

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Этиологическая структура внутрибольничных гнойно-септических инфекций и принципы их бактериологической диагностики / А.А. Адарченко, Е.И. Гудкова, И.Н. Слабко и соавт // Здравоохранение. – Минск, 2003. – №10. – С. 39-41.

9. Определитель бактерий Берджи. Т.2. / Под ред. Дж.Холта, Н. Крига, П. Снита и др. – М.: Мир, 1997. – 368 с.

### ANALYSIS OF ETHIOLOGICAL STRUCTURE OF NOSOCOMIAL INFECTIONS PATHOGENS IN SURGICAL DEPARTMENTS OF UKRAINE

A.H. Salmanov, V.F. Mariyevsky, S.I. Doan

*SUMMARY. The investigation of structure of agents of purulent inflammatory infections in the*

*departments of surgical profile of different regions of Ukraine was done. 130821 isolates were detected. It was shown, that prominent agents are Gram-positive microorganisms, e.g. S.aureus and S.epidermidis, Streptococcus spp., E. faecalis and also E. coli, Enterobacter spp., P.aeruginosa and Klebsiella spp. In different regions of Ukraine there are some specific characteristics of structure of agents of nosocomial infections, but general trend in its structure is typical.*  
**Key words:** nosocomial infections, microorganisms, surgical department, microbiological monitoring.

Отримано 15.09.10 р.

© Малий В.П., Палій Г.К., Палій Д.В., Волянський А.Ю., 2010  
УДК 616-071.001.5: 616.981.49: 616.9

**В.П. Малий, Г.К. Палій, Д.В. Палій, А.Ю. Волянський**

## ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕКАСАНУ® ПРИ САЛЬМОНЕЛЬОЗНІЙ ІНФЕКЦІЇ

Харківський національний медичний університет, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»

*Вперше в Україні розроблено та проведено широкомасштабні доклінічні дослідження антимікробного лікарського препарату декасану® (ДС) та антибіотиків на сальмонелах – збудниках харчових токсикоінфекцій. Промислове виробництво декасану проводить фармацевтичне підприємство Юрія-фарм. Встановлено, що резистентність сальмонел до ДС формується повільно і не досягає високого рівня. Резистентні до антибіотиків штами сальмонел зберігають високу чутливість до ДС®. Встановлено, що ДС проявляє високу протимікробну дію на збудників сальмонельозів.*

**Ключові слова:** декаметоксин, декасан, антибіотики, сальмонели, чутливість, резистентність.

Сальмонельоз набув значного поширення в багатьох розвинених країнах та не має помітної тенденції до його зниження [1-3]. Актуальність проблеми обумовлена тим, що суттєво змінились біологічні властивості збудників цього захворю-

вання, сформувалась резистентність у сальмонел до антимікробних лікарських препаратів [4-6].

Недостатня ефективність існуючих етіотропних антибактерійних лікарських препаратів при сальмонельозі диктує потребу пошуку нових антибіотиків, антисептиків, до яких проявляють високу чутливість сальмонели.

Метою роботи було експериментальне обґрунтування протимікробних властивостей антисептичного лікарського засобу декасану® на збудниках харчових токсикоінфекцій.

### Матеріали і методи

ДС® містить 0,2 г декаметоксину (ДКМ) та 9,0 г натрію хлориду в 1 л розчину. Форма випуску: 0,02 % розчин ДКМ на 0,9 % розчині натрію хлориду в флаконах по 100; 200 і 400 мл.

ДКМ синтезовано доктором фармацевтичних наук А.І. Лопушанським і кандидатом хімічних наук В.В. Удовичкою. Препарат ДКМ – білий аморфний порошок з

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ледве вловимим специфічним запахом; добре розчиняється у воді, етанолі, не розчиняється в ефірі, бензолі, ацетоні, хлороформі та інших органічних розчинниках. Молекулярна маса 693,92. ДКМ гіркий на смак. Препарат ДКМ входить до складу декасану®, який широко застосовують у медичній практиці в якості лікарського протимікробного засобу.

