

І.Ю. Кучма

ПРОФІЛАКТИЧНА ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБІОТИКІВ ТА АНТИСЕПТИКІВ ГРУПИ ЧЕТВЕРТИННОГО АМОНІУ НА МОДЕЛЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України

На моделях генералізованої стафілококової та синьогнійної інфекції визначено профілактику і лікувальну ефективність антибіотиків, використаних у суббактеріостатичній концентрації разом з антисептиками групи четвертинного амонію. Це дозволяє суттєво знизити дозу антибіотика при збереженні його ефективності. Комплексне застосування антибіотиків і четвертинних амонієвих сполук, які володіють різноспрямованими механізмами протимікробної дії, вельми перспективне для медичної практики, сприяє успішній протидії формуванню антибіотикорезистентності патогенів і значною мірою запобігатиме негативному впливу хіміотерапевтичних засобів на організм людини.

Незважаючи на появу в останні роки антибіотиків нових поколінь з вираженою протимікробною активністю та широким спектром дії, оптимізація хіміотерапії для клініциста залишається невирішеною проблемою [1, 2]. Про це свідчить неукліне поширення гнійно-запальних захворювань мікробного генезу, часта хронізація патологічних процесів, суттєве зниження ефективності лікарських засобів при інтенсивному формуванні антибіотикорезистентності. Виходячи з позиції, що ліквідація інфекційного запалення припускає взаємодію патогену, хіміотерапевтичного засобу і санаційних можливостей організму людини як багатофакторного процесу, різноспрямованість векторів кожної складової бажано об'єднати і спрямувати в єдине русло, зближуючи точки зіткнення місцевих і загальних компонент саногенезу з перепонами процесам адгезії, колонізації та подальшого розповсюдження патогену (або його токсичних субстанцій) за межі зони первинного інфікування.

Широке застосування антибіотиків для лікування гнійно-запальних захворювань мікробного генезу сприяло значному зниженню тривалості пе-

ребування хворих в стаціонарах, смертності їх та інвалідизації [3, 4]. Проте в останні роки спостерігається поступове пониження ефективності антибактерійної терапії [5]. Одним з шляхів подолання цього негативного феномена є динамічне вивчення чутливості патогенів до антибіотиків, по можливості раціональне їх використання, поєднане застосування з протимікробними препаратами інших груп (сульфаміди, антисептики тощо). Немотивоване використання антибіотиків призводить як до зміни клінічного перебігу гнійно-запальних захворювань (частіше в бік потягання) і зміни клінічної картини, так і інтенсифікації формування та поширення стійких варіантів збудників, які вже набули поліантибіотикорезистентності [6-8].

Наведені в попередніх публікаціях [9, 10] результати власних досліджень щодо наявності *in vitro* синергійної протимікробної дії антибіотиків у поєднанні з антисептиками групи четвертинного амонію, а також ряду позитивних інших властивостей останніх (пригнічення антиімуноглобулінової, протилізоцимної і фібринолітичної дії клінічно значущих збудників гнійно-запальних захворювань, гальмування процесу елімінації плазмід тощо) спонукали до визначення параметрів їх фармакологічної сумісності на експериментальних моделях. При плануванні експериментів на тваринах вважали за доцільне застосовувати антибіотики в якості основного хіміотерапевтичного засобу, а антисептики – потенціюючого. З масиву антибіотиків, які сьогодні використовуються в широкій клінічній практиці, відібрано перш за все ті, які з різних причин поступово втрачають свою ефективність (наявність полірезистентних варіантів патогенів, перехресна стійкість, токсичність тощо).

Вважаємо за доцільне навести коротку характеристику антибіотиків, які найчастіше використовуються клініцистами при лікуванні захворювань

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

бактерійного походження, та обумовити дані за включення окремих з них до експериментів на тваринах.

