

УДК: 615.281:616.98

КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АМІНОГЛІКОЗИДІВ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ

Дмитрієв Д.В.^{1,3,А,В,Ф}, Назарчук О. А.^{1,2,А,С,Е},
Бабіна Ю.М.^{1,В,Д}, Майструк С.Б.^{3,В}

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

Кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та
медицини невідкладних станів¹

Кафедра мікробіології²,

Вінницький обласний клінічний
високоспеціалізований ендокринологічний центр³

Вступ. Проблема лікування гнійно-септичних ускладнень залишається актуальною у світі [1]. Інфекційні ускладнення, пов'язані з наданням медичної допомоги, є однією із причин низької ефективності лікування пацієнтів у відділеннях хірургії, реанімації та інтенсивної терапії. За даною науковою літературою, в наш час грамнегативні мікроорганізми набули клінічної значущості в етіології інфекційних ускладнень у хворих з хірургічною патологією. Зросла роль мікробних асоціацій грампозитивної та грамнегативної умовно-патогенної мікробіоти ранових поверхонь. Мікробіологічне дослідження при інфекційно-запальних процесах має важливе значення для встановлення точного діагнозу захворювання та для епідеміологічного анамнезу, особливо при рановій інфекції, яка є основною формою внутрішньолікарняної інфекції [2]. Мікробіологічне вивчення стану чутливості умовнопатогенних збудників госпітальної інфекції до антибіотиків є важливою підставою для вибору раціональної антибактеріальної терапії, як провідного принципу ефективної етіотропної терапії хворих з гнійно-запальними захворюваннями [18].

Безконтрольне використання антибіотиків впродовж кількох десятиріч призвело до бактеріальних мутацій та формування стійкості до існуючих засобів та методів лікування. Як наслідок, більшість антибіотиків втрачають ефективність, що обумовлює нагальну необхідність вивчення нових класів антибіотиків для боротьби з мультирезистентними мікроорганізмами [3]. Аміноглікозиди належать до ранніх класів антибіотиків, які були вперше використані як антибактеріальні препарати у 40-х роках, та засвідчили високу ефективність щодо грамнегативних та грампозитивних бактерій. Найбільше клінічне значення в лікуванні інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги відводять препаратам другого та третього покоління даної фармакологічної групи [3, 4].

З появою настільки ж ефективних, але менш токсичних антимікробних препаратів, використання аміноглікозидів дещо обмежили, їх віднесли до препаратів резерву. Проте, враховуючи зростання

загрози мультирезистентності бактерій в поєднанні зі зниженням продукції нових фармацевтичних препаратів для боротьби з цією глобальною проблемою, використання аміноглікозидів наразі переглядається [2–6]. Аміноглікозиди – це добре вивчений, високоєфективний клас природних антибіотиків, що має здатність до модифікації та може слугувати відправною точкою у створенні нового покоління напівсинтетичних антибіотиків [7]. Враховуючи, що препарати з класу аміноглікозидів мало використовувалися в клінічній практиці протягом останнього десятиліття, це дозволило значною мірою уникнути високої стійкості до бактерій та засвідчило можливість їх безпечного призначення в якості препаратів вибору [8]. Підходи, відповідно до яких аміноглікозиди застосовують в комбінованій терапії з іншими антибіотиками – це виражена стратегія раціонального попередження розвитку мікробної стійкості [9].

Мета. Провести порівняльне мікробіологічне дослідження протимікробної ефективності аміноглікозидів щодо збудників ранових гнійно-запальних процесів та визначити клінічну ефективність даних засобів.

Матеріали і методи

У роботі наведені результати клінічного та мікробіологічного дослідження 45 хворих з гнійно-запальними процесами ран, які перебували на лікуванні у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної клінічної ендокринологічної диспансеру. Серед пацієнтів досліджуваної групи були пацієнти з синдромом діабетичної стопи (СДС), середній вік яких становив $62,35 \pm 12,2$ рр.. У 96,5% спостережень діагностований цукровий діабет 2 типу. Переважали пацієнти з нейропатичною інфікованою формою – 34 пацієнти (75,5%), рідше з нейроішемічною – 6 (13,3 %) та ішемічною формами – 5 (11,1 %) випадків. Всім пацієнтам, які брали участь в дослідженні було показано хірургічне втручання з приводу синдрому діабетичної стопи, ускладненої гнійно-запальними процесами. Визначальним у виборі методу хірургічного втручання були клінічна форма СДС, ступінь ураження судинного русла і поширеність гнійно-некротичних і деструктивних процесів на нижній кінцівці, а також тяжкість загального стану пацієнта. При ішемічній формі визначальною ознакою у виборі рівня втручання служила ступінь змін в судинному руслі. Висока ампутація була показана у випадках оклюзії стегнової або підколінної артерії при відсутності показів або можливості проведення реконструктивних хірургічних втручань на судинах. При збереженні магістрального кровотоку проводили органозберігаючі операції в обсязі некректомії, ампутації пальців або резекції стопи. Після хірургічних втручань на стопі, які полягали в розкритті гнійного вогнища і некректомії, ведення рани було відкритим. Пацієнти рандомно були поділені на три групи за призначенням антибіотикотерапії після хірургічного втручання.

Від хворих проводили забір біологічного матеріалу (гній, ексудат, рановий вміст) з ранових

поверхонь до призначення антибіотикотерапії та на 5-7 день лікування. З огляду на те, що гнійно-некротичні процеси у хворих на цукровий діабет (ЦД) сприяють погіршенню перебігу ЦД і його декомпенсації, в обов'язковому порядку проводили корекцію рівня цукру в крові з індивідуальним підбором доз простого інсуліну і його дробовим введенням.

