

Поєднане застосування антибіотиків і пробіотиків у комбустиології і пластичній хірургії для профілактики антибіотикоасоційованих діарей та синдрому подразненого кишечника

С.К. БОРЩ, к. мед. н.; Т.Р. МАСЛЯК

/Централізована міська бактеріологічна лабораторія центральної міської клінічної лікарні, Івано-Франківськ/

Резюме

Комбинируемое использование антибиотиков и пробиотиков в комбустиологии и пластической хирургии для профилактики антибиотикоассоциированных диарей и синдрома раздраженного кишечника

С.К. Борщ, Т.Р. Масляк

Необходимость профилактики антибиотикоассоциированных диарей и синдрома раздраженного кишечника при оказании медицинской помощи пациентам с термической травмой обусловило цель: установить возможности комбинированного использования антибиотиков и пробиотиков в комбустиологии. Изучение чувствительности пробиотических штаммов микроорганизмов проводилось дискодиффузионным методом. В результате установлена чувствительность пробиотического штамма *E. coli M-17* из препаратов бификола и колибактерина и бациллярных штаммов препаратов биоспорина и энтерожермины к антибиотикам. Установлена резистентность пробиотических штаммов из бифиформа (*E. faecium*) и лактосодержащих препаратов (лактобактерина, бифиформа детского, канадского йогурта и йогурта Розеля) к цефалоспорином и резистентность штаммов из препаратов А-бактерина, бифиформа, бифиформа детского, йогурта Розеля к аминогликозидам. Определено, что с ципрофлоксацином можно одновременно применять *E. faecium*, лактобактерин, бифиформ детский и канадский йогурт, а с гатифлоксацином только энтерол-250. *S. boulardii* из препарата энтерол-250 можно применять с любым антибиотиком, поскольку он является универсальным штаммом для комбинированной терапии. На основании антибиотико-чувствительности пробиотических штаммов микроорганизмов определены комбинации данных препаратов, которые могут использоваться для профилактики нарушений в составе кишечной микрофлоры при лечении ожоговой травмы.

Ключевые слова: комбустиология, антибиотикоассоциированная диарея, антибиотики, пробиотики, синдром раздраженного кишечника, термическая травма

Summary

The Connected Antibiotics and Probiotics Usage Combustiology and Plastic Surgery for Prophylactic Antibiotic-associated Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome

S.K. Borshch, T.R. Maslyak

The necessary of prophylactic antibiotic-associated diarrhea and irritable bowel syndrome given by medical aid to thermal injured and it caused the aim: to determine the possibilities of combined using antibiotics and probiotics in combustiology. The determination of microbial sensitivity to antibiotics by dice diffusion method were conducted.

As the results of this sensitivity probiotics strain *E. coli M-17* in medicine bificol and colibacterin and bacillas strains medicine biosporin and enterogermina as antibiotics are determined. The resistance probiotics strains in bifform and medicine with lactobacillus (lactobacterinum, kidd's bifform, Canadian yogurt and Rosel's yogurt) for cephalosporinum and resistance strains to medicine A-bacterin, bifform, kidd's bifform, Rosel's yogurt for aminoglycosides are established as well. It is determined that cyprophloxacin with *E. faecium*, lactobacterin, kidd's bifform and gatifloxacin only with enterol-250 can be used. *S. boulardii* in medicine Enterol-250 can be combined with any antibiotics, because it's universal strains for combined therapy. As the results of sensitivity probiotics strains microorganisms and the combination of medicine that can be used for prophylactic dysfunctions in composition intestinal microflora in the therapy thermal injury.

Key words: combustiology, antibiotic-associated diarrhea, antibiotics, probiotics, irritable bowel syndrome, thermal injury

Мікробіоценоз шлунково-кишкового тракту істотно впливає на стан здоров'я людини та відповідає за визначальні метаболічні процеси. Найчастішими причинами розвитку порушень у складі кишкової мікрофлори є захворювання органів травлення та застосування антибіотичних препаратів [1]. На даний час антибіотики залишаються невід'ємною складовою лікування важких захворювань, травм та їхніх наслідків. Частим різновидом побутової та виробничої травми є термічні ураження, що є важливою медичною та соціальною проблемою. Опіки займають третє місце у структу-

рі загального травматизму та супроводжуються високим ризиком інфікування, наслідками котрого може бути формування патологічних рубців і виникнення генералізованих інфекційних ускладнень опікової хвороби. Джерелом інфекції виступають мікроорганізми шкіри та кишечника внаслідок бактеріальної транслокації при опіковій хворобі та внутрішньогоспітальна інфекція. Вважається, що понад 100 різних видів мікроорганізмів можуть викликати розвиток гнійно-некротичних ускладнень, найчастіше *S. aureus*, *P. aeruginosa* та мікробні асоціації з представників родини *Enterobacteriaceae*

(*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus spp.*, гриби роду *Candida*). При глибоких опіках приєднуються анаеробні споротворні (*Clostridium spp.*) та неспортовні мікроорганізми (*Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*). Лікування часто ускладнюється через наявність резистентних до антибактеріальних препаратів штамів мікроорганізмів [2].

