

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ ТА СИНДРОМУ ДИСБАКТЕРІОЗУ КИШЕЧНИКУ

С.К. Борщ

Централізована міська бактеріологічна лабораторія Центральної міської клінічної лікарні, Івано-Франківськ

Ключові слова: дисбактеріоз кишечника, мікробний антагонізм, «Біоспорин», «Лактобактерин», «Ентерол», «Біфікол», пробіотичні препарати.

Для успішного лікування синдрому дисбактеріозу кишечника потрібні дві складові — своєчасна діагностика стану мікробіоценозу та раціональний вибір схем його лікування [1, 13]. У кожному випадку слід встановлювати кількісні і якісні властивості та клінічне значення кожного учасника мікробіоценозу. При цьому варто враховувати, що недостатність головних домінуючих його учасників і/або їхній надлишок також може бути причиною дисбактеріозу кишечника [4]. Згідно із визначенням, дисбактеріозом вважають клініко-лабораторний синдром, пов'язаний зі зміною кількісного і/або якісного складу мікрофлори кишечника з подальшим розвитком метаболічних і імунологічних порушень та із можливим розвитком кишкової патології [21]. Щодо лікування згаданого синдрому, то правильний вибір препаратів для впливу на мікробіоценоз кишечника пацієнта залишається актуальною проблемою лікування і головним чином визначає його ефективність. Найважливішим є вибір пробіотиків для лікування дисбактеріозу. Раніше нами було встановлено спектри антагоністичної дії пробіотичних штамів *B. subtilis* 3, *B. licheniformis* 31, уведених у препарат «Біоспорин» [6], *Lactobacillus fermentum* 90 TC-4 (препарат «Лактобактерин») [7], *Saccharomyces boulardii* (препарат «Ентерол 250») [18], *Escherichia coli* M-17 (препарат «Біфікол») [3]. У процесі встановлення спектра їхньої антагоністичної дії нас цікавив саме вибір пробіотичних штамів, що є представниками таксономічно максимально різних груп мікроорганізмів. Призначення препаратів мало подвійну мету. Тому ми вважали за доцільне умовно розділити лікування синдрому дисбактеріозу кишечника на 2 етапи: 1-й — елімінації надмірного росту умовно-патогенних мікроорганізмів (далі УПМ) у кишечнику (без УПМ цей етап не проводили); 2-й — нормалізації мікробіоценозу кишечника. Клініко-мікробіологічне завдання 1-го етапу полягало в елімінації мікроорганізмів з патогенними властивостями (ентеропатогенні штами *E. coli*, *S. aureus*, штами мікроорганізмів, що виявляли гемолітичні властивості). Для умовно-патогенних мікроорганізмів допускалася незначна їхня присутність у кінці етапу елімінації. Одне із завдань першого етапу — звільнити сайти адгезії для представників нормофлори на пристінковому біотопі. Власна мікрофлора пацієнта має чіткіші гістоадгезивні властивості для пристінкового мікробіо-

топу кишечника певного пацієнта і за сприятливих умов може поступово витіснити препаратну. Але введення препаратної мікрофлори обов'язкове — вона конкурує за сайти адгезії пристінкового мікробіотопу, а це зменшує можливості щодо прикріплення патогенів чи УПМ [8]. Важливою функцією препаратної мікрофлори було явище мікробного антагонізму, яке характерне практично для всіх бактерій і є одним із найважливіших засобів їхнього виживання. У пробіотичних штамів мікроорганізмів мікробний антагонізм виявляється здатністю до пригнічення або затримання росту і розмноження інших видів. Форми антагонізму розглядають як активні та пасивні. До пасивного антагонізму належать взаємовідносини мікроорганізмів, котрі потребують одних і тих самих поживних речовин. Поняття «активний» антагонізм включає взаємовідносини між бактеріями, які виникають унаслідок утворення мікробами органічних кислот, спиртів, інших продуктів обміну або синтезу і виділення в навколишнє середовище антибіотичних речовин (антибіотиків, бактеріоцинів). Багато мікроорганізмів продукують органічні кислоти, які різко змінюють активну кислотність середовища [17].

Ще одним механізмом антагоністичної активності пробіотичних штамів мікроорганізмів є бактеріоциногенія (синтез антибіотичних речовин білково-пептидної природи, які вбивають споріднені види чи штами або гальмують їхній ріст). Ці бактеріальні метаболіти також мали практичне значення для нормалізації мікробіоценозу. На відміну від відомих антибіотиків, більшість бактеріоцинів має порівняно вузький спектр дії — вони активні переважно проти бактерій того ж самого або філогенетично споріднених видів. Це особливо характерно для речовин, що їх продукують грамнегативні бактерії [5].

