

# Застосування біоспорину та інших пробіотиків для профілактики та лікування кандидозів і синдрому подразненого кишечника

С.К. Борщ<sup>1</sup>, Т.Є. Маковська<sup>2</sup>

Централізована міська бактеріологічна лабораторія центральної міської клінічної лікарні, м. Івано-Франківськ  
Головний військово-медичний клінічний Центр «Головний військовий медичний госпіталь», м. Київ

Необхідність корекції мікробіоценозів для профілактики та лікування кандидозів і синдрому подразненого кишечника зумовила мету: визначити вплив біоспорину та інших пробіотичних препаратів на штами грибів роду *Candida*. Визначення чутливості до пробіотичних штамів мікроорганізмів проводили методом дифузії в агар на середовищі Сабуро. У дослідженні визначена чутливість штамів грибів роду *Candida* до пробіотичних штамів *Bacillus subtilis* і *Bacillus licheniformis* біоспорину, *E.coli* M-17 біфіколу, лакторину, *S.boulardii* (Ентеролу-250). На основі чутливості визначені препарати для корекції порушень у складі кишкової мікрофлори під час лікування синдромів і захворювань кишечника.

**Ключові слова:** біоспорин, пробіотики, синдром подразненого кишечника, захворювання кишечника.

Протягом останніх десятиліть патологічні стани, розвиток яких зумовлюють умовно-патогенні мікроорганізми, мають істотне значення у клінічній практиці. Частково це пов'язане з успіхами медицини у лікуванні важких соматичних захворювань і в боротьбі зі збудниками важких інфекційних хвороб. Останнім часом також посилюється інтенсивність впливу на організм людини зовнішніх факторів, що спричинюють імунodefіцитні стани [1]. Імунodefіцити разом із хронічними захворюваннями мають істотне значення в клінічній практиці для розвитку мікозів. Таксономічно гриби є окремим царством (Fungi) в домені еукаріотів (Eucaria). Гриби адаптовані до різних умов зовнішнього середовища і значно поширені в природі. У патології людини можуть мати значення 200 видів. Після потрапляння в організм більшість грибів елімінується і тільки обмежена кількість видів може спричинювати важкі інвазивні інфекції у імуноскомпрометованих осіб. На даний час вважається, що у таких пацієнтів практично будь-який вид грибів може призводити до інвазивного мікозу [5]. До факторів, що також сприяють розвитку дріжджоподібних грибів в організмі людини, відносяться маєрація шкіри, мікротравми, тривалі контакти з сильнодіючими речовинами [1], хірургічні втручання, інфекції різної етіології, тяжкі і тривалі соматичні захворювання, а також цукровий діабет [1, 15]. Тривале застосування антибіотиків при лікуванні запальних процесів різної локалізації, в тому числі у гінекологічній практиці, спричинює колонізацію грибами [18]. Установлення наявності цих факторів має важливе значення для діагностики кандидозів. Виділення грибів із нестерильних локусів організму вимагає комплексного аналізу клінічних і лабораторних даних для оцінювання їхнього клінічного значення, оскільки гриби роду *Candida* входять до складу нормальної мікрофлори людини. Захворювання, збудниками яких є гриби, умовно поділяють на поверхневі, локалізовані, інвазивні і глибокі мікози. У багатьох випадках поверхневі та інвазивні мікози є різними стадіями одного захворювання [1].

Інвазивний кандидоз, як правило, розвивається на фоні колонізації або клінічно вираженої інфекції слизових оболонок і саме із ним пов'язаний важкий перебіг та несприятливі наслідки. *Candida* spp. – це провідна причина мікозів у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку та паренхіматозних органів, у пацієнтів із відділень реанімації та інтенсивної терапії [4]. Протягом останніх трьох десятиріч років реєструють збільшення частоти мікозів у патології дитячого віку. Клінічні прояви спостерігають у 30–33% дітей, що поступають у стаціонар, а серед здорових дітей їх реєструють у 13–16% випадків [2]. За даними міжнародного дослідження SENTRY гриби роду *Candida* є четвертими за значущістю серед збудників нозокоміальних інфекцій в США. Їх випереджають тільки нозокозонегативні стафілококи, золотисті стафілококи і ентерококи [14].

Із 20 видів *Candida* до 90% випадків спричиняють 5 видів: *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*. У ході багатоцентрового дослідження ARTEMIS, що тривало 6,5 року і охопило 134 715 штамів грибів до етіологічних агентів було віднесено ще 11 видів. У цьому дослідженні відзначено зниження ролі *C.albicans* і зростання ролі інших видів, особливо *C.parapsilosis* і *C.tropicalis*, а також більш рідкісних грибів. *C.albicans* є провідним видом, що спричинює інвазивні кандидози. Її роль визначається у 37–70% випадків, що зумовлює необхідність проведення окремих досліджень з етіології кандидозів, а також визначення їхньої чутливості до протигрибкових препаратів [9,11].

