

ПОКАЗНИКИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ БАКТЕРІАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ, ІДЕНТИФІКОВАНОЇ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЩО ПЕРЕБІГАЛА НА ТЛІ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ

Разумний Р.В.

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ. Негоспітальна пневмонія (НП) за показниками захворюваності та смертності, в тому числі і серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, і дотепер залишається важливою медико-соціальною проблемою [5; 13; 23; 24]. У класичних випадках перебігу захворювання діагностика пневмонії не представляє особливих труднощів, та призначення адекватної антибактеріальної терапії (АТ) сприяє вирішенню пневмонії у більшості пацієнтів через 3-4 тижні [16; 17]. Разом з тим, в клінічній практиці досить часто зустрічається коморбідність НП, при якій виникає часта декомпенсація супутньої хронічної патології на тлі гострого запального процесу в бронхолегеневій системі, в патогенетичному плані може спостерігатися погана відповідь на АТ, збільшується ризик формування резистентності провідних етіологічних агентів пневмонії до антибіотиків, що в цілому негативно впливає на перебіг цієї сполученої патології та погіршує прогноз у цих хворих [3; 10; 18; 19].

В якості несприятливого фону для розвитку НП та іншої патології дихальної системи у мешканців екологічно забруднених регіонів нерідко виявляється хронічна патологія печінки, поперед усього, у вигляді стеатозу печінки (СП) [4]. Раніше нами вже були вивчені етіологічні чинники НП у мешканців екологічно несприятливого регіону, що перебігала на тлі СП [14]. Згідно отриманих результатів, у хворих на НП, сполучену зі СП у порівнянні з пацієнтами, у яких була відсутня фонові хронічна патологія печінки, в середньому в 1,7 рази частіше збудники гострого запального процесу в бронхолегеневій системі були представлені мікробним асоціаціями, які включали представників двох – чотирьох патогенних та умовно-патогенних видів бактерій, при загальному переважанні двох-компонентних асоціацій. Проте, принципово важливим, особливо у хворих на НП із коморбідною патологією, вважається призначення АТ з урахуванням як загальної, так і регіональної чутливості виділених бактеріальних чинників пневмонії до антибіотиків [3; 20; 22]. На жаль, в Україні на сьогодні відсутні опубліковані дані останніх років щодо антибактеріальної стійкості етіологічних чинників НП у мешканців екологічно несприятливих регіонів, особливо при наявності коморбідності з хронічною патологією печінки, в тому числі у вигляді СП.

Метою роботи було: проаналізувати показники антибіотикорезистентності у хворих на НП, що перебігала на тлі СП, в осіб, що постійно мешкають в екологічно несприятливому регіоні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація хворих на негоспітальну пневмо-

нію, сполучену із хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу" (№ держреєстрації 0108U010526).

Матеріали і методи дослідження. В умовах спеціалізованого пульмонологічного відділення проведено обстеження 266 хворих на НП у віці від 20 до 55 років. Усі обстежені пацієнти були розподілені на дві репрезентативні групи, рандомізовані за віком, статтю та ступенем тяжкості перебігу НП. До I групи увійшло 164 хворих на НП, сполучену (коморбідну) зі СП, з них 88 чоловіків (53,7%) та 76 жінок (46,3%). II групу склали 102 пацієнти, в тому числі 54 чоловіків (52,9%) та 48 жінок (47,1%) із встановленим діагнозом НП та відсутністю фонового СП. Серед обстежених I групи перебіг НП середньої тяжкості був констатований у 112 пацієнтів (68,3%), тяжкий – у 52 хворих (31,7%). В II групі середньотяжкий перебіг НП реєструвався у 70 пацієнтів (68,6%), тяжкий – у 32 осіб (31,4%). Діагноз НП (шифр J18 за МКХ-10) [8] встановлювали згідно вимогам діючих стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів дихання [10], СП (шифр K76.0) – згідно існуючим рекомендаціям [1; 6; 12; 15; 21].

З метою виявлення бактеріальних чинників НП до початку антибактеріальної терапії у хворих досліджували спонтанно виділене мокротиння. Дослідження клінічного матеріалу та інтерпретацію отриманих результатів проводили загальноприйнятими методами [2; 16]. Ідентифікацію виділених штамів мікроорганізмів проводили дотримуючись класифікації Берджи [11]. Чутливість клінічних ізолятів мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, які були виділені із мокротиння хворих на НП, вивчали диско-дифузійним методом на поживному середовищі Мюллер-Хінтон агар (Mueller Hinton agar) ("bioMarieux", Франція) згідно вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" [9]. У дослідженні використовували стандартні диски з антибактеріальними препаратами виробників фірм РФ та США (BBL). При оцінці активності антибактеріальних препаратів враховували критерії виробника дисків. Для контролю якості середовищ та дисків з антибактеріальними препаратами використовували контрольні штами *Str. pneumoniae* ATCC 49619, *Staph. aureus* ATCC 25923, *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, рекомендовані стандартами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Контрольні штами тестували паралельно з визначенням чутливості клінічних штамів, ідентифікованих із мокротиння обстежених хворих.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional^{XP}, Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому враховували основні прин-

ципи використання статистичних методів дослідження у клінічних дослідженнях [7].

Отримані результати та їх обговорення.