Всі пацієнти отримували в якості антибіотикотерапії препарати з групи аміноглікозидів та рандомно були поділені на три групи. 1 групі пацієнтів (n=15) в якості антибіотикотерапії було призначено тобраміцин (Браксон). До 2 групи увійшло 15 хворих, препаратом антибіотикотерапії яких був амікацин та у 3 групі пацієнти (n=15) отримували гентаміцин у стандартному дозуванні. У 2% від загальної кількості пацієнтів за клінічними та лабораторними показниками до групи аміноглікозидів було додано антибіотик широкого спектру дії, в залежності від чутливості до виділеного збудника. Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою клінічних симптомів: температура тіла, швидкості очищення і загоєння ран (при гнійних інфекціях м'яких тканин). Аналізували лабораторні показники (дані клінічних аналізів крові і сечі, С-реактивного білка та прокальцитоніну).

Мікробіологічне дослідження проводили в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. Н. І. Пирогова. З клінічного біоматеріалу хворих за шість місяців спостереження (2019 - 2020 рр.) було виділено та ідентифіковано 74 клінічних штами умовно-патогенних мікроорганізмів. Мікробіологічну ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили класичним методом за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями. Біохімічне типування виділених ізолятів мікроорганізмів проводили за допомогою діагностичних тест-систем СТАФІТЕСТ-16, ЕНТЕРОТЕСТ 24, НЕФЕРМтест 24 (Pliva-Lachema, Чеська республіка). Проводили подвійний контроль заключної ідентифікації кожного досліджуваного

клінічного штаму мікроорганізму за допомогою автоматизованого бактеріологічного аналізатора *Vitec – 2compact bioMérieux* (Франція).

Порівняльне дослідження протимікробної ефективності аміноглікозидів (гентаміцин, тобраміцин, амікацин) проводили на основі вивчення до цих засобів чутливості, виділених від пацієнтів штамів мікроорганізмів. Антибіотикочутливість ізолятів бактерій визначали якісним диско-дифузійним методом, з використанням стандартних дисків з гентаміцином, тобраміцином, амікацином. Кількісний аналіз антимікробної активності аміноглікозидів щодо виділених штамів збудників виконували методом серійних послідовних двократних розведень у рідкому поживному середовищі, визначаючи мінімальні концентрації антимікробних засобів відповідно до наказу МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» та загальноприйнятих рекомендацій Європейського комітету з вивчення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST Expert rules) [10,11]. Антимікробну активність оцінювали за мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК), а бактерицидну дію – за мінімальною бактерицидною концентрацією (МБЦ), вираженими в мкг/мл. Антибіотики гентаміцин, тобраміцин, амікацин для дослідження – закуповували в аптеках. Досліджувана вибірка сукупність штамів була репрезентативною, оскільки представляла картину антибіотикочутливості збудників, які колонізували рани хворих з СДС, які знаходились в клініці на стаціонарному лікуванні.

Результати

В результаті проведеного аналізу показників мікробіологічного дослідження було встановлено різноманіття мікробіоти ранового вмісту в пацієнтів з СДС. Ідентифікували грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми (рис. 1).

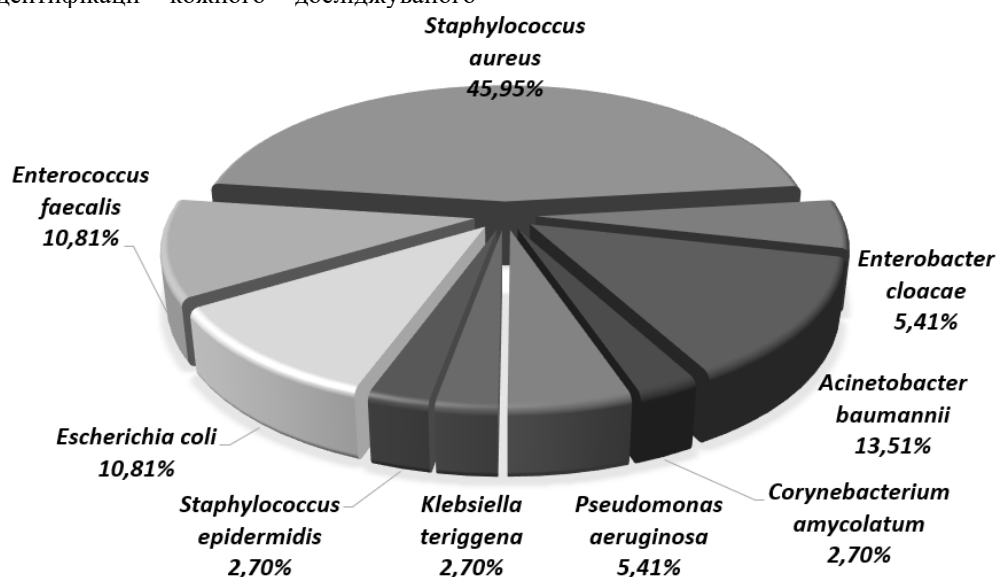


Рис. 1. Структура збудників гнійно-запальних процесів ран в пацієнтів з СДС, у % (загальна кількість ізолятів 74).

Серед грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* встановлено домінуючими збудниками ранової інфекції. Серед грамнегативних мікроорганізмів провідні позиції в етіологічній структурі гнійного-запалення належали неферментуючим бактеріям (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) та представникам родини *Enterobacteriaceae* (*Escherihia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella terrigena*).