Антибіотики групи пеніциліну протягом більш як півсторіччя широко застосовуються в медичній практиці для лікування інфекційних і гнійно-запальних хвороб. Порівняно з іншими групами антибіотиків пеніциліни менш токсичні, володіють широким спектром активності щодо грамположитивних і грамнегативних збудників, достатньо висока реакційна здатність пеніцилінового ядра – 6-амінопеніциланової кислоти – завдяки наявності тіазолідинового та β -лактамного кілець дозволяє модифікувати молекули антибіотика і одержувати все нові й нові похідні цієї кислоти. Таким чином, при зниженій клінічній ефективності попередніх пеніцилінів для медичної практики мікробіологічним і синтетичним шляхами розроблялись пеніциліни наступних поколінь з новими позитивними властивостями. Так, на зміну натрієвим і калієвим солям бензилпеніциліну прийшли напівсинтетичні пеніциліни – оксацилін, омніцилін, карбеніцилін, карфецилін, азлоцилін, амоксицилін, піперацилін і багато інших. Після виявлення основної причини зниження клінічної ефективності пеніцилінів (продукція мікробами специфічного ферменту пеніцилінази) хімічним шляхом модифіковано нові препарати, в молекулу яких введено інгібітори β -лактамаз – сульбактам, клавуланову кислоту, та зобактан. Синтезовано уназин, що є комбінованим антибіотиком у складі ампіциліну-натрію та натрієвої солі сульфаксипеніцилату (сульбактам-натрій), який здатний діяти бактерицидно відносно широкого кола грамположитивних і грамнегативних аеробів та анаеробів. Серед так званих захищених пеніцилінів (що включають інгібітори β -лактамаз) в медичній практиці широкого використання набули амоксиклав та аугментин, біодоступність яких досягає 93-95 %, до яких чутливі плазмідні лактамази стафілококів, плазмідні та хромосомні лактамази (класу А) багатьох грамнегативних патогенів, у тому числі анаеробів. В найближчому майбутньому, навіть з появою великого арсеналу антибіотиків інших груп, клінічна значущість пеніцилінів не буде обвальюно знижуватись. Вказівки на можливість алергічних реакцій на введення антибіотиків групи пеніциліну та нейротоксичність не зіставні з широтою їх використання в медичній практиці і, на наш погляд, дещо перебільшені. Тому вважаємо за доцільне не вишукувати позиції за різке скорочення застосування антибіотиків групи пеніциліну в медичній практиці

[11, 12] або навіть за категоричне виключення їх з арсеналу хіміотерапевтичних засобів [13], а визначити шляхи підвищення ефективності пеніцилінів і підходи щодо їх раціонального використання. Вказане стосується також антибіотиків групи тетрацикліну та аміноглікозидів, передусім гентаміцину, мова про яких піде далі.

Антибіотики групи тетрацикліну та їх напівсинтетичні похідні (тетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін та ін.) у базовій структурі включають конденсовану чотирициклічну систему. Тетрацикліни мають широкий спектр протимікробної дії, активні відносно грамположитивних і грамнегативних мікроорганізмів, спірохет, рикетсій, збудників трахоми й орнітозу, неактивні до протеїв, сибногнійної палички, грибів і дрібних вірусів (грипу, кору, поліомієліту тощо). Тетрацикліни є специфічними інгібіторами синтезу білка бактеріями на рівні рибосом. Висока біодоступність тетрациклінів (у доксицикліну вище 95 %), бактериостатична дія практично щодо всіх збудників гнійно-запальних захворювань (за винятком протеїв і псевдомонад) та порівняно низька токсичність зумовлюють широке застосування їх при гнійно-запальних захворюваннях, передусім органів дихання.

Характерною хімічною особливістю антибіотиків групи аміноглікозидів (стрептоміцин, мономіцин, неоміцин, сизоміцин, канаміцин, гентаміцин, тобраміцин та ін.) є наявність в молекулі аміноцукрів, сполучених глікозидним зв'язком з агліконовим фрагментом, та 2-дезоксид-Д-стрептоліну. Аміноглікозиди володіють широким спектром протимікробної дії, активні щодо аеробних грамнегативних і грамположитивних патогенів, малоактивні відносно анаеробів. Бактерицидна дія аміноглікозидів обумовлена зв'язуванням специфічних рецепторів бактерійних рибосом, порушенням синтезу компонентів цитоплазматичних мембран. Цим значною мірою обумовлена й висока токсичність антибіотиків цієї групи. Прояви кохлеарної та вестибулярної токсичності, блок нервово-м'язової провідності, підсилення токсичної дії препаратів платини, петлевих діуретиків, курареподібних речовин, анестетиків, ефіру тощо, значною мірою є перепоною для їх широкого використання в медичній практиці. І все ж при цілому ряді інфекційних і гнійно-запальних захворювань (сепсис, перитоніт, пневмонії, емпієма, плеврит, абсцеси легень) аміноглікозиди завдяки корисним фармакокінетичним і фармакодинамічним ефектам (швидке всмоктування, подовженість бактерицидної дії в крові

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

до 12 год, елімінація нирками в незмінному вигляді та ін.) досить ефективно використовуються клініцистами й сьогодні. Формування резистентності у бактерій до аміноглікозидів (за винятком стрептоміцину) відбувається значно повільніше, ніж до антибіотиків інших груп.