Клінічна картина НП до початку лікування в обстежених нами пацієнтів відповідала тяжкості перебігу пневмонії [5; 10; 16; 17] та характеризувалася наявністю загальноінтоксикаційного, бронхообструктивного та астено-невротичного синдромів. Скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження або навіть відсутність апетиту, підвищену пітливість та втомлюваність, порушення нічного сну реєструвалися у 119 пацієнтів I групи (72,6%) та 84 хворих II групи (82,4%). Кашель із виділенням слизово-гнійного мокротиння був констатований у 49 хворих I групи (29,9%) та 37 обстежених II групи (36,3%), гнійного мокротиння – у 41 осіб (25,0%) та 17 хворих (16,7%) відповідно. У 28 пацієнтів I групи (17,1%) та 11 хворих II групи (10,8%) були відмічені домішки крові до гнійного мокротиння, з них у 12 осіб (42,9%) та 3 пацієнтів (27,3%) мокротиння мало типовий "іржавий" характер. Біль у грудній клітці при глибокому диханні та/або кашлю спостерігався у 71 пацієнта (43,3%) та 33 хворих (32,4%) відповідно. Температурна реакція у 72 хворих I групи (43,9%) була субфебрильною (37°C – 38°C), у 48 обстежених (29,3%) температура досягала фебрильних цифр (38,1°C – 39°C), висока лихоманка (39,1°C – 41°C) реєструвалася у 38 пацієнтів (23,2%), у 6 осіб (3,7%) була в межах норми. У II групі пацієнтів, так само у більшості випадків реєструвалася субфебрильна температура тіла – у 49 хворих (48,0%). У 33 обстежених (32,4%) температура досягала фебрильних цифр, у 8 осіб (7,8%) була в межах норми. Температурна реакція у межах високої в II групі обстежених реєструвалася у 12 пацієнтів (11,8%), що було в середньому в 1,97 рази ($P < 0,05$) рідше, ніж у хворих I групи.

При об'єктивному обстеженні хворих притуплення перкуторного звуку та обмеження рухливості легеневого краю (що відмічалось переважно при локалізації запального процесу в нижній частині легені) з боку ураження було констатовано у 96 хворих I групи (58,5%) та 86 пацієнтів (52,4%) відповідно, у II групі – у 65 хворих (63,7%) та 60 осіб (58,8%) відповідно. При аускультативній наявності дрібно- або середньопухирцевих вологих хрипів на стороні ураження легеневої тканини було виявлено у 72 хворих (43,9%) I та 40 пацієнтів (39,2%) II групи, сухі хрипи вислуховувалися у 45 осіб (27,4%) та 33 пацієнтів (32,4%) відповідно. Рідше (переважно у хворих з тяжким перебігом НП) був виявлений шум тертя плеври: у 18 хворих I групи (11,0%) та 6 пацієнтів II групи (5,9%).

У клінічному аналізі крові 149 хворих I групи (90,9%) та у 83 пацієнтів II групи (81,4%) був відмічений лейкоцитоз. Наявність нейтрофільного зсуву формули крові вліво було виявлено у 123 обстежених I групи (75,0%) та 59 хворих II групи (57,8%), в тому числі у 48 осіб (39,0%) та 17 хворих (28,8%), відповідно – до метамієлоцитів (1-5%); у решти 75 осіб (61,0%) та 42 хворих (71,2%) зсув лейкоцитарної формули відмічався в плані підвищення кількості паличкоядерних нейтрофілоцитів (в межах 6-16%). Підвищення ШОЕ мало місце у всіх хворих обох обстежених груп.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки виявляло ураження правої легені в I групі у 93 хворих (56,7%), в II групі – у 62 пацієнтів (60,8%). Ураження водночас правої та лівої легені

було констатовано у 29 хворих I групи (17,7%) та 12 осіб II групи (11,8%). У I групі інфільтративні зміни двох сегментів однієї легені було виявлено лише у 48 пацієнтів (29,3±3,6%), тоді як ураження більшої площі частки або всієї частки однієї легені було констатовано у 64 осіб (39,0±3,8%). У хворих II групи, навпаки, площа ураження легеневої тканини досить часто обмежувалася інфільтративними змінами лише двох сегментів однієї легені, які були виявлені у 47 хворих (46,1±4,9%). Ураження більшої площі частки або всієї частки однієї легені було констатовано у 23 пацієнтів (22,5±4,1%) цієї групи. При міжгруповому порівнянні у хворих I групи в середньому в 1,6 рази рідше ($P < 0,05$) запальний процес обмежувався лише двома сегментами однієї легені та майже в 1,73 рази частіше ($P < 0,05$) інфільтративні зміни займали більшу площу частки або всієї частки однієї легені. Патологічні зміни двох часток в одній легені було констатовано у 23 хворих I групи (14,0%) та 20 пацієнтів II групи (19,6%). При двобічному запальному процесі наявність інфільтративних змін в декількох сегментах обох легенях виявлялося у 17 хворих I групи (10,4%) та 7 пацієнтів II групи (6,9%). Полісегментарне ураження обох легенів було констатовано у 12 осіб (7,3%) та 5 хворих (4,9%) відповідно. У випадках, коли зона пневмонічної інфільтрації охоплювала дві частки в одній легені або мало місце полісегментарне ураження обох легенів, досить часто спостерігався ускладнений перебіг НП. Так у I групі рентгенологічні ознаки ексудативного плевриту були виявлені у 31 пацієнта (18,9%), перисцисуриту – 17 осіб (10,4%), абсцес легеневої тканини – 9 хворих (5,5%). У II групі ексудативний плеврит був констатований у 10 осіб (9,8%), що було в середньому в 1,93 рази рідше ($P < 0,05$) ніж у хворих I групи. Явища перисцисуриту у пацієнтів II групи реєструвалися у 7 хворих (6,9%), ознаки абсцесу легеневої тканини – у 3 осіб (2,9%). Взагалі рентгенологічні ознаки ускладненого перебігу НП у хворих I групи були виявлені в середньому в 1,78 рази частіше ($P < 0,05$) ніж у пацієнтів II групи.

