

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-19

УДК: 615.28:616.53-002.25-08

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ СХЕМ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ВУГРЕВОЇ ХВОРОБИ

Трет'яков М.С., Сідько І.Ю., Фоміна Н.С., Кордон Ю.В., Колодій С.А.

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

Відповідальний за листування:
e-mail: mst76@ukr.net

Статтю отримано 20 квітня 2018 р.; прийнято до друку 11 травня 2018 р.

Анотація. Вугрова хвороба є найбільш частою причиною звернення пацієнтів до лікарів-дерматологів. Відомо, що у розвитку захворювання, поряд із порушенням функції сальних залоз шкіри, відіграє роль шкірна мікрофлора, а саме стафілококи та пропіонобактерії. У зв'язку з цим в схемах комплексного лікування акне широко використовуються місцеві лікарські форми антибіотиків. Метою роботи було дослідити склад мікрофлори, що знаходиться у вмісті пустул при вугровій хворобі та вивчити її чутливість до антибіотиків з метою оцінки ефективності сучасних методів лікування пацієнтів з вугровою хворобою. Досліджено вміст висипних елементів 55 пацієнтів з вугровою хворобою. Ізольовано та ідентифіковано 49 штамів бактерій. Досліджено їх чутливість до антибіотиків різних хімічних груп диско-дифузійним методом. Рівень чутливості до антибіотика визначали за відсотком чутливих серед виділених штамів. Кількісне визначення чутливості до антибіотиків проводили методом серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі. Не вдалось виділити бактерій з пустульозного вмісту у 18,2% пацієнтів. У 77,2% обстежених виділені мікроорганізми роду *Staphylococcus*. У 28,9% пацієнтів у вмісті висипних елементів у монокультури та у асоціації з стафілококами виділялись пропіонобактерії. Чутливість виділених штамів стафілококів до бета-лактамних антибіотиків коливалась у широкому діапазоні і була низькою до оксациліну (34,3%) і найвищою до цефазоліну (97,1%). Найнижчою виявилась чутливість виділених штамів стафілококів до антибіотиків, що найчастіше використовуються в дерматологічній практиці у комплексних схемах лікування акне, а саме: кліндаміцину - 45,7%, левоміцетину - 34,3%, еритроміцину - 17,1%. Схожі характеристики чутливості до антибіотиків встановлені для виділених штамів пропіонобактерій. Сучасний стан антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що приймають участь у розвитку акне, вимагає корекції схем місцевої антибіотикотерапії цього захворювання. Належні корективи необхідно внести на основі результатів дослідження чутливості виділеної мікрофлори до антисептиків, до яких стійкість у мікроорганізмів формується повільно.

Ключові слова: вугрова хвороба, мікрофлора, чутливість до антибіотиків.

Вступ

Одним з найпоширеніших дерматозів, що істотно погіршує якість життя пацієнтів є вугрова хвороба. Понад 80% людей протягом життя мають прояви цього захворювання, а у 5-15% осіб захворювання має важкі форми, наслідком яких є значні косметичні вади у вигляді гіпо- та гіпертрофічних рубців на відкритих ділянках шкіри. Вплив косметичних вад, що виникли, на соціальні та психологічні аспекти якості життя, особливо у осіб підліткового віку, полягає у перманентній стурбованості, низькій самооцінці, формуванні психоемоційних розладів депресивного характеру аж до суїцидальних намірів [3].

На сьогодні сформовано чіткий погляд на етіопатогенез захворювання, яким обґрунтовані сучасні схеми терапії. Вважають, що пусковим моментом у розвитку хвороби є обумовлене андрогенною стимуляцією збільшення активності сальних залоз та порушення процесів ороговіння фолікулярного епітелію у протоках останніх. Іншим важливим етіологічним чинником є аутохтонна мікрофлора, що вегетує в сальних залах, з переліку якої провідна роль відводиться *Propionibacterium acnes* і епідермальним стафілококам. *P. acnes* будучи мікроаерофільними бактеріями заселяють глибокі відділи фолікулів і закритих камедонів і використовують шкірне сало у якості поживної речови-

ни. Мікробні ліпази розщеплюють тригліцериди шкірного сала з вивільненням жирних кислот. Вільні жирні кислоти чинять прозапальний ефект, здатні чинити руйнівну дію на фолікулярну стінку зсередини, викликаючи розрив базальної мембрани і вихід в дерму вмісту протоків (сала, вільних жирних кислот, компонентів волоса, клітинного детриту і самих мікроорганізмів), що сприяє розвитку запалення по типу реакції на "чужорідне тіло" [1].

