

*Н.М. МОГИЛІВСЬКА**, *В.Г. ВОЙЦЕХОВСЬКИЙ***, *Ю.О. СУШКО**,
*О.М. БОРИСЕНКО**, *І.А. СРЕБНЯК**

АКТИВНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО МІКРООРГАНІЗМІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГНІЙНИХ СЕРЕДНІХ ОТИТАХ В ДИНАМІЦІ РОКІВ

**ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
(дир. – акад. НАМНУ, проф. Д.І. Заболотний); **Нац. мед. ун-т ім. О.О.
Богомольця МОЗ України (ректор – чл.-кор. НАМНУ, проф. В.Ф. Москаленко)*

Моніторинг антибіотикорезистентності умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) передбачає визначення зміни стійкості збудників інфекційних хвороб до антибіотиків, які широко використовуються в медичній практиці, з метою вилучення тих препаратів, які з часом стають неефективними по відношенню до більшості штамів мікроорганізмів, які виділяються у пацієнтів з певною інфекційною патологією [5, 7, 9].

Крім того, хворі з тяжкими формами ХГСО, як правило, проводиться стаціонарне хірургічне втручання у спеціалізованих отоларингологічних відділеннях [2, 3]. Тому в цих медичних закладах створюється загроза формування госпітальних штамів мікроорганізмів і виникнення внутрішньолікарняних інфекцій, що також вказує на необхідність постійного моніторингу за антибіотикорезистентністю збудників ХГСО.

Контроль за рівнями антибіотикорезистентності збудників гнійно-запальних захворювань (ГЗЗ) є необхідним для визначення тактики раціональної антибіотикотерапії, а також для стеження за появою антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів і нових генів резистентності [1, 8].

Метою дослідження було визначення препаратів, які можуть в теперішній час використовуватись для лікування пацієнтів із запальними процесами у середньому вусі.

Матеріали і методи

Матеріалом для дослідження слугували мікроорганізми, виділені з порожнини середнього вуха у 1125 хворого на ХГСО. Ідентифікація бактерій виконувалась за загальноприйнятими методами. Визначення чутливості до антибіотиків проводилось дискодифузійним методом за Бауер-Кірбі з використанням комерційних дисків. В наших дослідах застосовувались антибіотики, що рекомендовані National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA (NCCLS) для визначення чутливості конкретних видів мікроорганізмів, незважаючи на

те, що деякі препарати не використовуються в отоларингологічній практиці. Це було необхідним для складення об'єктивних даних щодо рівнів стійкості збудників ХГСО до антибіотиків, а також розповсюдження генів антибіотикорезистентності серед УПМ, які можуть стати причиною внутрішньолікарняного інфікування госпіталізованих хворих [6].

Результати та їх обговорення

Дослідження чутливості домінуючих груп мікроорганізмів до антибіотиків при ХГСО нами умовно поділено на два періоди. Перший датовано 1996-1999 рр., другий – 2008-2009 рр.

За весь зазначений період при проведенні мікробіологічних досліджень ексудату з порожнини середнього вуха виділено та ідентифіковано 1359 штамів аеробних та анаеробних мікроорганізмів різних таксономічних груп. Враховуючи значну роль стафілококів, ентеробактерій, а також синьогнійної палички в розвитку ХГСО, ми проаналізували антибіотикорезистентність саме цих мікроорганізмів [4].

Проведений нами порівняльний аналіз динаміки зміни чутливості стафілококів різних видів до антибіотиків показав, що показники стійкості коагулазонегативних стафілококів (КНС – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*) достовірно підвищились протягом першого досліджуваного періоду до ампіциліну та ципрофлоксацину. Так, кількість штамів КНС, чутливих до ампіциліну, у I період складала $62,5 \pm 3,8\%$, а у II – $23,2 \pm 5,7\%$; до гентаміцину – $94,1 \pm 1,9\%$ у 1996-1999 рр. і $79,7 \pm 5,5\%$ – у 2008-2009 рр. (табл. 1). Це співпадає з даними інших авторів, які відмічають зростання ролі КНС в розвитку гнійно-запальних захворювань [1].