У хворих I групи, крім клінічних проявів основного захворювання, виявлялися помірно виражені ознаки хронічного ураження печінки. Зокрема у 70 пацієнтів із супутнім СП (42,7%) було відчуття гіркоти у роті, тяжкості або болю в правому підбер'ї, у 97 обстежених (59,1%) визначалася субіктеричність склер; наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича) було виявлено у 54 особи (32,9%), обкладеність язика білим, брудним сірим, або жовтуватим нальотом – у 164 (100%) хворих. Збільшення розмірів печінки було виявлено у всіх обстежених I групи. При пальпації відмічалось ущільнення печінки, її поверхня була гладкою, край – заокруглений, тупий. Чутливість печінкового краю при пальпації відмічена у 63 хворих (38,4%). Крім того, у 51 хворого I групи (31,1%) виявляли ознаки ожиріння I-II ступеня, переважно за абдомінальним типом. У 34 пацієнтів I групи (20,7%) мав місце цукровий діабет II типу, у 72 осіб (43,9%) – інсулінорезистентність (ІР).

В сироватці крові у 104 хворих I групи (63,4%) було виявлено помірне збільшення рівня загального білірубину (в межах 21,5-24,5 мкмоль/л), що відбувалося переважно за рахунок підвищення вмісту у крові фракції прямого (зв'язаного) білірубину, рівень якого був у межах 5,2-9,8 мкмоль/л. Підвищення активності АЛАТ в межах 0,8-1,85 ммоль/год·л, а також АсАТ в межах 0,6-1,26

ммоль/год·л було констатовано у 122 хворих (74,4%) та 103 пацієнтів (62,8%) відповідно. Показник тимолової проби був збільшений в межах 6-8 од. у 90 хворих (54,9%).

При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) печінки сонографічні ознаки стеатозу I та II ступеня за С.С. Бацковим [1] було діагностовано у 28 хворих (17,1%) та 76 пацієнтів (46,3%) відповідно. Рідше виявляли стеатоз III і IV ступеня: у 43 хворих (26,2%) та 17 пацієнтів (10,4%) відповідно. Згідно результатів УЗД жовчного міхура у 45 хворих I групи (27,4%) та 14 пацієнтів II групи (13,7%) відмічено сонографічні ознаки хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), які однак не супроводжувалися у обстежених нами хворих симптомами загострення запального процесу у жовчному міхурі, тобто холецистит у хворих, що були під наглядом, знаходився у фазі ремісії. У 86 пацієнтів I групи (52,4%) виявляли також холестероз жовчного міхура (ХЖМ). Крім того, у 18 хворих I групи (11,0%), у яких мав місце стеатоз III-IV ступеня, спостерігалось сполучення ХЖМ з ХНХ.

Згідно з результатами дослідження (з урахуванням як монокультури відповідних мікроорганізмів так і мікробних асоціацій) серед збудників НП головним етіологічним чинником у хворих обох груп залишався *Str. pneum.*, який був виділений у 50 хворих I групи та 31 пацієнта II групи, що у відносній кількості склало 29,45% та 39,7% відповідно від загальної кількості патогенних чинників. Наступним за частотою збудником НП у хворих переважно молодого та середнього віку була *Haemophilus influenzae* – 29 хворих I та 9 пацієнтів II групи, у відносній кількості 17,1% та 11,5% відповідно. Етіологічна роль *Staph. aureus* у виникненні НП була доведена у 17 хворих (10%) I групи та 7 пацієнтів (9,0%) II групи. При цьому, в переважній більшості хворих на НП *Staph. aureus* був виділений в асоціації з іншими мікроорганізмами. НП, збудниками якої були грамнегативна інфекція родини *Enterobacteriaceae*, реєструвалася у 25 хворих (відносна кількість 14,7%) I групи та 10 II групи (12,8% випадків). Серед цієї родини етіологічних чинників НП превалювала *Kl. pneumoniae*, що була визначена у 15 хворих (8,8%) I групи та 6 пацієнтів (7,7%) II групи. Рідше зустрічались *Enterobacter aerogenes*, який був виділений у 6 осіб (3,5%) та 3 хворих (3,8%) відповідно та *E. coli* – у 4 випадків (2,4%) та 1 пацієнта (1,3%). Взагалі, в обстежених хворих, у яких виявлялася грамнегативні збудники родини ентеробактерій (*Kl. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* та *E. coli*), нерідко спостерігались асоціації цих мікроорганізмів. Питома вага інших збудників НП, що були виділені із мокротиння (*Staph. epidermidis*, *Str. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*) у хворих обох груп, що досліджували, була менше 4%.

Показово, що у хворих I групи монокультура збудників НП зустрічалася значно рідше та переважала питома вага мікробних асоціацій. Зокрема, у I групі досліджених монокультура збудників була виявлена у 37 хворих (42,0±5,3%), та у 51 пацієнта (58,0±5,3%) збудники НП були представлені мікробним асоціаціями, що було в середньому в 1,38 рази частіше ($P<0,05$). У хворих II групи, навпаки, монокультура збудників НП була виявлена в середньому в 1,89 рази частіше ($P<0,05$) ніж виявлялися мікробні асоціації: відповідно у 34 хворих (65,4±6,6%) та 18 обстежених (34,6±6,6%). При міжгруповому порівнянні у хворих з коморбідною

патологією збудники НП були представлені мікробними асоціаціями в середньому в 1,7 рази частіше ($P<0,05$). При цьому виявлені мікробні асоціації включали представників двох – чотирьох видів бактерій, при загальному переважанні двохкомпонентних асоціацій, що були виділені у 33 хворих I групи (64,7%) та 13 пацієнтів II групи (72,2%). Трьох- і чотирьохкомпонентні асоціації збудників НП були виявлені відповідно у 14 осіб (27,5%) та 4 хворих (7,8%) I групи, 4 осіб (22,2%) та 1 пацієнта (5,6%) II групи, у яких пневмонія в етіологічному плані перебігала як мікст-інфекція.

