



С.К. Борщ, Т.Р. Масляк

Централізована міська бактеріологічна лабораторія центральної міської клінічної лікарні, Івано-Франківськ
Івано-Франківський національний медичний університет

Комбіноване застосування протигрибкових засобів і пробіотиків у комбустіології для лікування та профілактики кандидозів і синдрому подразненого кишечника

Ключові слова

Комбустіологія, антибіотики, пробіотики, кандидоз, синдром подразненого кишечника.

Розвиток медичних технологій та застосування ефективних схем лікування тяжких захворювань і травм збільшили шанси на виживання та поліпшили реабілітацію із застосуванням методів трансплантації і реконструктивної хірургії для великої кількості пацієнтів [13]. Частим різновидом побутової та виробничої травми є термічні ураження, які становлять важливу медичну та соціальну проблему. В Україні щорічно реєструють приблизно 80 тис. обпечених. Опіки посідають третє місце у структурі загального травматизму. Хоча останніми роками в Україні їхня частота зменшилась, але ступінь тяжкості опіків збільшився, особливо серед пацієнтів похилого і дитячого віку. Термічні ураження найчастіше отримують у промислово розвинених регіонах [19].

Опіки асоціюються з високим ризиком інфікування, наслідками якого може бути формування патологічних рубців і виникнення генералізованих інфекційних ускладнень опікової хвороби. Джерелом інфекції є представники нормального мікробіоценозу шкіри і кишечника внаслідок бактеріальної транслокації [27]. На мікрофлору шкіри та кишечника впливає як сам фактор травми, так і масивна антибіотикотерапія та виснаження імунітету при тривалому перебігу опікової хвороби.

Антибіотики залишаються невід'ємною складовою лікування тяжких захворювань, травм та

їхніх наслідків. Наказом МОЗ України № 691 від 07.11.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками» передбачене застосування антибіотиків при лікуванні термічної та хімічної травми I–III ступеня, пробіотиків і протигрибкових засобів (флуконазолу) — при лікуванні опіків III ступеня для профілактики шлунково-кишкових ускладнень та дисбактеріозу кишечника. При опіках I ступеня рекомендують застосовувати цефалоспорины першого покоління. Для профілактики і лікування ранової інфекції при опіках II–III ступеня протокол лікування передбачає початок антибіотикотерапії відразу після госпіталізації хворого і взяття аналізу ранового вмісту для мікробіологічного дослідження та визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Пацієнтам з термічними опіками III ступеня слід призначати цефалоспорины II–III покоління, аміноглікозиди, фторхінолони II–IV покоління, метранідазол упродовж 14–21-ї доби, проводити мікробіологічний моніторинг крові і ран [21].

Вважається, що понад 100 різних видів мікроорганізмів можуть спричинити розвиток гнійно-некротичних ускладнень при опіках, найчастіше *S. aureus*, *P. aeruginosa* та мікробні асоціації з представників родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Entero-*

bacter spp.), *Streptococcus spp.*, гриби роду *Candida*. При глибоких опіках приєднуються анаеробні споротворні (*Clostridium spp.*) та неспоротворні мікроорганізми (*Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*). Лікування часто ускладнюється через наявність резистентних до антибактеріальних препаратів штамів мікроорганізмів [27]. За даними міжнародного дослідження SENTRY гриби роду *Candida* є четвертими за значущістю серед збудників нозокоміальних інфекцій у США. Їх випереджають тільки коагулазонегативні та золотисті стафілококи та ентерококи [26]. Виділення грибів з нестерильних локусів організму вимагає комплексного аналізу клінічних і лабораторних даних для оцінки їхнього клінічного значення, оскільки гриби роду *Candida* входять до складу нормальної мікрофлори людини. Захворювання, які спричиняють гриби, умовно поділяють на поверхневі, локалізовані, інвазивні і глибокі мікози. В багатьох випадках поверхневі та інвазивні мікози є різними стадіями одного захворювання [1]. Інвазивний кандидоз зазвичай розвивається на тлі колонізації або клінічно вираженої інфекції слизових оболонок, і саме з ним пов'язаний тяжкий перебіг та несприятливі наслідки захворювань і травм. *Candida spp.* є провідною причиною мікозів у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку та паренхіматозних органів, а також у хворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії [26]. Із 20 видів кандид до 90 % випадків мікозів спричиняють 5 видів: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. За результатами багатоцентрового дослідження ARTEMIS, яке 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 спричиняє інвазивні кандидози у 37–70 % випадків, що зумовлює необхідність проведення окремих досліджень етіології кандидозів, а також визначення їхньої чутливості до протигрибкових препаратів [29]. За даними дослідження І.В. Виборнової, яке є частиною дослідження ARTEMIS у Санкт-Петербурзі, частка *C. albicans* становила 69,7 %, *C. non-albicans* — 28,2 %, інших видів грибів — 2,1 % від усіх виділених з різних органів і систем. Більшість виділених ізолятів *C. albicans* були чутливими до флуконазолу (98,3 %), інші види виявилися менш чутливими (64,4 %) [5]. Згідно з даними М.А. Шевякова і співавт., більшість збудників кандидозу травного каналу належали до виду *C. albicans* (83 %) і були чутливими до флукона-

золу (90 %). Резистентні і дозозалежні штами виділяли від гематологічних хворих [31]. За даними О.І. Поліщук і співавт., частка виділених у ВІЧ-інфікованих грибів *C. albicans* становила 53,8 % від загальної кількості, *C. non-albicans* — 50 %. Із кишечника деяких пацієнтів у значній кількості (10^5 КУО/г) ізолювали також *Trichosporon cutaneum* і *Geotrichum candidum* [9]. Значна частина штамів була резистентною до флуконазолу (93,2 %) та ітраконазолу (62,1 %) [25].