Щодо *S. aureus*, то лише до гентаміцину показники стійкості цих мікроорганізмів в I періоді, де кількість чутливих до цього антибіотика штамів складала $96,9 \pm 1,6\%$, достовірно перевищували такі у II періоді ($71,9 \pm 7,9\%$ чутливих

Зміна чутливості стафілококів до основних антибіотиків

Антибіотик	Чутливість стафілококів у досліджувані періоди, %			
	1996-1999 рр.		2008-2009 рр.	
	S. aureus	КНС	S. aureus	КНС
Кліндаміцин	100	56,4±3,9	100	54,8±6,8
Оксацилін	97,3±1,5	75,0±3,4	93,1±4,4	72,6±6,1
Гентаміцин	96,9±1,6	85,9±2,8	71,9±7,8	66,8±6,4
Ципрофлоксацин	91,0±2,7	94,1±1,9	87,8±5,7	79,7±5,5
Азитроміцин	89,4±2,9	81,8±3,1	86,4±6,0	78,6±5,6
Цефазолін	82,1±3,6	78,2±3,2	72,7±7,8	74,8±5,9
Доксициклін	64,2±4,5	27,4±3,5	57,0±8,6	22,6±5,7
Хлорамфенікол	64,0±4,5	39,6±3,9	63,6±8,4	43,0±6,7
Ампіцилін	23,5±4,0	62,5±3,8	21,2±7,1	23,2±5,7
Пеніцилін	7,2±2,4	17,9±3,0	6,6±4,3	14,7±4,8

Примітка: КНС – коагулазонегативні стафілококи.

штамів). Слід зазначити, що штами *S. aureus*, на відміну від КНС, стали достовірно стійкішими до оксациліну. До інших антибіотиків рівні стійкості як *S. aureus*, так і КНС також зростали, але достовірної різниці в цих показниках не було ($p > 0,05$). Лише до кліндаміцину 100% штамів *S. aureus* були чутливими протягом всього періоду досліджень.

Таким чином, на сьогоднішній день спостерігається наростання стійкості стафілококів, виділених при ХГСО, до основних протистафілококових антибіотиків, крім кліндаміцину та хлорамфеніколу.

Найбільш суттєво знизилась чутливість стафілококів до гентаміцину, ампіциліну та ципрофлоксацину, що, можливо, пов'язано з широким використанням цих препаратів в медичній практиці, в тому числі для лікування пацієнтів з ГЗЗ стафілококової етіології.

Виходячи з даних аналізу динаміки зміни чутливості різних видів стафілококів до антибіотиків можна зробити висновок про недоцільність емпіричного використання пеніциліну, ампіциліну. З високою обережністю і лише на підставі індивідуальної антибіотикограми штаму можна застосовувати доксициклін і хлорамфенікол, до яких спостерігається менш стрімке, на відміну від інших препаратів, зниження чутливості стафілококів. Поліміксин, до якого стафілококи мають генетично детерміновану стійкість, призначити емпірично для лікування ХГСО недоцільно.

Чутливість *S. aureus* до кліндаміцину, на відміну від КНС, не знижувалась протягом періоду дослідження, і кількість чутливих штамів у I і II періоди складала 100% (табл. 1).

Підвищення стійкості до більшості досліджуваних антибіотиків реєструвалось також у ентеробактерій (*Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*) (табл. 2).

Виявлено, що чутливість до всіх антибіотиків, крім імipенему, знижувалась протягом періоду дослідження. З табл. 2 видно, що наростання стійкості ентеробактерій до антибіотиків відбувалось за рахунок збільшення кількості помірно стійких штамів цих збудників, що свідчить про позитивну динаміку і можливість прогнозованої втрати активності ципрофлоксацину, цефтриаксону, цефазоліну, цефтазидиму, цефотаксиму, нетилміцину.

Найбільш стрімке зниження чутливості ентеробактерій спостерігалось до цефотаксиму. Виділених у хворих на ХГСО штамів цих збудників, чутливих до цефотаксиму, у II періоді зареєстровано майже у 2 рази менше, ніж у I періоді.

Як і у випадку стафілококів, чутливість ентеробактерій не знижувалась тільки до імipенему. Найнижчий ступінь чутливості відмічено до гентаміцину, а найвищий – до цефотаксиму (табл. 2).

Таким чином, серед антибіотиків з найвищою активністю до ентеробактерій, які можуть застосовуватися в клінічній практиці для лікування хворих на ХГСО, викликаний цими мікроорганізмами, можна відмітити ципрофлоксацин, цефтриаксон і цефтибутен, оскільки у II періоді досліджень кількість чутливих до цих препаратів штамів перевищувала 60% (табл. 2). Інші препарати з достатньо високою активністю до ентеробактерій (гентаміцин, нетилміцин, імipенем) мають високу токсичність або проявляють ототоксичний ефект.