На наш погляд, механізми мікробного антагонізму слід розглядати як патогенетичну основу взаємовідносин у мікробних ценозах, а також взаємодії пробіотичного штаму з учасниками мікробіоценозів кишечника. Від інтенсивності антагоністичної активності багато в чому залежить успіх лікування синдрому дисбактеріозу кишечника.

До захисних функцій нормофлори кишечника належать також стимуляція і стабілізація цілісності епітелію кишкової стінки, активна участь у регуляції функції як місцевого (кишкового), так і гуморального імуніте-

ту. Представники нормальної мікрофлори кишечника, а також пробіотичні штами мікроорганізмів володіють високими імунотропними властивостями, що виявляється підтримкою концентрації секреторного Ig A на слизовій оболонці, регуляцією дозрівання лімфоїдного апарату кишечника, генералізацією імунної відповіді. Секреторні IgA здатні зв'язуватися із патогенними мікроорганізмами та іншими антигенами і перешкоджати їхній адгезії на епітеліоцитах кишечника. Дисбаланс нормальної мікрофлори кишечника може призвести до порушення функціонування чинників місцевого імунітету, тобто створення умов для прикріплення патогенів і активації УПМ, а також імунodefіцитний стан місцевої ланки імунітету може зумовити кількісні і якісні зміни в мікрофлорі кишечника [16].

Тому клінічне завдання на першому етапі полягало у зменшенні клінічних виявів хвороби шляхом зменшення кількості УПМ та застосування засобів симптоматичної терапії.

Унаслідок мікробіологічних досліджень встановлено, що у структурі етіологічно значущої для розвитку дисбактеріозів кишечника 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%) [11, 20].

Грамнегативні збудники становлять загалом 62,84—69,7% [11, 20]. За даними Л.В. Пипи і співавторів, найпоширенішими грамнегативними бактеріальними збудниками гострої діареї були *Klebsiella* та *Enterobacter* [9]. Такий великий відсоток стимулює до пошуку препаратів, які можна було б з ефективною використовувати для елімінації цієї групи мікроорганізмів. За нашими даними [20], антибіотиком першого ряду для лікування гострих кишкових захворювань і дисбактеріозу кишечника, зумовлених умовно-патогенними ентеробактеріями (далі УПЕ), слід визнати «Левоміцетин» (81,8% чутливих штамів), препаратами другого ряду — гентаміцин (85,0%) і ципрофлоксацин (87,4%).

Досить часто грамнегативні збудники полірезистентні. Антибіотикорезистентність до ампіциліну 27,3% штамів сальмонел та 48,2% штамів УПЕ, до цефуроксиму — 13,5% штамів сальмонел і 28,4% штамів УПЕ, до «Левоміцетину» — 12,3% штамів сальмонел, 12,5% штамів шигел та 13,6% штамів УПЕ, до ципрофлоксацину — 1,0% штамів УПЕ, до гентаміцину — 7,5% штамів сальмонел, 14,3% штамів шигел та 6,5% штамів УПЕ, до поліміксину — 21,1% штамів сальмонел, 16,7% штамів шигел та 43,0% штамів УПЕ, до «Фурагіну» — 13,5% штамів сальмонел та 22,1% штамів УПЕ [20]. За даними І.В. Фільчакова і співавторів збільшилася резистентність сальмонел і шигел до антибіотиків, використовуваних у медичній практиці тривалий час [22].

Вибір антибіотиків часто обмежує небажаність їхнього використання у певних категорій пацієнтів (аміноглікозидів і фторхінолонів у вагітних і дітей), а також у пацієнтів із деякими захворюваннями. Наведені дані антибіотикорезистентності клінічних штамів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів свідчать про кончу потребу в пошуку альтернативних засобів лікування кишкових інфекцій і синдрому дисбактеріозу кишечника.

Усе зазначене вище спонукало нас поставити мету цієї роботи: на підставі дослідження антагоністичної

активності пробіотичних штамів мікроорганізмів визначити пробіотики, які є найефективнішими для елімінації грамнегативних збудників кишкових інфекцій та дисбактеріозу кишечника.

Матеріали і методи дослідження

Від 780 пацієнтів із гострими кишковими інфекціями та дисбактеріозом кишечника виділено, ідентифіковано і досліджено 920 штамів мікроорганізмів, у тому числі 759 штамів ентеробактерій, 161 штам неферментуючих мікроорганізмів (151 штам *Pseudomonas aeruginosa* і 10 штамів *Acinetobacter calcoaceticus*).