В результаті проведеного дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli* також встановлено варіабельну чутливість мікроорганізмів (рис.2).

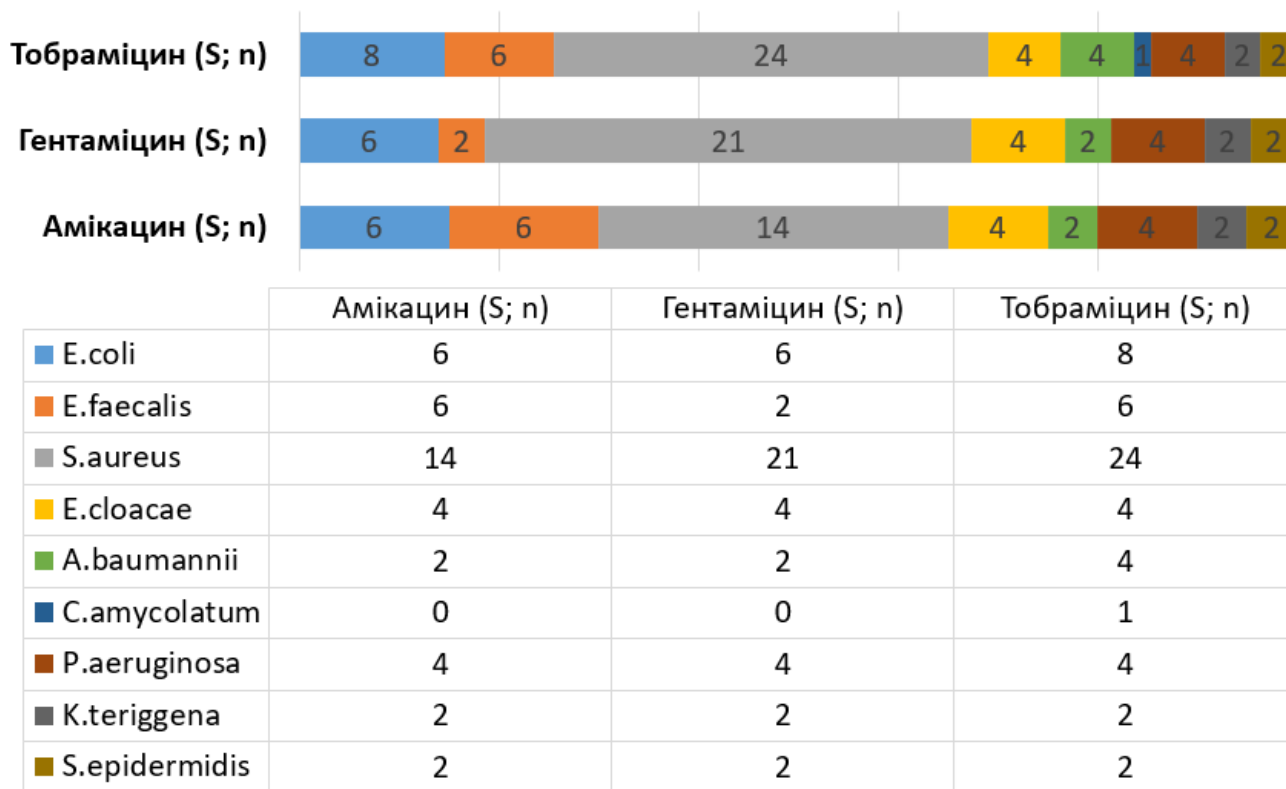


Рис. 2. Характеристика чутливості до аміноглікозидів умовно-патогенних збудників ранової інфекції; S - чутливі, n – кількість ізолятів

Виділені клінічні ізоляти *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *K. teriggena*, *S. epidermidis* володіли чутливістю до всіх трьох досліджуваних аміноглікозидів (гентамцин, тобраміцин, амікацин – 100 %). Клінічні штами *S. aureus* проявляли вищу чутливість до тобраміцину (70,6 %) в порівнянні з гентаміцином (61,8 %) та амікацином (41,2 %). Встановлено однакову кількість чутливих ізолятів *E. faecalis* до амікацину та тобраміцину (75,0 %), в той же час чутливість до гентаміцину визначено лише в 2 ізолятів. Кишкові палички зберігали чутливість до тобраміцину (100 %).

A. baumannii проявили найнижчу чутливість до аміноглікозидів. Більшість частина ізолятів *A. baumannii* зберігала чутливість лише до тобраміцину (40 %). До амікацину та гентаміцину чутливість *A. baumannii* визначали лише у 20 % випадків. Встановлено резистентність більшості ацинетобактерій до амікацину та гентаміцину (80 %; рис. 3). Серед грампозитивних мікроорганізмів найбільше стійких штамів було встановлено серед *S. aureus*. Так, золотисті стафілококи мали резистентність до гентаміцину (38,2 %), тобраміцину (29,4 %), амікацину (17,6 %).