Таблиця 2

Зміна чутливості мікроорганізмів родини Enterobacteriaceae до антибіотиків

Антибіотик	Чутливість мікрофлори у досліджувані періоди, %					
	1996-1999 рр.			2008-2009 рр.		
	чутливі	помірно стійкі	стійкі	чутливі	помірно стійкі	стійкі
Імпіпенем	100,0	0	0	100,0	0	0
Цефтриаксон	100,0	0	0	84,1±8,4	15,9±8,4	0
Нетилміцин	100,0	0	0	84,0±8,4	16,0±8,4	0
Цефотаксим	100,0	0	0	54,6±11,4	45,4±11,4	0
Ципрофлоксацин	95,2±2,0	4,8±2,0	0	83,2±8,6	16,8±8,6	0
Цефтибутен	92,9±2,4	0	7,1±2,4	88,9±7,2	0	11,1±7,2
Гентаміцин	77,0±3,9	0	23,0±3,9	76,2±9,8	0	23,8±9,8
Цефтазидим	76,8±3,9	11,1±2,9	12,1±3,0	60,0±11,2	20,0±9,2	20,0±9,2
Поліміксин	23,5±4,0	47,1±4,7	29,4±4,2	16,1±8,4	51,5±11,4	32,4±10,7

Таблиця 3

Кількість помірно стійких до антибіотиків штамів *Pseudomonas aeruginosa*

Антибіотик	Чутливість мікрофлори у досліджувані періоди, %					
	1996-1999 рр.			2008-2009 рр.		
	чутливі	помірно стійкі	стійкі	чутливі	помірно стійкі	стійкі
Імпіпенем	100,0	0	0	89,5±9,2	10,5±9,2	0
Ципрофлоксацин	96,9±1,9	9,1±1,9	0	80,6±11,9	19,4±11,9	0
Нетилміцин	92,3±2,9	7,7±2,9	0	47,4±15,0	52,6±15,0	0
Амікацин	90,9±3,1	9,1±3,1	0	70,0±13,8	30,0±13,8	0
Цефтазидим	85,7±3,8	5,2±2,4	9,1±3,1	82,8±11,4	6,2±7,3	11,0±9,4
Гентаміцин	63,6±5,2	0	36,4±5,2	42,1±14,9	0	57,9±14,9
Поліміксин	54,5±5,4	45,5±5,4	0	45,0±15,0	37,0±14,6	18,0±11,6
Ампіцилін	45,4±5,4	0	54,6±5,4	3,5±5,5	0	96,5±5,5
Цефотаксим	35,3±5,2	24,4±4,7	40,3±5,4	0	33,5±14,2	66,5±14,2
Цефтибутен	29,9±5,0	7,5±2,9	62,6±5,3	24,7±13,0	10,7±9,3	64,6±14,4
Цефтриаксон	16,7±4,1	42,2±5,4	41,1±5,4	14,1±10,5	34,8±14,4	51,1±15,1
Цефазолін	10,4±3,3	11,1±3,4	78,5±4,5	7,8±8,1	7,1±7,7	85,1±10,7
Хлорамфенікол	6,4±2,7	0	93,6±2,7	0	0	100,0

Враховуючи той факт, що у цей час не тільки зростала кількість стійких, але й помірно стійких штамів ентеробактерій, використання вище зазначених препаратів має ґрунтуватися на даних визначення чутливості до них кожного штаму збудника ХГСО.