За даними дослідження І.В. Виборнова, яке є частиною дослідження ARTEMIS у Санкт-Петербурзі, *C.albicans* становлять 69,7%, *C-non-albicans* – 28,2%, інші види грибів становлять 2,1% всіх виділених із різних органів і систем. Більшість виділених ізолятів *C.albicans* були чутливими до флуконазолу (98,3%), інші види виявилися менш чутливими (64,4%) [10]. Згідно з даними М.А. Шевякова і співавторів більшість збудників кандидозу травного тракту належали до виду *C.albicans* (83%) і були чутливими до флуконазолу (90%). Резистентні і дозозалежні штами виділяли від гематологічних хворих [17]. За даними О.І. Поліщук і співавторів частка виділених у ВІЛ-інфікованих грибів *C.albicans* складала 53,8% загальної кількості, частка *C-non-albicans* складала 50%. Серед них домінували *C.glabrata*. Аналогічний видовий спектр дріжджових грибів, які виділялися в діагностично значущих кількостях у дітей із дисфункціями кишечника, зареєстровано у Києві з 1994–2004 років. Видовий розподіл аналогічний даним О.І. Поліщук і співавторів за виключенням кишечника, у якому в значній кількості ( $10^5$  КУО/г) у деяких пацієнтів виявляли також *Trichosporon cutaneum* і *Geotrichum candidum* [19].

За даними наших досліджень, гриби присутні у 32,0–43,5% пацієнтів із захворюваннями і синдромами кишечника, асоційованими зі змінами його мікрофлори. При цьому гриби роду *Candida* становлять 91,4% виділених

грибів. Гриби інших родів становлять 8,6%: *Geotrichum candidum*, *Aspergillus*, *Sporothrix*. Середній рівень колонізації кишечника пацієнтів грибами становить  $4,2 \pm 0,12 \lg \text{ КУО/г}$  –  $4,6 \pm 0,27 \lg \text{ КУО/г}$  [2]. Виділені із кишечника штами грибів були перевірені на чутливість до протигрибкових засобів. Установлено, що в цілому серед грибів спостерігається високий відсоток резистентних штамів – від  $73,5 \pm 7,57\%$  до амфотерицину до  $33,3 \pm 7,85\%$  до клотримазолу. Чутливість грибів до протигрибкових засобів досить невисока – найбільше штамів чутливі до клотримазолу –  $66,7 \pm 7,85\%$ . Недостатній відсоток штамів грибів проявляє чутливість до ністатину і флуконазолу –  $42,9 \pm 8,37\%$  і  $41,7 \pm 8,22\%$ . Наші дані свідчать про істотну тенденцію збільшення кількості резистентних штамів до ністатину, амфотерицину і флуконазолу. Така картина поширення резистентності до традиційних протигрибкових засобів є однією з причин значної частоти виявлення дріжджоподібних грибів роду *Candida* в кишечнику [3]. Дані Е.А. Федоровської і співавторів свідчать про ще нижчий відсоток дріжджоподібних грибів, чутливих до антимікотичних засобів у пацієнтів із лейкемією. Так, серед штамів *C.albicans*, тільки у 34,4% була виявлена чутливість до ністатину, у 33,3% до клотримазолу, у 27,1% до амфотерицину та у 1,04% до дифлюкану [2]. Про збільшення відсотка стійких до флуконазолу грибів свідчать Д.А.Попов і співавтори. Особливо тривожною дана тенденція є тому, що флуконазол є препаратом першого ряду для лікування кандидозів і кандемій [14]. Отримані дані зумовлюють необхідність пошуку нових протигрибкових засобів та препаратів інших груп (пробіотиків, антисептиків) із фунгіцидними властивостями та визначення можливості їх комбінованого застосування для лікування кандидозу кишечника та інших захворювань і синдромів кишечника, асоційованих із змінами кишкової мікрофлори.

Застосування пробіотиків є найважливішою складовою лікування синдрому подразненого кишечника, антибіотик-асоційованих діарей і захворювань травного тракту (неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона [4]). Позитивний вплив пробіотиків на організм здійснюється завдяки основним властивостям: антагонізму щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, ферментативній, адгезивній і синтезуючій функціям. На даний час з'ясовано, що пробіотики ефективні для лікування і профілактики антибіотик-асоційованої діареї (рівень доказовості А) та зменшують клінічні прояви СПК (рівень доказовості В). Численні мета-аналізи підтвердили роль штамів *Lactobacillus GG*, *S.boulardii*, *E.faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* для лікування діарей різного походження [23].