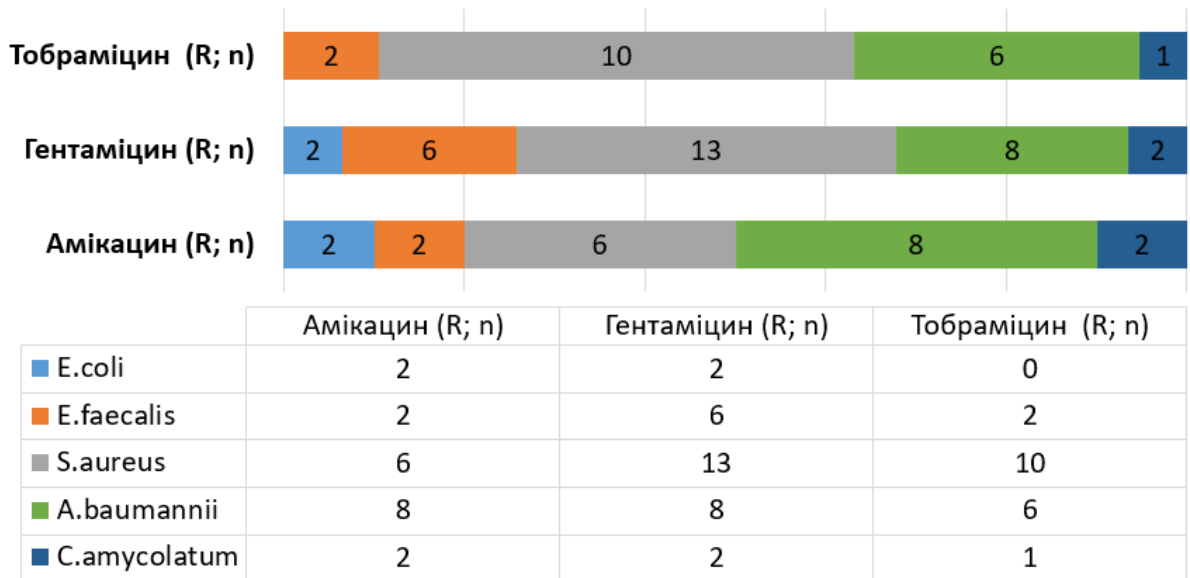


Рис. 3. Характеристика резистентності до аміноглікозидів умовно-патогенних збудників ранової інфекції; R - резистентні, n – кількість ізолятів.

Таблиця 1. Характеристика бактериостатичної активності гентаміцину, тобраміцину, амікацину щодо збудників ранової інфекції

Вид мікроорганізму	Кількість штамів	Мінімальні інгібуючі концентрації, мкг/мл (M±m)		
		гентаміцин	тобраміцин	амікацин
<i>S. aureus</i>	34	3,27±0,57	2,56±0,42	5,51±1,37
<i>S. aureus</i> *		100,44±20,44	50,77±17,16	152,34±37,72
<i>E. faecalis</i>	8	187,50±62,50	31,24±6,99	57,28±16,47
<i>E. faecalis</i> *		1500,0±223,61	1250,0±750,0	1250,0±750,0
<i>E. coli</i>	8	3,25±0,41	3,05±0,43	7,31±2,66
<i>E. coli</i> *		62,50±0	***	250,0±0
<i>A. baumannii</i>	10	7,80±3,9	3,41±0,49	23,43±7,82
<i>A. baumannii</i> *		2151,79±795,68	1421,88±632,34	914,06±323,24
<i>P. aeruginosa</i>	4	1,74±0,81	0,92±0,53	2,17±1,02
<i>E. cloacae</i>	4	3,41±0,49	2,93±0,56	6,34±3,12
<i>K. terrigena</i>	2	3,9±0	1,95±0	2,93±0,98

*- резистентні штами бактерій; **- резистентних ізолятів не виявлено.

Для поглиблення уявлень про чутливість мікроорганізмів аміноглікозидів було проведено додаткове визначення ефективних концентрацій антибіотиків щодо конкретних ізолятів бактерій. Встановлено, що досліджувані аміноглікозиди проявляли однакову антистафілококову активність щодо клінічних штамів, які були визначені як чутливі ($p > 0,05$). В той час як резистентні ізоляти проявляли достовірно кращу чутливість до тобраміцину, ніж до амікацину, про що свідчило зростання втричі

ефективних МК та в 3,5 раза МБЦК останнього ($p < 0,05$). Пригнічення росту стафілокока спостерігали в присутності вдвічі більших МК гентаміцину, в порівнянні з тобраміцином, що свідчило про потенційно вищу антистафілококову активність останнього, незважаючи на відсутність достовірної відмінності ($p > 0,05$). Бактерицидна дія на резистентні ізоляти стафілокока у гентаміцину була подібною до амікацину та достовірно поступалась тобраміцину ($p < 0,05$; табл. 1-2).

Таблиця 2. Характеристика бактерицидної дії гентаміцину, тобраміцину, амікацину на збудників ранової інфекції

Вид мікроорганізму	Кількість штамів	Мінімальні бактерицидні концентрації, мкг/мл (M±m)		
		гентаміцин	тобраміцин	амікацин
<i>S. aureus</i>	34	7,41±1,18	6,47±1,10	16,65±4,45
<i>S. aureus</i> *		345,98±85,45	109,38±32,35	386,72±83,89
<i>E. faecalis</i>	8	500,0±0	78,13±15,63	109,38±32,02
<i>E. faecalis</i> *		3000,0±447,21	2500,0±1500,0	3000,00±1000,00
<i>E. coli</i>	8	8,78±2,35	5,85±0,74	22,45±8,96

<i>E. coli</i> *		125,0±0	..**	500,0±0
<i>A. baumannii</i>	10	13,00±2,60	6,83±0,98	46,88±15,63
<i>A. baumannii</i> *		4026,79±1435,22	2177,08±817,84	1890,63±533,18
<i>P. aeruginosa</i>	4	4,35± 2,03	2,48±0,96	5,42± 3,47
<i>E. cloacae</i>	4	8,78±2,45	5,85±1,13	14,64± 6,05
<i>K. terrigena</i>	2	11,7±3,9	5,85±1,95	5,85±1,95

*- резистентні штами бактерій; **- резистентних ізолятів не виявлено.

