



С.К. Борщ

Централізована міська бактеріологічна лабораторія
Івано-Франківської міської клінічної лікарні

Комбінована терапія порушень мікробіоценозів для профілактики та лікування синдрому подразненого кишечника та інших захворювань

Ключові слова

«Хлорофіліпт», пробіотики, синдром подразненого кишечника, захворювання кишечника.

Накопичення знань про етіологію і патогенез захворювань, поява нових препаратів та дані доказової медицини щодо їхньої ефективності сприяють розвитку уявлень про співвідношення симптоматичного, патогенетичного та етіотропного лікування. Симптоматична терапія спрямована на зменшення виявів захворювання. Етіотропна, або каузальна, полягає в усуненні причини захворювання або в максимальній нейтралізації дії етіологічного чинника. Вираз «*Sublata causa tollitur effectus*» (з усуненням причини припиняється дія) не завжди можна реалізувати на практиці [12]. Одним зі шляхів поліпшення ефективності лікування у внутрішній медицині є застосування комбінованої терапії, спрямованої на причину, патогенез, вияви захворювання чи синдрому. Складові комбінованої терапії повинні доповнювати одна одну за біологічною активністю та поліпшувати ефективність лікування за умови достатньої безпечності для пацієнта.

Синдром подразненого кишечника (СПК) є загальносвітовою проблемою через значне поширення серед осіб соціально активного віку. СПК виявляють у 14–48 % населення розвинених країн. Він істотно знижує якість життя і працездатність та потребує великих затрат на діагностику і лікування. На 15-му та 16-му Об'єднаному європейському тижні гастроентерологів (Париж, 2007; Відень, 2008) зміни у складі кишкової мікрофлори під впливом кишкових інфекцій та застосування медикаментозних засобів,

насамперед антибіотиків, визнано такими, які відіграють провідну роль у розвитку СПК. Для оптимізації лікування актуальним є вивчення можливості впливати на мікрофлору кишечника за допомогою препаратів пробіотиків [33, 34].

Застосування пробіотиків є найважливішою складовою лікування СПК [22], синдрому дисбактеріозу [28], антибіотик-асоційованих діарей [36] і захворювань шлунково-кишкового тракту (неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона [31]). Позитивний вплив пробіотиків на організм здійснюється завдяки їхнім основним властивостям: антагонізму щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, ферментативній, адгезивній і синтезувальній функціям. З'ясовано, що пробіотики ефективні для лікування і профілактики антибіотик-асоційованої діареї (рівень доказів А) та зменшують клінічні вияви СПК (рівень доказів В). Численні метааналізи підтвердили роль штамів *Lactobacillus GG*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium* для лікування діарей різного походження [36]. Проте аналіз літератури свідчить, що питання оптимізації терапевтичних схем шляхом включення пробіотичних препаратів залишається ще недостатньо вивченим. Необхідність застосування пробіотичних препаратів для лікування синдромів і захворювань кишечника доведена, але застосування їхніх комбінацій з іншими препаратами у медичній практиці обмежене. Досліджень щодо клінічного та

експериментального обґрунтування терапевтичних можливостей такого лікування в Україні та світі проведено мало. Дослідження стосувалися переважно обґрунтування комбінованого застосування антибіотиків і *Saccharomyces boulardii* («Ентерол») для профілактики антибіотик-асоційованої діареї [9, 10] і комбінації пре- та пробіотиків для впливу на мікробіоценоз кишечника [7]. Нами досліджено біологічну сумісність окремих пробіотичних препаратів для визначення можливостей їхнього комбінованого застосування [11].

Комбінована терапія у внутрішній медицині є одним з основних методів лікування за наявності гострих та хронічних захворювань II–III ступеня тяжкості. Тому необхідна подальша розробка тактики раціонального вибору комбінацій пробіотичних препаратів залежно від мікроорганізмів, що є патологічними чинниками синдромів і захворювань кишечника, а також від ступеня вираженості клінічних симптомів та змін мікробіоценозу кишечника. Актуальним також є дослідження мікробіоценозів кишечника при кишкових захворюваннях для розробки нових раціональних схем їхньої корекції. Більшість авторів досліджують ефективність застосування одного пробіотичного препарату замість того, щоб вивчити комбінації пробіотиків між собою та з іншими препаратами залежно від виявлених кількісних та якісних порушень мікробіоценозу. Актуальним завданням внутрішньої медицини та клінічної мікробіології є також обґрунтування розширення фармакотерапевтичних можливостей впливу на окремі виділені мікроорганізми, а також на мікробні асоціації.

Дослідження мікрофлори вмісту товстої кишки як діагностичне дослідження і призначення пробіотиків передбачені у Тимчасових галузевих уніфікованих стандартах медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню, затверджених наказом МОЗ України № 226 від 27.07.1998 р., у нормативах надання медичної допомоги дорослому населенню в амбулаторно-поліклінічних закладах (наказ МОЗ України № 507 від 28.12.2002 р.), у протоколах лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 471 від 10.08.2007 р.) і при диспансерному спостереженні за хворими гастроентерологічного профілю (наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р.) [27]. Згідно з визначенням Всесвітньої організації гастроентерологів, наведеному у посібнику Probiotics and prebiotics (2008) і міжнародному посібнику з діагностики і лікування запальних захворювань кишечника Practice Guidelines for the diagnosis and

management of IBD (2010), пробіотиками вважають живі організми, які в адекватній кількості поліпшують здоров'я організму господаря [22, 31]. Штами, включені у пробіотичні препарати, мають відповідати вимогам безпечності для здоров'я людини, виявляти антагоністичні властивості до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, здатність до засвоєння широкого спектра нутрієнтів, адгезивну активність до клітин епітелію призначеного мікробіотопу [22]. Однією з важливих вимог до таких препаратів є стійкість до антибіотиків. Однак у разі застосування кишкового антисептика важливим є визначення резистентності пробіотичних культур до нього, а отже, експериментальне обґрунтування можливості комбінованого застосування антисептика та препаратів пробіотиків.