**Мета дослідження:** на основі встановлення антагоністичної активності пробіотичних штамів мікроорганізмів визначити найбільш ефективні для елімінації грибів пробіотики.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

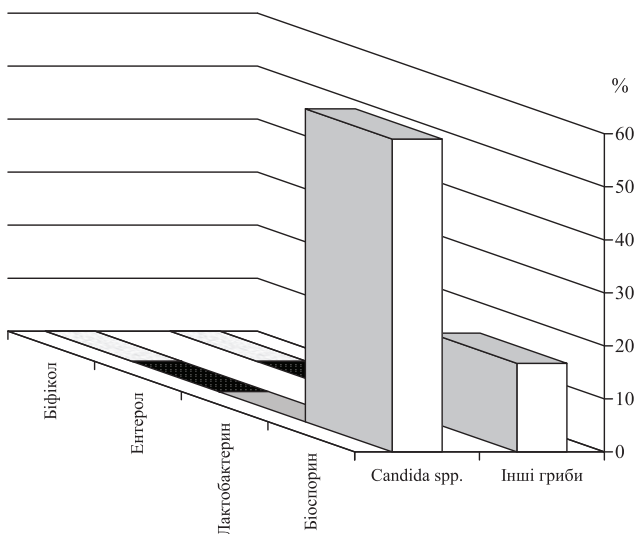
Від 980 пацієнтів із порушенням мікрофлори кишечника виділено, ідентифіковано і досліджено 248 штамів грибів. Ці штами досліджено на чутливість до антагоністичної дії пробіотичних мікроорганізмів *B.subtilis 3*, *B.licheniformis 31* з препарату біоспорин, *Lactobacillus fermentum 90 TC-4* (препарат лактобактерин), *Saccharomyces boulardii* (препарат ентерол-250), *Esheria coli M-17* (препарат біфікол) [2–4]. Вивчено *in vitro* антагоністичну активність *Bacillus subtilis i Bacillus licheniformis* із препарату біоспорин щодо 79 штамів грибів роду *Candida* і грибів родів *Aspergillus* – 3 штами, *Geotrichum* – 1 штама, *Sporothrix* – 2 штами. Вивчено антагоністичну активність штаму *Lactobacillus fermentum 90TC-4* із препарату лактобактерин щодо грибів роду *Candida* – 66 штамів, *Aspergillus* – 5 штамів, *Geotrichum* – 2 штами, *Sporothrix* – 1 штама. Досліджено активність штаму саха-

роміцетів *S.boulardii* із ентеролу-250 щодо 23 штамів грибів роду *Candida*. Антагоністичну активність *E.coli M-17* із препарату біфікол вивчено *in vitro* щодо грибів роду *Candida* – 55 штамів, *Aspergillus* – 6 штамів, *Geotrichum* – 2 штами.

Визначення чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до пробіотичних штамів проводили методом відстрочених посівів. Попередньо вирощували культуру пробіотичного штаму з біопрепарату і за допомогою оптичного стандарту виготовляли з неї суспензію концентрації  $10^9 \text{ КУО/мл}$ . На поверхню середовища Сауро в чашці Петрі петлею діаметром 6 мм наносили 0,01 мл суспензії культури пробіотичного штаму. Засіяні чашки інкубували в термостаті протягом 24 год при  $37^\circ \text{C}$ . Після цього перпендикулярно до лінії посіву пробіотичного штаму петлею того ж діаметра наносили стандартизовані ( $10^9 \text{ КУО/мл}$ ) суспензії тестованих штамів. Культури повторно інкубували в термостаті протягом 24 год за температури  $37^\circ \text{C}$ . Антагоністичну активність пробіотичного штаму оцінювали за величиною зони затримки росту клінічних і пробіотичних штамів. Оцінювання достовірності відмінностей між порівнюваними величинами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента [2–4].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено дію пробіотичних штамів мікроорганізмів із препаратів біоспорин, лактобактерину, ентеролу і біфіколу. На основі значень величин зон затримки росту визначено також відсотки клінічних штамів грибів, нечутливих до дії пробіотиків, відсотки штамів із проміжною чутливістю, наявність чутливих до дії кожного препарату штамів. Для обґрунтування переваг щодо призначення конкретних препаратів для елімінації дріжджоподібних грибів враховано величини зон затримки росту мікроорганізмів, а також відсотки клінічних штамів мікроорганізмів, чутливих (зона 10–15 мм) до дії біоспорину, лактобактерину, ентеролу і біфіколу (табл. 1–2). Завдяки своїм бацілярним штамам препарат біоспорин є пробіотиком, спектр дії якого включає гриби. Чутливі штами складають 59,0%. Величини зон затримки росту складають  $10,7 \pm 0,58 \text{ мм}$  у грибів *Candida spp.* і  $9,3 \pm 5,4 \text{ мм}$  щодо інших родів грибів. Він є єдиним пробіотиком серед тестованих мікроорганізмів, який володіє активною антагоністичною