Наказом МОЗ України №691 від 07.11.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їхніми наслідками» передбачене застосування антибіотиків при лікуванні термічної та хімічної травми I–III ступенів та додатково пробіотиків і протигрибкових засобів при лікуванні опіків III ступеня. Застосування пробіотиків згідно з даним протоколом здійснюється для профілактики шлунково-кишкових ускладнень та дисбактеріозу кишечника. Антибіотикоасоційована діарея є найчастішим різновидом ускладнення після застосування антибіотиків і часто обумовлює необхідність припинення їхнього прийому, що може ускладнити перебіг опікової травми, реабілітаційного періоду та пластичних операцій для відновлення пошкоджень. Враховуючи групи антибіотиків та тривалість їхнього застосування, особливо актуальним є визначення препаратів для ефективного запобігання антибіотикоасоційованих діарей. При опіках I ступеню клінічним протоколом передбачене застосування цефалоспоринов першого покоління. З метою профілактики і лікування ранової інфекції при опіках II–III ступенів даний протокол лікування передбачає початок антибіотикотерапії відразу після госпіталізації хворого і взяття аналізу ранового вмісту на мікробіологічне дослідження та визначення чутливості до антибіотиків. Згідно з протоколами лікування, пацієнтам із термічними опіками III ступеня слід призначати цефалоспоринов II–III покоління із аміноглікозидами, фторхінолонів II–IV покоління із метранідазолом. Також проводиться мікробіологічний моніторинг крові і ран. Курс лікування антибіотиками складає 14–21 день [3].

Антибіотикоасоційована діарея (ААД) є одним із частих ускладнень і з'являється у 5–25% пацієнтів, які їх отримують. Виникає вона, як правило, під час та через 1–10 днів після її припинення у 30% пацієнтів. У зарубіжній літературі термін «*antibiotic associated diarrhea*» визначають як комплекс патологічних порушень у складі кишкової мікрофлори з відповідними клінічними проявами, що розвинулись внаслідок використання антибіотиків. Визначають ААД, як 3 або більше епізодів неоформленого стільця протягом 2 і більше послідовних днів, що розвиваються на фоні антибіотикотерапії, а також до 2 місяців після її закінчення. Частота розвитку складає 10–25% при призначенні амоксициліну/клавуланату; 15–20% при застосуванні цефіксиму; 5–10% при призначенні ампіциліну або кліндаміцину; 2–5% – цефалоспоринов (крім цефіксиму) або макролідів (еритроміцину, кларитроміцину), тетрациклінів; 1–2% при призначенні фторхінолонів; менше 1% при застосуванні триметоприму/сульфаметоксазолу. ААД виникає частіше при пероральному призначенні антибіотиків, але розвиток можливий і при парентеральному застосуванні [1].

Найтяжчим проявом антибіотикоасоційованої діареї є псевдомембранозний коліт, спричинений надмірним розмноженням у кишечнику *C. difficile*. *C. difficile* виявляє *in vitro* різну чутливість до антибактеріальних препаратів але, як правило, найбільш чутливим є до ванкоміцину, метранідазолу і бацитрацину. Але навіть застосування даних антибіотиків не дає гарантії повної елімінації *C. difficile*, що створює загрозу для рецидиву проявів псевдомембранозного коліту [4].

Наступним ускладненням проведеної антибіотикотерапії, більш віддаленим у часі, може виявитись синдром подразненого

кишечника (СПК), що є загальносвітовою проблемою через значне поширення у людей соціально активного віку. СПК поширений у 14–48% населення розвинутих країн, істотно знижує якість життя і працездатність та вимагає великих витрат на діагностику і лікування [5]. На 15 Об'єднаному європейському тижні гастроентерологів в 2007 році в Парижі і 16 Об'єднаному європейському тижні гастроентерологів в 2008 році у Відні зміни в складі кишкової мікрофлори під впливом різних факторів: кишкових інфекцій та застосування медикаментозних засобів, в першу чергу антибіотиків, визнано вирішальними для розвитку СПК. Також там активно обговорювались можливості впливу на мікрофлору кишечника пробіотиками для оптимізації лікування [6, 7].

Названі синдроми, як правило, виникають із розвитком синдрому дисбактеріозу, котрий визначається як клініко-лабораторний синдром, пов'язаний зі зміною кількісного і/або якісного складу мікрофлори кишечника з наступним розвитком метаболічних та імунологічних порушень та з можливим розвитком кишкових дисфункцій [4, 10]. Застосування пробіотиків є найважливішою складовою лікування синдрому подразненого кишечника, синдрому дисбактеріозу, антибіотикоасоційованих діарей та інших захворювань шлунково-кишкового тракту. Дослідження мікрофлори вмісту товстої кишки як діагностичне дослідження і призначення пре- і пробіотиків передбачене у Тимчасових галузевих уніфікованих стандартах медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню, затверджених наказом МОЗ від 27.07.1998 року №226 і Нормативах надання медичної допомоги дорослому населенню в амбулаторно-поліклінічних закладах (наказ МОЗ від 28.12.2000 №507) [12]. Штами, включені в пробіотичні препарати, повинні відповідати вимогам безпеки для здоров'я людини, у них повинні бути наявні антагоністичні властивості до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, здатність до засвоєння широкого спектру нутрієнтів, наявність адгезивної активності до клітин епітелію призначеного мікробіотопу [8]. Однією з важливих вимог до таких препаратів є стійкість до антибіотиків. Підвищення ефективності профілактики та лікування можна досягнути завдяки впровадженню нових терапевтичних схем, в тому числі із застосуванням антибіотикорезистентних пробіотичних штамів у комплексі з антибактеріальною терапією. Але питання про доцільність одночасного введення препаратів антибіотиків і пробіотиків на даний час залишається дискусійним. З одного боку, дослідники висловлюють припущення про негативний вплив антибіотиків на пробіотичні препарати, що спричиняє їхню руйнацію з виділенням ендотоксинів і негативним впливом на перебіг захворювання. У зв'язку з цим вони рекомендують призначення пробіотиків після завершення антибактеріальної терапії. Згідно з результатами інших досліджень пробіотики слід застосовувати якомога раніше незалежно від антибіотиків. Особливо це стосується випадків тяжкого перебігу захворювань, коли при антибіотикотерапії слід застосовувати пробіотичні штами, враховуючи спектр їхньої антибіотикочутливості [16].