«Хлорофіліпт» — антисептичний засіб, який є сумішшю хлорофілів з листків евкаліпту (*Eucalyptus globulus*). Препарат володіє антимікробною дією, особливо щодо пеніциліностійких стафілококів. У медичній практиці найчастіше використовують у вигляді 1 % спиртового розчину, 2 % масляного розчину і таблеток 12,5 і 25 мг. Застосування кишкового антисептика у комбінації з резистентним пробіотиком дасть змогу ефективніше проводити реабілітацію пацієнтів після кишкових інфекцій, запобігти розвитку СПК та інших захворювань.

Мета роботи — визначити вплив «Хлорофіліпту» на пробіотичні штами мікроорганізмів для обґрунтування можливості їх комбінованого застосування.

Матеріали та методи

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

Методом дифузії в агар на середовищі Мюллера — Хінтона визначали чутливість до «Хлорофі-

ліпту» пробіотичних штамів мікроорганізмів. Контрольні досліди проведено з використанням 96° спирту. Після нанесення розчину «Хлорофіліпту» бактеріологічною петлею (діаметром 2 мм) зона затримки росту мікроорганізму діаметром до 6 мм свідчить про невелику чутливість штаму, тоді як великий діаметр (6–16 мм) — про чутливість штаму, а понад 16 мм — про високу чутливість штаму до «Хлорофіліпту» [23]. Усі тестування повторювали 4 рази.

Результати та обговорення

У раніше проведених дослідженнях установлено, що штам *E. coli* M-17 (єдиний грамнегативний пробіотичний штам) є високочутливим щодо антибіотиків, тому їх одночасне застосування з цим препаратом небажане. До препарату «Хлорофіліпт» цей штам помірно чутливий (табл. 1). Раніше нами виявлено, що штам *E. coli* M-17 має високу антагоністичну активність, особливо щодо грамнегативних мікроорганізмів [6], тому обґрунтованим є застосування цього пробіотичного штаму для елімінації грамнегативних бактерій після закінчення курсу антибактеріальної терапії. «Хлорофіліпт» можна застосувати зі штамом *E. coli* M-17, але не в один прийом.

Раніше нами встановлено, що бацилярні штами біоспорину виявляють антагоністичну активність щодо грампозитивних бактерій і грибів [4, 5], але вони виявилися чутливими до «Хлорофіліпту» (табл. 2). Попередні наші дослідження виявили, що бацилярні пробіотичні штами з препаратів «Біоспорин» (*Bacillus subtilis* 3, *Bacillus licheniformis* 31) і «Ентерожерміна» (*Bacillus clausii*) є високочутливими до антибіотиків, тому застосовувати ці препарати бажано після закінчення курсу антибіотиків. «Біоспорин» або «Ентерожерміна» з «Хлорофіліптом» слід застосувати окремо впродовж дня і/або послідовно проведеними курсами лікування (табл. 3).

Раніше нами встановлено, що пробіотичні штами із «Біфіформу» (*E. faecium*) і лактовмісних препаратів («Лактобактерин», «Біфіформ дитячий», канадський йогурт, йогурт Розеля) резистентні до цефалоспоринів, штами з препаратів «А-бактерин», «Біфіформ», «Біфіформ дитячий» та йогурт Розеля — до аміноглікозидів, *E. faecium* і штами з «Лактобактерину», «Біфіформу дитячого» і канадського йогурту — до фторхінолонів (крім гатифлоксацину), тому їх можна використовувати у комбінації з цими препаратами [10]. До «Хлорофіліпту» помірно чутливі лактобактерії з йогурту Розеля, «Біфіформу дитячого» (*Lactobacillus* GG), «А-бактерину» (*Aerococcus viridans*) і («Лактобактерину» (табл. 4). Нечутливими виявився штам із препа-

рату «Біфіформ» (*Enterococcus faecium*). Штами *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* з канадського йогурту є високочутливими до «Хлорофіліпту» (див. табл. 4). Попередніми

Таблиця 1. Чутливість пробіотичних штамів мікроорганізмів з «Біфіколу», «Біфіформу», «А-бактерину», «Ентеролу-250» до «Хлорофіліпту»

Мікроорганізм	Діаметр зони росту, мм	
	«Хлорофіліпт»	Спирт
Грамнегативний штам		
«Біфікол» (<i>E. coli</i> M-17)	6,0 ± 0,08 ^ч	5,8 ± 0,97 ^с
Грампозитивні штами		
«Біфіформу» (<i>E. faecium</i>)	5,8 ± 1,70 ^с	4,8 ± 1,21 ^с
«А-бактерину» (<i>A. viridans</i>)	7,0 ± 1,53 ^ч	4,6 ± 0,77 ^с
«Ентеролу-250» (<i>S. boulardii</i>)	6,9 ± 0,84 ^ч	5,3 ± 1,03 ^с

Примітка. Тут і далі: ^ч чутливі штами; ^с стійкі штами.