Мал. 1. Чутливість грибів до пробіотичних штамів мікроорганізмів

Розподіл грибів за ступенем чутливості до пробіотичних штамів мікроорганізмів

Мікроорганізми	Кількість штамів	Абсолютна кількість чутливих штамів	Відсоток штамів, %			
			Нечутливих штамів (0-4) мм	З проміжною чутливістю (5-10 мм)	Чутливих (10-15 мм)	Високочутливих (>15 мм)
Біоспорин						
<i>Candida spp.</i>	79	46	18	23,0	33,4	25,6
Інші гриби	6	0	66,7	16,7	-	16,7
Лактобактерин						
<i>Candida spp.</i>	66	0	100	-	-	-
Інші гриби	8	0	100	-	-	-
Ентерол						
<i>Candida spp.</i>	23	0	100	-	-	-
Інші гриби	3	0	100	-	-	-
Біфікол						
<i>Candida spp.</i>	55	0	100,0	-	-	-
Інші гриби	8	0	83,3	16,7	-	-

Таблиця 2

Антагоністична активність пробіотичних штамів мікроорганізмів щодо клінічних штамів грибів

Мікроорганізми	Зони затримки росту (мм)			
	Біоспорин	Лактобактерин	Ентерол	Біфікол ( <i>E.coli</i> M-17)
Гриби				
<i>Candida spp.</i>	10,7±0,58	0,9±0,10	0,7±0,11	1,4±0,24
Інші гриби	9,3±5,4	1,1±0,25	1,0±0,05	1,7±0,72
Відсоток чутливих та високочутливих штамів, %				
<i>Candida spp.</i>	59,0±5,53	-	-	-
Інші гриби	16,7±15,23	-	-	-

активністю щодо грибів (мал. 1). На мал. 2 наявний ріст колоній грибів роду *Candida* на середовищі Сабуро. Зображення грибів при забарвленні за Грамом наведено на мал. 3.

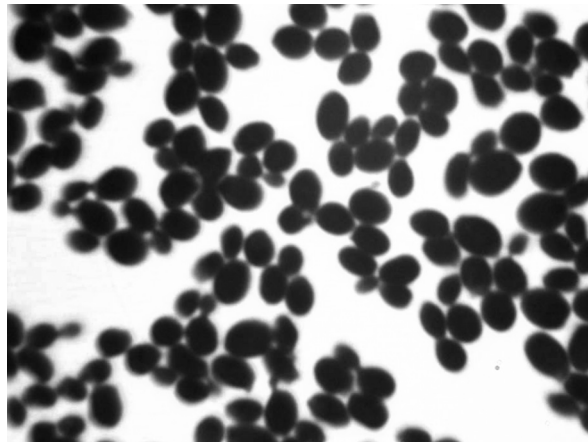
За даними О.М. Гринько і співавторів досліджені ними штами бацил проявляли фунгістатичний ефект і мікроорганізми роду *Bacillus* є перспективними щодо включення до складу пробіотичних препаратів, штами яких будуть особливо активними щодо стафілококів, ентерококів і грибів [8]. За нашими даними, таким препаратом є біоспорин, що є активним щодо грибів *Candida* (59,0±5,53% чутливих штамів) і до стафілококів (метицилінчутливих – 75,6±4,53%, метицилінрезистентних – 50,0±20,41%) та ентерококів (66,6±19,24%) [2–4]. Н.О. Савичук рекомендує застосування біоспорину при лікуванні кандидозів порожнини рота у дітей [2]. З цим можна погодитись, оскільки згідно з результатами наших досліджень, штами біоспорину активні як щодо грибів, так і щодо стафілококів і пневмококів (50,0% чутливих штамів) [2].