Раніше нами була визначена структура патогенної і умовно-патогенної мікрофлори при синдромі дисбактеріозу кишечника [9], а також спектр дії щодо неї пробіотичних штамів мікроорганізмів [10–12]. Ми включили до загальних принципів лікування синдрому дисбактеріозу на першому етапі терапії, який полягає у зменшенні кількості умовно-патогенної мікрофлори, застосування одночасно кількох препаратів із різними механізмами дії для ефективнішої елімінації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори [13]. Тому ми вважаємо, що найефективнішим поєднанням може бути застосування у лікуванні пацієнтів із термічними та хімічними опі-

ками одночасно антибіотика, згідно з антибіотикограмами збудників, виділених із рани, у комплексі з пробіотиком нечутливим до застосованого антибіотика. Визначення і застосування таких комбінацій надасть можливість ефективніше проводити профілактику антибіотикоасоційованих діарей і синдрому подразненого кишечника, асоційованих із кишковим дисбактеріозом, а також запобігати поширенню антибіотикорезистентних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів у стаціонарі. Це дозволить прискорити відновлення нормоценозу кишечника у пацієнта, зменшити терміни лікування пацієнта при термічній травмі, покращить в цілому лікувальний комплаєнс і надасть відчутний фармакоеконічний, лікувальний і реабілітаційний ефекти. Тенденції щодо збільшення відсотка антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів та необхідність профілактики порушення діяльності кишечника у пацієнтів із опіковою травмою обумовлюють необхідність пошуку, дослідження і ширшого використання комбінацій лікарських засобів. Тому мета даної роботи – оцінка можливостей поєданого застосування пробіотиків при антибіотикотерапії в комбустіології для профілактики антибіотикоасоційованих діарей та синдрому подразненого кишечника.

Матеріали та методи дослідження

Попередньо вирощували культуру пробіотичного штаму з біопрепарату і за допомогою оптичного стандарту виготовляли з неї суспензію концентрації 109 КУО/мл. В даному дослідженні протестовано штами пробіотичних мікроорганізмів *Escherichia coli* M-17 із препарату біфікол, *Bacillus subtilis* 3, *Bacillus licheniformis* 31 (препарат біоспорин [11]), *Bacillus clausii* (препарат ентожерміна), *Lactobacillus fermentum* 90 TC-4 (препарат лактобактерин), *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* (препарат канадського йогурту в капсулах), *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *Lactobacillus rhamnosus* R0049, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus debrueckii* spp. *bulgaricus* (препарат йогурту Розеля), *Saccharomyces boulardii* (препарат ентол-250) [14], а також штами з препарату біфіформ (*Enterococcus faecium*), біфіформ дитячий (*Lactobacillus GG*) і А-бактерину (*Aerococcus viridans*) [5].

Визначення чутливості пробіотичних штамів до хіміотерапевтичних засобів проводилось дискодифузійним методом за Бауер-Кірбі (1984), згідно з інструкціями для медичного застосування дисків із антибіотиками для визначення чутливості мікроорганізмів до лікарських засобів (реєстраційне посвідчення №UA/0490/01/01), котрі затверджені наказом МОЗ України №30 від 19.01.2004 року та наказом МОЗ України №167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [15].

Чутливість до антибіотиків дискодифузійним методом визначали на середовищі АГВ та методом Мюллера-Хінтона. Розплавлене середовище розливали по 15 мл у стерильні чашки Петрі, діаметром 100 мм, розташовані на горизонтальній поверхні. Перед зараженням поверхню застиглої середовища підсушували протягом 30–40 хвилин. Інокулят готували з чистої

18–20-годинної культури бактерій, що виростили на поверхні щільного поживного середовища. Для цього 5–10 ізольованих колоній суспендували в ізотонічному розчині хлориду натрію і розводили ізотонічним розчином до каламутності оптичного стандарту на 10 Од, потім отриману суміш ще повторно у 20 разів. Інокулят загальним об'ємом 1 мл наносили на поверхню агарового середовища і рівномірно розподіляли шляхом похитування. Залишок рідини видаляли піпеткою. Напіввідкриті чашки Петрі підсушували при кімнатній температурі протягом 15–20 хвилин. Для постановки тестів використовували комерційні диски виробництва Науково-дослідного центру фармакотерапії, м. Санкт-Петербург. Диски за допомогою пінцета накладали на поверхню зараженого поживного середовища на однаковій відстані один від одного та приблизно на відстані 2 см від краю чашки. Чашки інкубували в термостаті протягом 18–20 годин, при t 35–37°C, з перевернутим догори дном. Облік результатів проводили за допомогою штангенциркуля, вимірюючи діаметри зон затримки росту довкола дисків по найбільшому контуру. Диференціацію чутливих, помірно стійких і стійких штамів здійснювали залежно від діаметрів зон затримки росту досліджуваних культур відповідно до рекомендацій Національного комітету клініко-лабораторних стандартів (NCCLS, США). Для контролю відтворення та точності отриманих результатів використовували еталонні штами. Ними перевіряли якість дисків поживного середовища та правильність методики постановки тестів. Паралельно з даними культурами використовували еталонні штами: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). Діаметри затримки росту еталонних штамів порівнювали з відповідними даними таблиць.

Для постановки тестів використовували комерційні диски з цефалексином, цефуроксимом, цефтазидимом, цефепімом, гентаміцином, амікацином, ципрофлоксацином, гатіфлоксацином. Усі тестування проводили не менш як у 3–4 повторюваннях.