Пригнічення життєдіяльності клінічних штамів *E. faecalis* визначили в присутності втричі нижчих МІК амікацину та в шість разів нижчих концентрацій тобраміцину ($p < 0,001$). Антимікробна дія аміноглікозидів на антимікробрезистентних ентерококів достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$). Дослідження продемонстрували однаково високу бактеріостатичну та бактерицидну ефективність аміноглікозидів (гентаміцин, тобраміцин, амікацин) щодо більшості грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізували ранові поверхні (*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *K. terrigena*).

В дослідженні встановили високу протимікробну дію тобраміцину та гентаміцину щодо неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A. baumannii*. Чутливість ацинетобактерій до амікацину визначали в присутності МІК, які не перевищували ефективний антимікробний поріг щодо даного збудника, проте достовірно перевищували МІК тобраміцину (в 6,87 раза; $p < 0,05$). Бактеріостатичні властивості гентаміцину щодо досліджуваних ізолятів *A. baumannii* реєстрували при МІК, які втричі були меншими, ніж в амікацину, проте різниця була не достовірною ($p > 0,05$). Між показниками МІК аміноглікозидів другого (гентаміцин, тобраміцин) та третього (амікацин) поколінь щодо *A. baumannii* достовірної відмінності не визначали ($p > 0,05$). Доведено подібні закономірності бактерицидних властивостей даних протибактерійних засобів щодо *A. baumannii*.

Клінічна частина дослідження. У першій групі була виконана ампутація на рівні стегна в 2 випадках (13,3%), на рівні гомілки – у 4 пацієнтів (26,6%) і операції на рівні стопи перенесли 9 (60,0%) осіб. В якості антибіотикотерапії всі пацієнти отримували тобраміцин 3 мг/кг як монопрепарат, курсом 7-14 днів, у 2,3% на 3-5 день лікування було призначено додатково антибіотик широкого спектру дію, враховуючи чутливість. Неefективність терапії і прогресування

гнійного процесу відзначено в 2 випадку (13,3%), що змушувало проводити повторні хірургічні втручання і ампутації на більш високому рівні. Летальності в першій групі не зареєстровано. У другій групі ампутації на рівні стегна були проведені в 1 випадку (3,3 %), на рівні гомілки – у 2 пацієнтів (13,3 %) і операції на рівні стопи перенесли 12 (80,0 %) осіб. Терапія включала призначення амікацину у стандартному дозуванні на 7-14 днів та 4,6 % пацієнтам додатково призначали антибіотик широкого спектру відповідно до чутливості виділеного збудника на 3-5 день, в залежності від важкості хірургічного процесу та клінічних симптомів загоєння рани. У третій групі пацієнтів було проведено 1 (10 %) ампутацію на рівні стегна, 3 пацієнтам – на рівні гомілки (30 %) та 7 пацієнтів перенесли ампутацію на рівні стопи (70 %). Стартовою антибіотикотерапією був препарат гентаміцин з групи аміноглікозидів. Додатково антибіотик широкого спектру дії призначали в 6,6 % випадків, враховуючи антибіотикочутливість ранової мікробіоти. В 2 групі в післяопераційному періоді відмічали сприятливий перебіг ранового процесу та первинного загоєння рани в 71,9 % спостережень. Прогресування запальних змін на стопі відзначено в 28,1 % випадків, що потребувало повторних втручань, а у 2,3 % пацієнтів – виконання ампутації на рівні гомілки або стегна. Летальність зареєстрована на рівні 1,0 %. У третій групі пацієнтів ефективність хірургічного та терапевтичного лікування склала 65 %, повторних хірургічних втручань потребувало 35 % пацієнтів, летальність складала 1,2 %.

Клінічні симптоми та лабораторні показники оцінювали в динаміці на 1-3-6-14 доби з моменту призначення. Аналіз ефективності аміноглікозидів до та після лікування за результатами клініко-лабораторних показників представлений в таблиці 3-5.

Таблиця 3. Клініко-лабораторна характеристика ефективності застосування тобраміцину

Показники	Одиниці виміру	1 доба	6 доба	14 доба
Температура тіла	Фебрильна	20,0%	0%	0%
	Субфебрильна	80,0%	15%	0%
Лейкоцитоз	(>13тис.на10 ⁹ од/л)	73,3%	-	-
С-реактивний білок	мг/л (середні значення)	80-140	< 50	-
Прокальцитонін	нг/мл (середні значення)	0,5-1	0,5	-
Ступінь мікробної колонізації в рані	КУО/мг	10 ⁶ -10 ⁸	10 ² -10 ³	-

Таблиця 4. Клініко-лабораторна характеристика ефективності застосування амікацину

Показники	Одиниці виміру	1 доба	6 доба	14 доба
Температура тіла	Фебрильна	33,3%	0%	0%
	Субфебрильна	66,6%	25%	0%
Лейкоцитоз	(>13тис.на10 ⁹ од/л)	83,36%	-	-
С-реактивний білок	мг/л (середні значення)	80-140	< 50	-
Прокальцитонін	нг/мл (середні значення)	0,5-1	0,5	-
Ступінь мікробної колонізації в рані	КУО/мг	10 ⁶ -10 ⁸	10 ⁴ -10 ⁵	-

Таблиця 5. Клініко-лабораторна характеристика ефективності застосування гентаміцину