Велика група цефалоспоринових, які в складі базової хімічної структури – 7-аміноцефалоспоринової кислоти – також мають лактамне кільце, на раховує вже декілька поколінь і з кожним наступним з них розширюється спектр протимікробної дії та підвищується активність відносно грамнегативних мікроорганізмів. Так, цефалоспоринові першого покоління (цефалоридин, цефалотин, цефепірин, цефрадин, цефазолін, цефалексин, цефадроксил та ін.) проявляли свою дію в основному щодо грампозитивних коків, були неактивні відносно патогенів, що продукували пеніциліназу, очевидних переваг перед пеніцилінами при лікуванні гнійно-запальних процесів вони не мали. Та вже починаючи з другого покоління (цефторуксин, цефатіам, цесулодит, цефетамет, цефаклор та ін.), суттєво розширено спектр їх дії. Вони високоактивні відносно полірезистентних штамів *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. Цефалоспоринові третього покоління (цефотаксим, цефтазидин, цефтриаксон, цефепіразин, цефадизим та ін.) ще активніші до ешерихій, клебсієл, протеїв, гемофілів, лістерій, у тому числі й до антибіотикорезистентних патогенів зі зниженою чутливістю незалежно від типу продукованої лактамази. Цефалоспоринові четвертого покоління (цефпіром, цефінім) мають деякі особливі властивості. Подібно до цефалоспоринових попередніх поколінь, вони стійкі до плазмідних β -лактамаз грамнегативних бактерій, при цьому стійкі до дії хромосомних β -лактамаз і, на відміну від своїх попередників, високоактивні відносно анаеробів, передусім неспорових і бактероїдів.

Матеріали і методи

Проведений аналітичний екскурс дозволив означити певні підходи до вибору антибіотиків для дослідження ефективності їх сумісної дії з антисептиками в досліді *in vivo*. Так, при стафілококовій генералізованій інфекції білих мишей вирішено використати бензилпеніциліну натрієву сіль, сульбактамний антибіотик уназин і тетрациклін, при синьогнійній септицемії – гентаміцин і цефазолін.

Бензилпеніцилін, уназин і тетрациклін застосовували в загальноприйнятій для септичного стану добовій дозі 500 мг/кг і нижче (250 і 125 мг/кг), гентаміцин – 10 мг/кг і нижче (5,

2,5 мг/кг), цефазолін – 100 мг/кг і нижче (50, 25 мг/кг). Антисептики групи четвертинного амонію в суббактеріостатичній концентрації (для стафілококів 0,5 мг/мл, для псевдомонад – 5 мг/мл) при перерахуванні на масу тварин вводили одночасно з антибіотиками, в одному й тому ж розчині, оскільки відсутність їх взаємної нейтралізації при прямому контакті доведено в попередніх дослідіах.

Дослідження проведено на моделях генералізованої стафілококової та синьогнійної інфекції згідно з рекомендаціями Г.Н. Першина [14]. Генералізована стафілококова інфекція змодельована з використанням клінічного штаму *S. aureus* № 134, виділеного від хворого на ХОЗЛ. Цей штам має гемолітичну та лецитиназну активність, продукує плазмокоагулазу, фібринолізин, гіалуронідазу і ДНК-азу, є полірезистентним до антибіотиків. Бензилпеніцилін пригнічував ріст тест-культури стафілококу в концентрації 125 мг/мл, уназин – 62,54 мг/мл, тетрациклін – 125 мг/мл, хлоргексидин, фогуцид, тіоній і мірамістин – 7,8 мг/мл, декаметоксин і етоній – 1,65 мг/мл. Білим мишам масою 18-20 г внутрішньочеревно вводили інфікувальну дозу стафілококів (4×10^6 КУО) у вигляді зависі в ізотонічному розчині кухонної солі з додаванням 0,4 % агару. Антибіотики з антисептиками вводили внутрішньом'язово чотири рази на добу.

Модель синьогнійної септицемії у білих мишей створювали шляхом внутрішньочеревного введення 2 LD_{100} *P. aeruginosa*, штам № 38, виділеного від хворого на ХОЗЛ. Цей штам характеризувався гемолітичною і фібринолітичною активністю, продукував плазмокоагулазу, уреазу і нуклеази, утворював екзотоксин типу А, був полірезистентний до антибіотиків. Гентаміцин пригнічував розмноження тест-мікроба в концентрації 7,8 мг/мл, цефазолін – 15,6 мг/мл, хлоргексидин, фогуцид і тіоній – 31,2 мг/мл, етоній і мірамістин – 15,6 мг/мл, декаметоксин – 7,8 мг/мл.