За результатами наших попередніх досліджень, гриби наявні у 32,0–43,5 % пацієнтів із захворюваннями і синдромами кишечника, асоційованими зі змінами його мікрофлори [9, 10]. При цьому частка грибів роду *Candida* становила 91,4 % від усіх виділених грибів. Решта представлена *Geotrichum candidum*, *Aspergillus*, *Sporotrix*. Середній рівень колонізації кишечника пацієнтів грибами становив $\lg(4,2 \pm 0,12)$ — $\lg(4,6 \pm 0,27)$ КУО/г. Установлено, що серед грибів спостерігається висока частота резистентних штамів — від ($73,5 \pm 7,57$) % до амфотерицину до ($33,3 \pm 7,85$) % до клотримазолу. До ністатину і флуконазолу чутливі ($42,9 \pm 8,37$) і ($41,7 \pm 8,22$) % штамів. Це свідчить про тенденцію до збільшення кількості резистентних штамів до ністатину, амфотерицину і флуконазолу. Зростання резистентності до традиційних протигрибкових засобів є однією з причин значної частоти виявлення дріжджоподібних грибів роду *Candida* в кишечнику [6]. Дані Е.А. Федоровської і співавт. свідчать про ще нижчий відсоток дріжджоподібних грибів, чутливих до антимікотичних засобів у пацієнтів з лейкемією. Так, серед штамів *C. albicans* лише у 34,4 % була виявлена чутливість до ністатину, у 33,3 % — до клотримазолу, у 27,1 % — до амфотерицину та у 1,04 % — до дифлюкану [30]. На збільшення частоти стійких до флуконазолу грибів вказують Д.А. Попов і співавт. Така тенденція викликає занепокоєння тому, що флуконазол є препаратом 1-го ряду для лікування кандидозів і кандемій [26]. Отримані дані зумовлюють необхідність пошуку нових протигрибкових засобів та препаратів інших груп (пробіотиків, антисептиків) з фунгіцидними властивостями і визначення можливості їх комбінованого застосування для лікування кандидозу кишечника та інших захворювань і синдромів кишечника, асоційованих зі змінами кишкової мікрофлори.

На 15-му Об'єднаному європейському тижні гастроентерологів (Париж, 2007) і 16-му Об'єднаному європейському тижні гастроентерологів (Відень, 2008) у центрі уваги були можливі патогенетичні ланки розвитку синдрому подразненого кишечника. Визнано важливими зміни в скла-

ді кишкової мікрофлори під впливом різних чинників (кишкові інфекції, застосування медикаментозних засобів, насамперед антибіотиків тощо), активно обговорювалися можливості впливу на мікрофлору кишечника пробіотиками для оптимізації лікування [5].

Згідно з визначенням Всесвітньої організації гастроентерологів, наведеним у посібнику «Probiotics and prebiotics», пробіотиками вважають живі організми, які при введенні в адекватній кількості поліпшують здоров'я організму господаря; пребіотиками — неперетравлювані речовини, які забезпечують досягнення корисного фізіологічного ефекту для організму людини, стимулюючи ріст або життєдіяльність бактерій-коменсалів. Синбіотики містять одночасно пребіотик і пробіотичний штам [18]. Мікроорганізми, що входять до складу пробіотичного препарату, мають бути життєздатними, а їхній вміст може незначно відрізнятися у різних партіях препарату. Експерти наголошують, що дані, отримані для одного штаму, не можуть бути екстрапольовані на інші штами. Мікроорганізми, які містяться в пробіотичних препаратах, повинні відповідати вимогам безпеки для здоров'я людини, мати антагоністичні властивості щодо патогенної та умовно патогенної мікрофлори, здатність до засвоєння широкого спектра нутрієнтів, мати адгезивну активність до клітин епітелію призначеного мікробіотопу [4]. Однією з важливих вимог до таких препаратів є стійкість до антибіотиків. Підвищення ефективності профілактики та лікування можна досягнути завдяки впровадженню нових терапевтичних схем, зокрема з комбінованим застосуванням антибіотикорезистентних пробіотичних штамів та антибактеріальної терапії.

Раніше нами була визначена структура патогенної та умовно патогенної мікрофлори при синдромі дисбактеріозу кишечника [11], а також спектр дії щодо неї пробіотичних штамів мікроорганізмів [2–5]. Ми включили до загальних принципів лікування застосування одночасно кількох препаратів з різними механізмами дії для ефективнішої елімінації патогенної та умовно патогенної мікрофлори [3, 4]. Ефективним поєднанням може бути застосування для лікування пацієнтів з термічними та хімічними опіками антибіотика відповідно до антибіотикограми збудників, виділених з ранового вмісту, у комплексі з ефективним протигрибковим засобом та пробіотиком, нечутливим до застосованих препаратів [16]. Визначення і застосування таких комбінацій дасть змогу більш ефективно проводити профілактику антибіотикасоційованих діарей, кандидозів і синдрому дисбактеріозу кишечника, а

також запобігти поширенню антибіотикорезистентних штамів умовно патогенних мікроорганізмів у стаціонарі. Це своєю чергою сприятиме прискоренню відновлення нормоценозу кишечника, скороченню термінів лікування при термічній травмі та істотному фармакоеконічному, лікувальному і реабілітаційному ефекту.

Мета роботи — оцінити можливості комбінованого застосування пробіотиків і протигрибкових засобів у комбустіології для профілактики кандидозів та синдрому подразненого кишечника.