ДС згубно діє на бактерії, віруси, гриби та найпростіші, проявляючи політропну протимікробну дію. Препарат концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини, з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембрани, підвищуючи проникливість ЦПМ мікроорганізмів. ДКМ проявляє бактерицидну, вірусцидну та мінімальну пригнічуючу дію на грампозитивні, грамнегативні та анаеробні мікроорганізми: стафілокок, стрептокок, дифтерійну, кишкову, синьогнійну паличку, протей, клебсієлу, шигели, інші ентеробактерії, морганелу, уреоплазму, трепонему, кластридії, фузобактерії, віруси грипу, герпесу та ін. Найбільш поширеною лікарською формою ДКМ є 0,02 % розчин препарату, який під торговою назвою ДЕКАСАН промислово випускає фірма «Юрія-Фарм» (Україна).

ДС діє вірусцидно, фунгіцидно, протистозидно на віруси грипу, герпесу, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, збудників дерматомікозів, еритразми, аспергили, пеніцили, трихомонади, лямблії.

ДС має високу детоксикуючу дію на екзотоксини стафілокока, стрептокока, палички дифтерії. Препарат інактивує токсичну дію ендотоксинів бактерій, у тому числі сальмонел. ДС проявляє високу активність щодо бактерій, які мають резистентність до пеніциліну, левоміцетину, тетрациклінів, стрептоміцину, гентаміцину, неоміцину, новобіоцину, еритроміцину, олеандомицину, цефалоспоринів, фторхінолонів та ін. До ДС повільно формуються резистентні варіанти мікроорганізмів в процесі тривалого застосування препарату.

Дослідження протимікробної активності декасану, левоміцетину, гентаміцину проводили тричі за допомогою методу дворазових серійних розведень відповідно до «Методичних вказівок МВ 9.9.5-143-2007 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Диско-дифузійний метод (ДДМ) застосовували для визначення чутливості мікроорганізмів до 18 антимікробних засобів. ДДМ оснований на здатності антимікробних препаратів дифундувати з просочених ними стандартизованих паперових дисків у поживне середовище і пригнічувати ріст бактерій, посіяних на поверхні твердого поживного середовища [7, 8]. На підставі визначення граничних значень діаметрів зон пригнічення росту (мм) мікроорганізми поділяли на резистентні, помірночутливі, чутливі.

Роботу виконано на 145 музейних та свіжовиділених штамів сальмонел, які характеризували типові морфологічні, культуральні, біохімічні, серологічні властивості.

Вплив антибіотиків, декасану на біологічні властивості бактерій визначали в досліді по пасуванню сальмонел на рідких та твердих поживних середовищах з різними концентраціями антибіотиків, декасану. Через кожних п'ять пасажів визначали морфологічні, культуральні, біохімічні ознаки збудників і чутливість мутантів до протимікробних препаратів. Результати досліджень обробляли методами варіаційної статистики.

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати вивчення чутливості клінічних та музейних штамів сальмонел до антимікробних препаратів наведено в таблиці 1.

Культури сальмонел проявляли різну чутливість до антибактерійних препаратів. Так, більшість штамів сальмонел (92,4-100 %) виявились стійкими до лінкоміцину, метициліну, пеніциліну, еритроміцину, оксациліну, рифампіцину, олеандомицину, цефалексину, ампіциліну, поліміксину, канаміцину. Одночасно із загальною кількістю вивчених штамів сальмонел тільки 50,4 % зберігали чутливість до левоміцетину, гентаміцину, 51,1 % – до амікацину.

Аналіз множинної лікарської резистентності штамів сальмонел до 10 антибактерійних препаратів наведено в таблиці 2.

Результати досліджень показали, що 141 (97,3 %) штам сальмонел виявився стійким до 5 і більше антибіотиків, 13 (8,9 %) з них були резистентними до всіх досліджуваних препаратів. В сероварному аспекті полірезистентними до 6-10 антибіотиків виявилось 84,1 % культур *S. enteritidis*, 88,1 % культур *S. typhimurium* і 100 % *S. haifa*. Отже, штам *S. haifa* мали вищу резистентність порівняно з штамми *S. enteritidis*, *S. typhimurium*. Одержані результати виявились статистично вірогідними.