*C.albicans*, за даними Л.Ф. Герасимчик і Т.А. Середи у кишечнику поєднується у асоціаціях із *K. pneumoniae* (1,6–8,4%) і *S.aureus* (2,2–11,0%). У 6,5% досліджених ними випадків склали асоціації усіх наведених мікроор-

ганізмів [9]. За даними наших досліджень, частота виділення стафілококів при кишкових синдромах і захворюваннях складає 16,3±2,66 – 26,4±2,81% при рівні колонізації кишечника 4,8±0,16 – 5,03±0,46 Lg КУО/г [2–4]. При цьому питома вага метицилінрезистентних штамів серед стафілококів ентерального походження складає 30,08%. Найменш успішно виявляється елімінація саме золотистих стафілококів і грибів [4]. Рівень золотистого стафілококу зберігався при застосуванні антибіотиків, в основному ніфуроксазиду, на рівні 4,3±0,3 lg КУО/г при частоті висівання 15,4%. При застосуванні антимікотичних засобів щодо грибів, які знаходилися в кишечнику у діагностично значущих кількостях та послідовним застосуванням препаратів біфідо- і лактофлори, відсоток висівання грибів істотно зменшувався з 34,6% до 19,2%, і при порівнянні із контрольною групою таке зменшення було достовірним. При цьому середній рівень зменшувався із 4,6±0,27 lg КУО/г до 4,4±0,41 lg КУО/г [2]. Таке явище можна пояснити значним поширенням та ефективними неспецифічними механізмами адгезії грампозитивних мікроорганізмів. Бактерії і гриби проявляють здатність до формування мікробної біоплівки, що складається із кількох прошарків бактерій,



Мал. 2. Гриби роду *Candida*. Ріст колоній на середовищі Сабуро



Мал. 3. Гриби роду *Candida*. Забарвлення за Грамом

вкритих загальною глікопротеїдною капсулоподібною структурою – глікокаліксом. Глікокалікс ефективно захищає мікроорганізми від гуморальних і клітинних чинників імунітету – фагоцитів, антитіл, комплементу, а також від впливу антибіотиків [4]. Саме біоплівки за даними Національного Інституту здоров'я (НИН) США мають найбільше клінічне значення і обумовлюють більш як 80% інфекцій в організмі людини. У біоплівку можуть активно включатись гриби – не в останню чергу завдяки своїй високій толерантності щодо представників нормомікробіоценозу кишечника та високій здатності до їх утворення. Найбільша здатність до утворення біоплівок зафіксована у представників *C.albicans*, особливо у *C.kru-sei* [6]. За нашими даними антагоністами грибів є лише мікроорганізми роду *Bacillus*, але їхня дія послаблюється під впливом кишкової палички. Відомо, що для грибів роду *Candida* характерна властивість мімікрії щодо людських тканин. Таким чином вони зменшують захисну дію імунної системи організму. Кандидози розвиваються як внаслідок інфікування ззовні (що трапляється у дорослому віці нечасто), так і завдяки активації грибів, присутніх у незначній кількості в нормальних мікробіоценозах шкіри і слизових оболонок організму. Їхній інвазивний потенціал є досить слабким, і патогенні властивості проявляються лише після пошкодження слизової оболонки екзогенними чи ендогенними факторами. Таке пошкодження слизової оболонки, як правило, наявне при дисбактеріозах кишечника, спричинених патогенним стафілококом та іншими бактеріями, що пошкоджують слизову. Тому гриби, за нашими даними, є досить частими учасниками асоціацій значущих умовно-патогенних мікроорганізмів. Ураховуючи викладені дані, лікування кандидозів буде успішним лише в разі призначення протигрибкового засобу з урахуванням чутливості штаму та з одночасним усуненням факторів, що пошкоджують слизову оболонку. Тобто, в даному випадку слід досягнути зменшення рівня не тільки грибкових, але й бактеріальних мікробіологічних чинників [18].

Успішний досвід заміни застосування антибіотиків на пробіотики при лікуванні кандидозів, уже частково напрацьований. Як альтернатива антибіотикотерапії нами раніше була вивчена можливість застосування пробіотиків для елімінації патогенної і умовно-патогенної мікрофлори при дисбактеріозі кишечника. Зокрема, встановлена здатність бациллярних пробіотичних препаратів зменшувати надмірний ріст патогенної і умовно-патогенної мікрофлори. При загальному зменшенні клінічних про-

явів, титрів умовно-патогенної мікрофлори частота повторного виділення золотистого стафілококу при застосуванні бациллярних пробіотичних препаратів з послідовним застосуванням препаратів лакто- і/або біфідобактерій становила  $4,9 \pm 0,28$  lg КУО/г при частоті висівання 28,0%. При застосуванні біоспорину відсоток виділення грибів зменшувався із 32,0% до 16,0% (у порівнянні із контрольною групою таке зниження відсотка було достовірним) при рівнях  $4,2 \pm 0,12$  lg КУО/г і  $4,8 \pm 0,53$  lg КУО/г відповідно [2].