Показники	Одиниці виміру	1 доба	6 доба	14 доба
Температура тіла	Фебрильна	43,3%	0%	0%
	Субфебрильна	56,7%	35,7%	0%
Лейкоцитоз	(>13тис.на10 ⁹ од/л)	93,36%	13,6%	-
С-реактивний білок	мг/л (середні значення)	80-140	50-80	-
Прокальцитонін	нг/мл (середні значення)	0,5-1	0,5-1	-
Ступінь мікробної колонізації в рані	КУО/мг	10 ⁶ -10 ⁸	10 ⁴ -10 ⁵	-

В результаті досліджень виявлено задовільну сприйнятливість пацієнтами антибіотиків з групи аміноглікозидів в якості стартової монотерапії у 91,8 %. Прийом препаратів не чинив негативного впливу на суб'єктивні відчуття і загальний стан хворих та на показники загальних клінічних, клініко-лабораторних та параклінічних досліджень. Побічні реакції на

препарати в досліджуваних групах не встановлені. Випадків необхідності скасування препаратів не було. Препарат тобраміцин в порівнянні з амікацином та гентаміцином показав кращі клінічні симптоми (раннє зниження температури тіла, краще ранозагоєння та зменшення локального запалення) (рис. 1.).



Рис.1. Трофічна виразка гомілки при цукровому діабеті. Ендовенозне електрозварювання великої підшкірної вени зліва, пункційна ехо-контрольована склероблітерація, антибіотикотерапія тобраміцином. А) 1 доба після хірургічного втручання; В) 7 доба антибіотикотерапії; С) 14 доба на фоні антибіотикотерапії тобраміцином.

Ризик проведення повторних хірургічних втручань у групі тобраміцину був нижчий на 14,8 % в порівнянні з амікацином та на 21,7 % ніж у групі гентаміцину. Додаткове призначення антибіотика іншої групи широкого спектру дії у групі тобраміцину було нижче, ніж в пацієнтів, які отримували амікацин на 2,3 % в порівнянні та на 4,3 % - з групою гентаміцину. Ступінь мікробної колонізації в рані у тобраміцину на 6

день лікування знизився до 10²-10³ КУО/мл, в порівнянні з групою амікацину та гентаміцину (10⁴-10⁵ КУО/мл). Середня тривалість лікування становила від 8 до 35 днів, та була майже однаковою у трьох групах порівняння. Залежала від важкості хірургічного втручання, компенсації основної патології та результату антибіотикотерапії.

Обговорення

При проведенні первинних бактеріологічних досліджень гнійного ранового вмісту першої групи пацієнтів було виділено *S. aureus* – 30,5 %, коагулазонегативні стафілококи (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. warneri*) – 20,7%, *P. aeruginosa* – 18,8 %, *S. pyogenes* – 9,2 %, *E. coli* та *P. vulgaris* – 5,6 %. У 9,6% випадків при посіві ранового відокремлюваного росту бактерій не було виявлено. Ізолювали *S. aureus* в асоціації з іншими мікроорганізмами у 46,8 % випадків. При повторному бактеріологічному вивченні гнійного ексудату на 5-7 день лікування у 93 % випадків не було зареєстровано вторинної мікрофлори. Серед збудників захворювання у пацієнтів другої групи переважала грампозитивна кокова мікрофлора, представлена в переважній більшості *S. aureus* (53,2 %), коагулазонегативні стафілококи (11,8 %). Також, визначили, що ранові поверхні колонізували грамнегативні мікроорганізми: *P. aeruginosa* і *K. pneumonia* (9,3 %), *E. coli* (6,7 %). В інших спостереженнях при бактеріологічному дослідженні ранового вмісту встановлене зростання мікрофлори, найімовірніше було пов'язано з наявністю анаеробних бактерій. Дане дослідження засвідчило, що *S. aureus* часто (48 % випадків) колонізував рани у співтоваристві з іншими грампозитивними або грамнегативними аеробами. У третій групі пацієнтів при посівах з рани було виділено *S. aureus* – 45,5 %, коагулазонегативні стафілококи (*S. epidermidis*, *S. hominis*) – 26,7 %, - *P. aeruginosa* – 11,2 %, *S. pyogenes* – 6,6 %, значно рідше виділяли *E. coli* та *P. vulgaris* – 5,3%. У 4,7% випадків при посіві ранового вмісту росту бактерій не було виявлено. Визначення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів показало, що більшість ізольованих бактерій (89,1%) були сприйнятливі до сучасних антибіотиків з групи аміноглікозидів. Тобраміцин у 81,5 % випадків виявився ефективним щодо стафілококів і грамнегативних бактерій та в 100 % - щодо *P. aeruginosa*, які колонізували рани при СДС. Дослідженням було встановлено, що грамнегативні бактерії і стафілококи виявляли чутливість до амікацину та гентаміцину, відповідно у 80,6 та 77,2% випадків. Саме цим препаратам віддавалася перевага при виборі стартової антибіотикотерапії. При повторних бактеріологічних дослідженнях на 5-7 день лікування у 1 групі хворих виявлено приєднання вторинних мікробних патогенів у 7,0 % випадках, в порівнянні з 2 та 3 групою (13 % та 19,7% відповідно). Тому, було призначено додатково антибіотики широкого спектру дії інших груп враховуючи визначення чутливості.