Епідермальні стафілококи локалізуються переважно у апікальних ділянках фолікулів і камедонів. Їх життєдіяльність при акне є одним з вагомих чинників трансформації акне легкої та середньої тяжкості у край тяжкої - конглобатну та фульмінантну. Складові клітин стафілококів та продукти життєдіяльності є хемотаксичними чинниками, які проникаючи через стінку фолікула притягують поліморфноядерні лейкоцити, що формують запальний інфільтрат навколо фолікула. Лізосомальні ферменти нейтрофілів обумовлюють деструкцію фолікулярної стінки із зовні.

З урахуванням такого погляду на етіопатогенез захворювання важливою складовою лікування вважається протимікробна терапія: місцева при легких і середніх за важкістю перебігу формах і системна при важких формах. У традиційних схемах лікування найчастіше

використовуються антибіотики макролідного, тетрациклінового та лінкозамідного рядів, антисептик з окислювальним механізмом дії бензоілпероксид. Однак, дані щодо сучасного стану чутливості мікроорганізмів, які приймають участь у розвитку вугрової хвороби, до цих препаратів відсутні.

Мета дослідження - визначення видового складу мікрофлори, що утримується у вмісті висипних елементів вугрової хвороби, вивчення її чутливості до проти-мкробних засобів.

Матеріали та методи

Проведено бактеріологічне дослідження пустульозного вмісту 55 пацієнтів, що звернулись за допомогою з приводу вугрової хвороби в дерматологічну клініку. Відбір матеріалу проводили одноразовим стерильним бактеріологічним аплікатором, який розміщували у транспортне середовище і доставляли в бактеріологічну лабораторію. Висіви виконували на кров'язний м'ясо-пептонний агар (МПА). Для створення анаеробних умов використовували газогенеруючі пакети GasPak EZ.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили з урахуванням морфологічних, тінкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей. Біохімічні властивості виділених штамів стафілококів визначали за допомогою тест-систем СТАФІтест 16.

Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до оксациліну, амоксациліну, амоксациліну/клавуланату, цефазоліну, цефтриаксону, кларитроміцину, лівоміцетину, доксицикліну, ципрофлоксацину, кліндаміцину визначали з використанням стандартного диско-дифузійного методу (ДДМ). Мінімальні бактеріостатичні (МБСК) та бактерицидні (МБЦК) концентрації антибіотиків, що найчастіше використовуються в практиці лікування вугрової хвороби, та окремих антисептиків визначали методом послідовних серійних розведень антибіотиків у рідкому поживному середовищі [2].

Результати. Обговорення

У висівах вмісту пустул 18,2% хворих на вугрову хворобу росту мікроорганізмів не виявлено. З решти висівів виділено 49 штамів бактерій. У 77,8% пацієнтів, у яких у вмісті пустул виявлялись бактерії, виділено мікроорганізми роду *Staphylococcus*. Рівень чутливості виділених штамів стафілококів до антибіотиків ілюструє рисунок 1.

Аналіз даних, зображених на рис.1 свідчить про те, що 65,7% виявились резистентними до оксациліну.