При кандидозі кишечника виявляють такі симптоми, як абдомінальний дискомфорт, метеоризм, зміна консистенції і частоти випорожнень, ознаки помірної інтоксикації і тенденцію до загострення алергійних захворювань. При кандидозі органів травлення клінічна картина характеризується абдомінальним больовим синдромом, діареєю, лихоманкою. При ендоскопічному дослідженні виявляють ерозивно-мембранозний коліт. Кандидозний коліт включений в картину кандидосепсису, тобто одночасно спостерігають специфічне ураження легень, шкіри, порожнини рота і стравоходу. Перебіг виразкової хвороби або виразкового коліту теж може ускладнитися кандидозом. При цьому інвазія псевдоміцелію проходить в ділянках кишечника, деєпітелізованих внаслідок основного захворювання. Терапія кандидозу кишечника має на меті зменшення кількості грибів. Основний критерій ефективності лікування – зникнення симптомів, що турбують хворого і нормалізація кількості грибів згідно з результатами бактеріологічного дослідження [2].

Важливим фактором, що сприяє розвитку кандидозу, є цукровий діабет. За наявності грибів будь-якої локалізації слід проводити лабораторні дослідження з метою виявлення цукрового діабету, оскільки колонізація грибами є одним із частих, в тому числі ранніх, симптомів розвитку цього захворювання. Інші причини кандидозів – ендокринологічні захворювання, гіповітамінози, хвороби системи крові, туберкульоз. Розвитку кандидозів у дітей першого року життя сприяють також часті зригування із закидом кислого вмісту шлунка в порожнину рота. Кандидоз слизових оболонок формується у порожнині рота і статевих органів та поєднується із кандидозом кишечника.

Важливим принципом лікування є застосування пробіотиків у якості засобів для лікування кандидозів. Лікування кандидозів із використанням пробіотичних препаратів особливо актуальне у тих випадках, коли використання антимікотичних засобів небажане або можливість їх застосування проблематична:

1) при захворюваннях кишечника та інших органів із помірними клінічними проявами, які мікробіологічно проявляються як достатньо високим, так і низьким рівнем колонізації кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами, в тому числі грибами;

2) при полірезистентності грибів до протигрибкових засобів, особливо це стосується *C-non-albicans*, де відсоток чутливих штамів є дуже низьким;

3) при алергічних реакціях на протигрибкові препарати;

4) за наявності у препаратів побічних дій, які не дозволяють застосувати деякі антимікотичні засоби у вагітних, дітей і пацієнтів із певною патологією.

Препарат біоспорин згідно із інструкцією можна застосовувати у стоматологічній практиці: при хронічному рецидивному стоматиті у дітей; у гінекологічній практиці: при вульвовагінальному кандидозі у жінок репродуктивного віку, в тому числі вагітних; при бактеріальному вагінозі (з метою реабілітації після закінчення курсу антибактеріальної терапії); для профілактики гнійно-септичних ускладнень у післяопераційний період, а також для лікування та реабілітації пацієнтів після гострих кишкових інфекцій, з метою відновлення мікрофлори кишечника. Введення препаратної мікрофлори обов'язкове – вона конкурує за сайти адгезії пристінкового мікробіотопу, що зменшує можливість прикріплення патогенів. Пробиотична терапія ефективна для лікування гастроінтестинального тракту і скорочує тривалість колонізації [26].

Ефект пробиотиків для скорочення тривалості діарей за кордоном був достовірно доведений при застосуванні штамів *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus faecium* SF68 та традиційних видів лактобацил. Численні мета-аналізи підтвердили роль таких пробиотиків, як *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* для профілактики антибіотик-асоційованих діарей [24, 25]. Вони знижують ризик її виникнення на 52% (рівень доказовості А), найкращі результати досягаються при призначенні протягом 72 год після початку антибактеріальної терапії. Терапія пробиотиками за будь-якої етіології діареї знижує її тривалість (на 30 год). У пацієнтів із синдромом подразненого кишечника терапія пробиотиками знижує інтенсивність болювого синдрому і явища метеоризму (рівень доказовості В) [23]. На 15-у Об'єднаному Європейському тижні Гастроентерологів в 2007 році в Парижі і 16 Об'єднаному Європейському тижні Гастроентерологів в 2008 році у Відні основна увага була прикута до можливих патогенетичних ланок розвитку синдрому подразненого кишечника. Визнано важливим стан кишкової мікрофлори при даному синдромі, а також активно обговорювались можливості впливу на мікрофлору кишечника пробиотиками для оптимізації лікування [21, 22]. Зокрема, J.Semianow-Wejchert і співавтори (Польща) серед досліджених пацієнтів із синдромом подразненого кишечника у 33,3% випадків знайшли у сироватці крові антитіла до *Saccharomyces cerevisiae*, у 36,8% антитіла до грибів роду *Candida*, а у 26,3% – грибкову колонізацію травного тракту, через що зазначали можливу роль грибкової інфекції в етіології синдрому подразненого кишечника. Підвищений титр антитіл до грибів роду *Candida* був виявлений також S.C. Ligaarden і співавторами [26].