Таблиця 2. Чутливість пробіотичних бацилярних штамів з «Біоспорину» й «Ентерожерміни» до «Хлорофіліпту»

Мікроорганізми	Діаметр зони росту, мм	
	«Хлорофіліпт»	Спирт
«Біоспорин» (<i>B. subtilis</i> 3, <i>B. licheniformis</i> 31)	9,9 ± 0,59* ^ч	3,6 ± 0,75 ^с
«Ентерожерміна» (<i>B. clausii</i>)	11,3 ± 0,68* ^ч	9,7 ± 0,34 ^ч

Примітка. * Різниця достовірна при порівнянні з контролем.

Таблиця 3. Комбінації «Хлорофіліпту» і пробіотичних штамів мікроорганізмів

Штами мікроорганізмів	«Хлорофіліпт»	Спирт
«Біфікол» (<i>E. coli</i> M-17)	—	+
«А-бактерин» (<i>A. viridans</i>)	—	+
«Біфіформ» (<i>E. faecium</i>)	+	+
«Біоспорин» (<i>B. subtilis</i> 3, <i>B. licheniformis</i> 31)	—	+
«Ентерожерміна» (<i>B. clausii</i>)	—	—
«Лактобактерин» (<i>L. fermentum</i> 90TC-4)	—	+
«Біфіформ дитячий» (<i>Lactobacillus</i> GG)	—	+
Йогурт канадський	—	—
Йогурт Розеля	—	+
«Ентерол-250» (<i>S. boulardii</i>)	—	+

Примітка. + Сумісні комбінації; — несумісні комбінації.

Таблиця 4. Чутливість пробіотичних штамів мікроорганізмів з «Лактобактерину», «Біфіформу дитячого» та йогуртів до «Хлорофіліпту»

Лактобацили	Діаметр зони росту, мм	
	«Хлорофіліпт»	Спирт
3 пробіотичних препаратів		
«Лактобактерин» (<i>L. fermentum</i> 90TC-4)	6,5 ± 1,58 ^ч	5,8 ± 0,97 ^с
«Біфіформ дитячий» (<i>Lactobacillus</i> GG)	6,8 ± 0,97 ^ч	5,8 ± 0,97 ^с
3 йогуртів		
Йогурт канадський	10,3 ± 0,49* ^ч	8,0 ± 0,68 ^ч
Йогурт Розеля	8,0 ± 0,73* ^ч	3,5 ± 0,73 ^с

Примітка. * Різниця достовірна при порівнянні з контролем.

нашими дослідженнями встановлено, що пробіотичні штами з «Лактобактерину» (*L. fermentum* 90TC-4) і «Ентеролу» (*S. boulardii*) виявляли помірну активність щодо ентеробактерій, псевдомонад, ентерококів та стафілококів і виражену антагоністичну активність — щодо протеїв і бацил [4]. Установлено також, що аерококи мають помірну антагоністичну активність щодо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Bacillus spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.* Аерококи відрізняються значним антагонізмом щодо *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *M. morganii*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* [3]. При комбінації препаратів елімінуюча дія на зазначені мікроорганізми посилюватиметься.

Штам *S. boulardii* з препарату «Ентерол-250» можна застосувати з будь-яким антибіотиком, тому він є майже універсальним штамом для комбінованої терапії. *S. boulardii* помірно чутливий до «Хлорофіліпту» (див. табл. 1). Цей штам виявляє антагоністичну активність щодо грамположитивних і грамнегативних бактерій [4, 6], що посилює їхню елімінацію при комбінованому застосуванні «Ентеролу-250» з антибіотиками і «Хлорофіліптом». Ця властивість зумовлює можливість його використання для профілактики антибіотик-асоційованих діарей і СПК, зумовленого збільшенням рівня аеробних і анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів у кишечнику.

Дослідження можливості одночасного застосування антибіотиків і пробіотиків проводили І.Л. Герич і співавт., які встановили, що ріст *E. coli* М-17, лактобактерій та *Bifidobacterium bifidum* № 791 *in vitro* тотально пригнічує цефалоспорино III покоління (цефтріаксон) та фторхінолони («Заноцин»), крім лактобактерій [13]. Раніше нами встановлено аналогічну резистентність пробіотичних штамів лактобактерій до фторхі-

нолонів II покоління (ципрофлоксацину), але чутливість до гатифлоксацину (IV покоління) [10]. У дослідженнях О.С. Калужної і співавт. *L. plantarum* з «Лактобактерину» виявляв стійкість до цефалоспорино, крім цефотаксиму [18]. Patrice Courvalin з'ясовано чутливість штамів *B. clausii* з «Ентерожерміни» до антибіотиків: виявлено стійкість до цефалоспорино (крім цефалоспорино III покоління) і чутливість до фторхінолонів, аміноглікозидів і ванкоміцину [35]. С.М. Григор'євою встановлено стійкість пробіотичних штамів біфідобактерій до аміноглікозидів, цефалоспорино II—III покоління, поліміксину, азтреонаму, неграму та чутливість до ампіциліну, еритроміцину, бензилпеніциліну, хлорамфеніколу і меропенему [14]. А.Я. Циганенко і співавт. виявили чутливість до «Хлорофіліпту» штамів *Staphylococcus spp.*, виділених у монокультурі (6,67 %) та в асоціаціях (10 %) [32]. Р.В. Куциком досліджено чутливість штамів стафілококів до «Хлорофіліпту» та інших офіційних препаратів лікарських рослин: встановлено їхню чутливість до «Хлорофіліпту», настоянок листя м'яти перцевої і плодів софори японської. Бактерицидна дія «Хлорофіліпту» і настоянки листя м'яти перцевої виявлялась у розведеннях 1:32—1:64 відносно 80—90 % поліантибіотикорезистентних штамів стафілококів. Зони затримки росту становили від (7,61 ± 0,50) мм у метицилінрезистентного коагулазонегативного штаму стафілококу до (10,44 ± 0,40) мм у метицилінчутливого штаму *S. aureus* [20]. Це свідчить про необхідність проведення подальших досліджень для з'ясування чутливості клінічних і пробіотичних штамів до хіміопрепаратів з метою обґрунтування комбінованого лікування.