Серед двохкомпонентних мікробних асоціацій найчастіше виявлялися поєднання *Str. pneum.* та *Haemophilus influenzae*. У хворих I групи, в яких НП була обумовлена мікст-інфекцією, подібна асоціація мала місце у 10 пацієнтів (19,6%), у II групі – у 4 осіб (22,2%). Рідше виявлялися асоціації *Str. pneum.* та *Staph. aureus*, у 6 осіб (11,8%) та 2 хворих (11,1%) відповідно, *Str. pneum.* та *Kl. pneumoniae* – у 2 хворих (3,9%) та 1 пацієнта (5,6%) та інші. Серед трьохкомпонентних мікробних асоціацій у хворих I групи переважали сполучення *Str. pneum.* зі *Staph. aureus* та *Kl. pneum.*, що виявлялося у 9,8% випадків. Сполучення *Str. pneum.* зі *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis* виявлялося у 2 пацієнтів I групи (3,9%) та 1 хворого II групи (5,6%). Чотирьохкомпонентні мікробні асоціації були представлені сполученням переважно типових бактеріальних агентів з непневмококковими, нетиповими та грамнегативними ентеробактеріями, наприклад *Str. pneum.* з *Staph. aureus*, *Kl. pneum.* та *E. coli* та інші.

Показово, що мікробні асоціації ідентифікувалися переважно у хворих на НП, сполучену із СП III і IV ступеня, що перебігала на тлі ожиріння I-II ступеня з IP або ЦД II типу. У таких хворих зона пневмонічної інфільтрації мала значну розповсюдженість та охоплювала дві частки в одній легені або мало місце полісегментарне ураження обох легенів. При наявності трьох- і чотирьохкомпонентних асоціацій збудників НП, які були представлені сполученням переважно типових бактеріальних агентів із непневмококковими, нетиповими та грамнегативними ентеробактеріями, у хворих на НП, сполучену із СП III і IV ступеня, що перебігала на тлі ожиріння I-II ступеня з IP або ЦД II типу в клінічному плані спостерігався більш значний інтоксикаційний синдром та нерідко ускладнений перебіг НП. Зокрема, абсцес легеневої тканини виник у 8 таких хворих I групи, з яких у 5 осіб були ідентифіковані в якості етіологічного агента *Kl. pneum.* та її асоціації зі *Staph. aureus* та *Str. pneum.*. При мікст-інфекції *Str. pneum.* або *Staph. aureus* із грамнегативними мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae*, НП частіше перебігала досить тяжко із розвитком ускладнень у вигляді ексудативного плевриту або перисцисуриту.

Чутливість мікроорганізмів *in vitro* по відношенню до антибактеріальних препаратів, які були виділені із мокротиння хворих на НП I групи, наведено у таблиці 1. Як свідчать представлені у таблиці дані, чутливість основного збудника НП *Str. pneumoniae* (що був виявлений у 29,5% випадків НП) до ампіциліну у хворих I групи зберігалася лише у 36% виділених штамів цього мікроорганізму. Низька чутливість виділених штамів *Str. pneumoniae* до напівсинтетичних пеніцилінів може бути обумовлена модифікацією пеніцилінв'язуючого білка в стінці даного мікроорганізму, так як

відомо що пневмококи не виробляють β-лактамаз [2]. Крім того, у виділених штамів *Str. pneumoniae* низька чутливість до ампіциліну була асоційована з відносно низькою чутливістю даного збудника НП також до цефалоспоринів I покоління та напівсинтетичних макролідів II генерації. Чутливість *Str. pneumoniae* до цефазоліну та кларитроміцину у хворих I групи виявлялася у 64% та 52% виділених штамів, відповідно. Досить низькою у хворих I групи виявлялася чутливість виділених штамів *Str. pneumoniae* до антибактеріальних препаратів, що належать до тетрациклінів, лінкозамідів та аміноглікозидів. Навпаки, чутливість штамів цього збудника НП до інгібіторозахищених пеніцилінів

(амоксицилін/клавуланату) виявлялася у 92% виділених штамів *Str. pneumoniae*. Чутливість *Str. pneumoniae* до цефалоспоринів III покоління у хворих I групи складала відносно цефтазідіму – 80%, цефотаксиму та цефтріаксону – 84% штамів цього мікроорганізму. Показово, що досить низька чутливість виділених штамів *Str. pneumoniae* до ампіциліну, а також до антибактеріальних препаратів, що належать до цефалоспоринів I покоління, напівсинтетичних макролідів II генерації, тетрациклінів, лінкозамідів та аміноглікозидів спостерігалася переважно у випадках асоціації *Str. pneumoniae* з іншими мікроорганізмами.

Таблиця 1. Чутливість мікроорганізмів *in vitro* по відношенню до загального числа даних бактеріальних штамів у хворих I групи (у %).

Антибактеріальний препарат	Мікроорганізми						
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=50)	<i>Haemophilus influenzae</i> (n=29)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=17)	<i>Streptococcus viridans</i> (n=6)	<i>Moraxella catarrhalis</i> (n=4)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=15)	<i>Escherichia coli</i> (n=4)
Ампіцилін	36	20,7	29,4	83,3	25	13,3	25
Амоксицилін/клавуланат	92	96,6	94,1	83,3	100	66,7	75
Цефазолін	64	55,2	70,6	66,7	75	53,3	50
Цефотаксим	84	82,8	88,2	83,3	100	93,3	100
Цефтазідім	80	82,8	76,5	83,3	100	93,3	100
Цефтріаксон	84	82,8	88,2	83,3	100	53,3	75
Левофлоксацин	98	100	94,1	66,7	100	80	100
Ципрофлоксацин	72	96,6	82,4	33,3	100	86,7	100
Імпінем	94	100	94,1	100	100	100	100
Амікацин	42	100	35,3	50	100	100	100
Доксициклін	36	37,9	41,2	66,7	100	33,3	0
Кларитроміцин	52	58,6	41,2	50	100	33,3	50
Кліндаміцин	36	34,5	35,3	50	0	73,3	50