Дослідження мікрофлори вмісту товстої кишки як діагностичне дослідження і призначення пробиотиків передбачене у Тимчасових галузевих уніфікованих стандартах медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню, за-

тверджених наказом МОЗ від 27.07.1998 року № 226, у нормативах надання медичної допомоги дорослому населенню у амбулаторно-поліклінічних закладах (наказ МОЗ від 28.12.2002 № 507), у протоколах лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ № 471 від 10.08.2007 року) і передбачено при диспансерному спостереженні за хворими гастроентерологічного профілю (наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 року) [12]. Згідно з наказом № 803 від 10.12.2007 року «Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» пробиотики при кишкових інфекціях можуть застосовуватись як самостійні препарати етіотропної терапії (якщо призначення антибактеріальної терапії не показано) чи у якості допоміжних препаратів під час її проведення.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації гастроентерологів, наведеному у керівництві «Probiotics and prebiotics» 2008 року і міжнародному керівництві з діагностики і лікування запальних захворювань кишечника «Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD», опублікованому в 2010 році, пробиотиками вважають живі організми, які в адекватній кількості покращують здоров'я організму господаря. Штами, включені у пробиотичні препарати, повинні відповідати вимогам безпеки для здоров'я людини. Вони мають виявляти антагоністичні властивості до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, здатність до засвоєння широкого спектра нутрієнтів, наявність адгезивної активності до клітин епітелію призначеного мікробіотопу [20].

Отже, встановлено, що для лікування кандидозу можна використовувати біоспорин. Для кращого ефекту за наявності великої кількості грибів можна використати послідовно антимікотичний препарат після визначення чутливості до протигрибкових препаратів та біоспорин. Біоспорин також можна застосовувати самостійно у якості пробиотика із протигрибковою активністю. Нами встановлено при попередніх дослідженнях, що одночасне із біоспорином застосування інших пробиотиків небажане через біологічну несумісність [4]. Наступним етапом в лікуванні повинне бути вживання необхідних пробиотичних препаратів із вмістом нормофлори. Серед них слід надавати перевагу препаратам із штамом *B.bifidum* (біфідумбактерин, біфідумбактерин форте), оскільки екзометаболіти даного штаму знижують антилізоцимну активність грибів роду *Candida* (у 66,7% штамів) і їх здатність до плівкоутворення (у 83,3% штамів) [6]. Такий етап сприятиме підвищенню ефективності лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Бациллярні штами препарату біоспорин проявляють в цілому вищу антагоністичну активність щодо грибів, ніж інші пробиотичні штами. Тому для елімінації грибів слід надавати перевагу біоспорину перед лактобактерином, біфіколом і ентеролом і застосовувати його як самостійний чи допоміжний препарат для лікування кандидозів.

**Перспективи подальших досліджень в даному напрямку.** Дослідження пробиотиків зі штамми мікроорганізмів різної таксономічної належності з метою корекції мікробіоценозів, визначення можливості комбінованого застосування антимікотичних і антисептичних засобів, бациллярних та інших пробиотичних препаратів, фітопрепаратів і бактеріофагів для покращання ефективності лікування синдромів і захворювань кишечника.

**Применение биоспорина и других пробиотиков для профилактики и лечения кандидозов и синдрома раздраженного кишечника**  
**С.К. Борщ, Т.Е. Маковская**

**The use biosporin and another probiotics for prophylactic and treatment candidiasis and irritable bowel syndrome**  
**S.K. Borshch, T.E. Makovskaya**

Необходимость коррекции микробиоценозов для профилактики и лечения кандидозов и синдрома раздраженного кишечника обусловила цель: определить влияние биоспорина и других пробиотических препаратов на штаммы грибов рода *Candida*. Определение чувствительности к пробиотическим штаммам микроорганизмов проводили методом диффузии в агар на среде Сабуро. В исследовании определена чувствительность штаммов грибов рода *Candida* к пробиотическим штаммам *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* биоспорина, *E.coli* M-17 бификола, лактосодержащего препарата лактобактерина, *S.bouardii* (Ентерола-250). На основании чувствительности определены препараты для коррекции нарушений в составе кишечной микрофлоры при лечении синдромов и заболеваний кишечника.

