – 25.7% (71/276), after clotrimazole.

Conclusions. The leading positions in the species composition of the respiratory microflora of patients with COPD of occupational etiology include: *S. aureus*, *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. The most sensitive isolated bacteria were to the antibiotics of the cephalosporins group. The antimycotic clotrimazole exhibited the highest activity in relation to fungi of *C. albicans* species.

Prospects for further research. In the future, it is necessary to study in more detail non-antibacterial effects of antibiotics, namely: the effect on cytokines, neutrophils, the intensity of oxidative stress and eosinophilia inflammation.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, professional etiology, exacerbation, bacterial infections, antibiotic resistance.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 19.10.2017 року

DOI 10.29254/2077–4214–2017–4–3–141–144-149

УДК 577.122.38:[577.175.82:577,175,5].86,6:618,39-092

Коровай С. В.

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КАТЕХОЛАМІНІВ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Korovai.sergei@gmail.com

Роботу виконано в рамках НДР кафедри акушерства, перинатології і гінекології: «Особливості лікування і профілактики патологічних станів у прегравідарному періоді гестації та шляхи їх корекції» (№ державної реєстрації 0111U003583).

Вступ. Актуальною медико-соціальною та демографічною проблемою на сучасному етапі є передчасні пологи. Частота цієї патології коливається у діапазоні 10-30% при відсутності тенденції до зниження [5,12,13]. Патогенез розвитку передчасного переривання вагітності є досить складним, за сучасними поглядами має мультифакторіальну природу [5], що спонукає фахівців на більш глибоке його вивчення з метою визначення ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів з попередження репродуктивних втрат та віддаленого розвитку акушерських ускладнень.

Важливе місце у процесах компенсаторно-адаптаційного характеру, необхідних для забезпечення нормального перебігу вагітності та підготовки організму жінки до пологів, займають катехоламіни [4,11,12]. Крім того, ці фізіологічно активні речовини беруть участь у забезпеченні організму вагітної жінки енергетичними ресурсами, відповідають за цілий ряд обмінних і гемодинамічних змін, виникаючих під час вагітності [3,13]. Доведений зв'язок активності обміну катехоламінів з розвитком акушерських ускладнень, у тому числі й передчасних пологів [1,2,7,12], але у багатьох випадках дані є поодинокими або суперечливими, що спонукає провести подальше вивчення у цьому напрямку з метою виявлення початкових порушень, розроблення нових заходів щодо їх корекції та профілактики з метою запобігання передчасних пологів у жінок.

Доведено, що рівень дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника діоксифенілаланіну (ДОФА) у добовій сечі є дзеркальним відображенням їх вмісту в крові [6]. Звідси висновок щодо стану обміну катехоламінів за їх екскрецією з сечею вважається достатньо вірогідним.

Мета дослідження – вивчити особливості обміну катехоламінів шляхом визначення рівня їх екскреції з добовою сечею у жінок з різними термінами переривання вагітності.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 227 вагітних жінок, які поступили до Харківського міського перинатального центру, з них 190 мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів у термін гестації 23-36 тижнів. Формування клінічних груп проводилось залежно від терміну вагітності у вигляді передчасних та своєчасних пологів. До I групи залучено 48 жінок з раннім недоношуванням вагітності (середній вік 23,6±5,1 років), що завершилась пологами у термін від 23 до 27 тижнів. Залежно від гестаційного терміну всі вагітні із загрозою недоношування мали наступний розподіл: 23-25 тижнів – 23 вагітних (Іа підгрупа); 26-27 тижнів – 25 вагітних жінок (Іб підгрупа). До II групи залучено 142 жінки (середній вік 24,7±4,2 років) з пізнім терміном недоношування вагітності в термін від 28 до 36 тижнів, яких залежно від терміну пологів розподілили по підгрупах: IIа – 38 осіб, 28-30 тижнів; IIб – 48 осіб, 31-33 тижні; IIв – 56 осіб, 34-36 тижнів. До III (контрольної) групи увійшли 37 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (середній вік 26,1±2,7 років), що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень. Критеріями включення жінок до груп були: молодий репродуктивний вік, одноплідна вагітність, відсутність гестозу, гострих і хронічних гінекологічних та соматичних захворювань. Діагностика передчасних пологів проводилась за наявністю абдомінального больового синдрому та структурних змін шийки матки. Дослідження проводились з дотриманням принципів біоетики.

Визначення рівня добової екскреції ДОФА та його метаболітів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну проводили в два етапи. На першому етапі методом колонкової хроматографії на оксиді алюмінію виконували абсорбування та елюїрування 0,25 н оцтовою кислотою (ДОФА, що залишився на адсорбенті елюїрували 1 н соляною кислотою). На другому етапі ДОФА та його метаболіти піддавали окисленню ферріціанідом калію при різних значеннях pH з наступним вимірюванням їх концентрації флюориме-