Аналізуючи проблему антибіотикорезистентності, було проведено системний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури за останні роки, який показав що використання аміноглікозидів у лікуванні інфекцій діабетичної стопи досліджено вкрай мало. Проте, згідно даних літератури відомо, що використання аміноглікозидів при запальних та інфікованих ранах знижувало кількість інфекційних ускладнень при хірургічному втручанні [14-16]. За даними зарубіжних досліджень при лікуванні інфекцій діабетичної стопи у

якості емпіричної терапії використовують піперацилін-тазобактам, цефалоспорини, аміноглікозиди та макроліди, як препарати першої лінії [17]. Призначення Аміноглікозиди відносять до препаратів вибору при інфекційних ускладненнях СДС, спричинених *P. aeruginosa*, за умов неефективності антибіотикотерапії у складі цефалоспоринів третього покоління [13, 17].

Згідно даних наших досліджень аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин) забезпечували однаково бактеріостатичну, бактерицидну дію на чутливі клінічні штами *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *K. terrigena*, водночас із вираженими перевагами протимікробної активності тобраміцину щодо *A. baumannii*, *E. faecalis*, та резистентних штамів стафілокока ($p < 0,05$). Клінічні спостереження продемонстрували переваги ефективності тобраміцину, застосування якого супроводжувалось помітним покращенням місцевого ранозагоєння та позитивною динамікою лабораторних показників. Так, у перші 6 днів антибіотикотерапії тобраміцином досягнуто зниження рівня лейкоцитозу, прокальцитоніну, С-реактивного білку на 30 % ефективніше, у порівнянні з використанням гентаміцину та амікацину.

Висновки

1. На підставі результатів досліджень встановлено, що етіологічна структура ранової інфекції при СДС представлена умовно-патогенними грампозитивними (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*) та грамнегативними (*A. baumannii*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. terrigena*, *P. aeruginosa*) мікроорганізмами, серед яких лише епідермальний стафілокок, синьогнійна паличка та ентеробактерії зберігають достовірно високу чутливість до бактеріостатичної та бактерицидної дії тобраміцину, гентаміцину, амікацину (100 %; $p > 0,05$).
2. Доведено серед *S. aureus* та *A. baumannii* існування резистентних штамів до гентаміцину (38,2 та 80,0 %, відповідно), амікацину (17,6 та 80,0 %, відповідно), тобраміцину (29,4 та 60,0 %, відповідно).
3. Аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин) забезпечують однаково бактеріостатичну, бактерицидну дію лише на чутливі клінічні штами *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *K. terrigena*, водночас із вираженими перевагами протимікробної активності тобраміцину щодо *A. baumannii*, *E. faecalis*, та резистентних штамів стафілокока ($p < 0,05$).
4. Застосування цілеспрямованої антибіотикотерапії в більшості випадків попереджає вторинне інфікування, дозволяє збільшити число органозберігаючих операцій, знизити число високих ампутацій і летальність і тим самим підвищити якість життя хворих, які перенесли гнійно-некротичні ускладнення СДС.
5. Враховуючи проблему антибіотикорезистентності для стартової емпіричної терапії потрібно обов'язково призначати антибіотики після визначення чутливості до них виділених збудників та розпочинати лікування з монотерапії.
6. Препарати з групи аміноглікозидів, особливо тобраміцин є перспективним протимікробним засобом

при лікуванні інфекцій діабетичної стопи, особливо у випадку мономікробних інфекцій, таких як *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ($p < 0,05$) та в комбінації з антибіотиками інших груп при поєднаних інфекціях та важких формах діабетичної стопи.

Clinical and microbiological studies of aminoglycosides efficiency in purulent inflammatory processes

Dmytriiev D.V., Nazarchuk O.A., Babina Y.M., Maistruk S.B.

Introduction. Infectious complications of diabetic foot syndrome are one of the main complications of diabetes mellitus, as well as a significant risk factor for amputation of the lower limb. The use of effective antimicrobial therapy is an important component in the treatment of these infections. Knowing the problem of antibiotic resistance in our time, the choice of starting antimicrobial drug is very important to reduce ineffective treatment, resistance to antibacterial agents, unwanted complications and economic costs. **Objective.** Conduct a comparative microbiological study of the antimicrobial efficacy of aminoglycosides against pathogens of wound suppurative-inflammatory processes and determine the clinical effectiveness of these agents. **Materials and methods.** The study included 45 patients with purulent-inflammatory processes of wounds in diabetic foot syndrome who received surgical treatment and antibiotic therapy. Patients were randomly assigned to three groups according to the prescription of antibiotics from the class of aminoglycosides (tobramycin, amikacin, gentamicin). Clinically took into account the general condition of the patients, wound healing, laboratory parameters (blood test, procalcitonin, CRP). Microbiological research was carried out in the bacteriological laboratory of the Department of Microbiology. Microbiological identification of the isolated microorganisms was carried out by the classical method according to morphological, tinctorial, cultural, biochemical features. **Results & discussion.** Microbiologically established polymicrobiality of wound contents in patients with diabetic foot Syndrome. Gram-positive and gram-negative microorganisms were identified. Aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, amikacin) provide the same bacteriostatic, bactericidal effect on sensitive clinical strains of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *K. terrigena*, tobramycin had the advantage of antimicrobial activity to *A. baumannii*, *E. faecalis*, and resistant strains of staphylococcus ($p < 0.05$). As a result of studies, good tolerance by patients to antibiotics from the aminoglycoside group as starting monotherapy in 91.8% was revealed. according to *A. baumannii*, *E. faecalis*, and resistant staphylococcus strains ($p < 0.05$). Clinically, tobramycin also showed advantages in local wound healing and, according to laboratory data (a decrease in the level of leukocytosis, procalcitonin and CRP), is 30% more effective in the first 6 days of antibiotic therapy, compared with group 2 and 3 of the study. **Conclusion.** Considering the polymicrobial spectrum of infectious pathogens in diabetic foot syndrome and the antibiotic resistance of the use of aminoglycosides in monotherapy for mild to moderate processes and in combination therapy with other antibiotics for severe degrees of complications,

this is a balanced strategy for preventing the development of microbial resistance. Aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, amikacin) provide both bacteriostatic and bactericidal effects on gram-positive and gram-negative pathogens, and especially tobramycin, which has the advantages of antimicrobial activity against *A. baumannii*, *E. faecalis*, and resistant strains of staphylococcus.