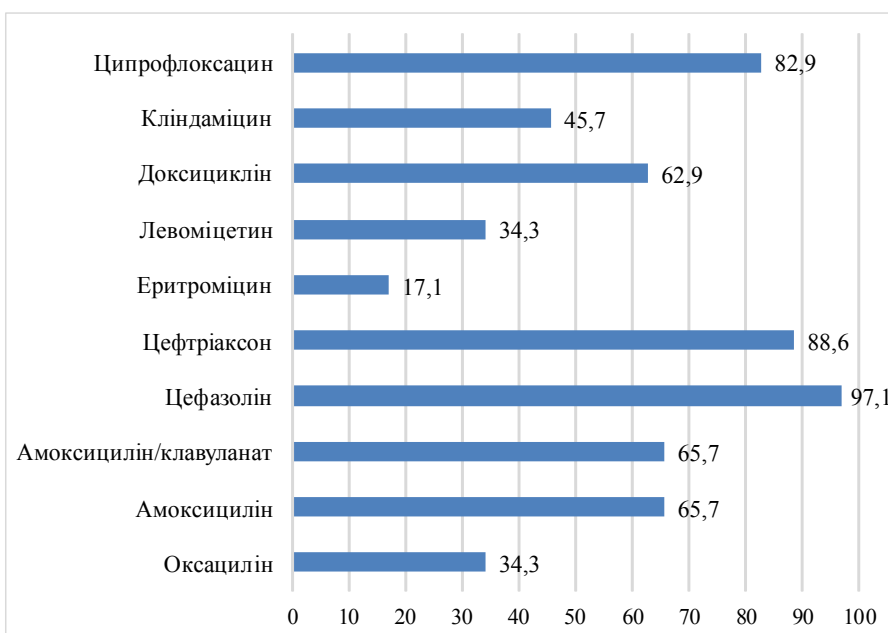


Рис. 1. Характеристика чутливості до антибіотиків виділених штамів стафілококів (% чутливих штамів).

Однак, вони не належали до метицилін-резистентних штамів, оскільки виявляли чутливість до цефокситину. Щодо чутливості до інших бета-лактамних антибіотиків, то вона коливалась у досить широкому діапазоні. Найвищий рівень чутливості виділені штами стафілококів виявляли до цефалоспоринового антибіотика першого покоління цефазоліну (97,1%). Досить високою була чутливість виділених стафілококів до цефтриаксону (88,6%). До незахищеного і захищеного клавулановою кислотою амоксициліну виявляли чутливість 65,7% штамів виділених стафілококів. Як високу можна оцінити чутливість стафілококів до препарату фторхінолонового ряду ципрофлоксацину.

У практиці лікування акне найширше використовуються м'які та рідкі лікарські форми, основними діючими речовинами у яких є еритроміцин, кліндаміцин, лівоміцетин та доксициклін. При важких формах захворювання ці самі антибіотики призначають системно. Однак, саме до них виділені штами стафілококів продемонстрували невисокий рівень чутливості. Так, до кліндаміцину виявляли чутливість менше половини виділених штамів, до лівоміцетину - 34,3%, а до еритроміцину, який є основною діючою речовиною популярного у дерматологів препарату зінеріт, були чутливими лише 17,1% штамів стафілококів. І тільки до антибіотика тетрациклінового ряду доксицикліну виявляли чутливість понад 60% виділених штамів стафілококів.

Кількісна оцінка рівня резистентності стафілококів до антибіотиків показала, що МБЦК кліндаміцину для більшості виділених штамів була в межах 500 мкг/мл, еритроміцину - 4000 мкг/мл. Враховуючи те, що у готових лікарських формах ці препарати містяться у кон-

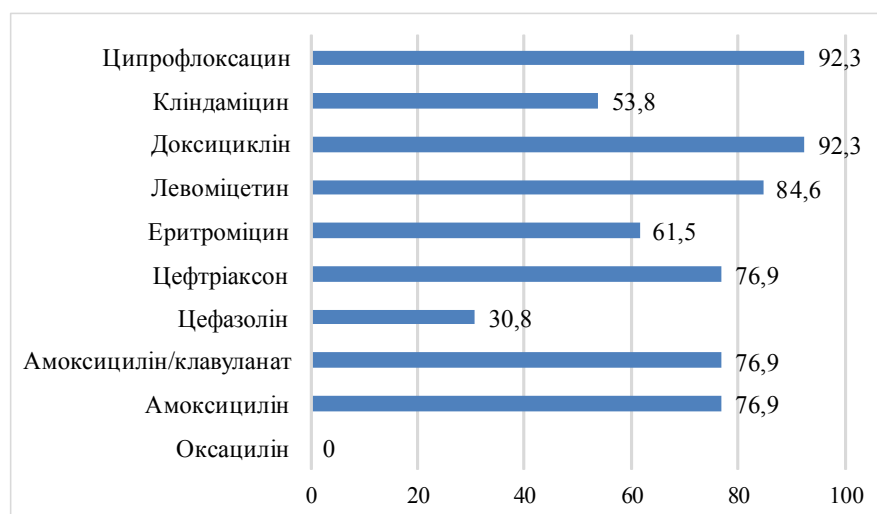


Рис. 2. Характеристика чутливості виділених *Propionibacterium* spp. до антибіотиків (% чутливих штамів).