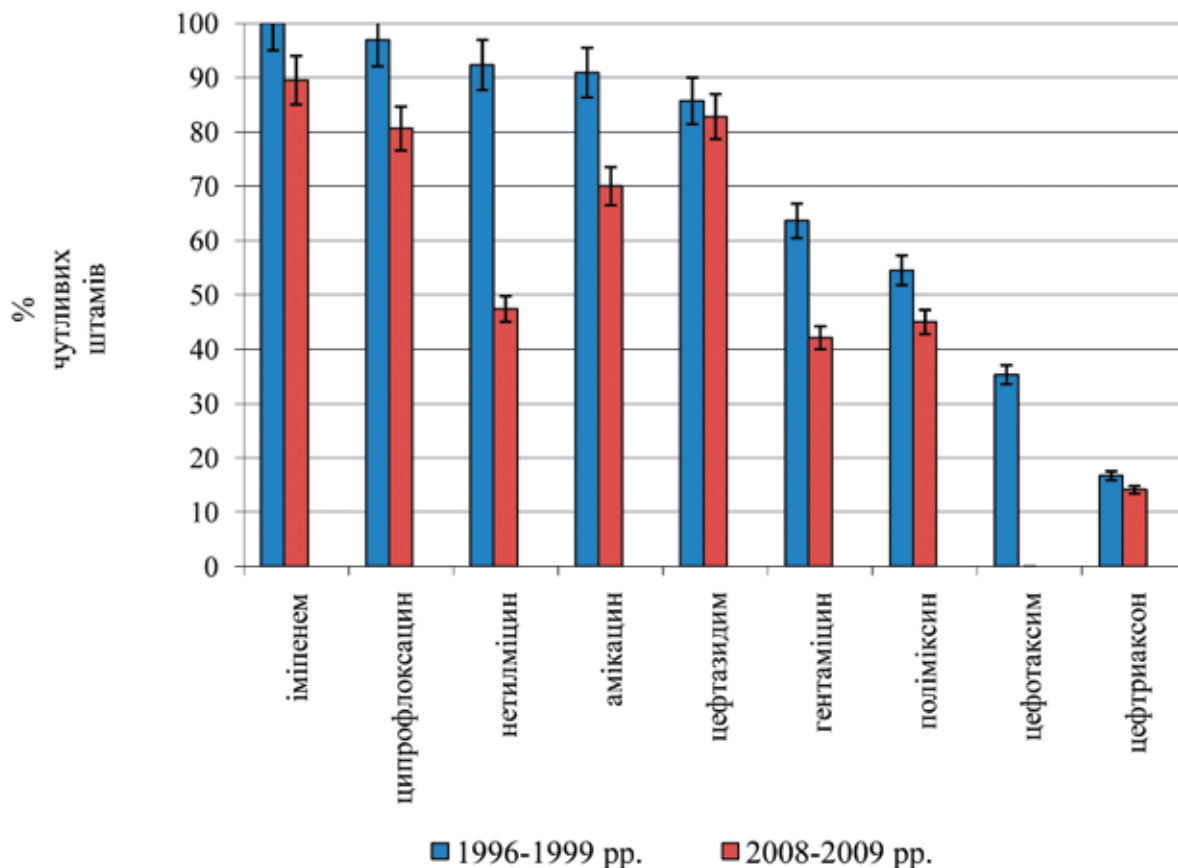
Чутливість *P.aeruginosa* до досліджуваних антибіотиків також знижувалась протягом періоду дослідження. Так, до поліміксину кількість чутливих штамів у I період складала 54,5±5,4, а у II – 45,0±15,0% (рисунок).

До цефотаксиму у II періоді взагалі не було виявлено жодного чутливого штаму. До нетилміцину чутливість *P.aeruginosa* знизилась майже удвічі: з 92,3±2,9 % у I до 47,4±15,0% у II періоді. До гентаміцину, а також амікацину – одного з основних антибіотиків,

який застосовується для лікування пацієнтів з інфекціями, чинником яких є *P.aeruginosa*, чутливість у II періоді знизилася у 1,5 і 1,3 рази, відповідно.

Найменше зниження чутливості *P.aeruginosa* за період 1996 – 2009 рр. зареєстровано до цефтазидиму, імпіпенему і ципрофлоксацину (табл. 3).

Однак, незважаючи на відсутність стійких до ципрофлоксацину штамів *P.aeruginosa*, кількість помірно стійких штамів зросла у II періоді більше, ніж у 2 рази, що вказує на виражену тенденцію збільшення стійкості цього збудника до ципрофлоксацину. Така ж тенденція розподілу штамів *P.aeruginosa* в бік зростання кількості помірно стійких штамів спостерігалась до імпіпенему.



Зміна чутливості *P. aeruginosa* до антибіотиків

Тенденцію до наростання стійкості як грамполозитивних, так і грамнегативних досліджуваних штамів до ципрофлоксацину можна пояснити широким використанням цього препарату при позаликарняних інфекціях в цілому.

Заключення

Таким чином, наведені дані показують зниження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, які широко застосовуються при лікуванні хворих на ХГСО (цефотаксим, цефазолін, цефтриаксон, ципрофлоксацин), і збереження високої чутливості до антибіотиків, які не

використовуються при цій патології (іміпенем, нетилміцин, кліндаміцин, азитроміцин). Для емпіричної антибіотикотерапії при ХГСО при першому звертанні до лікаря можна призначати ципрофлоксацин, який має високу активність до провідних мікроорганізмів, виділених при цьому захворюванні. Вибір антибіотика для етіотропного лікування при ХГСО має базуватися на даних визначення чутливості до АМП мікроорганізмів, виділених в кожному конкретному випадку, з метою підвищення ефективності терапії та щоб запобігти швидкому формуванню стійких до них штамів мікроорганізмів.