Чутливість наступного за поширеністю збудника НП *Haemophilus influenzae* (який був виявлений у 17,1% випадків НП) до ампіциліну у хворих I групи зберігалася лише у 20,7% виділених штамів. Основним механізмом резистентності виділених штамів *Haemophilus influenzae* до напівсинтетичних пеніцилінів може бути продукція цими штамми мікроорганізмів β-лактамаз [5]. Саме тому більш істотною була чутливість цього збудника по відношенню до інгібіторозахищених пеніцилінів та β-лактамних антибактеріальних препаратів: чутливість до амоксициліну/клавуланату виявлялася у 96,6% штамів *Haemophilus influenzae*, цефалоспоринів III покоління – 82,8%, імipенему – 100% цих штамів мікроорганізму. Усі виділені у хворих I групи штами *Haemophilus influenzae* були чутливі до фторхінолонів III покоління (левофлоксацину) та аміноглікозидів (амікацину), а 96,6% виділених штамів цього збудника НП виявляли чутливість до фторхінолонів II покоління (ципрофлоксацину). Помірна чутливість *Haemophilus influenzae* виявлялася по відношенню до кларитроміцину – у 58,6% штамів цього мікроорганізму. До доксицикліну та кліндаміцину *in vitro* були чутливі лише 37,9% та 34,5%, відповідно штамів *Haemophilus influenzae*. Досить низька чутливість виділених штамів *Haemophilus influenzae* до ампіциліну, а також до антибактеріальних препаратів, що належать до цефалоспоринів I покоління, напівсинтетичних макролідів II генерації, тетрациклінів та лінкозамідів спостерігалася переважно у випадках асоціації *Haemophilus influenzae* з іншими мікроорганізмами.

Низькою у хворих I групи виявилась чутливість виділених штамів *Staph. aureus* (переважно у випадках асоціації цього мікроорганізму з іншими бактеріальними збудниками НП) до досліджених антибактеріальних препаратів, що належать до на-

півсинтетичних пеніцилінів, аміноглікозидів та лінкозамідів. Навпаки, чутливість цих мікроорганізмів до інгібіторозахищених пеніцилінів, β-лактамних антибактеріальних препаратів та фторхінолонів II-III покоління складала 70,6-94,1% від загальної кількості виділених штамів *Staph. aureus*. При цьому найбільша активність відносно цього збудника НП у хворих I групи виявлялася у амоксицилін/клавуланату, левофлоксацину та імipенему до яких були чутливі 94,1% штамів *Staph. aureus*.

Штами *Str. viridans*, навпаки, виявляли досить високу чутливість до напівсинтетичних пеніцилінів: 83,3% штамів цього мікроорганізму, що були виділені із мокротиння хворих I групи були чутливі до ампіциліну. Усі виділені штами *Str. viridans*, були чутливі до карбапенемів (імipенему) та майже 83,3% виділених штамів цього збудника НП виявляли чутливість до амоксициліну/клавуланату та досліджених цефалоспоринів III покоління. Серед досліджених фторхінолонів, найбільшою активністю до *Str. viridans* у хворих I групи володіє левофлоксацин, до якого були чутливі 66,7% штамів цього збудника НП. Лише 50% штамів цього збудника НП у хворих I групи *in vitro* були чутливі до амікацину, кларитроміцину та кліндаміцину.

Низька активність ампіциліну була констатована по відношенню до *Moraxella catarrhalis*: чутливими до цього антибактеріального препарату виявилися лише 25% штамів мікроорганізму виділених у хворих I групи. Низька чутливість виділених штамів *Moraxella catarrhalis* до напівсинтетичних пеніцилінів може бути обумовлена продукцією цими штамми мікроорганізмів β-лактамаз. До кліндаміцину взагалі жодний із виділених штамів *Moraxella catarrhalis* чутливість не виявляв. У той же час усі виділені у хворих I групи штами *Moraxella catarrhalis* зберегли клінічно значущу

природну чутливість до вивчених нами інгібіторозахищених пеніцилінів та β-лактамних антибактеріальних препаратів, фторхінолонів, а також амікацину, доксицикліну та кларитроміцину.

У хворих I групи лише 13,3% штамів *Kl. pneumoniae* виявляли чутливість до ампіциліну. Найбільшою активністю до виділених у хворих I групи штамів *Kl. pneumoniae* володіли імipенем та амікацин, до яких були чутливі всі штами цього збудника НП. Серед досліджених цефалоспоринів III покоління, найбільшою активністю відносно *Kl. pneumoniae* володіли цефотаксим та цефтазідім, до яких були чутливі 93,3% штамів цих мікроорганізмів. Серед досліджених цефалоспоринів III покоління, найбільшою активністю до *Kl. pneumoniae* у хворих I групи володіли цефотаксим та цефтазідім, до яких були чутливі 93,3% штамів цього збудника НП. До левофлоксацину та ципрофлоксацину були чутливі відповідно 80% та 86,7% штамів *Kl. pneumoniae*, до кліндаміцину – 73,3%. Чутливість цього збудника НП по відношенню до амоксицилін/клавуланату складала 66,7%. Ще меншою активністю відносно *Kl. pneumoniae* (що спостерігалось переважно у випадках сполучення цього збудника з іншими бактеріальними агентами НП) володіли доксициклін та кларитроміцин, до яких були чутливі 33,3% штамів цих представників родини Enterobacteriaceae.