Виконані нами раніше дослідження свідчать, що у структурі мікрофлори шлунково-кишкового тракту переважають умовно-патогенні ентеробактерії (50,3—51,32 %), *P. aeruginosa* (2,6—3,3 %), сальмонели (9,42—14,04 %), шигели (0,52 %), *S. aureus* (16,26—26,4 %), грибки (18,85—36,6 %). Частка грамнегативних збудників становить 62,84—69,7 %. Найбільшу антагоністичну активність щодо грамнегативних бактерій виявляв штам *E. coli* М-17: частка чутливих штамів становила від (65,3 ± 5,7) % у *E. coli* до (100,0 ± 0,0) % у *Morganella morganii* і *Citrobacter freundii* [6]. Тому при дисфункції шлунково-кишкового тракту зі збільшенням у кишечнику кількості грамнегативних мікроорганізмів можливе використання пробіотиків, які містять штам *E. coli* М-17, після закінчення курсу антибіотикотерапії для нормалізації кишкового мікробіоценозу. Нами встановлено, що *S. aureus* у кишечнику виявляють у 17,7—42,3 % пацієнтів з виявами синдрому дис-

бактеріозу при середньому рівні колонізації lg (4,8–5,4) КУО/г. При цьому частка метицилінорезистентних штамів серед стафілококів ентерального походження становить 30,08 %. За нашими даними, найменш ефективною є елімінація саме золотистих стафілококів і грибків [7]. Рівень золотистого стафілококу зберігався при застосуванні антибіотиків (переважно ніфуроксазиду) на рівні lg (4,3 ± 0,3) КУО/г при частоті висівання 15,4 %. Як альтернатива антибіотикотерапії нами раніше була вивчена можливість застосування пробіотиків для елімінації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори при дисбактеріозі кишечника. Зокрема встановлено здатність бацилярних пробіотичних препаратів зменшувати надмірний ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. При повторному виділенні рівень золотистого стафілококу при використанні бацилярних пробіотичних препаратів з послідовним застосуванням препаратів лакто- і/або біфідобактерій становив lg (4,9 ± 0,28) КУО/г при частоті висівання 28,0 %. При цьому частота виділення грибів вірогідно зменшувалася з 32,0 до 16,0 % при рівні lg (4,2 ± 0,12) і lg (4,8 ± 0,53) КУО/г відповідно [7]. Порівняння ефективності «Біоспорину» з дією інших пробіотиків при лікуванні хворих на неспецифічний виразковий коліт провела Л.В. Тропко, яка встановила, що найстабільнішу дію виявив лікувальний комплекс з «Біоспорином», який за показником відновлюючого ефекту на мікробіоценоз не поступався комплексу з бактерійними препаратами з представників нормофлори, а за антагоністичним впливом на умовно-патогенну мікрофлору — перевищував [30].

Після застосування антибіотиків і/або «Хлорофіліпту» доцільним є призначення «Біоспорину» для нормалізації мікробіоценозу. Нами встановлено, що штами з «Біоспорину» виявляють антагоністичну активність щодо стафілококів і грибів роду *Candida* [4, 5]. «Біоспорин» також можна застосовувати самостійно за невеликої кількості золотистих стафілококів і/або грибків у кишечнику. Після закінчення курсу лікування «Біоспорином» бажаним є призначення пробіотичних препаратів, які містять представників нормофлори, насамперед штаму *B. bifidum* («Біфідумбактерин», «Біфідумбактерин форте»), тому що екзометаболіти цього штаму знижують антилізоцимну активність та здатність до плівкоутворення бактерій і грибків роду *Candida* [25]. Одночасний прийом «Біоспорину» з іншими пробіотиками не обґрунтований через встановлену нами раніше його біологічну несумісність з іншими препаратами [11]. При загальному зменшенні клінічних виявів, титрів умовно-патоген-

ної мікрофлори та ступеня дисбактеріозу частота повторного виділення золотистого стафілококу при послідовному використанні антибіотиків або бацилярних пробіотичних препаратів та препаратів лакто- і/або біфідобактерій була високою. Ми схильні пояснити це широким розповсюдженням та ефективними неспецифічними механізмами адгезії мікроорганізмів. Наприклад, у стафілокока добре виражена фібринолітична, плазмкоагулююча і лецитовітелазна активність. Нова технологія, яка дає змогу аналізувати експресію генів патогену в умовах взаємодії з господарем (IVET-технологія), дозволила виявити потенційні фактори вірулентності *S. aureus*, *P. aeruginosa* і *K. pneumoniae* [17]. Мікроорганізми виявляють здатність до формування біоплівки, яка складається з кількох шарів бактерій, вкритих загальною глікопротеїдною капсулоподібною структурою — глікокаліксом. Останній ефективно захищає мікроорганізми від гуморальних і клітинних чинників імунітету — фагоцитів, антитіл, комплемента, а також від впливу антибіотиків. Саме біоплівки, за даними Національного Інституту здоров'я (НИН) США, мають найбільше клінічне значення і зумовлюють понад 80 % випадків інфекцій в організмі людини. Формування мікробіоплівки *in vitro* починається з прикріплення бактерій до поверхні. Далі відбувається об'єднання окремих сорбованих клітин: стадії базових компонентів (тяжів, розеток і конгломератів), стадія сіткоподібної структури з перетворенням конгломератів на попередники острівків біоплівки. Частка окремих компонентів і розміри клітин мікроорганізмів відрізняються на різних етапах. На кінцевому етапі формування біоплівки відбувається злиття близько розташованих острівків у великі блоки з трансформацією спочатку у неповний, а потім у суцільний моношар. Після накопичення максимальної кількості біомаси відбувається процес деградації біоплівки, який проходить усі етапи її формування у зворотному напрямі [1]. Ці спільноти мікроорганізмів називають консорціумами. Така організація їхнього функціонування посилює їхні функції в багато разів. У біоплівці різні типи організмів згруповані у мікроколонії, оточені захисним матриксом. Останній пронизаний каналами, по яких циркулюють поживні речовини, ферменти, метаболіти і кисень. Усі мікроколонії мають свої мікросередовища, що відрізняються за рівнем рН, ступенем засвоєння поживних речовин, концентрацією кисню. Бактерії у біоплівці спілкуються за допомогою хімічних сигналів. У біоплівці по-іншому, ніж у чистих культурах, відбуваються фізіологічні процеси і продукція біологічно активних речовин. Спіль-