Матеріали та методи

Попередньо вирощували культуру пробіотичного штаму з біопрепарату і за допомогою оптичного стандарту виготовляли з неї суспензію у концентрації 10^9 КУО/мл. У дослідженні протестовано штами пробіотичних мікроорганізмів: *Esherichia coli* M-17 із препарату «Біфікол», *Bacillus subtilis* 3, *B. licheniformis* 31 (препарат «Біоспорин»), *B. clausii* (препарат «Ентерожерміна»), *Lactobacillus fermentum* 90 TC-4 (препарат «Лактобактерин»), *L. acidophilus*, *L. bifidus*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* (препарат «Канадський йогурт» у капсулах), *Lactobacillus rhamnosus* ROO11, *L. rhamnosus* R0049, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus debrueckii ssp. bulgaricus* (препарат йогурту Розеля), *Saccharomyces boulardii* (препарат «Ентерол-250»), а також штами *Enterococcus faecium* (препарат «Біфіформ»), *Lactobacillus GG* («Біфіформ дитячий») і *Aerococcus viridans* («А-бактерин»).

Визначення чутливості пробіотичних штамів до хіміотерапевтичних засобів проводили диско-дифузійним методом за Бауер-Кірбі (1984) згідно з інструкціями для медичного застосування дисків з антибіотиками для визначення чутливості мікроорганізмів до лікарських засобів (реєстраційне посвідчення № UA/0490/01/01), які затверджені наказом МОЗ України № 30 від 19.01.2004 р. та наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [20].

Чутливість до антибіотиків визначали на середовищі Сабуро дискодифузійним методом. Розплавлене середовище розливали у кількості 15 мл у стерильні чашки Петрі діаметром 100 мм, розташовані на горизонтальній поверхні. Перед зараженням поверхню застиглої середовища підсушували протягом 30–40 хв. Інокулят готували з чистої 18–20-годинної культури бактерій, які виростили на поверхні щільного поживного середовища. Для цього 5–10 ізольованих колоній суспендували в ізотонічному розчині хлориду натрію і розводили ізотонічним розчином до ка-

ламутності оптичного стандарту на 10 Од, отриману суміш — ще повторно у 20 разів. Інокулянт 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 хв. Для постановки тестів використовували комерційні диски виробництва НДЦФ (Санкт-Петербург, РФ). Диски за допомогою пінцета накладали на поверхню зараженого поживного середовища на однаковій відстані один від одного та на відстані приблизно 2 см від краю чашки. Чашки, перевернуті догори дном, інкубували у термостаті протягом 18–20 год за температури 35–37 °С.

Облік результатів проводили за допомогою штангенциркуля, вимірюючи діаметр зони затримки росту довкола дисків по найбільшому контуру. Диференціацію чутливих, помірно стійких і стійких штамів здійснювали залежно від діаметра зони затримки росту досліджуваних культур відповідно до рекомендацій Національного комітету клініко-лабораторних стандартів (NCCLS, США). Для контролю відтворення і точності отриманих результатів використовували еталонні штами.

Усі пробіотичні штами досліджували на чутливість до протигрибкових засобів (ністатину, амфотерицину, клотримазолу, ітраконазолу, флуконазолу та кетоконазолу). Тестування проводили у 3–6 повторностях.

Результати та обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що штам *E. coli* М-17 є резистентним до протигрибкових препаратів (табл. 1), а це озна-

чає можливість їх одночасного застосування з пробіотиками, які містять цей штам. Раніше нами встановлено, що штам *E. coli* М-17 (єдиний грамнегативний пробіотичний штам) є високочутливим до антибіотиків, які використовують для лікування опікової травми, тому цей препарат бажано застосовувати після закінчення курсу антибіотикотерапії. Нами також виявлено, що штам *E. coli* М-17 володіє високою антагоністичною активністю, особливо щодо грамнегативних мікроорганізмів [4], але щодо грибів його активність недостатня [5]. Тому обґрунтованим є послідовне застосування цього штаму з антибіотиками, а також комбіноване та послідовне застосування з протигрибковими препаратами для елімінації грибків і грамнегативних бактерій.

Раніше нами також встановлено, що бациллярні штами біоспориноу антагоністично активні щодо грамположитивних бактерій і грибів [3, 5] і чутливі до досліджених протигрибкових препаратів (табл. 2). Виявлено реверсію антибіотикочутливості бациллярних штамів «Біоспориноу» до амфотерицину від стійкої до чутливої (20,0 мм) залежно від попередніх умов культивування штамів. Феномен реверсії антибіотикочутливості установлений С.Л. Рибалко і співавт. у молочнокислих бактерій при їхній взаємодії з лімфобластоподібними клітинами людини [28]. Ми виявили цей феномен у пробіотичних штамів. Установлено, що бациллярні штами «Ентерожерміна» резистентні до протигрибкових препаратів. Результати попередніх наших досліджень свідчать, що бациллярні пробіотичні штами препаратів «Біоспорин» (*Bacillus subtilis* 3, *B. licheniformis* 31) і «Ентерожерміна» (*B. clausii*) високочутливі до антибіотиків, які використовують для лікування

Таблиця 1. Комбінації протигрибкових засобів і пробіотичних штамів мікроорганізмів

Протигрибковий засіб	<i>E. coli</i> М-17 («Біфкол»)»	<i>A. viridans</i> («А-бактерин»)»	<i>E. faecium</i> («Біформ»)»	<i>B. subtilis</i> 3, <i>B. licheniformis</i> 31 («Біоспорин»)»	<i>B. clausii</i> («Ентерожерміна»)»	<i>L. fermentum</i> 90 ТС-4 («Лактобактерин»)»	<i>Lactoba cillus</i> GG («Біформ дитячий»)»	«Канадський йогурт»	Йогурт Розеля	<i>S. boulardii</i> («Ентерол-250»)»
Ністатин	+	+	+	–	+	+	+	+	+	–
Амфотерицин	+	+	+	–	+	+	+	+	+	–
Клотримазол	+	+	+	–	+	+	+	+	+	–
Ітраконазол	+	+	+	–	+	+	+	+	+	–
Флуконазол	+	+	+	–	+	+	+	+	+	–
Кетоконазол	+	+	+	–	+	+	+	+	+	–

Примітка. «+» — сумісні комбінації; «–» — несумісні комбінації.