Серед виділених штамів *E. coli* чутливість до ампіциліну у хворих I групи, виявляли 25% цих збу-

дників НП. Серед β-лактамних антибактеріальних препаратів найбільшою активністю до цього збудника НП володіли цефотаксим, цефтазідім та імipенем, до яких були чутливі всі штами *E. coli*, що були виділені у хворих I групи. Так саме всі штами цих ентробактерій були чутливі до досліджених фторхінолонів та амікацину. До амоксицилін/клавуланату *in vitro* були чутливі 75% штамів *E. coli*. Ще меншою активністю відносно *E. coli* володіли цефазолін, кларитроміцин та кліндаміцин, до яких були чутливі 50% штамів цих представників родини ентробактерій. В той же час до доксицикліну взагалі жодний із виділених штамів *Moraxella catarrhalis* чутливість не виявляв.

Результати дослідження чутливості мікроорганізмів *in vitro* до антибактеріальних препаратів, які були виділені із мокротиння хворих на НП II групи, наведено у таблиці 2. Як свідчать представлені дані, у хворих II групи так само у виділених штамів *Str. pneumoniae* низька чутливість до ампіциліну була асоційована з відносно низькою чутливістю даного збудника НП до цефалоспоринів I покоління та напівсинтетичних макролідів II генерації. Чутливість *Str. pneumoniae* до доксицикліну та кліндаміцину мали 58,1% штамів цього мікроорганізму. Усі виділені у хворих II групи штами *Str. pneumoniae* були чутливі до левофлоксацину та імipенему, а майже 93,5% виділених штамів цього збудника НП виявляли чутливість до цефалоспоринів III покоління (цефотаксиму та цефтріаксону).

Таблиця 2. Чутливість мікроорганізмів *in vitro* по відношенню до загального числа даних бактеріальних штамів у хворих II групи (у %).

Антибактеріальний препарат	Мікроорганізми					
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=31)	<i>Haemophilus influenzae</i> (n=9)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=7)	<i>Streptococcus viridans</i> (n=3)	<i>Moraxella catarrhalis</i> (n=2)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=6)
Ампіцилін	58,1	44,4	57,1	100	50	16,7
Амоксицилін/клавуланат	96,8	100	100	100	100	66,7
Цефазолін	74,2	66,7	85,7	66,7	100	50
Цефотаксим	93,5	100	100	100	100	83,3
Цефтазідім	87,1	100	85,7	100	100	83,3
Цефтріаксон	93,5	100	100	100	100	66,7
Левофлоксацин	100	100	85,7	66,7	100	83,3
Ципрофлоксацин	83,9	100	85,7	33,3	100	83,3
Імipенем	100	100	100	100	100	100
Амікацин	64,5	100	42,9	66,7	100	100
Доксициклін	58,1	44,4	57,1	66,7	100	33,3
Кларитроміцин	71	66,7	57,1	66,7	100	33,3
Кліндаміцин	58,1	55,6	42,9	66,7	0	66,7

Чутливість *Haemophilus influenzae* до ампіциліну у хворих II групи виявлялася у 44,4% виділених штамів. Також помірна активність відносно цього збудника НП була констатована у доксицикліну, кліндаміцину, цефазоліну та кларитроміцину. Навпаки, усі виділені у хворих II групи штами *Haemophilus influenzae*, були чутливі до досліджених цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів, імipенему та амікацину.

Виділені у хворих II групи штами *Staph. aureus* виявляли незначну чутливість до ампіциліну, доксицикліну, кларитроміцину, амікацину та кліндаміцину. Проте, усі ці штами *Staph. aureus* були чутливі до амоксицилін/клавуланату, цефалоспоринів III покоління (цефотаксиму та цефтріаксону), імipенему, а у 93,5% виділених штамів цього збудника НП виявляли чутливість до досліджених фторхінолонів та цефтазідіму.

У хворих II групи усі виділені штами *Str. Viridans* були чутливі до ампіциліну, амоксицилін/клавуланату, цефалоспоринів III покоління та імipенему. Серед досліджених фторхінолонів, найбіль-

шою активністю до *Str. viridans* у хворих II групи володіли левофлоксацин, до якого були чутливі 66,7% штамів цього збудника НП. Аналогічна кількість штамів цього мікроорганізму була чутлива до цефазоліну, амікацину, доксицикліну, кларитроміцину та кліндаміцину.

Чутливість до ампіциліну у хворих II групи виявляли 50% штамів *Moraxella catarrhalis*, а до кліндаміцину взагалі не був чутливий жодний із виділених штамів цього збудника НП. У той же час усі виділені у хворих II групи штами *Moraxella catarrhalis* зберегли клінічно значущу природну чутливість до вивчених нами інгібіторозахищених пеніцилінів та β-лактамних антибактеріальних препаратів, фторхінолонів, а також амікацину, доксицикліну та кларитроміцину.

Досить низькою у хворих II групи виявилася чутливість виділених штамів *Kl. pneumoniae* до досліджених антибактеріальних препаратів, що належать до напівсинтетичних пеніцилінів, тетрациклінів та напівсинтетичних макролідів II генерації. Чутливість цього збудника НП до ампіциліну

була констатована у 16,7% штамів, доксицикліну та кларитромицину – 33,3%. Найбільшу чутливість *Kl. pneumoniae* виявляла відносно імпіпенему та амікацину, а у 83,3% виділених штамів цих представників родини *Enterobacteriaceae* виявляли чутливість до цефалоспоринові III покоління (цефотаксиму та цефтріаксону) та фторхінолонів.