The necessary of correction microbiocenosis for prophylactic and treatment candidiasis and irritable bowel syndrome it caused the aim: to determine the possibilities of using biosporin and another probiotics. The determination of microbial sensitivity to biosporin and probiotics by diffusion method in Saburo Agar were conducted. As the results of this sensitivity for bacillas strains (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*) in medicine biosporin, *E.coli* M-17 in medicine bificol, medicine with lactobacillus and *S.bouardii* in medicine Enterol-250 are determined. As the results of sensitivity that can be used for prophylactic dysfunctions in composition intestinal microflora in the therapy candidiasis and irritable bowel syndrome.

**Ключевые слова:** биоспорин, пробиотики, синдром раздраженного кишечника, заболевания кишечника.

**Key words:** biosporin, probiotics, candidiasis, irritable bowel syndrome, intestinal diseases.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Білко І.П. Мікологія глибоких мікозів і псевдомікозів у людини. – Севастополь: Рібест, 2007. – 72 с.
2. Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кандидозу кишечника // Ліки України. – 2011. – № 3 (149). – С. 116–122.
3. Борщ С.К. Комбіноване застосування протигрибкових засобів і пробіотиків у комбустіології для лікування та профілактики кандидозів і синдрому подразненого кишечника / С.К. Борщ, Т.Р. Масляк // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 30–39.
4. Борщ С.К. Комбінована терапія порушень микробиоценозів для профілактики та лікування синдрому подразненого кишечника та інших захворювань / С.К. Борщ // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2. – С. 75–83.
5. Веселов А.В. Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние // Клинико-микробиол. антимикроб. химиотер. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 286–301.
6. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Гейде И.В. Образование биопленок фекальными штаммами энтеробактерий и дрожжевых грибов рода *Candida* // Журн. микробиол. – 2009. – № 4. – С. 44–46.
7. Видовий склад дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих / О.І. Поліщук, О.В. Покас, Ж.Є. В'ялик [та ін.] // Мікробіол. журн. – 2007. – № 4. – С. 3–9.
8. Выделение и изучение перспективного пробиотического штамма спорообразующих бактерий рода *Bacillus* / О.М. Гринько, В.В. Зверев, А.А. Калашин [и др.] // Журн. микробиол. – 2009. – № 3. – С. 85–89.
9. Герасимчик Л.Ф., Середа Т.А. Роль *Candida* spp. в развитии дисбиоза кишечника у амбулаторных больных с патологией желудочно-кишечного тракта // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – № 2. – С. 29–30.
10. Можина Т.Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1. – С. 5–13.
11. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
12. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.13.2009 року «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю».
13. Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность микроорганизмов и их способность к пленкообразованию // Журн. микробиол. – 2009. – № 4. – С. 46–49.
14. Попов Д.А., Белобородова Н.А., Седракин А.Р. Проблема послеоперационных кандидий у детей // Рос. ве-

- стник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 3. – С. 52–56.
15. Сидоренко С.В. Эпидемиология микозов и чувствительность их возбудителей к антимикотикам // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – Т. 52, № 4–5. – С. 3–11.
16. Характеристика дрожжей, выделенных от больных лейкемией / Е.А. Федоровская, А.П. Рыбальская, Н.К. Скачкова [и др.] // Микробиол. журн. – 2008. – Т. 70, № 4. – С. 18–24.
17. Характеристика *Candida* spp., выделенных от пациентов с кандидозом пищеварительного тракта / М.А. Шевяков, Т.С. Богомолова, Л.А. Пестова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 101.
18. Цыганенко А.Я., Конь Е.В. Использование методов кластерного анализа для оценки чувствительности к антибиотикам возбудителей воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов // Микробиол. журн. – 2007. – Т. 69, № 4. – С. 45–53.
19. Чутливість до антимікотиків дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих / О.І. Поліщук, О.В. Покас, Ж.Є. В'ялик [та ін.] // Мікробіологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 37.
20. Фадеенко Г.Д. Нарушение кишечного микробиоценоза и его коррекция при воспалительных заболеваниях кишечника на основе доказатель-
- ной медицины // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 127–132.
21. Шептуллин А.А., Курбатова А.А. Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007) // РЖГТК. – 2008. – № 1. – С. 73–77.
22. Шептуллин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, Вена, 2008) // РЖГТК. – 2009. – № 4. – С. 81–85.
23. Teitelbaum J.E. Probiotics and Treatment of Infectious Diarrhea // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – № 24 (3). – P. 267–268.
24. De Vrese M., Marteau P.R. Probiotic and prebiotics: effect on diarrhea // J. Nutr. – 2007. Mar. – Vol. 137 (3). – P. 803–811.
25. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // Aliment Pharmacol. Ther. – 2005. – № 22 – P. 365–372.
26. Zwolinska-Wcislo M., Brzozowski T., Mach T. et al. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Nov; 57 Suppl 9. – P. 35–49.

Статья поступила в редакцию 14.09.2013