Таблиця 2. Чутливість бациллярних пробіотичних штамів препарату «Біоспорин» (*B. subtilis* 3, *B. licheniformis* 31) до протигрибкових препаратів

Протигрибковий препарат	Діаметр зон затримки росту, мм	Чутливість культури
Ністатин	24,3 ± 2,58	Ч
Амфотерицин	15,2 ± 3,07	Ч (С/Ч)
Клотримазол	24,8 ± 1,94	Ч
Ітраконазол	21,3 ± 1,77	Ч
Флуконазол	24,0 ± 1,13	ПЧ
Кетоконазол	23,0 ± 1,94	ПЧ

Примітка. Ч — чутлива культура; С/Ч — реверсія антибіотикочутливості культури; ПЧ — проміжна чутливість; С — стійка культура.

опікової травми, тому ці препарати бажано застосовувати після закінчення курсу антибіотиків. «Біоспорин» слід застосовувати після закінчення курсу антибіотикотерапії і протигрибкових препаратів для елімінації грампозитивних бактерій і грибків.

Визначено, що штами *Lactobacillus fermentum* 90 ТС-4 (препарат «Лактобактерин»), *L. acidophilus*, *L. bifidus*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* (препарат «Канадський йогурт» в капсулах), *Lactobacillus rhamnosus* ROO11, *L. rhamnosus* R0049, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus debrueckii ssp. bulgaricus* (препарат йогурту Розеля), *Saccharomyces boulardii* (препарат «Ентерол-250»), *Enterococcus faecium* (препарат «Біфіформ»), *Lactobacillus* GG («Біфіформ дитячий») та *Aerococcus viridans* («А-бактерин») є резистентними до протигрибкових препаратів, що робить можливим їх поєднане застосування. Раніше нами також встановлено, що пробіотичні штами *Enterococcus faecium* (препарат «Біфіформ») і лактовмісних препаратів («Лактобактерин», «Біфіформ дитячий», «Канадський йогурт», йогурт Розеля) резистентні до цефалоспоринов, штами препаратів «А-бактерин», «Біфіформ», «Біфіформ дитячий» та йогурту Розеля — до аміноглікозидів, *E. faecium* і штами «Лактобактерин», «Біфіформ дитячий», «Канадський йогурт» — до фторхінолонів (крім гатифлоксацину), тому їх можна використати у комбінації з цими препаратами. Попередніми нашими дослідженнями встановлено, що пробіотичні штами «Лактобактерин» (*L. fermentum* 90ТС-4) і «Ентеролу» (*S. boulardii*) виявляли помірну активність щодо ентеробактерій, псевдомонад, ентерококів та стафілококів і виражену антагоністичну активність щодо протеїв і бацил

Таблиця 3. Чутливість пробіотичного штаму *S. boulardii* з препарату «Ентерол-250» до протигрибкових препаратів

Протигрибковий препарат	Діаметр зон затримки росту, мм	Чутливість культури
Ністатин	28,7 ± 3,22	Ч
Амфотерицин	18,5 ± 1,94	Ч
Клотримазол	24,3 ± 1,94	Ч
Ітраконазол	12,8 ± 2,26	С (С/Ч)
Флуконазол	17,0 ± 2,26	С (С/Ч)
Кетоконазол	33,2 ± 2,10	Ч

Примітка. Ч — чутлива культура; С/Ч — реверсія антибіотикочутливості культури; С — стійка культура.

[3, 7], тому у випадках комбінованого застосування їхня елімінуюча дія на ці мікроорганізми посилюватиметься.

Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що аерококи володіють помірною антагоністичною активністю щодо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Bacillus spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, досить високою — щодо *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*. Щодо грибів роду *Candida* та лактобактерій антагоністична активність аерококів не виявлялася [2]. Штам *A. viridans* є резистентним до протигрибкових препаратів, тому «А-бактерин» можна використовувати у комбінації з протигрибковими препаратами і за потреби — з аміноглікозидами. Цей препарат можна також застосувати після курсу антибактеріальних препаратів для профілактики та лікування кишкових дисфункцій.

До гатифлоксацину чутливі всі бактеріальні пробіотичні штами, тому з ним можна комбінувати «Ентерол-250». Штам *S. boulardii* з препарату «Ентерол-250» можна застосувати з будь-яким з досліджених антибіотиків, тому він є майже універсальним штамом для комбінованої терапії. Встановлено, що цей штам чутливий до ністатину, амфотерицину, клотримазолу і кетоконазолу (табл. 3). Виявлено реверсію антибіотикочутливості *S. boulardii* до ітраконазолу і флуконазолу від стійкої до чутливої (20,0 мм) залежно від попередніх умов культивування штамів. Штам *S. boulardii* виявляє антагоністичну активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій [7], що посилює їхню елімінацію при комбінованому застосуванні з антибіотиками. Ця властивість зумовлює можливість його використання для профілактики антибіотикасоціо-

ваних діарей і синдрому подразненого кишечника, спричиненого збільшенням рівня аеробних і анаеробних умовно патогенних мікроорганізмів у кишечника. Після припинення прийому антибіотиків і протигрибкових засобів для відновлення мікробіоценозу бажаним є призначення препаратів, які містять нормофлору. Перевагу слід надавати препаратам, які містять штам *V. bifidum* («Біфідумбактерин», «Біфідумбактерин форте»), оскільки екзометаболіти цього штаму знижують антилізоцимну активність грибів роду *Candida* (у 66,7 % штамів) і здатність до плівкоутворення (у 83,3 % штамів) [23]. Це сприятиме підвищенню ефективності лікування кандидозів кишечника.