нота організовує єдину генетичну систему у вигляді плазмід — кільцевих ДНК, які кодують поведінку учасників біоплівки, тобто їхні зв'язки з довкіллям і між собою. Така соціальна поведінка отримала назву quorum sensing. Це забезпечує фізіологічну і функціональну стабільність і є запорукою виживання у конкурентних умовах. На таку спільноту мікроорганізмів тяжко впливати ззовні. Чутливість до антибіотиків може виявитися не такою, як в лабораторних умовах з чистими культурами мікроорганізмів. Колективний імунітет робить складним завдання вплинути на такі біоплівки з допомогою антибіотиків, пробіотиків, антисептиків і бактеріофагів [24, 29].

У недавніх дослідженнях показано, що бактеріальні біоплівки можуть формуватися не лише ззовні, а й усередині еукаріотичних клітин. Такі внутрішньоклітинні структури, які нагадують біоплівку і мають назву «кокони», захищають бактерії від дії бактерицидних факторів клітин господаря, утворюючи резервуар персистуючих форм. Нині розробляється кілька стратегій, спрямованих на зменшення частоти формування біоплівок і руйнування тих, які вже утворились.

На початку ХХІ ст. сформульовано нову концепцію розробки антибактеріальних препаратів, яка отримала назву «мішень-спрямований (таргетний) пошук лікарських засобів». Метою таких препаратів є: запобігання адгезії бактерій, блокування механізмів «quorum sensing», які контролюють експресію генів бактерій у спільнотах, пригнічення біосинтезу полісахариду і білкових компонентів матриксу, виявлення ферментів, здатних руйнувати матрикс і полегшити доступ антибіотиків і факторів імунітету до патогену. Розробка препаратів на основі ефективних інгібіторів біоплівок може поліпшити лікування багатьох хронічних захворювань. Вибір факторів патогенності як мішеней для дії лікарських засобів може виявитись ефективним альтернативним рішенням проблеми антибіотикорезистентності. Метою лікування є «роззброєння» патогену, а його ерадикації сприятиме компетентна імунна система. Антипатогенні препарати можна також використовувати у комбінованому лікуванні, де елімінацію патогену забезпечуватиме антибіотик і/або пробіотик або імуномодуючий засіб [17]. Це робить актуальним вивчення можливих засобів впливу на біоплівки, у тому числі засобами комбінованої терапії, зокрема бактеріоцинопродукуючими пробіотичними препаратами або їхніми метаболітами [2].

У мікробіоплівку можуть активно включатися патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, які надходять ззовні у великій кількості при кишкових інфекціях і/або при розмноженні на-

явних умовно-патогенних мікроорганізмів унаслідок дії антибактеріальних препаратів для лікування запальних процесів різної локалізації. Сприяє цьому наявність у мікроорганізмів антагоністичних і адгезивних властивостей, що допомагає закріпленню у мікробіотопі. Це створює умови для пошкодження кишечника у вигляді запалення різного ступеня тяжкості і деструкції: від цитохімічних змін (клінічно виявляється СПК [33]) до істотних змін, видимих при ендоскопії, і які виявляють гістологічно (неспецифічний виразковий коліт (НВК) або хвороба Крона) [15]. У хворих із СПК мікробіологічні зміни можуть бути мінімальними порівняно з контролем, а при виразковому коліті спостерігаються значні якісні і кількісні зміни мікробіоценозу кишечника, які відповідають ІІІ ступеню дисбактеріозу, синдром надлишкового бактеріального росту у тонкому кишечнику. Н.Л. Денисов виявив, що мікробне число в 1 мл вмісту тонкого кишечника при СПК становить $\lg 1,47$ КУО/мл, при НВК — $\lg 4,88$ КУО/мл. Вміст умовно-патогенної мікрофлори у 1 г калу (КУО/мл): *S. aureus* при СПК — $\lg 0,78$, при НВК — $\lg 2,06$; бактерії родини *Enterobacteriaceae* при СПК — $\lg 1,8$, при НВК — $\lg 3,7$; *Proteus spp.* при СПК — $\lg 1,8$, при НВК — $\lg 3,69$; грибки роду *Candida* — при СПК — $\lg 1,78$, при НВК — $\lg 3,13$ [16].