Keywords: diabetic foot syndrome, gram-positive pathogens, gram-negative pathogens, antibiotics, aminoglycosides.

References

1. Ostapiuk, L. Analysis of the Risk Factors of the Development of Purulent-Inflammatory Diseases // Online Journal of Gynecology and Reproductive Medicine. 2020 1(1), 1-3.
2. Izmailov, A. G., Dobrokvashin, S. V., Volkov, D. E., Pyrkov, V. A., Zakirov, R. F., Davlet-Kildeev, Sh. A., & Akhmetzyanov, P F. The concept of prevention and treatment of postoperative wound complications in surgical patients // Practical Medicine, 2017, (6 (107)).
3. Fair, R. J., Hensler, M. E., Thienphrapa, W., Dam, Q. N., Nizet, V., & Tor, Y. Selectively guanidinylated aminoglycosides as antibiotics// ChemMedChem, 2012. 7(7), 12371244. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200150>
4. Holbrook, S. Y., & Garneau-Tsodikova, S. Evaluation of aminoglycoside and carbapenem resistance in a collection of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates.// Microbial Drug Resistance, 2018. 24(7), 1020-1030. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0101>
5. Joshi, T., Voo, Z. X., Graham, B., Spiccia, L., & Martin, L. L. . Real-time examination of aminoglycoside activity towards bacterial mimetic membranes using Quartz Crystal Microbalance with Dissipation monitoring (QCM-D)// Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 2015. 1848(2), 385-391. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.019>
6. Dillon, N., Holland, M., Tsunemoto, H., Hancock, B., Cornax, I., Pogliano, J., ... & Nizet, V. Surprising synergy of dual translation inhibition vs. *Acinetobacter baumannii* and other multidrug-resistant bacterial pathogens // EBioMedicine, 2019. 46, 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.041>
7. Wang, Z., Qiu, Y., Hou, C., Wang, D., Sun, F., Li, X., ... & Duan, J. Synthesis of hyaluronan-amikacin conjugate and its bactericidal activity against intracellular bacteria in vitro and in vivo.// Carbohydrate polymers 2018. 181, 132-140. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.061>
8. Bassetti, M., Ginocchio, F., Mikulska, M., Taramasso, L., & Giacobbè, D. R. Will new antimicrobials overcome resistance among Gram-negatives? //Expert review of anti-infective therapy, 2011. 9(10), 909-922. <https://doi.org/10.1586/eri.11.107>
9. Yu, Y., Zhang, Q., & Deng, Z. (2017). Parallel pathways in the biosynthesis of aminoglycoside antibiotics. F1000Research, 6, Doi: [10.12688/f1000research.11104.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.11104.1)
10. Nekrasova LS, Sweet VM, Glushkevichi T. et al. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs // Guidelines MV, 2007.9.9.5-143.74 p.

10. Leclercq, R., Cantón, R., Brown, D. F., Giske, C. G., Heisig, P., MacGowan A. P., Mouton, J.W., Nordmann, P., Rodloff, A. C., Rossolini, G. M., Soussy, C. J., Steinbakk, M., Winstanley, T. G., Kahlmeter, G. // *EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clinical Microbiology Infection*, 2013. 19 (2), 141-160. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>
11. Karmaker M, Sanyal S.K, Sultana M et al. Association of bacteria in diabetic and non-diabetic foot infection .An investigation in patients from Bangladesh // *Infect. Pub. Health*, 2016. 9 (3), 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.10.011>
12. Katz D.E., Friedman N.D., Ostrovski E. et al. Diabetic foot infection in hospitalized adults. // *J. Infect. Chemother.* 2016. 22 (3), 167-73. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.12.007>
13. Vashchuk, V.V., Andryushchenko, V.P., Kirik, T.P., & Khomchenko, T.V. Antibacterial therapy of diabetic foot infection: modern strategy and prospects for the further use of antibiotics. // *Health of Ukraine* .2017 . "Surgery, Orthopedics, Traumatology" No. 4 (30).
14. M. Anvarinejad, G. Pouladfar, A. Japoni et al. Isolation and Antibiotic Susceptibility of the Microorganisms Isolated from Diabetic Foot Infections in Nemazee Hospital, Southern Iran. // *J Pathog.* 2015. 234-245. <https://doi.org/10.1155/2015/328796>
15. Chang WK, Srinivasa S, MacCormick AD, et al. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. // *Ann Surg.* 2013. 258(1), 59–65. doi: 10.1097 / SLA.0b013e3182895b8c
16. Tiwari, S., Pratyush, D. D., Dwivedi, A., Gupta, S. K., Rai, M., & Singh, S. K. Microbiological and clinical characteristics of diabetic foot infections in northern India. // *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2012. 6(04), 329-332. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.1827>
17. Nazarchuk, O. A., et al. The sensitivity of the clinical strains of *Staphylococcus aureus* to antibacterial drugs. // *Ukrainian Medical Journal*, 2012, 3: 107-109.