центраціях 10000 мкг/мл та 40000 мкг/мл відповідно, прогнозувати низьку клінічну ефективність готових лікарських форм було б необачним, тим більше, що ці препарати використовуються найчастіше у вигляді спиртових розчинів. Однак, при такому рівні стійкості мікроорганізмів розраховувати на швидкий сануючий ефект теж не приходиться, оскільки глибина проникнення антибіотиків у протоки шкірних залоз при поверхневій аплікації залишається малодослідженою.

У 28,9% випадків у дослідженому матеріалі виявлено грампозитивних паличок, що за сукупністю визначених ознак можна віднести до роду *Propionibacterium*. Видової ідентифікації виділених штамів ми не проводили. З їх числа у 17,8% випадків пропіонобактерії виділялись у монокультури, а в решті випадків знаходились в асоціації зі стафілококами. В цілому представники цього роду бактерій характеризувались вищим рівнем чутливості до антибіотиків, у порівнянні з стафілококами (рис. 2). При цьому, якщо у стафілококів до

цефазоліну рівень чутливості був найвищим (97,1%), то у пропіонобактерій він виявився найнижчим (30,8%), у порівнянні з усіма взятими у дослідження антибіотиками. До решти бета-лактамних антибіотиків рівень чутливості пропіонобактерій був близьким до такого стафілококів.

Відносно високою, у порівнянні з стафілококами, виявилась чутливість пропіонобактерій до доксицикліну, левоміцетину, еритроміцину та кліндаміцину (92,3%, 84,6%, 61,5% та 53,8% відповідно). Однак, показники ефективності місцевого застосування препаратів на рівні 53-61% випадків навряд чи задовольняють вимоги практикуючих лікарів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Штами стафілококів та пропіонобактерій, що в сучасних умовах приймають участь у розвитку вугрової хвороби, характеризуються високим рівнем стійкості до антибіотиків різних хімічних груп. При цьому найвищий рівень стійкості виявляють до кліндаміцину та еритроміцину, які у складі різних лікарських форм широко використовуються в дерматологічній практиці для лікування акне.

В перспективі необхідно дослідити чутливість виділеної мікрофлори до широкого спектру сучасних антисептиків, до яких, як відомо, резистентність у бактерій формується повільно. Ґрунтуючись на результатах такого пошуку необхідно розробити рецептури препаратів для ефективного місцевого лікування вугрової хвороби.

Список посилань

1. Калюжна, Л. Д. & Петренко, А. В. (2014). Тяжкі форми акне: можливості лікування. *Український медичний часопис*, 6 (104), 1-3.
2. Методичні вказівки. МВ 9.9.5-143-2007. (2007). Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Київ.
3. Проценко, Т. В. (2010). Местная терапия acne vulgaris с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 1 (36), 55-63.

References

1. Kalyuzhna, L. D. & Petrenko, A. V. (2014). Tiazhki formy akne: mozhlyvosti likuvannia. [Heavy forms of acne:

mozlivosti likuvannia]. *Ukrayinskyi medichnyi chasopys - Ukrainian Medical Chasopis*, 6 (104), 1-3.

2. Metodichni vkazivky. MV 9.9.5-143-2007. (2007). Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmv do antybakterialnykh preparativ. [Methodical instructions. MB 9.9.5-143-2007. (2007). Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs]. Kyiv - Kiev.
3. Procenko, T. V. (2010). Mestnaya terapiya acne vulgaris s primeneniem fiksirovannykh kombinacij lekarstvennykh sredstv [Local therapy of acne vulgaris with the use of fixed combinations of drugs]. *Ukrayinskij zhurnal dermatologiyi, venerologiyi, kosmetologiyi - Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*, 1 (36), 55-63.