Результати досліджень та їх обговорення

Профілактичний і лікувальний ефект досліджуваних антибіотиків у поєднанні з антисептиками враховували за показниками виживання тварин у групі, сумарної тривалості їх життя та частоти виділення тест-мікробів з крові та внутрішніх органів експериментальних тварин у динаміці експерименту. За тваринами спостерігали протягом 10 днів (для зручності підрахунку максимуму тривалості життя тварин).

При експериментальній генералізованій стафілококовій інфекції білих мишей встановлено профілактичну та лікувальну ефективність бензилпеніциліну з антисептиками групи четвертинного амонію. Всі досліджувані антисептики достовірно підвищували виживання тварин порівняно з контролем при використанні бензилпеніциліну в по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ловинній терапевтичній дозі як з профілактичною, так і з лікувальною метою.

Ефективність уназину і тетрацикліну в аналогічних умовах досліді при стафілококовій інфекції суттєво не відрізняються між собою та порівняно з ефективністю бензилпеніциліну. Не відзначено суттєвої переваги в ефективності при стафілококовій септицемії уназину (препарату з вираженою проти- β -лактамною дією) перед бензилпеніциліном і тетрацикліном. В цілому слід відзначити наявність синергідного ефекту використаних антибіотиків з похідними четвертинного амонію, серед останніх більш ефективними в усіх дослідіх показали себе декаметоксин, етоній і тіоній.

Загибель тварин при стафілококовій інфекції в контрольних групах (де використовувався лише антибіотик) майже завжди наставала в першу добу від моменту інфікування, в дослідіх – протягом 1-3 діб. Показник тривалості життя тварин у групах, за результатами наших дослідів, не виявився дуже інформативним, та все ж у ряді випадків при однаковій кількості загиблих тварин у групі відмічено достовірну ($P < 0,05$) різницю в подовженості життя хворих тварин, що опосередковано свідчить за деяку перевагу ефективності одного препарату перед іншим.

Інтенсивність контамінації стафілококами крові та внутрішніх органів вважаємо за доцільне подати в узагальненому варіанті. У загиблих тварин в усіх групах вона виявилася масивною (10^5 - 10^9 КУО/мл або г), у тварин, що вижили, в динаміці досліді обсіменіння мікробами крові та внутрішніх органів знижувалось різко в перші 2-3 доби, надалі (до 5-ї доби) кількість мікроорганізмів зменшувалась поступово, а після 5 діб від моменту інфікування у тварин, що вижили, стафілококи виділяли лише в поодиноких випадках.

При синьогнійній септицемії також відмічено чітку синергідну дію антибіотиків з антисептиками групи четвертинного амонію. Більш ефективним у подібних умовах дослідів виявився цефазолін, та все ж і гентаміцин володів досить високою профілактичною і лікувальною дією. Поєднання гентаміцину з антисептиками, перш за все з декаметоксином і фогуцидом, дозволяє більш як утричі зменшити загибель тварин при різних схемах використання. Поєднання цефазоліну з усіма взятими в досліді похідними четвертинного амонію достовірно ($P < 0,05$) знижує загибель тварин при генералізованій синьогнійній інфекції (порівняно з групами контролю).

Загибель тварин при синьогнійній інфекції в контрольних групах наставала в перші доби від моменту інфікування, в дослідіх – протягом 1-5 діб. Показник тривалості життя опосередковано свідчить за дещо вищу профілактичну та лікувальну ефективність декаметоксину, етонію і тіонію в поєднанні з антибіотиками при генералізованій синьогнійній інфекції білих мишей.

Контамінація псевдомонадами крові та внутрішніх органів загиблих тварин була масивною (10^6 - 10^9 КУО/мл або г), у тварин, що вижили, елімінація збудника проходила поступово, протягом майже 2 тиж.

Висновок

У дослідіх *in vivo* підтверджено потенціювання протимікробної активності антибіотиків та антисептиків при генералізованій стафілококовій і синьогнійній інфекції білих мишей. Досягнуто досить вираженого профілактичного і терапевтичного ефекту при використанні антибіотиків як базових хіміотерапевтичних засобів у поєднанні з похідними четвертинного амонію. Це вказує на доцільність подальших дослідіжень з метою визначення раціональних схем і методик поєданого використання антибіотиків і антисептиків при гнійно-запальних захворюваннях.