Таблиця 1. Чутливість пробіотичних штамів мікроорганізмів біфіколу (*E. coli* M-15), біфіформу (*E. faecium*), А-бактерину (*A. viridans*), ентолу-250 (*S. boulardii*) до антибіотиків

Антибіотики	Пробіотичні штами мікроорганізмів							
	Грамнегативний штам		Грампозитивні штами					
	Біфіколу (<i>E. coli</i> M-17)		Біфіформу (<i>E. faecium</i>)		А-бактерину (<i>A. viridans</i>)		Ентолу-250 (<i>S. boulardii</i>)	
	Зони (мм)	Чутливість	Зони (мм)	Чутливість	Зони (мм)	Чутливість	Зони (мм)	Чутливість
Цефалоспорины								
Цефалексин	23,5±1,46	Ч	10,3±1,70	С	27,6±2,68	Ч	0	С
Цефуроксим	25,6±0,99	Ч	7,3±0,19	С	34,7±4,79	Ч	0	С
Цефтазидим	28,8±1,97	Ч	0	С	27,4±1,34	Ч	0	С
Цефепім	31,5±2,96	Ч	0	С	28,7±0,68	Ч	0	С
Аміноглікозиди								
Гентаміцин	20,3±2,22	Ч	9,25±1,21	С	10,8±1,70	С	0	С
Амікацин	21,0±1,48	Ч	0	С	9,75±0,97	С	0	С
Фторхінолони								
Ципрофлоксацин	34,0±0,99	Ч	14,0±0,68	С	17,8±0,73	П	0	С
Гатіфлоксацин	29,7±3,08	Ч	26,7±2,74	Ч	23,7±2,74	Ч	0	С

Примітки: Ч – чутливі штами, С – стійкі штами, П – проміжна чутливість.

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що штам *E. coli* M-17 (єдиний грамнегативний пробіотичний штам) високочутливий щодо досліджених антибіотиків (табл. 1). Тому одночасне застосування даних антибіотиків із цим препаратом небажане. Раніше нами виявлено, що *E. coli* M-17 володіє високою антагоністичною активністю, особливо щодо грамнегативних збудників. Тому цілком обґрунтованим є саме послідовне застосування даного пробіотичного штаму для елімінації грамнегативних бактерій після закінчення курсу антибактеріальної терапії.

Штам А-бактерину виявив стійкість до аміноглікозидів, що обумовлює можливість його одночасного застосування з даною групою препаратів (табл. 1). До аміноглікозидів також проявляють вибірково резистентність *Lactobacillus GG* з біфіформу дитячого, лактобацили йогурту Розеля та *E. faecium* (табл. 1, 2).

Штам *Enterococcus faecium* з препаратом біфіформ і штами лактобацил із 4 досліджуваних препаратів: лактобактерину, біфіформу дитячого і йогуртів, стійких до цефалоспоринові і до ципрофлоксацину (крім йогурту Розеля), але вони виявились чутливими до гатіфлоксацину (препарат IV покоління фторхінолонів) (табл. 2).

Згідно з проведеними нами раніше дослідженнями, бацилярні штами біоспорину антагоністично активні щодо грамполозитивних бактерій і грибів. Але бацилярні штами біоспорину і ентерожерміни виявились високочутливими до усіх досліджених антибіотиків. Тому одночасне застосування даних пробіотиків із антибіотиками небажане, їх слід застосовувати послідовно з метою елімінації грамполозитивних бактерій [11] і грибів [12] (табл. 3, 4).

Цінною рисою *S. boulardii* є стійкість до антибіотиків, що обумовлює можливість його одночасного застосування з усіма антибіотиками. Це стосується в тому числі фторхінолонів IV покоління (гатіфлоксацину), до котрого чутливі інші пробіотичні штами. Штам

Таблиця 2. Чутливість пробіотичних штамів мікроорганізмів лактобактерину (*L. fermentum* 90 TC-4), біфіформу дитячого (*Lactobacillus GG*) та йогуртів до антибіотиків

Антибіотики	Пробіотичні штами лактобацил							
	Лактобацили з пробіотичних препаратів				Лактобацили з йогуртів			
	Лактобактерину (<i>L. fermentum</i> 90 TC-4)		Біфіформу дитячого (<i>Lactobacillus GG</i>)		Йогурту канадського		Йогурту Розеля	
Зони (мм)	Чутливість	Зони (мм)	Чутливість	Зони (мм)	Чутливість	Зони (мм)	Чутливість	
Цефалоспоринони								
Цефалексин	0	С	14,5±1,21	С	0	С	14,0±1,21	С
Цефуросксим	0	С	8,25±1,03	С	0	С	0	С
Цефтазидим	0	С	0	С	0	С	0	С
Цефепім	0	С	0	С	0	С	0	С
Аміноглікозиди								
Гентаміцин	21,7±2,39	Ч	9,25±1,21	С	21,7±2,39	Ч	7,8±0,49	С
Амікацин	15,5±1,94	Ч	0	С	13,0±1,70	Ч	6,8±0,49	С
Фторхінолонони								
Ципрофлоксацин	0	С	14,0±0,68	С	10,8±2,91	С	19,0±1,21	Ч
Гатіфлоксацин	22,0±0,68	Ч	26,7±2,74	Ч	30,7±2,05	Ч	21,2±1,21	Ч

Примітки: Ч – чутливі штами, С – стійкі штами, П – проміжна чутливість.