Третьяков М.С., Сидько И.Ю., Фомина Н.С., Кордон Ю.В., Колодий С.А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Аннотация. Угревая болезнь является наиболее частой причиной обращения пациентов к врачам-дерматологам. Известно, что в развитии заболевания, наряду с нарушением функции сальных желез кожи, играет кожная микрофлора, а

именно стафилококки и пропионобактерии. В связи с этим в схемах комплексного лечения акне широко используются местные лекарственные формы антибиотиков. Целью работы было исследовать состав микрофлоры, содержащейся в содержимом пустул при угревой болезни и изучить ее чувствительность к антибиотикам с целью оценки эффективности современных методов лечения пациентов с угревой болезнью. Исследовано содержимое высыпных элементов 55 пациентов с угревой болезнью. Изолированно и идентифицировано 49 штаммов бактерий. Исследована их чувствительность к антибиотикам различных химических групп диско-диффузионным методом. Уровень чувствительности к антибиотикам определяли по проценту чувствительных среди выделенных штаммов. Количественное определение чувствительности к антибиотикам проводили методом серийных разведений препаратов в жидкой питательной среде. Не удалось выделить бактерий из содержимого пустул у 18,2% пациентов. В 77,2% обследованных выделены микроорганизмы рода *Staphylococcus*. В 28,9% пациентов в содержимом высыпных элементов в монокультуре и в ассоциации со стафилококками выделялись пропионобактерии. Чувствительность выделенных штаммов стафилококков к бета-лактамам антибиотикам колебалась в широком диапазоне и была низкой к оксациллину (34,3%) и высокой к цефазолину (97,1%). Низкой оказалась чувствительность выделенных штаммов стафилококков к антибиотикам, наиболее часто используемых в дерматологической практике в комплексных схемах лечения акне, а именно: клиндамицину - 45,7%, левомицетину - 34,3%, эритромицину - 17,1%. Подобные характеристики чувствительности к антибиотикам установлены для выделенных штаммов пропионобактерий. Современное состояние антибиотикорезистентности микроорганизмов, участвующих в развитии акне, требует коррекции схем местной антибиотикотерапии этого заболевания. Надлежащие коррективы необходимо внести на основе результатов исследования чувствительности выделенной микрофлоры к антисептикам, к которым устойчивость у микроорганизмов формируется медленно.

Ключевые слова: угревая болезнь, микрофлора, чувствительность к антибиотикам.

Tretiakov M.S., Sidko I.Yu., Fomina N.S., Kordon Yu.V., Kolodii S.A.

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF MODERN SCHEMES OF ANTIMICROBIAL THERAPY OF ACNE

Annotation. Acne is the most common cause of patients' treatment of dermatologists. It is known that in the development of the disease, along with the dysfunction of the sebaceous glands of the skin, plays a skin microflora, namely, staphylococci and propionibacteria. In this regard, in the schemes of complex treatment of acne, local medicinal forms of antibiotics are widely used. The aim of the work was to investigate the composition of the microflora contained in the contents of pustules with acne and to study its sensitivity to antibiotics in order to assess the effectiveness of modern methods of treating patients with acne. The contents of the efflorescences of 55 patients with acne have been studied. Isolated and identified 49 strains of bacteria. Their sensitivity to antibiotics of various chemical groups by the disco-diffusion method was investigated. The level of sensitivity to antibiotics was determined by the percentage of sensitive strains among the isolates. Quantitative determination of sensitivity to antibiotics was carried out by serial dilution of preparations in a liquid nutrient medium. It was not possible to isolate bacteria from the contents of pustules in 18.2% of patients. In 77.2% of the examined, microorganisms of the genus *Staphylococcus* were isolated. In 28.9% of the patients, the propionibacterium was excreted in the contents of vesicular elements in monoculture and in association with staphylococci. The sensitivity of the isolates of staphylococci to beta-lactam antibiotics varied over a wide range and oxacillin was low (34.3%) and high to cefazolin (97.1%). Low sensitivity was isolated strains of staphylococci to antibiotics most commonly used in dermatological practice in integrated circuits acne treatment, namely: clindamycin - 45.7%, chloramphenicol - 34.3%, erythromycin - 17.1%. Similar characteristics of sensitivity to antibiotics are established for isolated strains of propionibacteria. The current state of the antibiotic resistance of microorganisms involved in the development of acne requires the correction of local antibiotic regimens for this disease. Appropriate adjustments should be made based on the results of a study of the sensitivity of the isolated microflora to antiseptics, to which resistance in microorganisms is formed slowly.

Keywords: Acne, microflora, sensitivity to antibiotics.