Ці штами протестовано на чутливість до антагоністичної дії пробіотичних мікроорганізмів *B. subtilis* 3, *B. licheniformis* 31, уведених у препарат «Біоспорин», *Lactobacillus fermentum* 90 TC-4 (препарат «Лактобактерин»), *Saccharomyces boulardii* («Ентерол 250»), *Escherichia coli* M-17 («Біфікол»).

Серед культур, тестованих щодо антагоністичної активності *Bacillus subtilis* і *Bacillus licheniformis*, виділених із препарату «Біоспорин», було 5 штамів *Enterobacter cloacae*, 6 штамів *Enterobacter aerogenes*, 20 штамів *Salmonella* (серовар *enteritidis* — 7, серовар *typhimurium* — 5, серовар *arizonae* — 5, серовар *choleraesuis* — 1, серовар *gallinarum*-1).

Вивчено також *in vitro* антагоністичну активність штаму *Lactobacillus fermentum* 90 TC-4, виділеного із препарату «Лактобактерин», щодо *Enterobacter cloacae* (7 штамів), *Enterobacter aerogenes* (11 штамів), *Salmonella* (58 штамів: серовар *enteritidis* — 8, серовар *typhimurium* — 8, серовар *arizonae* — 17, серовар *bongori* — 2, серовар *choleraesuis* — 23), *Proteus vulgaris* (5 штамів), *Proteus mirabilis* (16 штамів), *Providencia rettgeri* (1 штам). Антагоністичну активність *E. coli* M-17, виділеної із препарату «Біфікол», вивчено *in vitro* щодо *Enterobacter cloacae* (11 штамів), *Enterobacter aerogenes* (15 штамів), *Salmonella* (63 штамів: серовар *enteritidis* — 12, серовар *typhimurium* — 9, серовар *arizonae* — 15, серовар *bongori* — 2, серовар *choleraesuis* — 23, серовар *gallinarum* — 2), *Proteus vulgaris* (12 штамів), *Proteus mirabilis* (11 штамів).

Чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до пробіотичних штамів визначали за методом відстрочених посівів. Попередньо вирощували культуру пробіотичного штаму з біопрепарату і за допомогою оптичного стандарту виготовляли з неї суспензію в концентрації 10^9 КУО/мл. На поверхню середовища Сабуро 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 °С. Після цього перпендикулярно до лінії посіву пробіотичного штаму петлею того ж діаметра наносили стандартизовані (10^9 КУО/мл) суспензії тестованих штамів. Культури повторно інкубували в термостаті протягом 24 год при 37 °С. Антагоністичну активність пробіотичного штаму оцінювали за величиною зони затримки росту клінічних і пробіотичних штамів. Вірогідність різниці між величинами оцінювали за *t*-критерієм Стюдента [6, 7].

Результати та їхнє обговорення

Унаслідок досліджень встановлено спектри дії пробіотичних штамів мікроорганізмів, введених у комерційні препарати «Біоспорин», «Лактобактерин», «Енте-

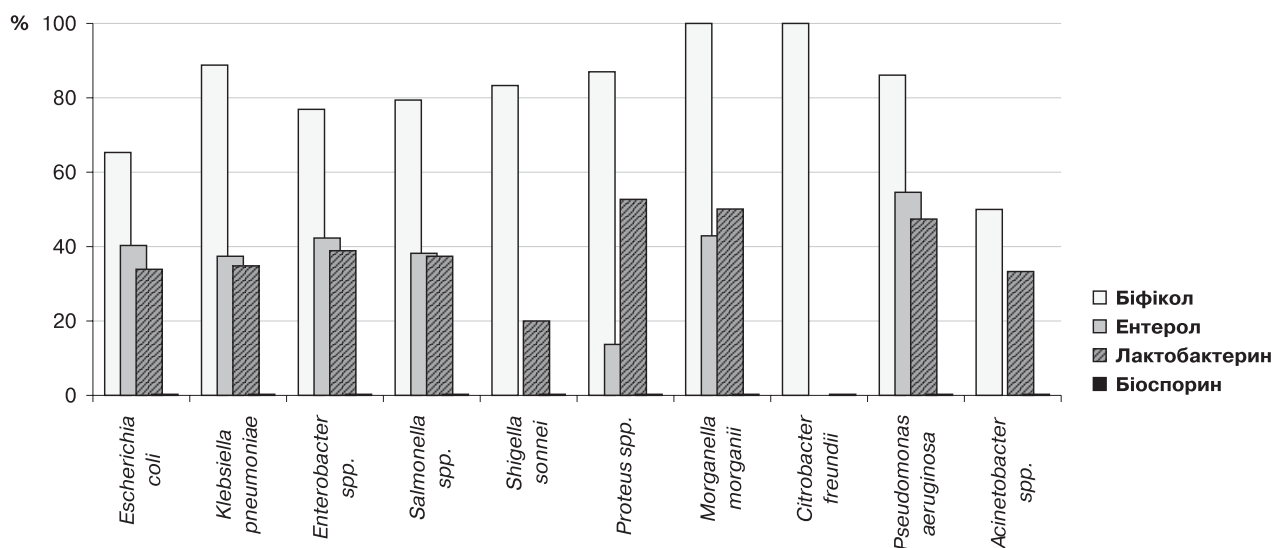
Таблиця. Антагоністична активність пробіотичних штамів мікроорганізмів щодо грамнегативних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених при дисбактеріозі кишечника