Таблиця 3. Чутливість пробіотичних бацилярних штамів біоспорину (*B. subtilis* 3, *B. licheniformis* 31) і ентерожерміни (*B. clausii*) до антибіотиків

Антибіотики	Пробіотичні бацилярні штами			
	Біоспорину (<i>B. subtilis</i> 3, <i>B. licheniformis</i> 31)		Ентерожерміни (<i>B. clausii</i>)	
	Зони (мм)	Чутливість	Зони (мм)	Чутливість
Цефалоспоринони				
Цефалексин	37,0±3,77	Ч	0	С
Цефуросксим	33,0±1,26	Ч	16,5±1,46	П
Цефтазидим	23,0±2,93	Ч	31,5±6,3	Ч
Цефепім	24,0±2,34	Ч	0	С
Аміноглікозиди				
Гентаміцин	35,0±1,26	Ч	31,5±1,88	Ч
Амікацин	32,0±0,0	Ч	41,8±0,97	Ч
Фторхінолонони				
Ципрофлоксацин	33,0±6,28	Ч	42,7±4,10	Ч
Гатіфлоксацин	36,0±1,26	Ч	–	–

Примітки: Ч – чутливі штами, С – стійкі штами, П – проміжна чутливість.

S. boulardii, згідно з даними проведених нами раніше досліджень, проявляє помірну антагоністичну активність щодо грамполозитивних і грамнегативних бактерій, що посилює їх елімінацію при комбінованому застосуванні з антибіотиками [14]. Ця властивість обумовлює можливість його використання для профілактики антибіотикоасоційованих діарей і синдрому подразненого кишечника, обумовленого збільшенням рівня аеробних і анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів у кишечнику. Але після припинення застосування антибіотиків для відновлення мікробіоценозу бажаним є призначення препаратів із вмістом нормофлори [13].

Певні дослідження в напрямку вивчення можливості одночасного застосування антибіотиків і пробіотиків проводились Герич І.Л і співавт. Вибір препаратів у них ґрунтувався на стандартних схемах лікування гострого панкреатиту, перитоніту і опікової травми. Згідно з їхніми даними, ріст *E. coli* M-17, лактобактерій та *Bifidobacterium bifidum* №791 *in vitro* тотально пригнічують цефалоспоринони III покоління (цефтріаксон) та фторхінолонони (заноцин), крім лактобактерій. Метранідазол на дані пробіотичні штами не впливав [16]. В дослідженнях Калюжної і співавт. *L. plantarum* із лактобактерину аналогічно виявляв стійкість до цефалоспоринові, крім цефотаксиму [17]. У роботі Patrice Courvalin з'ясовано чутливість штамів *B. clausii* із ентерожерміни до антибіотиків: встановлено аналогічну стійкість до цефалоспоринові (крім цефалоспоринові III покоління) і чутливість до фторхінолонів, аміноглікозидів і ванкоміцину [18]. Також визначено, що ризик переносу генів антибіотикорезистентності можна вважати мінімальним через особливості генетичного матеріалу даних штамів. Аналогічні

дослідження були проведені Суворовим А.І. і співавт. щодо пробіотичного штаму *E. faecium* із препарату біфіформ [11].

Головна світова тенденція у видовому складі мікрофлори за 15 років полягає у збільшенні питомої ваги грампозитивних збудників кістково-гнійної інфекції з 42% у 1980–1985 роках до 65% у 2001 році [9]. У 80-х роках ХХ століття у лікарнях США була відмічена майже вдвічі збільшена кількість інфекцій, що викликалися *S. aureus*, а у європейських стаціонарах він був найчастішим збудником [21].

Серед збудників, виділених нами раніше з ран у стаціонарах м. Івано-Франківська та області, переважали стафілококи. Зокрема, *S. aureus* виділявся у 37,87% випадків, *S. Epidemidis* – у 16,12% випадків. Із грамнегативної мікрофлори найчастіше виділялась *E. coli* (22,9%), рідше *P. aeruginosa* (7,69%), *P. vulgaris* (5,92%) та інші ентеробактерії (*Klebsiella spp.* – 1,8%, *Citrobacter spp.* – 1,09%, *Enterobacter spp.* – 0,62%). Грампозитивні мікроорганізми проявляли чутливість до фторхінолонів (від 48,9% до 66,5% чутливих штамів), амікацину (59,1% штамів), сизоміцину (59,0% штамів), іміпенему (47,8% штамів), цефепіму (53,8% чутливих), ципрофлоксацину (33,9% чутливих) та норфлоксацину (52,4% чутливих). Поліантибіотикорезистентні госпітальні штами стафілококів виділялись у 38,75% випадків, ентеробактерій у 71,92% і псевдомонад у 87,39% випадків [20].

У пацієнтів із термічною травмою з опікових ран у 70–80% пацієнтів виділяються *S. aureus* і *P. aeruginosa*. За даними Меншикова Д.Д. і співавт. *S. aureus* виділявся з ран у 66,8% випадків, *P. aeruginosa* – у 50,7%, інші неферментуючі мікроорганізми – у 2,3%, *E. faecalis* – у 28,8%, *E. coli* – у 6,7%, *Klebsiella pneumoniae* – у 9,1%, *Proteus mirabilis* – у 12,6%, інші представники родини *Enterobacteriaceae* – у 10,8%, інші мікроорганізми – у 2,6% випадків [21]. Це робить ще актуальнішою необхідність виділення збудника і визначення антибіотикочутливості у кожного пацієнта з термічною травмою. Необхідним є також аналіз структури таких збудників у кожному стаціонарі з метою правильного планування тактики антибіотикотерапії і запобігання поширення поліантибіотикорезистентних госпітальних штамів мікроорганізмів. Доведено, що важливим джерелом первинної контамінації опікової рани є мікрофлора шлунково-кишкового тракту постраждалого, а також мікроорганізми з непошкоджених ділянок шкіри пацієнта в момент його надходження у стаціонар. Зокрема, у роботі П'ятковського Т.І. підтверджено, що у хворих із запальними ускладненнями опікової рани її заселяють представники нормальної мікрофлори шкіри – *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, а також *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, гриби роду *Candida* [2].