Одночасно виявили у сальмонел високу чутливість до ДС. Всі досліджені 145 штамів були чутливі до декасану. Необхідно відзначити, що чутливі і резистентні до антибіотиків культури сальмонел проявляли однакову чутливість до декасану. Так, бактерицидну активність виявлено до ДС у 45,5 % штамів у дозі 62,5 мкг/мл, для 39,3 % культур сальмонел – у концентрації 31,2 мкг/мл, для 15,2 % штамів – у дозі 15,6 мкг/мл. Мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) ДС щодо сальмонел складала  $40,9 \pm 4,0$  мкг/мл; відповідно мінімальна пригнічуюча концентрація (МІК) –

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(17,3±1,6) мкг/мл. Чутливість сальмонел до гентаміцину була наступною: МБцК дорівнювала (2,8±0,6) мкг/мл; МІК – (1,4±0,5) мкг/мл відповідно.

Важливим питанням залишалась швидкість формування резистентних варіантів сальмонел до антибактерійних препаратів, тому проведено порівняльне вивчення виникнення резистентності до антибіотиків (левоміцетин, гентаміцин, стреп-

томіцин) і до ДС. Доведено, що стійкість сальмонел до ДС формувалась повільно. Так, після 20 пасажів на оптимальних середовищах чутливість штамів сальмонел виросла до ДС у 2 рази. Встановлено, що в аналогічних умовах досліду після 10 пасажів стійкість у *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. haifa* до левоміцетину, гентаміцину, стрептоміцину зросла у 8 разів.

Таблиця 1

Чутливість штамів сальмонел до антибактерійних препаратів

Антибіотик	Ступінь чутливості штамів					
	Чутливі		Помірно чутливі		Резистентні	
	абс. число	%, M±m	абс. число	%, M±m	абс. число	%, M±m
Амікацин	74	51,1±2	-	-	71	48,9±4,2
Левоміцетин	73	50,4±2	8	5,5±1,9	64	44,1±4,1
Гентаміцин	73	50,4±2	19	13±2,8	53	36,6±4,0
Карбеніцилін	23	15,9±3	10	6,9±2,1	112	77,2±3,5
Стрептоміцин	22	15,2±2,9	14	9,6±2,5	109	75,2±3,6
Бісептол	22	15,2±2,9	24	16,6±3,1	99	68,2±2,0
Тетрациклін	15	10,3±2,5	6	4,1±1,7	124	85,6±2,9
Канаміцин	11	7,6±2,2	11	7,6±2,2	123	84,8±3,0
Поліміксин	4	2,8±1,4	4	2,8±1,4	137	94,4±1,9
Ампіцилін	4	2,8±1,4	6	4,1±1,7	135	93,1±2,1
Цефалексін	1	0,7±0,6	-	-	144	99,3±0,7
Олеандоміцин	1	0,7±0,6	-	-	144	99,3±0,7
Рифампіцин	-	-	-	-	145	100,0
Оксацилін	-	-	-	-	145	100,0
Лінкоміцин	-	-	-	-	145	100,0
Метицилін	-	-	-	-	145	100,0
Еритроміцин	-	-	-	-	145	100,0
Пеніцилін	-	-	-	-	145	100,0

Таблиця 2

Характеристика множинної лікарської стійкості штамів сальмонел до антибактерійних препаратів (n, M±m)

Серовари	Число штамів	Число штамів, стійких одночасно до антибіотиків																	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>S. enteritidis</i>	63	2	3,2±2,2	2	3,2±2,2	-	-	6	9,5±3,7	6	9,5±3,7	15	23,8±5,4	15	23,8±5,4	14	22,8±5,2	3	4,7±1,8
<i>S. typhimurium</i>	42	-	-	-	-	1	2,4±2,4	4	9,5±4,5	5	11,9±5,0	9	21,4±6,3	14	33,3±7,8	7	16,7±5,8	2	4,8±1,4
<i>S. haifa</i>	40	-	-	-	-	-	-	-	-	5	12,5±5,2	4	10,0±4,7	11	27,5±7,1	12	30,0±7,3	8	20,0±6,3
Разом	145	2	1,3±0,9	2	1,3±0,9	1	0,7±0,7	10	6,9±2,1	16	11,0±2,6	28	19,3±3,3	40	27,6±3,7	33	22,8±3,5	13	8,9±2,5

На живильному середовищі з ДС (4 мкг/мл) встановлено уповільнення формування у сальмонел резистентності до гентаміцину, стрептоміцину. Очевидно, уповільнення формування стійкості