Таким чином, отримані дані щодо антибактеріальної стійкості етіологічних чинників НП, що перебігала на тлі СП у мешканців екологічно несприятливого регіону співпадають із існуючим сучасним уявленням про негативний вплив модифікуючих чинників, таких як наявність супутньої патології та уражень інших органів і систем, окрім дихальної у цих хворих, на стан антибіотикорезистентності. Рациональна антибактеріальна терапія НП вимагає врахування ступеня ризику антибіотикорезистентності з урахуванням коморбідної патології та регіональної особливості чутливості виділених бактеріальних чинників пневмонії до антибіотиків. У випадках виявлення мікробних асоціацій, що виявлялися переважно у хворих на НП, сполучену із СП III і IV ступеня, що перебігала на тлі ожиріння I-II ступеня з IP або ЦД II типу спостерігалася досить низька чутливість виділених штамів *Str. pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* до ампіциліну, а також до антибактеріальних препаратів, що належать до цефалоспоринові I покоління, напівсинтетичних макролідів II генерації, тетрациклінів та лінкозамідів. З урахуванням чутливості виділених бактеріальних чинників НП у хворих з цією коморбідною патологією доцільним є призначення в якості монотерапії інгібіторозахищених пеніцилінів або цефалоспоринові III покоління та в якості альтернативної терапії фторхінолонів III покоління. При наявності у мікробній асоціації етіологічно значущих грамнегативних штамів родини *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* та *E. coli*), у хворих на НП, що перебігала на тлі СП слід враховувати низьку чутливість цих збудників пневмонії *in vitro* відносно доксицикліну та кларитромицину та високу чутливість відносно аміноглікозидів та карбопенемів.

Висновки:

1. Клінічна картина НП, сполученої зі СП, характеризується наявністю загальноінтоксикаційного, бронхообструктивного та астено-невротичного синдромів, а також помірно виражених ознак хронічного ураження печінки. До початку лікування у хворих з коморбідною патологією мали місце скарги на кашель, лихоманку, нерідко відчуття болю в грудній клітці, задишку, загальну слабкість, нездужання, зниження або навіть відсутність апетиту, підвищену пітливість, порушення нічного сну, виражену дратівливість, емоційну лабільність, зниження настрою, підвищену втомлюваність, у частини хворих було відчуття гіркоти у роті та тяжкості або болю в правому підбер'ї.

2. В гострому періоді НП у хворих зі СП в середньому в 2,0 рази частіше ніж у хворих з відсутністю хронічної патології печінки реєструвалася висока (39,1°C – 41°C) температура тіла, в середньому в 1,6 рази рідше ($P < 0,05$) запальний процес обмежувався лише двома сегментами однієї легені

та майже в 1,73 та 1,78 рази частіше ($P < 0,05$) інфільтративні зміни займали більшу площу частки або всієї частки однієї легені та мали місце рентгенологічні ознаки ускладненого перебігу НП, переважно у вигляді ексудативного плевриту.

3. Домінуючим етіологічним чинником розвитку НП при наявності фонової хронічної патології печінки у вигляді СП у хворих, що мешкають в умовах промислового регіону залишаються *Str. pneumoniae* та *H. influenzae*, роль яких у виникненні гострого запального процесу в бронхолегеневій системі відносно загальної кількості виявлених патогенних чинників склало 29,5% та 17,1% відповідно.

4. У хворих на НП, що перебігала на тлі СП у порівнянні з пацієнтами, у яких була відсутня фонова хронічна патологія печінки в середньому в 1,7 рази частіше збудники гострого запального процесу в бронхолегеневій системі були представлені мікробним асоціаціями, які включали представників двох – чотирьох видів бактерій, при загальному переважанні двохкомпонентних асоціацій (найчастіше *Str. pneumoniae* та *H. influenzae*). Монокультура збудників НП у хворих з коморбідною патологією виявлялася в середньому в 1,38 рази рідше ніж мікробні асоціації. У хворих із відсутністю хронічної патології печінки навпаки, монокультура збудників НП виявлялася в середньому в 1,89 рази частіше, ніж мікробні асоціації.

5. Мікробні асоціації ідентифікувалися переважно у хворих на НП, сполучену із СП III і IV ступеня, що перебігала на тлі ожиріння I-II ступеня з IP або ЦД II типу. У цих хворих зона пневмонічної інфільтрації мала значну розповсюдженість та охоплювала дві частки в одній легені або мало місце полісегментарне ураження обох легенів. При наявності трьох- і чотирьохкомпонентних асоціацій збудників НП, які були представлені сполученням переважно типових бактеріальних агентів із непневмококковими, нетиповими та грамнегативними ентеробактеріями, у хворих на НП, сполучену із СП III і IV ступеня, що перебігала на тлі ожиріння I-II ступеня з IP або ЦД II типу в клінічному плані спостерігався більш значний інтоксикаційний синдром та нерідко ускладнений перебіг НП.

6. У випадках виявлення мікробних асоціацій спостерігалася досить низька чутливість виділених штамів *Str. pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* до ампіциліну, а також до антибактеріальних препаратів, що належать до цефалоспоринові I покоління, напівсинтетичних макролідів II генерації, тетрациклінів та лінкозамідів. З урахуванням чутливості виділених бактеріальних чинників НП у хворих із СП доцільним є призначення в якості монотерапії інгібіторозахищених пеніцилінів або цефалоспоринові III покоління та в якості альтернативної терапії фторхінолонів III покоління.

7. При наявності у мікробній асоціації етіологічно значущих грамнегативних штамів родини *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* та *E. coli*), у хворих на НП, що перебігала на тлі СП слід враховувати низьку чутливість цих збудників пневмонії *in vitro* відносно доксицикліну та кларитромицину та високу чутливість відносно аміноглікозидів та карбопенемів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии / С. С. Бацков. – СПб.: ВМА, 1998. – 167 с.
2. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* / О.И.

- Кречикова, Р.С. Козлов, Т.М. Богданович [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Том 2, №1. – С. 88-98.
3. Дворецкий Л.И. Пневмонии у сложных больных / Л.И. Дворецкий // Трудный пациент. – 2010. – Т.8, №4. – С.45-50.