Позитивний ефект лікування постінфекційного СПК отримали А.І. Парфьонов і співавт. при застосуванні кишкових антисептиків, ентеросорбентів, пробіотиків та імуномодуляторів [26]. Оптимальні схеми лікування НВ, крім месалазину, мають включати короткий курс кишкових антисептиків з подальшим прийомом пре- і пробіотиків тривалий час. Проведені контрольовані дослідження виявили аналогічний ефект підтримання ремісії при порівнянні ефективності месалазину і пробіотиків [19], тому перспективним напрямом є експериментальне та клінічне дослідження комбінованої терапії з включенням бактеріофагів, пробіотиків, фітопрепаратів та кишкових антисептиків.

У галузевому стандарті Російської Федерації «Протокол ведення больних. Дисбактеріоз кишечника» описано двоетапні схеми лікування. На першому етапі застосовують бактеріофаги або бацилярні препарати. Антибіотики згідно з цим протоколом використовують лише у дорослих пацієнтів із ІІ—ІІІ ступенем тяжкості дисбактеріозу. На другому етапі лікування рекомендовано послідовне застосування пробіотиків, які містять представників нормофлори [28]. У галузевому стандарті наведено послідовні схеми, але для збільшення ефективності лікування пацієнтів з ІІ—ІІІ ступенем тяжкості зах-

ворювання чи синдрому, на мою думку, необхідно застосовувати раціональну комбіновану терапію із застосуванням препаратів різних фармакологічних груп.

Вибір препаратів для впливу на мікробіоценоз кишечника пацієнта залишається актуальною проблемою і переважно визначає ефективність лікування. Вибір антибіотиків часто обмежує небажаність їх використання у певних категоріях пацієнтів (у вагітних і дітей), а також ризик виникнення побічних реакцій. За даними управління післяреєстраційного нагляду ДП «Державного фармакологічного центру» МОЗ України, такі реакції найчастіше виникали на тлі використання антимікробних засобів для системного застосування (у 2010 р. їхня частка становила 21,4 %) і у більшості випадків виявлялись алергічними реакціями [21]. Застосування пробіотиків як альтернативних засобів для лікування є особливо важливим у тих випадках, коли використання антимікробних засобів для елімінації мікробіологічних агентів небажане або можливість їх застосування проблематична: при алергічних реакціях на антимікробні препарати; за наявності у препарату побічних дій, які не дають змоги застосувати деякі препарати у вагітних, дітей і пацієнтів з певною патологією; при полірезистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Особливо це стосується внутрішньолікарняних штамів *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* і *S. aureus*, серед яких частка чутливих штамів є низькою; при небажаному використанні додаткових хіміопрепаратів у пацієнтів, які вже отримали інтенсивний курс антимікробної терапії; при захворюваннях і синдромах кишечника з помірними клінічними виявами, які виявляються як високим, так і низьким рівнем колонізації кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами.

Таким чином, показаннями до комбінованої терапії змін мікробіоценозу кишечника препаратами різних фармакологічних груп є такі:

1. Загострення хронічного захворювання чи синдрому.
2. Наявність у мікробіоценозі патогенних мікроорганізмів або високий рівень колонізації кишечника умовно-патогенною мікрофлорою (відповідає II–III ступеню синдрому дисбактеріозу), що зазвичай поєднується з кишковими дисфункціями і/або позакишковими виявами.
3. Значні кишкові дисфункції, які потребують негайної ліквідації.
4. Позакишкові вияви (наявність запальних і/або алергічних захворювань внутрішніх органів та шкіри).
5. Наявність мікроорганізмів з патогенними властивостями, елімінація яких є проблематичною.

6. Наявність полірезистентних умовно-патогенних мікроорганізмів.

7. Доопераційна підготовка до планових операцій.

8. Застосування у післяопераційний період з метою запобігання антибіотик-асоційованим діареям та генералізованим ускладненням.

Препарати для комбінованої терапії мікробіоценозів:

1. Пробіотик + пробіотик у біологічно сумісних комбінаціях [11].

2. Пробіотик + антибіотик [7] і/або бактеріофаг [8], зокрема для лікування некишкового захворювання [9, 10].

3. Пробіотик + «Хлорофіліпт» + бактеріофаг. Принципи застосування комбінованої терапії:

1. Визначити антибіотикочутливість, фагочутливість [8] та врахувати спектр антагоністичної активності пробіотичних штамів мікроорганізмів [4–6, 14].

2. «Хлорофіліпт» і пробіотики слід застосовувати окремо впродовж дня і/або послідовними курсами для корекції мікробіоценозу кишечника.

3. Лікарську форму «Хлорофіліпту» слід обирати, враховуючи вік пацієнта і основне захворювання (більш дієвим може бути спиртовий розчин за відсутності протипоказань).

4. До усіх зазначених комбінацій слід додавати пребіотики («Хілак» — при діареї, препарати лактулози — при закрепах і/або недостатності нормофлори [7]).

5. Підбираючи дієту, ферменти, сорбенти і фітосбори слід врахувати клінічні та мікробіологічні вияви синдрому чи захворювання.

6. Надавати перевагу препаратам, зареєстрованим в Україні як лікарські засоби і таким, які містять кілька доз мікроорганізмів.

7. Враховувати фармако-економічні особливості комбінацій препаратів і зручність застосування (лікарська форма і кратність прийому), наявність у аптекних мережах.

8. Активно формувати у пацієнта прихильність до лікування (комплаєнс) із роз'ясненням необхідності лікування, способів прийому, можливих варіантів застосування.