Для елімінації грибків протоколом надання медичної допомоги пацієнтам з термічною травмою передбачено застосування флуконазолу. Дані клінічних досліджень свідчать про збільшення кількості грибків, стійких до протигрибкових препаратів, особливо флуконазолу. Ця тенденція є тривожною, оскільки флуконазол є препаратом першого ряду для стартової терапії кандидозів, зокрема сепсису грибкової етіології, який у структурі причин сепсису посідає четверте місце після *S. aureus*, *S. epidermidis* та ентеробактерій. Стійкість до нього в деяких стаціонарах досягла такого рівня, що деякі дослідники як стартову терапію кандидозів пропонують послідовне застосування амфотерицину і каспофунгіну [5]. Це зумовлює необхідність ефективної профілактики мікозів, пошуку нових протигрибкових засобів та препаратів інших груп (антибіотиків, пробіотиків, антисептиків) з фунгіцидними властивостями, визначення можливостей їхнього комбінованого застосування для лікування кандидозу кишечника та інших захворювань і синдромів кишечника, асоційованих зі змінами кишкової мікрофлори.

У 70–80 % пацієнтів з термічною травмою з опікових ран виділяють *S. aureus* і *P. aeruginosa*. За даними Д.Д. Меньшикова і співавт., *S. aureus* виділено із 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 [17]. Це зумовлює необхідність виділення збудника і визначення антибіотикочутливості у кожного пацієнта з термічною травмою. Необхідним є також аналіз структури таких збудників у кожному стаціонарі для правильного планування тактики антибіотикотерапії і запобігання поширенню поліантибіотикорезистентних госпітальних штамів мікроорганізмів.

Актуальним завданням є також експериментальне і клінічне обґрунтування розширення фармакотерапевтичних можливостей впливу на окремі виділені мікроорганізми, а також на мікробні асоціації. Раніше нами вивчена дія пробіотичних штамів мікроорганізмів з препаратів «Біоспорин», «Лактобактерин», «Ентерол» і «Біфікол». Установлено, що бациллярні штами препарату біоспорин виявляють у цілому вищу антагоністичну активність щодо грибків, ніж інші пробіотичні штами. Тому для елімінації грибків слід надавати перевагу «Біоспорину» перед «Лактобактерином», «Біфіколом» і «Ентеролом» і застосовувати його як самостійний чи допоміжний препарат для лікування кандидозів. Частка чутливих до біоспорину штамів грибків становить 59,0 %. Величина зони затримки росту становить ($10,7 \pm 0,58$) мм у грибків *Candida* spp. і ($9,3 \pm 5,4$) мм — у інших родів грибків. «Біоспорин» є єдиним пробіотиком серед тестованих мікроорганізмів, який володіє активною антагоністичною активністю щодо грибків. Нами також встановлено, що він володіє істотною антагоністичною активністю щодо грампозитивних бактерій (стафілококів і ентерококів) [3]. Пізніше О.М. Гринько і співавт. встановили, що досліджені ними штами бацил виявляли фунгістатичний ефект, а мікроорганізми роду *Bacillus* є перспективними щодо включення до складу пробіотичних препаратів, штами яких будуть особливо активними щодо стафілококів, ентерококів і грибків [15]. За даними Л.Ф. Герасимчик і Т.А. Середи, *C. albicans* у кишечнику трапляється в асоціаціях з *K. pneumoniae* (1,6–8,4 %) і *S. aureus* (2,2–11,0 %). У 6,5 % досліджених ними випадків виявлено асоціації зазначених мікроорганізмів [14].

Раніше нами встановлено, що при дисбактеріозах кишечника частота виділення стафілококів становить ($16,3 \pm 2,66$) — ($26,4 \pm 2,81$) % при рівні колонізації кишечника $\lg (4,8 \pm 0,16)$ — $\lg (5,03 \pm 0,46)$ КУО/г [12, 17]. При цьому частка метицилінрезистентних штамів серед стафілококів ентерального походження становить 30,08 % [6], що важливо, якщо врахувати, що саме травний канал є одним з основних джерел колонізації мікроорганізмів при опіковій травмі. Крім того, за нашими даними, найменш успішною є елімінація саме золотистих стафілококів і грибів [10]. Рівень золотистого стафілококу зберігався при застосуванні антибіотиків (переважно ніфуросазиду) на рівні $\lg (4,3 \pm 0,3)$ КУО/г при частоті висівання 15,4 %. При застосуванні антимікотичних засобів щодо грибів, які містилися в кишечнику у діагностично значущих кількостях, та послідовному застосуванні препаратів біфі-

до- і лактофлори частота висівання грибів зменшувалася з 34,6 до 19,2 %, порівняно з контрольною групою таке зменшення було достовірним. При цьому середній рівень зменшувався із $\lg (4,6 \pm 0,27)$ КУО/г до $\lg (4,4 \pm 0,41)$ КУО/г [9]. Нами раніше була вивчена можливість застосування пробіотиків для елімінації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори при дисбактеріозі кишечника як альтернатива антибіотикотерапії. Зокрема встановлено здатність бацилярних пробіотичних препаратів зменшувати надмірний ріст патогенної та умовно патогенної мікрофлори. При загальному зменшенні клінічних проявів, титрів умовно патогенної мікрофлори та ступеня дисбактеріозу частота повторного виділення золотистого стафілококу при використанні бацилярних пробіотичних препаратів з послідовним застосуванням препаратів лакто- і/або біфідобактерій становила $\lg (4,9 \pm 0,28)$ КУО/г при частоті висівання 28,0 %. При цьому частота виділення грибів зменшувалася з 32,0 до 16,0 % (порівняно з контрольною групою таке зниження було достовірним) при рівнях $\lg (4,2 \pm 0,12)$ КУО/г і $\lg (4,8 \pm 0,53)$ КУО/г відповідно [9]. На нашу думку, це пояснюється широким розповсюдженням та ефективними неспецифічними механізмами адгезії грампозитивних збудників. У стафілокока добре виражена фібринолітична, плазмокоагулююча і лецитовітелазна активність. Стафілококи виявляють здатність до формування мікробної біоплівки, що складається з кількох прошарків бактерій, вкритих загальною глікопротеїдною капсулоподібною структурою — глікокаліксом. Глікокалікс ефективно захищає мікроорганізми від гуморальних і клітинних чинників імунітету — фагоцитів, антитіл, комплемента, а також від впливу антибіотиків [5]. Саме біоплівки, за даними Національного інституту здоров'я США, мають найбільше клінічне значення і зумовлюють понад 80 % інфекцій в організмі людини. У біоплівку можуть активно включатися грибки завдяки високій толерантності до представників нормомікробіоценозу кишечника і високій здатності до утворення біоплівки. Найбільша здатність до утворення біоплівок зафіксована у представників *C. albicans* і особливо у *C. krusei* [12].