Мікроорганізм	Зона затримки росту, мм			
	Біоспорин	Лактобактерин	Ентерол	Біфікол (E. coli M-17)
<i>Escherichia coli</i>	0,9 ± 0,09	6,8 ± 1,06	6,5 ± 0,85	11,7 ± 0,76
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,1 ± 0,20	8,0 ± 1,35	7,7 ± 0,94	12,5 ± 1,10
<i>Enterobacter spp.</i>	1,0 ± 0,12	7,8 ± 1,42	5,4 ± 0,83	14,9 ± 1,43
<i>Salmonella spp.</i>	1,1 ± 0,18	9,7 ± 1,05	9,5 ± 1,0	17,1 ± 1,0
<i>Shigella sonnei</i>	—	5,4 ± 3,08	4,3 ± 0,97	14,0 ± 1,61
<i>Proteus spp.</i>	1,0 ± 0,0	11,5 ± 1,95	7,7 ± 2,1	18,1 ± 2,0
<i>Morganella morganii</i>	—	8,3 ± 1,93	8,0 ± 1,12	21,4 ± 0,72
<i>Citrobacter freundii</i>	—	—	—	16,0 ± 5,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9 ± 0,09	7,8 ± 1,35	10,9 ± 1,78	18,3 ± 1,29
<i>Acinetobacter spp.</i>	—	—	—	12,3 ± 6,55

рол» і «Біфікол». На підставі величин зон затримки росту визначено також вміст клінічних штамів мікроорганізмів, нечутливих до дії пробіотиків, штамів із проміжною чутливістю та чутливих і високочутливих до дії кожного препарату. Для обґрунтування переваг щодо призначення конкретних препаратів для елімінації етіологічних чинників кишкових інфекцій та дисбактеріозу кишечника враховано величини зон затримки росту мікроорганізмів, а також вміст клінічних штамів мікроорганізмів чутливих (зона 10—15 мм) і високочутливих (із зоною затримки росту > 15 мм) до дії «Біоспорину», «Лактобактерину», «Ентеролу» і «Біфіколу».

Встановлено, що серед тестованих штамів мікроорганізмів найширший спектр антагоністичної активності, який містить грампозитивні і грамнегативні бактерії, має пробіотичний штам *E. coli* M-17. Він особливо активний щодо грамнегативних бактерій, серед яких чутливі штами мікроорганізмів становлять понад 50,0%, у *Acinetobacter spp.* — до 100,0%, у *Morganella morganii* і *Citrobacter freundii*. Така кількість чутливих і

високочутливих штамів мікроорганізмів корелює із найбільшими діаметрами зон затримки росту — (21,4 ± 0,72) мм у *Morganella morganii* і (16,0 ± 5,06) мм — у *Citrobacter freundii* (таблиця). Великі діаметри зон затримки росту також у *Pseudomonas aeruginosa* (18,3 мм ± 1,29 мм при 81,6% чутливих штамів) і *Proteus spp.* (18,1 мм ± 2,0 мм при 87,0% чутливих штамів). Важливою особливістю дії штаму *E. coli* M-17 є висока антагоністична активність щодо грамнегативних представників родини Enterobacteriaceae, збудників інфекційних захворювань *Salmonella spp.* і *Shigella sonnei*, яка сягає 79,4 і 83,3% штамів та (17,1 ± 1,0) і (14,0 ± 1,61) мм величини зон затримки росту відповідно (рисунк). Отже, пробіотичний штам *E. coli* M-17 може мати найбільшу елімінаційну дію щодо морганел, протеїв, цитробактерів, псевдомонад. Дещо слабшим його ефект буде щодо ентеробактерів, клебсієл, ацетобактерів і ентеропатогенних ешерихій. Зазвичай після курсу антибіотика «Біфікол» застосовують для елімінації сальмонел і шигел.