1. Авдєєва Л.В. Антибіотико-резистентність проблемних видів мікроорганізмів / Л.В. Авдєєва, В.Г. Войцеховський, О.В. Приходько // Актуальные проблемы медицины и биологии. – Киев, 2007. – №2. – С.48-68.
2. Лайко А.А. Хронічний середній отит / Лайко А.А., Мостова Т.С., Літвіненко Л.І. – К. : Логос, 2003. – 237 с.
3. Мітін Ю. В. Отоларингологія / [Мітін Ю.В., Чорний В.С., Васильєв В.М., Гомза Я.Ю.]. – К. : ТОВ «Видавничий Дім «Фармацевт Практик», 2008. – 288 с.
4. Могилівська Н.М. Особливості мікрофлори у хворих на хронічний гнійний середній отит / Н.М. Могилівська, І.А. Сребняк, В.Г. Войцеховський // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2006. – №6. – С.40-48.
5. Сергійчук М.Г. Мікробіологія: Підручник/[Сергійчук М.Г., Позур В.К., Вінніков А.І. та ін.]. –

- К.: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2005. – 375 с.
6. Тимчик О.В. Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених від хворих на опортуністичні інфекції / О.В. Тимчик, А.В. Шапіро, О.Г. Василенко // Мікробіологічний журн. – 2005. – №5. – С. 64-68.
 7. Bhattacharyya N. Contemporary trends in microbiology and antibiotic resistance in otolaryngology / Bhattacharyya N., Shapiro J. // *Auris Nasus Larynx*. – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 59-63.
 8. Gül H.C. Microorganisms isolated from middle ear cultures and their antibacterial susceptibility in patients with chronic suppurative otitis media / Gül H. C., Karnaz A., Turhan V. Et al. // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* – 2006. – Vol. 16, №4. – P. 164-168.
 9. Yeo S.G. Bacteriology of chronic suppurative otitis media – a multicenter study / Yeo S. G., Park D.C., Hong S. M. et al. // *Acta Otolaryngol.* – 2007. – Vol. 127, № 10. – P. 1062-1067.

Надійшла до редакції 14.04.11.

© Н.М. Могилівська, В.Г. Войцеховський, Ю.О. Сушко, О.М. Борисенко, І.А. Сребняк, 2011

**АКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПО ОТНОШЕНИЮ
К МИКРООРГАНИЗМАМ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
ГНОЙНЫХ СРЕДНИХ ОТИТАХ В ДИНАМИКЕ ЛЕТ**

*Могилевская Н.Н., Войцеховский В.Г., Сушко Ю.А.,
Борисенко О.Н., Сребняк И.А. (Киев)*

Р е з ю м е

Представлены результаты определения активности антибиотиков по отношению к микроорганизмам, выделенным из полости среднего уха при хронических гнойных средних отитах (ХГСО) за периоды с 1996 по 1999 и с 2008 по 2009 годы. Показано, что к антибиотикам, которые широко используются для лечения больных ХГСО (цефотаксим, цефазолин, цефтриаксон, ципрофлоксацин), чувствительность микроорганизмов снизилась. В то же время к антибиотикам, которые не применяются при этой патологии (имипенем, нетилмицин, клиндамицин, азитромицин), чувствительность осталась на высоком уровне.

**ACTIVITY OF ANTIBACTERIAL PREPARATIONS
ON ATTITUDE TO WARD MICROORGANISMS
AT CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA IN
DYNAMICS OF YEARS**

*Mogylivska N.M., Voytsehovskiy V.G., Soushko Y.A.,
Borysenko O.N., Srebnayak I.A., (Kyiev)*

S u m m a r y

The results of determination of levels of activity of antibiotics in relation to microorganisms isolated from the cavity of middle ear at chronic suppurative otitis media (CSOM) for periods from 1996-1999 and 2008-2009 years are presented at this work. It is shown that to the antibiotics which are widely used for treatment of CSOM (cephotaxim, cefazolin, ceftriaxon, ciprofloxacin), the sensitiveness of microorganisms went down. In also time, to the antibiotics which are not used at this pathology (imipenem, netilmicin, clindamycin, azithromycin), sensitiveness remained at high level.