За нашими даними, антагоністами грибів є лише мікроорганізми роду *Bacillus*, але їхня дія слабшає під впливом кишкової палички. Відомо, що для грибів роду *Candida* характерна мімікрія щодо людських тканин. Таким чином вони зменшують захисну дію імунної системи організму. Кандидози розвиваються як унаслідок інфікування ззовні (що трапляється у дорослому віці нечасто), так і завдяки активації грибів, які у незначній кількості містяться у нормальних мік-

робиоценозах шкіри і слизових оболонок організму). Частота їх збільшується при обширному ураженні. Інвазивний потенціал грибів роду *Candida* є досить слабким, і патогенні властивості виявляються лише після пошкодження слизової оболонки екзогенними чи ендогенними чинниками. Таке пошкодження слизової оболонки зазвичай має місце при дисбактеріозах кишечника, спричинених масивною антибіотикотерапією при лікуванні термічних уражень, а також патогенним стафілококом та іншими бактеріями, які пошкоджують слизову оболонку. Таким чином, лікування кандидозів буде успішним лише при призначенні протигрибкового засобу з урахуванням чутливості штаму та одночасному усуненні чинників, що пошкоджують слизову оболонку, тобто слід зменшити рівень не лише грибкових, а й бактеріальних мікробіологічних чинників кишкових дисфункцій, якими є насамперед золотисті стафілококи, а також досягти максимального ефективного лікування опікових уражень.

Вибір препаратів для впливу на мікробиоценоз кишечника пацієнта залишається актуальною проблемою лікування і переважно визначається його ефективністю. Введення препаратної мікрофлори є обов'язковим, оскільки вона конкурує за сайти адгезії пристінкового мікробіотопу, що зменшує можливість прикріплення патогенів чи умовно патогенних мікроорганізмів. Пробіотична терапія ефективна для лікування колонізації грибками травного каналу і скорочує його тривалість [35]. Застосування пробіотиків як альтернативних засобів для лікування кандидозів є особливо актуальним у разі, коли використання антимікотичних засобів для елімінації мікробіологічних агентів небажане або можливість їх застосування проблематична:

- при алергійних реакціях на протигрибкові препарати;
- за наявності у препараті побічних дій, які не дають змоги застосувати деякі антимікотичні препарати у вагітних, дітей і пацієнтів з певною патологією;
- при полірезистентності грибів до протигрибкових засобів. Особливо це стосується *C. non-albicans*, в якій частка чутливих штамів є особливо низькою;
- якщо небажано використовувати додаткові хіміопрепарати у пацієнтів, які вже отримали інтенсивний курс антимікробної терапії;
- при захворюваннях і синдромах кишечника з помірними клінічними виявами, які мікробіологічно виявляються як достатньо високим, так і низьким рівнем колонізації кишечника умовно патогенними мікроорганізмами.

Ефект пробіотиків для скорочення тривалості діарей достовірно доведений при застосуванні штамів *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* SF68 і традиційних видів лактобацил. Численні метааналізи підтвердили значення пробіотичних штамів *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaris* для профілактики антибіотикасоційованих діарей [32]. Вони знижують ризик їх виникнення на 52 % (рівень доказовості А) і тривалість (на 30 год). Найкращі результати досягаються при призначенні цих штамів протягом 72 год від початку антибактеріальної терапії. У пацієнтів із синдромом подразненого кишечника терапія пробіотиками знижує інтенсивність болювого синдрому і явища метеоризму (рівень доказовості В) [32–34]. Однією з найчастіших причин розвитку синдрому подразненого кишечника є антибактеріальна терапія. J. Semianow-Wejchert і співавт. у 33,3 % пацієнтів із синдромом подразненого кишечника виявили у сироватці крові антитіла до *Saccharomyces cerevisiae*, у 36,8 % – до грибків роду *Candida*, а у 26,3 % – грибкову колонізацію травного каналу, що стало підставою для висновку про можливу роль грибкової інфекції в етіології синдрому подразненого кишечника. Підвищений титр антитіл до грибків роду *Candida* виявили також S.C. Ligaarden і співавт. [5].

Застосування пробіотиків для профілактики кишкових дисфункцій передбачено наказом МОЗ України № 691 від 07.11.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками» [21]. Дослідження мікрофлори вмісту товстої кишки як діагностичне дослідження і призначення пре- і пробіотиків як лікувальний захід при захворюваннях кишечника передбачено у 3-му розділі «Гастроентерологія» Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України, затверджених наказом МОЗ України № 226 від 27.07.1998 р., і Нормативами надання медичної допомоги дорослому населенню в амбулаторно-поліклінічних закладах за спеціальністю «гастроентерологія», затвердженими наказом МОЗ України № 507 від 28.12.2000 р., а також комплексами діагностичних обстежень та обсягом лікувально-профілактичних заходів диспансерно-

го спостереження за хворими гастроентерологічного профілю, затвердженими наказом МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. [22].