Виконані нами раніше дослідження кількісних і якісних порушень у складі кишкової мікрофлори свідчать, що у структурі мікрофлори переважають умовно-патогенні ентеробактерії (50,3–51,32%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,6%–3,3%), сальмонели (9,42%–14,04%), шигели (0,52%), *Staphylococcus aureus* (16,26%–26,4%), гриби (18,85%–36,6%). Грамнегативні збудники складають в цілому 62,84%–69,7% [9,22]. Умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ) характеризуються високим рівнем чутливості до ципрофлоксацину, левоміцетину, гентаміцину, фурагіну. Разом із тим майже половину тестованих штамів УПМ володіє резистентністю до ампіциліну та поліміксину (48,2 і 43,0% відповідно) [9]. Навіть застосування антибіотиків після визначення чутливості до них мікроорганізмів із послідовним включенням у схему лікування пробіотиків за нашими даними істотно зменшувало кількість УПМ, але не завжди до незначної кількості. При цьому частота висівання клебсіел змен-

шувалась від 30,8% до 7,7%, ентеробактерій від 30,8% до 3,8%, протеїв від 19,2% до 3,8%. Але при цьому рівень їхнього вмісту в фекаліях залишався досить істотним: 4,0 Іг КУО/г до 6,3±0,1 Іг КУО/г. Тому нами досліджувалась антагоністична активність пробіотичних штамів мікроорганізмів. Встановлено, що серед усіх тестованих штамів пробіотичних мікроорганізмів найбільшу антагоністичну активність виявляв штам *E. coli M-17*. Він найактивніший щодо грамнегативних бактерій, де відсоток чутливих штамів мікроорганізмів складає від 65,3±5,7% у *E. coli* до 100,0±0,0% у *Morganella morganii* і *Citrobacter freundii*. Така кількість чутливих і високочутливих штамів мікроорганізмів корелює з найбільшими величинами зон затримки росту – 21,4±0,7 мм у *Morganella morganii* і 16,0±5,1 мм у *Citrobacter freundii*. Значні зони затримки росту також у *Pseudomonas aeruginosa* (18,3±1,3 мм при 81,6±5,3% чутливих штамів) і *Proteus spp.* (18,1±2,0 мм при 87,0±7,0% чутливих штамів) [10]. Тому при дисфункції ШКТ, що супроводжується виділенням у складі кишкової мікрофлори великої кількості даних мікроорганізмів, можливе використання пробіотиків із вмістом штаму *E. coli M-17* після закінчення курсу антибіотиків для нормалізації кишкового мікробіоценозу.

За нашими даними присутність *S. aureus* у кишечнику має місце у 17,7–42,3% пацієнтів із проявами синдрому дисбактеріозу. При цьому середній рівень колонізації цим стафілококом пацієнтів становить 4,8±0,3 Іг КУО/г–5,4±0,58 Іг КУО/г. Причому навіть при застосуванні антибіотиків згідно з антибіотикограмами з послідовним застосуванням пробіотиків із вмістом нормофлори золотистий стафілокок продовжує висіватись у кількості 15,4% при рівні колонізації 4,3±0,30 Іг КУО/г [13]. Частота висіваємості метицилінрезистентних стафілококів ентерального походження за нашими даними складає 30,8%, тобто близько третини від загальної кількості. Згідно з проведеними нами раніше дослідженнями штами біоспорину виявили антагоністичну активність щодо стафілококів (75,6±4,5–79,3±7,5% чутливих штамів) [11], а також грибів роду *Candida*–59,0±5,5% [12]. Тому після застосування антибіотиків при опіковій травмі доречним є призначення біоспорину для нормалізації мікробіоценозу за наявності у кишкової мікрофлори *S. aureus* і грибів. Оскільки бациллярні штами, що входять в даний препарат, належать до транзиторних учасників кишкового мікробіоценозу, застосування його триваліше трьох тижнів обмежене. Після застосування біоспорину потрібно забезпечити прийом необхідних пробіотичних препаратів із вмістом нормофлори [13], в першу чергу, препаратом із штамом *B. bifidum* (біфідумбактерин, біфідумбактерин форте), оскільки екзометаболіти даного штаму знижують антилізоцимну активність та здатність до плівкоутворення бактерій та грибів роду *Candida* [12].

Вибір антибіотиків часто обмежує небажаність їхнього використання у деяких категорій пацієнтів (у вагітних і дітей), а також у пацієнтів із певними захворюваннями. Також обмежує застосування антибіотиків можливість виникнення побічних реакцій. За даними управління післяреєстраційного нагляду ДП «Державного фармакологічного центру» МОЗ України у 2008 році такі реакції найчастіше виникали на тлі використання антимікробних засобів для системного застосування (80,37%), що в більшості випадків проявлялись алергічними реакціями. Такі дані, а також наведені дані антибіотикорезистентності клінічних штамів мікроорганізмів, свідчать про необхідність пошуку альтернативних засобів профілактики і лікування пацієнтів при термічній травмі. У таких випадках використання пробіотиків буде особливо актуальним [12].