Рисунк. Чутливість грамнегативної патогенної та умовно-патогенної мікрофлори до пробіотичних штамів мікроорганізмів

Пробіотичні штами «Лактобактерину» і «Ентеролу» теж володіють широким спектром антагоністичної активності, яка вирізняється меншою інтенсивністю порівняно з *E. coli* M-17 і охоплює значно менший відсоток клінічних штамів (52,7% щодо *Proteus* spp. у «Лактобактерину»; див. рисунок).

За допомогою тестування антагоністичної активності пробіотичних штамів щодо великої кількості клінічних штамів різної таксономічної належності визначено інтенсивність антагоністичної активності. Для встановлення переваг призначення пробіотичних препаратів щодо збудників кишкових інфекцій та дисбактеріозу кишечника різної таксономічної належності проаналізовано інтенсивність антагоністичної активності, визначену на підставі величини зон затримки росту.

З усіх тестованих пробіотичних штамів бактерій найвиразнішими є показники міжродового антагонізму щодо філогенетично близьких родів мікроорганізмів. Найвищою виявилася міжродова активність у штаму *E. coli* M-17 щодо філогенетично близьких представників родини Enterobacteriaceae (середнє значення зон затримки росту 16,3 мм \pm 2,03 мм). Для елімінації грамнегативних бактерій варто застосовувати препарати, що містять *E. coli* M-17.

Сахароміцети вирізняються помірною антагоністичною активністю щодо грамнегативних бактерій (7,5 мм \pm 1,2 мм), оскільки вони є філогенетично віддаленими відносно згаданих мікроорганізмів.

Показники внутрішньовидової антагоністичної активності у *E. coli* M-17 (11,7 мм \pm 0,76 мм) виявилися дещо слабшими за міжродову активність аналогічних штамів. Це можна пояснити тим, що частина тестованих клінічних штамів мікроорганізмів одного виду виявилася дуже подібними за своїми властивостями до тестованих аналогічних пробіотичних штамів ешерихії і бацил. Це зумовило менше активних виявів антагонізму у вигляді продукції бактеріоцинів. Тому загалом показники були меншими від показників міжродової антагоністичної активності. Найслабшими були показники міжродового антагонізму між філогенетично віддаленими мікроорганізмами [5].

Таксономічний принцип ми вважаємо визначальним для оцінки інтенсивності антагоністичної активності. Але ним неможливо пояснити всі антагоністичні взаємодії. Наприклад, усередині однієї таксономічної групи — родини Enterobacteriaceae, де таксономічний вид взаємодій один і той самий — міжродовий між філогенетично близькими родами мікроорганізмів, — сильнішими є взаємодії (до 100,0% чутливих і високочутливих штамів) у *Morganella morganii* і *Citrobacter freundii*. Така кількість чутливих і високочутливих штамів мікроорганізмів корелює із найбільшими діаметрами зон затримки росту — (21,4 \pm 0,72) мм у *Morganella morganii* і (16,0 \pm 5,06) мм у *Citrobacter freundii*. Великі діаметри зон затримки росту також у *Pseudomonas aeruginosa* (18,3 мм \pm 1,29 мм при 81,6% чутливих штамів) і *Proteus* spp. (18,1 мм \pm 2,0 мм при 87,0% чутливих штамів). Якщо врахувати філогенетичні зв'язки між ентеробактеріями, визначені методом ДНК-гібридизації, то найтісніші філогенетичні зв'язки у *E. coli* із *Shigella* spp. (70—100%), *Citrobacter* spp. (40—50%). Ближчі до ешерихій, ніж протеї і морганели, також ентеробактери, клебсієли

та сальмонели. Тому ми вважаємо, що під час аналізу антагоністичних взаємодій слід враховувати також принцип екологічної ніші. Він полягає у тому, що представники мікроорганізмів, які живуть винятково у кишечнику, мають загалом більшу антагоністичну активність щодо тих, які можуть проживати як у кишечнику, так і в навколишньому середовищі (*Klebsiella*, *Salmonella*, *Citrobacter*). Ще більшу антагоністичну активність виявляють щодо мікроорганізмів, головною екологічною нішою яких є зовнішнє середовище (*Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus*). У бактерій цих груп генетично обумовлені чинники адгезії до кишкового епітелію функціонують не так ефективно, як у ешерихій. Зрештою ці мікроорганізми програють у конкуренції за сайти адгезії пристінкового мікробіотопу і елімуються з кишечника [5].