4. **Иванова Л.Н.** Патология бронхолегочной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2003. – 210 с.
5. **Карапетян Т. А.** Внебольничная пневмония сегодня (обзор литературы) / Т. А. Карапетян // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, № 1. – С. 3-13.
6. **Корнійчук І.Ю.** Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі / І.Ю.Корнійчук // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 159-162.
7. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. WHO. 1992. – М.: Медицина, 1995. – 620 с.
9. Наказ МОЗ України № 271 від 05.04.2007 р. "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" [Електронний ресурс] // Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.
10. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) // Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". – Київ.: Велес, 2007. – С. 105-146.
11. Определитель бактерий Берджи: Пер. с англ. в 2 т. / **Под ред. Дж. Хоулга [и др.]**. – М.: Мир, 1997. – 2 т.
12. **Панчишин Ю.М.** Ультрасонографічні критерії стеатоза печінки / Ю.М. Панчишин // Український медичний часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 106-112.
13. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2007-2008 рр. / **За ред. Ю.І. Фещенка**. – Київ, 2009 – 47 с.
14. **Разумний Р.В.** Етіологічні чинники негоспітальної пневмонії, що перебігала на тлі стеатозу печінки / Р.В. Разумний // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 97-110.
15. **Стефанко С.Л.** Сучасні погляди на етіологію, патогенез та діагностику стеатозу печінки / С.Л. Стефанко. – Галицький лікарський вісник. – 2007. – № 2. – С. 106-109.
16. **Anevlavis S.** Community acquired bacterial pneumonia / S. Anevlavis, D. Bouros // Expertm Opinm Pharmacother. – 2010. – Vol. 11 (3). – P. 361-374.
17. **Brar N.K.** Management of community-acquired pneumonia: a review and update / N.K. Brar, M.S. Niederman // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2011. Vol. 5 (1). – P. 61-78.
18. **Jackson M.L.** Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors / M.L. Jackson, J.C. Nelson, L.A. Jackson // J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – Vol. 57 (5). – P. 882-888.
19. **Menendez R.** Treatment failure in community-acquired pneumonia / R. Menendez, A. Torres // Chest. – 2007. – Vol. 132 (4). – P. 1348-1355.
20. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity / **C. Cillóniz, S. Ewig, E. Polverino [et al.]** // Thorax. – 2011. – Vol. 66 (4). – P. 340-346.
21. **Newton J.L.** Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease / J.L. Newton // Dig. Dis. – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 214-219.
22. Therapy in pneumonia: what is beyond antibiotics? / **S.C. Meijvis, J.C. Grutters, S.F. Thijsen [et al.]** // Neth. J. Med. – 2011. – Vol. 69 (1). – P. 21-26.
23. **Welte T.** Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network / T. Welte, T. Köhlein // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 30 (2). – P. 127-135.
24. **Woodhead M.** The European vision of community-acquired pneumonia / M. Woodhead // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 30 (2). – P. 136-145.

Разумний Р.В. Показники антибіотикорезистентності бактеріальної мікрофлори, ідентифікованої у хворих на негоспітальну пневмонію, що перебігала на тлі стеатозу печінки // Український медичний альманах. – 2011, Том 14, № 3. – С. 132-138.

Вивчені показники антибіотикорезистентності мікрофлори, виділеної з мокротиння хворих на негоспітальну пневмонію (НП), що перебігала на тлі стеатозу печінки (СП) у мешканців екологічно несприятливого регіону. З урахування чутливості виділених бактеріальних чинників НП у хворих з цією коморбідною патологією доцільним є призначення в якості монотерапії інгібіторозахищених пеніцилінів або цефалоспоринів III покоління та в якості альтернативної терапії фторхінолонів III покоління. При наявності грамнегативних штамів родини Enterobacteriaceae слід враховувати високу чутливість цих збудників НП *in vitro* відносно аміноглікозидів та карбопенемів.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, стеатоз печінки, мікрофлора, антибіотикорезистентність.

Разумный Р.В. Показатели антибиотикорезистентности бактериальной микрофлоры, идентифицированной у больных внегоспитальной пневмонией, что протекала на фоне стеатоза печени // Украинский медицинский альманах. – 2011, Том 14, № 3. – С. 132-138.

Изучены показатели антибиотикорезистентности микрофлоры, выделенной из мокроты больных внегоспитальной пневмонией (ВП), что протекала на фоне стеатоза печени (СП) у жителей экологически неблагоприятного региона. С учетом чувствительности выделенных бактериальных факторов ВП у больных с этой коморбидной патологией целесообразно назначение в качестве монотерапии ингибиторозащищенных пенициллинов или цефалоспоринов III поколения и в качестве альтернативной терапии фторхинолонов III поколения. При наличии грамнегативных штаммов семейства Enterobacteriaceae следует учитывать высокую чувствительность этих возбудителей ВП *in vitro* в отношении аминогликозидов и карбопенемов.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, стеатоз печени, микрофлора, антибиотикорезистентность.

Razumnyy R.V. Antibiotic resistance indices of bacterial microflora which was identified from patients with community acquired pneumonia in combination with hepatic steatosis // Украинский медицинский альманах. – 2011, Том 14, № 3. – С. 132-138.

Antibiotic resistance indices of bacterial microflora which were identified from patients with community acquired pneumonia (CAP) in combination with hepatic steatosis (HS) among residents of environmentally unfriendly region were studied. In view of susceptibility of CAP bacterial factors in patients with this comorbid disorders advisable to appointment as a monotherapy inhibitor-protected penicillins or III generation cephalosporins and as an alternative therapy fluoroquinolones of III generation. At presence of gram-negative isolates from Enterobacteriaceae family should be considered the high sensitivity of these pathogens of CAP *in vitro* against aminoglycosides and carbapenems.

Key words: community-acquired pneumonia, hepatic steatosis, microflora, antibiotic resistance.

Надійшла 19.02.2011 р.
Рецензент: проф. І.В. Лоскутова