На даний час застосування пробіотиків для лікування і профілактики антибіотикоасоційованої діареї вважається цілком

Таблиця 4. Сумісні комбінації антибіотиків і пробіотичних штамів мікроорганізмів

Антибіотики	Пробіотичні штами мікроорганізмів									
	Біфіколу (<i>E. coli</i> M-17)	A-бакте- рину (<i>A. viri- dans</i>)	Біфі- форму (<i>E. fae- cium</i>)	Біоспо- рину (<i>Bsub- tilis 3, B. licheni- formis 31</i>)	Ентеро- жерміни (<i>B. clausii</i>)	Лактобак- терину (<i>L. ferment- um 90 TC-4</i>)	Біфі- форму дитячого (<i>Lactoba- cillus GG</i>)	Йогурту канад- ського	Йогурту Розеля	Ентеролу- 250 (<i>S. bou- lardii</i>)
Цефалексин	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Цефуроксим	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Цефтазидим	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Цефепім	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Гентаміцин	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+
Амікацин	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+
Ципрофлоксацин	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+
Гатифлоксацин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Примітки: «+» – сумісні комбінації, «-» – несумісні комбінації.

виправданим. У численних мета-аналізах з'ясовано, що застосування *Saccharomyces boulardii* має помірну ефективність для антибіотикоасоційованої діареї у дорослих і дітей, які отримують антибіотики через різні причини. Як вважають автори даних публікацій, механізм дії пробіотиків при лікуванні і профілактиці діареї полягає для *Saccharomyces boulardii* у продукції протеолітичного ферменту, що попереджує зв'язування токсинів А і В, що виробляє *C. difficile* із рецепторами, а для мікроорганізмів *Lactobacillus spp.* – це стимуляція місцевого імунітету слизової оболонки кишечника (синтез IgA і IgG, звільнення інтерферону), продукція сполук, що володіють антимікробною активністю і попереджують адгезію ентеропатогенів до епітеліоцитів. Проведені дослідження в цілому показали, що пробіотики володіють визначеним ефектом в лікуванні діареї і профілактиці антибіотикоасоційованої діареї (рівень доказовості А), та зменшують клінічні прояви синдрому подразненого кишечника (рівень доказовості В) [23–28]. У 2007 році опубліковані результати численних клінічних досліджень і отримана достатня доказова база ефективності окремих пробіотичних штамів для профілактики і лікування шлунково-кишкових захворювань. На цій підставі експертами Всесвітньої організації гастроентерологів у 2008 році видане практичне керівництво Probiotics and prebiotics. Ефект пробіотиків для скорочення тривалості діарей за кордоном був достовірно доведений при застосуванні штамів *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium SF68* та традиційних видів лактобацил. Численні мета-аналізи підтвердили роль таких пробіотиків, як *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* для профілактики антибіотикоасоційованих діарей [23–28]. За даними наших попередніх досліджень, пробіотичні штами лактобактерину (*L. fermentum 90TC-4*) і ентеролу (*S. boulardii*) проявляли помірну активність щодо ентеробактерій, псевдомонад, ентерококів і стафілококів, а виражену антагоністичну активність щодо протеїв і бацил (чутливі штами складала 52,7±10,6% і 53,8±13,8%) [11]. Тому поєднане і послідовне застосування антибіотиків і пробіотиків при лікуванні опікової травми посилюватиме ефект елімінації умовно-патогенної мікрофлори та буде запобігати виникненню ускладнень зі сторони ШКТ.

Таким чином, визначення пробіотичних препаратів, котрі призначають для зменшення рівнів умовно-патогенної мікрофлори при

проведенні антибіотикотерапії у пацієнтів із термічною травмою і для корекції мікрофлори кишечника під час та після її проведення є актуальним завданням. Розробка методів комбінованого і послідовного застосування антибіотиків і пробіотиків для корекції мікробіоценозу кишечника при лікуванні термічних травм надасть можливість покращити лікування і подальшу реабілітацію пацієнтів.

Висновки

1. Пробіотичний штам *E. coli M-17* (із препаратів біфіколу і коли-бактерину) і бацилярні пробіотичні штами препаратів біоспорину (*Bacillus subtilis 3*, *Bacillus licheniformis 31*) і ентеро-жерміни (*Bacillus clausii*) високочутливі до антибіотиків, що використовуються для лікування опікової травми, тому застосувати дані препарати бажано після закінчення курсу антибіотиків.
2. Пробіотичні штами із біфіформу (*E. faecium*) і лактовмісних препаратів (лактобактерину, біфіформу дитячого, канадського йогурту і йогурту Розеля) резистентні до цефалоспоринов, тому їх можна використати комбіновано з даними препаратами.
3. На фоні прийому аміноглікозидів можна застосувати штами із препаратів А-бактерину, біфіформу, біфіформу дитячого та йогурту Розеля.
4. Із фторхінолонами II покоління (ципрофлоксацином) можна одночасно застосувати *E. faecium*, лактобактерин, біфіформ дитячий і канадський йогурт. До гатифлоксацину чутливі усі бактеріальні пробіотичні штами, тому при його застосуванні можна використати ентерол-250.
5. Штам *S. boulardii* з препарату ентерол-250 можна застосувати з будь-яким антибіотиком, тому він є універсальним штамом для комбінованої терапії.

Перспективи подальших досліджень

Актуальним завданням для покращення надання медичної допомоги пацієнтам із термічною травмою є вивчення можливостей комбінованого застосування пробіотиків із протигрибковими препаратами, бактеріофагами, антисептиками та фітопрепаратами.