У процесі тестування антагоністичної активності пробіотичних штамів щодо збудників дисбактеріозів вивчено насамперед активну антагоністичну активність, оскільки її інтенсивність вища порівняно із пасивною. Тому її вияви з більшим успіхом можна використати для елімінації збудників гострих кишкових інфекцій і дисбактеріозу кишечника. У більшості випадків це була саме колиціногенна активність. Використання колицинів для лікування дисбактеріозів кишечника та інфекційних кишкових хвороб стримувала та обставина, що колицини, як субстанції пептидної природи, швидко руйнуються кишковими ферментами. До того ж бактеріоцини мають сувору специфічність щодо мікроорганізмів певних таксономічних груп. У разі застосування пробіотиків з відомим спектром дії на збудників бактеріоцини утворюються пробіотичними штамами безпосередньо в місці дії, що зменшує інактивацію їх кишковими протеазами. Вони утворюються залежно від потреби (наявності збудників) і в кількості, потрібній для пригнічення збудника. Бактеріальна клітина-продуцент бактеріоцинів гине після їхнього виділення в зовнішнє середовище, але таких клітин є небагато в загальній масі бактеріальної культури [4, 5].

Ми вважаємо, що в більшості випадків поряд із активною дією й пасивна активність, тобто пов'язана з пасивною конкуренцією за джерела харчових субстратів. Ця активність відіграє більшу роль за нестачі харчових субстратів, особливо глюкози, але зазвичай дефіцит цього вуглеводу в кишечнику спостерігається нечасто.

Закономірності виявів антагоністичної активності слід враховувати під час вибору пробіотичного препарату для елімінації етіологічних чинників дисбактеріозів. Це стосується і тих випадків, коли виділити чисту культуру збудника та встановити його чутливість до антибіотиків і пробіотиків складно в умовах бактеріологічної лабораторії лікувального закладу [2]. Таксономічне становище пробіотичного штаму і збудника дисбактеріозу зазвичай відоме. В такому разі врахування можливостей виявів антагонізму дає змогу прогнозувати вплив пробіотичного штаму на збудника, тобто можна зробити вибір пробіотика оптимальнішим.

Застосування пробіотиків як альтернативних засобів для лікування кишкових інфекцій та дисбактеріозу кишечника є особливо актуальним тоді, коли вико-

ристання антибіотиків для елімінації етіологічних агентів небажане або проблематичне, а саме:

- при дисбактеріозах з помірними клінічними виявами, які мікробіологічно характеризуються як достатньо високим, так і низьким рівнем колонізації кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами [11];

- у разі полірезистентності збудників кишкових інфекцій і дисбактеріозу кишечника до найбільш використовуваних у практиці антибіотиків. Особливо це стосується грамнегативних збудників, таких як протеї, клебсієли і *Pseudomonas aeruginosa*, котрі бувають достатньо чутливими тільки до аміноглікозидів, фторхінолонів, цефалоспоринів III-IV поколінь, азтреонаму та карбапенемів [24];

- у разі алергійних реакцій на антибіотики;

- якщо препарат має побічну дію, через що не можна застосовувати аміноглікозиди і фторхінолони у вагітних, дітей і пацієнтів із певною патологією;

- при дисбактеріозах, пов'язаних зі збільшенням кількості в мікробіоценозі кишечника пацієнта *E. coli* із нормальною ферментативною активністю і/або *Enterococcus faecalis*.

Важливою є також профілактика антибіотик-асоційованого дисбактеріозу на тлі антибіотикотерапії кишкових інфекцій [12] та гнійно-запальних хвороб різної локалізації [23, 25].

Як альтернативу антибіотикотерапії нами було вивчено можливість застосування пробіотиків для елімінації грамнегативних збудників гнійно-запальних процесів та дисбактеріозу кишечника. Зокрема, встановлено здатність бациллярних пробіотичних препаратів зменшувати надмірний ріст патогенної і умовно-патогенної мікрофлори. У разі загального зменшення клінічних виявів, кількості УПМ та ступеня дисбактеріозу частота повторного виділення грамнегативних бактерій становила 16% за середнього рівня Lg ($6,1 \pm 0,7$) КУО/г для *Klebsiella pneumoniae* і 20% Lg ($6,5 \pm 0,64$) КУО/г — для *Enterobacter* spp. Під час повторного дослідження зазвичай фіксували елімінацію протеїв і *Pseudomonas aeruginosa* як представників мікроорганізмів, основною екологічною нішею яких було зовнішнє середовище [13]. За даними В.М. Козько і співавторів, у разі лікування кишкових інфекцій «Норбактином» і поліміксином рівень умовно-патогенних бактерій становив Lg ($2,2 \pm 0,6$) КУО/г і Lg ($3,7 \pm 0,5$) КУО/г відповідно [14].

Не завжди достатня ефективність елімінації грамнегативних збудників робить проблему посилення можливостей пробіотикотерапії, в тому числі засобами диференційованого застосування пробіотичних препаратів, актуальнішою.