Варіантом комбінованої терапії може бути лікування методом двоетапної схеми (етап зменшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів (за необхідності) і етап відновлення нормоценозу) [7, 28]. Підбір препаратів для корекції мікробіоценозу здійснювати із урахуванням клінічних даних та мікробіологічної картини. Комбіноване послідовне застосування «Хлорофіліпту» та пробіотиків посилюватиме ефект елімінації умовно-патогенної мікрофлори та запобігатиме ускладненням з боку шлунково-кишкового

тракту. Рациональний підбір комбінацій препаратів для корекції мікрофлори сприятиме поліпшенню лікування пацієнтів із синдромами і захворюваннями кишечника.

Висновки

Установлено чутливість до «Хлорофіліпту» пробіотичних штамів мікроорганізмів *E. coli* M-17 (із «Біфіколу»), *Bacillus subtilis* і *B. licheniformis* (з «Біоспорину»), *B. clausii* (з «Ентеро-жерміни»), *A. viridans* (з «А-бактерину»), пробіотичних штамів лактовмісних препаратів («Лактобактерин», «Біфіформ дитячий», канадський йогурт і йогурт Розеля) і *S. boulardii* («Ентерол-250»).

Установлено резистентність до «Хлорофіліпту» пробіотичного штаму (*E. faecium*) з «Біфіформу».

«Хлорофіліпт» і пробіотичні штами мікроорганізмів слід застосовувати окремо впродовж доби і/або послідовними курсами з метою корекції мікробіоценозу кишечника.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним завданням є визначення чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до «Хлорофіліпту», а також впливу комбінацій антибіотиків, пре- та пробіотиків, ферментів, сорбентів, антисептиків, бактеріофагів, фітопрепаратів і дієти на мікробіоценоз для поліпшення медичної допомоги пацієнтам із синдромами та захворюваннями кишечника.

Список літератури

- Балко О.Б., Авдеева Л.В. Структурні компоненти і особливості організації біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* // Мікробіол. журн.— 2010.— № 4.— С. 28—33.
- Бехало В.А., Бондаренко В.М., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток кишечных инфекций на биоценоз // Журн. микробиол.— 2010.— № 4.— С. 97—105.
- Борщ С.К. А-бактерин для антагоністичного впливу на мікрофлору при лікуванні синдрому подразненого кишечника // XII з'їзд тов-ва мікробіологів України ім. С.М. Виноградського: Тези доп.— Ужгород: Патент, 2009.— С. 152.
- 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.
- Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кандидозу кишечника // Ліки України.— 2011.— № 3 (149).— С. 116—122.
- Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кишкових інфекцій та синдрому дисбактеріозу кишечника // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 2.— С. 21—26.
- Борщ С.К. Эффективность коррекции микробиоценоза кишечника при использовании двухэтапных терапевтических схем лечения // XXXVII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии, XI съезд научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемы и пути решения»: Тез. докл.— М., 2011.— С. 122.
- Борщ С.К., Боцюрко В.І., Трофименко О.І. Застосування препаратів бактеріофагів для лікування захворювань і синдромів кишечника // Галиц. лік. вісник.— 2010.— № 1.— С. 10—13.
- Борщ С.К., Масляк Т.Р. Комбіноване застосування протигрибкових засобів і пробіотиків у комбустіології для лікування та профілактики кандидозів і синдрому подразненого кишечника // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 4 (60).— С. 30—39.
- Борщ С.К., Масляк Т.Р. Поеднане застосування антибіотиків і пробіотиків у комбустіології та пластичній хірургії для профілактики антибіотикоасоційованих діарей і синдрому подразненого кишечника // Ліки України плюс.— 2011.— № 1 (5).— С. 69—75.
- Борщ С.К., Мішук В.Г., Куцук Р.В. та ін. Біологічна сумісність пробіотичних препаратів для поєднаного застосування в схемах терапії синдрому дисбактеріозу кишечника // Галиц. лік. вісн.— 2008.— № 1.— С. 5—8.
- Василенко В.Х., Вороб'єв А.І., Бородулін В.І. Терапія // БМЭ.— 3-е изд.— М.: Медицина, 1982.— Т. 25.— С. 11—17.
- Герич І.Л., Кирик Т.П., Савчин В.С., Павлій С.Й. Антибіотики й пробіотики: особливості взаємодії in vitro // Матеріали міжнар. наук-практ. конф. «Пробіотики XXI століття: Біологія. Медицина. Практика» (Тернопіль, 11—13 травня 2004 р.) — Тернопіль: Укрмедкнига, 2004.— С. 17—23.
- Григор'єва С.М. Біологічні властивості біфідобактерій, як критерії оцінки якості пробіотиків: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 03.07.07 «Мікробіологія».— К., 2011.— 24 с.
- Денисов Н.Л., Светов К.В. Влияние пробиотиков на состояние первой линии иммунной защиты слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженного кишечника и язвенном колите // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2011.— № 4.— С. 31—35.
- Денисов Н.Л., Светов К.В. Синдром избыточного бактериального роста у больных с синдромом раздраженного кишечника и язвенным колитом // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2011.— № 3.— С. 22—26.
- Зигангирова Н.А., Гинцбург А.І. Мишень-специфический поиск антивирулентных препаратов для лечения хронических инфекций // Журн. микробиол.— 2011.— № 4.— С. 107—115.
- Калюжна О.С., Стрельников Л.С., Стрілець О.П. Вивчення антибіотикорезистентності пробіотичних штамів до антибіотиків та протигрибкових препаратів // Запорозж. мед. журн.— 2008.— № 5.— С. 120—122.
- Князев О.В. Коррекция микрофлоры кишечника у больных язвенным колитом // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2011.— № 5.— С. 91—96.
- Куцук Р.В. Дослідження чутливості до офіційних препаратів лікарських рослин штамів метицилінорезистентних стафілококів, виділених від пацієнтів з фурункулезом і неспецифічними уретритами // Архів клін. мед.— 2005.— № 2 (8).— С. 65—69.
- Матвеева О.В., Вікторов О.П., Логвіна І.О. та ін. Аналіз безпечності медичного застосування лікарських засобів в Україні // Ваше здоров'я.— 3 червня 2011.— № 20.— С. 4—5.
- Можина Т.І. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 1.— С. 5—13.
- Определение чувствительности стафилококков к антибактериальному действию хлорофиллипта: Метод, рекомендации / Под ред. проф. О.А. Пятака.— Харьков, 1981.— 10 с.
- Осипов Г.А. Невидимый орган — микрофлора человека // [Електронний документ].— Шлях доступу: <http://www.dis-bak.ru>.— Назва з екрана.
- Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность микроорганизмов и их способность к пленкообразованию // Журн. микробиол.— 2009.— № 4.— С. 46—49.