Отже, встановлено, що штам *S. boulardii* з препарату «Ентерол-250» можна застосувати разом з більшістю антибіотиків, тому він є універсальним штамом для комбінованої терапії, але не можна поєднувати його з протигрибковими антибіотиками. Бациллярні штами «Біоспорину» (*Bacillus subtilis* 3, *Bacillus licheniformis* 31) слід застосувати послідовно після курсу протигрибкових препаратів. Для профілактики і лікування кандидозу і синдрому подразненого кишечника, особливо при невеликій кількості грибків у кишечнику, можна використовувати «Біоспорин» самостійно як пробіотик з протигрибковою активністю. При цьому слід урахувати, що використання його понад 3 тиж обмежене, оскільки бацили належать до транзитних мікроорганізмів. Попередніми дослідженнями нами встановлено, що застосування інших пробіотиків одночасно з «Біоспорином» небажане через їхню біологічну несумісність [8]. Послідовно з біоспорином слід застосовувати пробіотичні препарати, які містять нормофлору [23]: *B. bifidum* («Біфідумбактерин», «Біфідумбактерин форте») для підвищення ефективності профілактики та лікування кандидозів і синдрому подразненого кишечника.

Висновки

Штам *S. boulardii* із препарату «Ентерол-250» і бациллярні штами «Біоспорину» (*Bacillus subtilis* 3, *B. licheniformis* 31) чутливі до протигрибкових засобів, тому їх слід використовувати послідовно з протигрибковими препаратами.

Установлено резистентність пробіотичних штамів «Біфіформу» (*E. faecium*), «А-бактерину» (*A. viridans*), лактовмісних препаратів («Лактобактерин», «Біфіформ дитячий», «Канадський йогурт», йогурт Розеля), бациллярних штамів «Ентерожерміни» до протигрибкових препаратів, що робить можливим їх комбіноване призначення.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним завданням для поліпшення надання медичної допомоги пацієнтам з термічною травмою є вивчення можливості комбінованого застосування пробіотиків з антибіотиками, бактеріофагами, антисептиками та фітопрепаратами.

Список літератури

1. Білько І.П. Мікологія глибоких мікозів і псевдомікозів у людини.— Севастополь: Рібест, 2007.— 72 с.
2. 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 доп. (25—30 травня 2009 р., Ужгород).— Ужгород: ВАТ «Патент», 2009.— С. 152.
3. Борщ С.К. Диференційоване використання пробіотиків для антагоністичного впливу на грампозитивні бактерії при лікуванні кишкових інфекцій та синдрому дисбактеріозу кишечника // Ліки України.— 2008.— № 6.— С. 69—74.
4. Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кишкових інфекцій та синдрому дисбактеріозу кишечника // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 2.— С. 21—26.
5. Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кандидозу кишечника // Ліки України.— 2009.— № 9.— С. 107—112.
6. Борщ С.К., Войцеховський В.Г., Куцик Р.В., Борщ В.П. Порівняльний аналіз чутливості до антибіотиків золотистих стафілококів і грибів, виділених у пацієнтів із дисбактеріозом кишечника // Галиц. лікар. вісн.— 2007.— № 4.— С. 17—21.
7. Борщ С.К., Войцеховський В.Г., Міщук В.Г. та ін. Мікробіологічне обґрунтування показів до використання препарату «Ентерол-250» для елімінації збудників кишкових інфекцій і дисбактеріозу кишечника // Архів клін. мед.— 2006.— № 2.— С. 20—24.
8. Борщ С.К., Міщук В.Г., Куцик Р.В. та ін. Біологічна сумісність пробіотичних препаратів для поєданого застосування в схемах терапії синдрому дисбактеріозу кишечника // Галиц. лікар. вісн.— 2008.— № 1.— С. 5—8.
9. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцик Р.В. та ін. Клінічні і мікробіологічні прояви синдрому дисбактеріозу кишечника у хворих з гастроінтестинальною патологією // Архів клін. мед.— 2005.— № 3.— С. 44—48.
10. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцик Р.В. та ін. Корекція мікробіоценозу при застосуванні різних терапевтичних схем у пацієнтів із дисбактеріозом кишечника // Галиц. лікар. вісн.— 2005.— № 3.— С. 15—19.
11. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцик Р.В. та ін. Порівняльний аналіз чутливості до антибіотиків грамотригативних бактерій, виділених від пацієнтів з проявами патології ШКТ // Архів клін. мед.— 2005.— № 1.— С. 27—30.
12. Вальшев А.В., Вальшева І.В., Гейде І.В. Образование биопленок фекальными штаммами энтеробактерий и дрожжевых грибов рода *Candida* // Журн. микробиол.— 2009.— № 4.— С. 44—46.
13. Веселов А.В. Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.— 2009.— Т. 11, № 4.— С. 286—301.
14. Герасимчик Л.Ф., Середа Т.А. Роль *Candida spp.* в развитии дисбиоза кишечника у амбулаторных больных с патологией желудочно-кишечного тракта // Пробл. мед. микол.— 2006.— № 2.— С. 29—30.
15. Гринько О.М., Зверев В.В., Калошин А.А. и др. Выделение и изучение перспективного пробиотического штамма спорообразующих бактерий рода *Bacillus* // Журн. микробиол.— 2009.— № 3.— С. 85—89.
16. Калюжна О.С., Стрельников Л.С., Стрелец О.П. Вивчення антибіотикорезистентності пробіотичних штамів до антибіотиків та протигрибкових препаратів // Запороз. мед. журн.— 2008.— № 5.— С. 120—122.
17. Меньшиков Д.Д., Годков М.А., Черненко Т.В. и др. Моно- и ассоциированная микрофлора при раневой инфекции у больных с термической травмой // Журн. микробиол.— 2009.— № 6.— С. 3—7.
18. Можина Т.Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства *Probiotics and prebiotics*, 2008) // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 1.— С. 5—13.
19. Нагайчук В.І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками // Ліки України.— 2010.— № 5.— С. 25—27.
20. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
21. Наказ МОЗ України № 691 від 07.11.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками».
22. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.13.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю».
23. Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность микроорганизмов и их способность к пленкообразованию // Журн. микробиол.— 2009.— № 4.— С. 46—49.
24. Поліщук О.І., Покас О.В., В'ялих Ж.Є. та ін. Видовий склад дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих // Мікробіол. журн.— 2007.— № 4.— С. 3—9.
25. Поліщук О.І., Покас О.В., В'ялих Ж.Є. та ін. Чутливість до антимікотиків дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих // Мікробіол. журн.— 2007.— № 3.— С. 37—43.
26. Попов Д.А., Белобородова Н.А., Седракия А.Р. Проблема послеоперационных кандемий у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.— 2009.— № 3.— С. 52—56.
27. Пятковский Т.І. Мікробіоценоз опікової рани та його корекція А-бактерином: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 03.00.07 «Мікробіологія».— К., 2008.— 23 с.
28. Рыбалко С.Л., Лясковский Т.М., Подгорский В.С. и др. Реверсия антибиотикочувствительности молочнокислых бактерий в перевиваемых культурах лимфобластоидных клеток человека // Микробиол. журн.— 2007.— № 6.— С. 43—51.
29. Сидоренко С.В. Эпидемиология микозов и чувствительность их возбудителей к антимикотикам // Антибиотики и химиотерапия.— 2007.— Т. 52.— № 4—5.— С. 3—11.
30. Федоровская Е.А., Рыбальская А.П., Скачкова Н.К. и др. Характеристика дрожжей, выделенных от больных лейкемией // Микробиол. журн.— 2008.— Т. 70.— № 4.— С. 18—24.
31. Шевяков М.А., Богомолова Т.С., Пестова Л.А. и др. Характеристика *Candida spp.*, выделенных от пациентов с кандидозом пищеварительного тракта // Пробл. мед. микол.— 2006.— Т. 8, № 2.— С. 101.
32. Teitelbaum J.E. Probiotics and treatment of infectious diarrhea // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2005.— N 24 (3).— P. 267—268.
33. De Vrese M., Marteau P.R. Probiotic and prebiotics: effect on diarrhea // *J. Nutr.*— 2007.— Vol. 137 (3).— P. 803—811.
34. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // *Aliment Pharmacol. Ther.*— 2005.— N 22.— P. 365—372.
35. 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.— Vol. 57, suppl. 9.— P. 35—49.