Уже маємо успішний досвід заміни антибіотиків на пробіотики при гострих кишкових інфекціях. А.А. Новокшонов та співавтори [19] використали ударні до-

зи сорбційних препаратів «Біфідумбактерину форте» і пробіфору для лікування дітей із середньотяжкими і тяжкими формами кишкових інфекцій та монотерапію пробіотиком «Ентеролом» у дітей із легким і середньотяжким перебігом [18]. Л. Мазанкова і Е. Ликова рекомендують при синдромі надлишкового бактеріального росту, особливо у дітей, застосовувати пробіотики як єдиний засіб корекції. Вони радять одночасно призначати «Біфідумбактерину форте» і ацилакт або лактобактерин [15]. Оскільки згадані препарати містять пробіотичні штами представників нормофлори та належать до основних її домінант [4, 8], така рекомендація видається цілком логічною.

Ефект пробіотиків у плані скорочення тривалості діареї було доведено при застосуванні штамів *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus faecium* SF68 та традиційних видів лактобацил. Численні метааналізи підтвердили роль таких пробіотиків, як *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris*, у профілактиці антибіотикоасоційованої діареї [23, 25].

Отже, для елімінації грамнегативних збудників гострих кишкових інфекцій та дисбактеріозу кишечника можна застосовувати «Біфікол» або «Колібактерин». Тільки при цьому варто враховувати, що для використання препаратів із вмістом *E. coli* M-17 існують вікові та часові обмеження. Препарати зі штамми ешерихій не рекомендують призначати дітям віком до 6 міс. Також препарати із *E. coli* M-17 не бажано застосовувати курсом, довшим за 3 тиж, раз на місяць як у дітей, так і у дорослих, оскільки природний вміст ешерихій в нормомікробіоценозі значно менший порівняно з облігатними анаеробами — біфідобактеріями [21]. У цьому разі належить правильно підібрати дозу протибіотика і правильно поєднати його за потреби з іншими пробіотиками.

Висновки

У досліджених пробіотичних штамів бактерій найбільшою мірою вираженими є показники міжродово-го антагонізму щодо філогенетично близьких родів мікроорганізмів. Найвищою виявилася міжродова активність у штаму *E. coli* M-17 щодо філогенетично близьких представників родини *Enterobacteriaceae*.

Для елімінації грамнегативних бактерій варто застосовувати препарати з вмістом *E. coli* M-17.

Лактобацили із препарату «Лактобактерин» і сахароміцети з препарату «Ентерол 250» вирізняються помірною антагоністичною активністю щодо грамнегативних бактерій.

Перспективи подальших досліджень: визначення пробіотиків із введеними штамми мікроорганізмів різної таксономічної належності з метою елімінації грамполозитивних бактерій та грибів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Кушнір І.Е. Сучасна фармакологія дисбактеріозу кишечника: Метод. рекоменд.— Харків: Інститут терапії АМН України, 2001.— 28 с.
2. Борщ С.К. Консультація клінічного бактеріолога, як складова управління якістю медичної допомоги // Галицький лікарський вісник.— 2007.— № 3.— С. 96—101.

3. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцук Р.В. Вивчення на прикладі *E. coli* шт. M-17, введеної в препарат біфікол, закономірностей прояву антагоністичних властивостей мікроорганізмів, що належать до різних таксономічних груп та є збудниками дисбактеріозу кишечника, гнійно-запальних процесів та пробіотичними штамми // Галицький лікарський вісник.— 2004.— № 4.— С. 9—11.

4. Борщ С.К., Куцук Р.В. Обґрунтування патогенетичних варіантів синдрому дисбактеріозу кишечника для вибору

схем базової пробіотичної терапії // Ліки України.— 2005.— № 12.— С. 113—119.

5. Борщ С.К., Куцик Р.В. Класифікація різновидів антагоністичної активності мікроорганізмів для вибору пробіотичних препаратів при лікуванні синдрому дисбактеріозу кишечника // Ліки України.— 2007.— № 114.— С. 66—71.

6. Вивчення антагоністичної активності апатогенних представників роду *Bacillus*, введених в пробіотичний препарат біоспорин, щодо етіологічно значущих збудників дисбактеріозу кишечника та гнійно-запальних процесів / С.К. Борщ, Н.М. Середюк, Р.В. Куцик, Р.М. Мізюк // Матер. міжнар. науково-практ. конф. «Пробіотики — XXI століття: Біологія. Медицина. Практика».— Тернопіль: Укрмедкнига, 2004.— С. 12—16.