26. Парфено А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника // Тер. архив.— 2009.— № 2.— С. 39—45.
27. Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю: наказ МОЗ України № 1051 від 28.13.2009 р. [Електронний документ].— Шлях доступу: <http://www.moz.gov.ua>.— Назва з екрана.
28. Протокол ведення больних. Дисбактериоз кишечника. ОСТ 91500.11.0004—2003, утв. Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 // [Електронний документ].— Шлях доступу: <http://www.disbak.ru>.— Назва з екрана.
29. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // Журн. микробиол.— 2011.— № 3.— С. 99—109.
30. Тропко Л.В. Порівняння ефективності біоспорину з дією інших пробіотиків у комплексному лікуванні хворих на неспецифічний виразковий коліт: Автореф. дис. ...канд. біол. наук.— К., 2002.— 18 с.
31. Фадеев Г.Д. Нарушение кишечного микробиоценоза и его коррекция при воспалительных заболеваниях кишечника на основе доказательной медицины // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 3 (53).— С. 127—132.
32. Цыганенко А.Я., Конь Е.В. Использование методов кластерного анализа для оценки чувствительности к антибиотикам возбудителей воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов // Микробиол. журн.— 2007.— Т. 69, № 4.— С. 45—53.
33. Шептуллин А.А., Курбатова А.А. Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007) // РЖГТК.— 2008.— № 1.— С. 73—77.
34. Шептуллин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По матер. докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, Вена, 2008) // РЖГТК.— 2009.— № 4.— С. 81—85.
35. Courvalin P. Антибиотикорезистентность пробиотиков: доводы «за» и «против» // Здоров'я України.— 2008.— № 17.— С. 68—70.
36. Teitelbaum J.E. Probiotics and treatment of infectious diarrhea // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2005.— N 24 (3).— P. 267—268.

С.К. Борщ

Комбинированная терапия нарушений микробиоценозов для профилактики и лечения синдрома раздраженного кишечника и других заболеваний

Необходимость коррекции микробиоценозов для профилактики и лечения синдрома раздраженного кишечника и других заболеваний определило цель данного исследования: установить влияние «Хлорофиллипта» на пробиотические штаммы микроорганизмов для обоснования возможности их комбинированного использования. Определение чувствительности пробиотических штаммов микроорганизмов проводили методом диффузии в агар на среде Мюллера — Хинтона. Установлена чувствительность пробиотических штаммов *E. coli* M-17 (из «Бификол»), *Bacillus subtilis* и *B. licheniformis* (из «Биоспорина»), *B. clausii* (из «Энтерожермины»), *A. viridans* (из «А-бактерина»), пробиотических штаммов лактосодержащих препаратов («Лактобактерин», «Бифиформ детский», канадский йогурт и йогурт Розеля), *S. boulardii* («Энтерол-250») и резистентность пробиотического штамма *E. faecium* из «Бифиформа» к «Хлорофиллипту». На основании чувствительности пробиотических штаммов микроорганизмов определены комбинации препаратов для коррекции нарушений в составе кишечной микрофлоры при лечении синдромов и заболеваний кишечника.

S.K. Borshch

The combined therapy of microbiocenosis for prophylaxis and treatment of irritable bowel syndrome and intestinal diseases

The purpose of the study was defined by the necessity of microbiocenosis correction for prophylaxis and treatment of irritable bowel syndrome and intestinal diseases and consists in the establishment of the effects of Chlorophyllipt on the probiotic strains of microorganisms to substantiate the possibility of their combined use. The Chlorophyllipt microbial sensitivity was determined with diffusion method in Mueller-Hinton Agar. The sensitivity was established for the following probiotic strains: *E. coli* M-17 (from *Bificol*), *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis* (from *Biosporin*), *B. clausii* (from *Enterogermina*), *A. viridans* (from *A-bacterin*), probiotics strains in lacto-containing preparations (*Lactobacterium*, *paediatric Bifiform*, Canadian yogurt and Rosel's yogurt) and *S. boulardii* (*Enterol-250*), and *Chlorophyllipt* resistance of the probiotic *E. faecium* strain from *Bifiform*. Based on the sensitivity of probiotics' microorganisms strains, the combinations of preparations have been determined that can be used for correction of the disturbances of intestinal microflora in the treatment of intestinal syndromes and diseases.

Контактна інформація

Борщ Світлана Корнелівна, к. мед. н., лікар

77750, Івано-Франківська обл., Богородчанський р-н, с. Дзвиняч, вул. Черемшини, 15, кв. 2. Тел. (342) 24-92-25

Стаття надійшла до редакції 1 грудня 2011 р.