до антибіотиків обумовлено специфічним впливом ДКМ на клітинну стінку сальмонел і зв'язані з нею ферменти.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження морфологічних, культуральних, біохімічних, серологічних властивостей виділених штамів сальмонел показали наступне. Морфологічно всі штами сальмонел мали форму паличок, які за Грамом забарвлювались грамнегативно. Сальмонели добре росли на м'ясо-пептонному агарі. З них 129 штамів (89,0 %) належали до першого біохімічного варіанту – гідролізували ксилозу та дульцит. Незначна кількість виділених культур (11) сальмонел належали до другого (7,6 %), третього (3,4 %) біологічного варіантів.

Підсумовуючи результати вивчення біологічних властивостей сальмонел, необхідно відзначити, що в 97,2-100 % випадків штами сальмонел характеризувались лікарською стійкістю до антимікробних препаратів. Штами *S. haifa* виявилися найбільш резистентними порівняно з іншими серологічними варіантами. Необхідно підкреслити, що захворювання, які викликає *S. haifa*, нерідко зустрічаються в інфекційній клініці. Встановлено, що всі вивчені штами сальмонел виявились чутливими до ДС в концентрації 31,25-62,5 мкг/мл, тому в подальшому доцільно вивчити на моделі сальмонельозної інфекції лікувальну ефективність ДС.

Таким чином, результати проведених досліджень відкривають можливість для подальшого вивчення ефективності ДС при харчових отруєннях, викликаних сальмонелами.

### Висновки

1. ДС володіє високою протимікробною дією на сальмонели – збудники харчових токсикоінфекцій. Резистентність до ДС *in vitro* у сальмонел формується повільно і не досягає високого рівня.
2. Клінічні штами сальмонел у 97,2-100 % випадків мають резистентність до переважної більшості антибіотиків, що необхідно враховувати в процесі лікування пацієнтів з цією патологією.
3. У подальшому доцільно дослідити ефективність ДС при сальмонельозній токсикоінфекції, під час доклінічного та клінічного застосування цього лікарського протимікробного препарату.

### Література

1. Акимкин В.Г. Нозокомиальный сальмонеллез как самостоятельная нозологическая инфекционная патология человека // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1998. – № 4. – С. 106-110.

2. Незгода І.І. Сучасні аспекти лікування сальмонельозної інфекції у дітей // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 4. – С. 45-47.

3. Незгода І.І. Мікробіологія генералізованої сальмонельозної інфекції в експерименті // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1998. – № 1-2. – С. 184-185.

4. Незгода І.І., Біктиміров В.В., Кириленко В.А. Хімотерапевтична ефективність ципробаю при експериментальному сальмонельозі // Там само – 1997. – № 1-2. – С. 14-15.

5. Милютин Л.Н., Рошнова С.Ш., Цешковский И.С. Клинические аспекты лекарственной резистентности сальмонелл // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 1. – С. 33-37.

6. Мирисмаилов М.М., Рашидова Р.А., Валиев А.Г. Клиническое течение и способы лечения сальмонеллезной инфекции у детей // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2002. – № 6. – С. 69-71.

7. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації / Волянський Ю.Л., Ширококов В.П., Бірюкова С.В та ін. – Київ, 2004. – 38 с.

8. Визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів: Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007 / Некрасова Л.С., Свита В.М., Глушкевич Т.Г. та ін. – Видання офіційне. – Київ, 2007. – 73 с.

### SUBSTANTIATION OF DECASAN® ADMINISTRATION IN CASE OF SALMONELLA INFECTION

V.P. Maly, H.K. Paliy, D.V. Paliy, A.Yu. Volyansky

**SUMMARY.** For the first time in Ukraine the broad scale preclinical investigations of antimicrobial medicine decasan® were elaborated and conducted. Pharmaceutical enterprise Yuria-pharm makes industrial manufacture of decasan. It was discovered that salmonella resistance to decasan forms very slowly and doesn't reach the high level. Salmonella strains, resistant to antibiotics keep high sensitivity to decasan®. It was also fixed that decasan slows high antimicrobial activity to Salmonella – causative agents of food toxoinfections.

**Key words:** decamethoxine, decasan, antibiotics, Salmonella, sensitivity, resistance.

Отримано 8.02.10 р.