7. Вивчення антагоністичної активності лактобацил, введених у пробіотичний препарат лактобактерин, щодо етіологічних чинників дисбактеріозу кишечника, гнійно-запальних процесів та пробіотичних штамів мікроорганізмів / С.К. Борщ, Н.М. Середюк, Р.В. Куцик та ін. // Галицький лікарський вісник.— 2004.— № 3.— С. 16—19.

8. Григорьев А.В. Вариант классификации эндотрофных бактерий биотопов человека // Ліки України.— 2002.— № 3.— С. 46—48; № 4.— С. 54—57.

9. Зміна антибіотикочутливості етіологічної структури бактерійних збудників гострих кишкових інфекцій та їх антибіотикочутливості у дітей Хмельницької області / Л.В. Пипа, О.В. Піддубна, М.М. Мургина та ін. // Інфекційні хвороби.— 2007.— № 3.— С. 63—66.

10. Клиническая эффективность пробиотика «Энтерол» в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшионов, Н.В. Соколов, Т.В. Бережкова, Т.С. Ларина // Детские инфекции.— 2006.— № 2.— С. 43—47.

11. Клінічні і мікробіологічні прояви синдрому дисбактеріозу кишечника у хворих із гастроінтестинальною патологією / С.К. Борщ, Н.М. Середюк, Р.В. Куцик та ін. // Арх. клін. мед.— 2005.— № 2.— С. 44—48.

12. Колча В.С. Антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування // Інфекційні хвороби.— 2007.— № 3.— С. 87—96.

13. 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.

14. Козько В.М., Юрко К.В., Бондаренко А.В. Терапія гострих кишкових інфекцій норбактином // Інфекційні хвороби.— 2007.— № 1.— С. 25—29.

15. Мазанкова Л., Лыкова Е. Синдром избыточного бактериального роста и его роль в развитии эндогенных инфекций и хронических диарей // Врач.— 2005.— № 10.— С. 39—42.

16. Мазанкова Л.Н., Новокшионов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Детские инфекции.— 2007.— № 1.— С. 9—12.

17. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків: посібник для студентів, викладачів медичних вузів та лікарів / К.А. Посохова, С.І. Климунок.— Тернопіль: Укрмедкнига, 1998.— 131 с.

18. 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. // Арх. клін. мед.— 2006.— № 2.— С. 20—24.

19. Опыт лечения острых кишечных инфекций у детей высокими дозами пробиотиков / А.А. Новокшионов, М.О. Гаспарян, Н.В. Соколова и др. // Педиатрия.— 2002.— № 5.— С. 108—112.

20. Порівняльний аналіз чутливості до антибіотиків грам-негативних бактерій, виділених від пацієнтів з проявами патології ШКТ / С.К. Борщ, Н.М. Середюк, Р.В. Куцик та ін. // Арх. клін. мед.— 2005.— № 1.— С. 27—30.

21. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91500.11.0004—2003, утв. Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003.

22. Фільчиков І.В., Авдеева Л.В., Зарицкий А.М. Чутливість до антибіотиків в механізмі формування домінуючих популяцій шигел і сальмонел // Лабор. діагност.— 2007.— № 4.— С. 47—52.

23. Aslam S., Hamil R.J., Musher D.M. et al. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease old therapies and new strategies // Lancet Infect. Dis.— 2005.— Vol. 5 (9)— P. 535.

24. Hauser A., Sriram P. Лікування важких інфекцій, зумовлених *Pseudomonas aeruginosa* // Медицина світу.— 2006.— квітень Т. XX, С. 243—250.

25. Teitelbaum J.E. Probiotics and treatment of infectious diarrhea // Pediatr. Infect. Dis. J.— 2005.— N 24 (3)— P. 267—268.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ И СИНДРОМА ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА

С.К. Борщ

В статье установлены принципы дифференцированного использования пробиотиков со штаммами микроорганизмов, принадлежащих к различным таксономическим группам. Установлено, что для элиминации грам-отрицательных возбудителей кишечных инфекций и дисбактериоза кишечника можно использовать пробиотические препараты со штаммом *E. coli* M-17 («Бификол», «Колибактерин»).

THE DIFFERENTIAL USE OF PROBIOTICS FOR THE TREATMENT OF INTESTINAL INFECTIONS AND SYNDROME OF INTESTINAL DYSBACTERIOSIS

S.K. Borshch

The principles of the differential use of probiotics with composed strains of microorganisms of different taxonomical groups have been determined in the article. It has been established that probiotic agents with the strains of *E. coli* M-17 (*bifidocolum*, *colibacterinum*) could be used for elimination of gram-negative contagiums of intestinal infections and syndrome of intestinal dysbacteriosis.