С.К. Борщ, Т.Р. Масляк

Комбинированное применение противогрибковых препаратов и пробиотиков в комбустиологии для лечения и профилактики кандидозов и синдрома раздраженного кишечника

Цель исследования — оценить возможности комбинированного использования противогрибковых средств и пробиотиков для лечения и профилактики кандидозов и синдрома раздраженного кишечника при оказании медицинской помощи пациентам с термической травмой. Изучение чувствительности пробиотических штаммов микроорганизмов проводили дискодиффузионным методом. Установлена резистентность пробиотического штамма *E. coli* M-17 из препаратов «Бификол» и «Колибактерин», бациллярных штаммов препарата «Энтерожермина», чувствительность бациллярных штаммов «Биоспорин» к противогрибковым антибиотикам. Установлена резистентность пробиотических штаммов *E. faecium* («Бифиформ»), *A. viridans* («А-бактерин») и лактосодержащих препаратов («Лактобактерин», «Бифиформ детский», «Канадский йогурт» и йогурт Розеля) к противогрибковым препаратам. *S. boulardii*, содержащийся в препарате «Энтерол-250», нельзя комбинировать с противогрибковыми антибиотиками. На основании чувствительности пробиотических штаммов микроорганизмов определены комбинации, которые можно использовать для профилактики нарушений состава кишечной микрофлоры при лечении ожоговой травмы.

S.K. Borshch, T.R. Maslyak

The combined application of antifungal antibiotics and probiotics in combustiology for the treatment and prevention of candidiasis and irritable bowel syndrome

The investigation has been held to assess the possibilities of the combined use of antifungal agents and probiotics for the treatment and prevention of candidiasis and irritable bowel syndrome in the medical care for patients with the thermal traumas. The study of the sensitivity of probiotic strains of microorganisms was performed with disk diffusion test. The resistance of the following strains has been established: the probiotic *E. coli* strain M-17 from the preparations Bificol and Colibacterin, bacilli strains from the preparation Enterogermina, and sensitivity of bacilli strains of Biosporin to antifungal antibiotics. The resistance of probiotic strains of *E. faecium* (Biform), *A. viridans* (A-bacterin) and lactobacilli-containing preparations (Lactobacterin, Biform for children, Canadian yogurt and Rozel yogurt) to antifungal agents has been established. *S. boulardii*, containing in the Enterol-250, should not be combined with antifungal antibiotics. On the basis of the sensitivity of probiotic microorganisms' strains, the combination has been defined that can be used for the prevention of the intestinal microflora disorders during the treatment of a burning injury.

Контактна інформація

Борщ Світлана Корнелівна, к. мед. н., лікар
77750, Івано-Франківська обл., Богородчанський р-н, с. Дзвиняч, В. Черемшини, 15, кв. 2
Тел. (342) 24-92-25

Стаття надійшла до редакції 25 січня 2011 р.