Література

- Кушнір І.Е. Антибіотикоасоційована діарея / І. Е. Кушнір // Ліки України. – 2008. – № 3. – С. 44–47.
- П'ятковський Т.І. Мікробіоценоз опікової рани та його корекція А-бактерином: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 03.00.07 «Мікробіологія» / Т. І. П'ятковський. – Київ, 2008. – 23 с.
- Наказ МОЗ України № 691 від 07.11.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками».
- Копча В.С. Антибіотикоасоційований дисбактеріоз кишечника: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування / В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2007 – № 3. – С. 87–96.
- Борщ С.К. А-бактерин для антагоністичного впливу на мікрофлору при лікуванні синдрому подразненого кишечника. // XII з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського: Тези доповідей 25–30 травня, 2009 р., Ужгород / Нац. Акад. наук України, М-во освіти і науки України [та ін.]; уклад. Авдеева Л.В. [та ін.]. – Ужгород: ВАТ «Патент», 2009. – 492 с. – С. 152.
- Шептуллин А.А. Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии (Париж, 2007) / А.А. Шептуллин, А.А. Курбатова // РЖГК. – 2008. – № 1. – С. 73–77.
- Шептуллин А.А. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии, Вена, 2008) / А.А. Шептуллин, С.Ю. Кучумова // РЖГК. – 2009. – № 4. – С. 81–85.
- Підгорський В.С. Пробиотики на основі молочнокислих бактерій – сучасний стан і перспективи / В.С. Підгорський, Н.К. Коваленко // Матеріали міжнар. науково-практ. конф. [«Пробиотики – XXI століття: Біологія. Медицина. Практика»], (Тернопіль, 11–13 травн. 2004 р.) – Т.: Укрмедкнига, 2004. – С. 3–7.
- Порівняльний аналіз чутливості до антибіотиків грамнегативних бактерій, виділених від пацієнтів із проявами патології ШКТ / С.К. Борщ, Н.М. Середюк, Р.В. Куцик [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2005. – № 1. – С. 27–30.
- Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кишкових інфекцій та синдрому дисбактеріозу кишечника / С.К. Борщ // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 21–26.
- Борщ С.К. Диференційоване використання пробіотиків для антагоністичного впливу на грампозитивні бактерії при лікуванні кишкових інфекцій та синдрому дисбактеріозу кишечника / С.К. Борщ // Ліки України. – 2008. – № 6. – С. 69–74.
- Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кандидозу кишечника / С.К. Борщ // Ліки України. – 2009. – № 9. – С. 107–112.
- Корекція мікробіоценозу при застосуванні різних терапевтичних схем у пацієнтів із дисбактеріозом кишечника / С.К. Борщ, Н.М. Середюк, Р.В. Куцик [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 3. – С. 15–19.
- Мікробіологічне обґрунтування показів до використання препарату «Ентерол-250» для елімінації збудників кишкових інфекцій і дисбактеріозу кишечника / С.К. Борщ, В.Г. Войцеховський, В.Г. Міщук [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2006. – № 2. – С. 20–24.
- Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
- Антибіотики й пробіотики: особливості взаємодії in vitro / І.Л. Герич, Т.П. Кирик, В.С. Савчин, С.Й. Павлій // Матеріали міжнар. науково-практ. конф. [«Пробиотики – XXI століття: Біологія. Медицина. Практика»], (Тернопіль, 11–13 травн. 2004 р.) – Т.: Укрмедкнига, 2004. – С. 17–23.
- Калюжна О.С. Вивчення антибіотикорезистентності пробіотичних штамів до антибіотиків та протигрибкових препаратів / О.С. Калюжна, Л.С. Стрельников, О.П. Стрелець // Запорожский медицинский журнал. – 2008 – №5. – С. 120–122.
- Patrice Courvalin. Антибиотикорезистентность пробиотиков: доводы «за» и «против» // Здоров'я України. – 2008. – №17. – С. 68–70.
- Гайко Г.В. Кістково-гнійна інфекція: збудники та антибіотикотерапія / Г.В. Гайко, С.І. Бідненко // Мистецтво лікування. – 2004. – №8. – С. 60–65.
- Мізюк Р.М. Особливості мікробного спектру та резистентності до антибіотиків мікроорганізмів, виділених в стаціонарах Івано-Франківська та області / Р.М. Мізюк, Р.В. Куцик, С.К. Борщ // Галицький лікарський вісник. – 2005. – №2. – С. 36–41.
- Моно- и ассоциированная микрофлора при раневой инфекции у больных с термической травмой / Д.Д. Меньшиков, М.А. Годков, Т.В. Черненко [и др.] // Журнал микробиологии. – 2009. – №6. – С. 3–7.
- Клінічні і мікробіологічні прояви синдрому дисбактеріозу кишечника у хворих із гастроінтестинальною патологією / С.К. Борщ, Н.М. Середюк, Р.В. Куцик [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2005. – №2. – С. 44–48.
- Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике / И.В. Андреева // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2006. – №2. – С. 151–172.
- Шевелева М. А. Современные представления о применении различных групп пробиотических средств при антибиотикотерапии / М.А. Шевелева, Г.В. Раменская // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – №54. – 3–4.
- Treatment of Clostridium difficile-associated disease old therapies and new strategies / S. Aslam, R.J. Hamil, D.M. Musher [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2005. – №5 (9). – P. 535.
- Metaanalysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. / F. Cremonini, S. Caro, E.C. Nista [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. – 2002. – №16. – P. 1461–1467.
- De Vrese M. Probiotic and prebiotics: effect on diarrhea / De Vrese M., P.R. Marteau // J. nutr. – 2007. – Vol. 137(3). – P. 803–811.
- Szajewska H. Meta-analysis: non-pathogenic yeast Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea / H. Szajewska, J. Mrukowicz // Aliment Pharmacol. Ther. – 2005. – №22. – P. 365–372.