Література

1. Бережнов С.П., Мухарська Л.М., Падченко А.Г., Ємець М.А. Питання епідеміології та профілактики інфекційних хвороб // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 80-84.
2. Гречко В.А. Антибіотикочутливість штамів збудників, вилучених від хворих гнійно-запальними процесами // Провізор. – 1999. – № 1. – С. 52-59.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с.
4. Дідик В.С. Біологічні властивості та чутливість до протимікробних препаратів збудників гнійно-септичних інфекційних захворювань // Вісник Сумського державного університету. – 2001. – № 11. – С. 185-188.
5. Крестецька С.Л. Антифагова активність похідних акридину та фенантридину // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 183-185.
6. Ковальчук В.П. Протимікробна активність і лікувально-профілактична дія антисептичних засобів та антимікробних матеріалів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Харків, 1999. – 32 с.
7. Павлова Н.В. Експериментальне обґрунтування сумісного використання мірамістину і антибіотиків для лікуван-

ня гнійних ран // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичної охорони здоров'я. – Сімферополь, 1997. – Т. 133. – С. 78-83.

8. Палій І.Г. Сучасні аспекти профілактичної і терапевтичної антисептики та хіміотерапії // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 1. – С. 36-38.

9. Кучма І.Ю. Эффективность декамтоксина в профилактике и лечении гнойно-воспалительных заболеваний // Микробиология, иммунология, биотехнология – практика здравоохранения. – Харьков, 1997. – С. 28-33.

10. Москаленко В.Ф., Васильев М.В., Кучма І.Ю. та ін. Екологічні аспекти медичної мікробіології та перспективи боротьби з інфекційними захворюваннями // Проблеми медичної науки і освіти. – 1999. – № 1. – С. 79-83.

11. Enantrides C.T., Sykes A.N. A revaluation of antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy // J. Laparoendosc. surg. – 1994. – V. 4, N 6. – P. 375-378.

12. Hahn F.E. New derivatives of chloramphenicol active against resistant bacteria // Nat. Sench. – 1996. – P. 67-89.

13. Rotter F.E. Chirurgische Handdesinfektion // Klinische Antiseptic. – Berlin, 1998. – 282 S.

14. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. – М.: Медицина, 1971. – 539 с.

PREVENTIVE AND THERAPEUTIC EFFICACY OF ANTIBIOTICS AND ANTISEPTICS OF QUATERNARY AMMONIUM GROUP ON THE MODELS OF EXPERIMENTAL GENERALIZED INFECTIONS

I.Yu. Kuchma

SUMMARY. It was determined the prophylaxis and therapeutic efficacy of antibiotics to be used in subbacteriostatic concentration together with antiseptics of quaternary ammonium group on the models of generalized staphylococcal and blue-purulent infection. It allows to decrease significantly the dose of antibiotic with its efficacy saving. The complex application of antibiotics and quaternary ammonium compounds with various mechanisms of antimicrobial action is very perspective for medical practice. It promotes the successful anti-action to the formation of antibiotic resistance of pathogens and it will considerably prevent the negative effect of chemiotherapeutic remedies on the human organism.

© Зінчук О.М., 2004
УДК 616.995.42-07

О.М. Зінчук

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕЙРОБОРЕЛІОЗУ

Національний медичний університет, м. Львів

Для перебігу й наслідків Лайм-бореліозу (ЛБ) особливе значення має ураження нервової системи. Нейробореліоз (НБ) – найчастіший прояв підгострої і хронічної фази ЛБ і, за сучасними науковими даними, є найрозповсюдженішою трансмісивною нейроінфекцією в Європі і США [1]. Так, у Бельгії та Італії до половини випадків ЛБ перебігає з неврологічними проявами [2]. За умов півдня Швеції, де захворюваність на ЛБ сягає до 70 випадків на 100 тис. населення, НБ виявлено у 16 % хворих [3]. Частота уражень нервової системи при ЛБ у Кемеровській і Ленінградській областях (Росія), які є високоендемичними, становить відповідно 41,2 і 36 % [4, 5]. Серед хворих неврологічних стаціонарів м. Єкатеринбурга антитіла до

B. burgdorferi в титрі 1:80 виявлено у 10,4 % пацієнтів з різними нозологіями, в той час як серед донорів цей відсоток склав лише 1,9 % ($P < 0,05$) [6]. Очевидно, етіопатогенетична роль недиагностованих безеритемних форм ЛБ у виникненні та формуванні цілого ряду неврологічних синдромів потребує подальшого дослідження.

Відзначено широку варіабельність клінічного перебігу ЛБ в США та Європі. Ураження нервової системи частіше спостерігається в Європі і у більшості випадків спричиняється генотипом *B. garinii*. Виявлено, що 4-му серотипу цього генотипу (за поверхневим білком *OspA*) притаманний виражений нейротропізм і саме він найчастіше спричиняє НБ [7, 8].