

А.С. Сидорчук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

МІКРОФЛОРА ЗІВА ХВОРИХ НА ГРИП ТА ЇЇ ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ І ДЕЯКИХ ПРОБІОТИКІВ

Ключові слова: грип, мікрофлора зіва, антибіотики, пробіотики.

Резюме. У 109 молодих осіб, хворих на грип, обумовлений вірусом грипу А ($A(H_2N_2)$, $A(H_3N_2)$) та В, вивчена чутливість константних (*S. aureus*) та мікроорганізмів, що часто зустрічаються (*S. ruogenes*) на слизовій оболонці зіва до 24 антибактеріальних препаратів. Встановлено, що більшість виділених клінічних штамів золотистого стафілокока та піогенного стрептокока чутливі до ампіциліну, цефазоліну та цефтриаксону. Доведена ефективність біфідумбактерину щодо інгібування росту та розмноження *S. aureus* і *S. ruogenes* при їх спільному тридобовому культивуванні.

Вступ

Основою раціональної етіотропної антибіотикотерапії та профілактики інфекційних захворювань є відбір антимікробних препаратів, ефективних стосовно виділеного та ідентифікованого збудника, що практично неможливо без мікробіологічних даних щодо його чутливості до певного набору антибіотиків та інших антимік-

робних препаратів [1-3]. Визначення чутливості збудників гнійно-запальних процесів, а також збудників, які зумовлюють ускладнення вірусних інфекцій, до антибіотиків, є необхідним для проведення постійного моніторингу зміни чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, встановлення появи нових детермінант резистентності, виявлення нових антибіо-

тикозалежних та антибіотикостійких біологічних типів мікробів, які є характерними для певної лікарні або відповідного регіону. Тільки за умов якісного визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків можна розробляти або корегувати тактику емпіричної та раціональної етіотропної антибіотикотерапії. Це набуває особливого значення в період масової захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції, в тому числі на грип. Опортуністична мікрофлора при вірусних захворюваннях набуває підвищеної патогенності та вірулентності і викликає ряд ускладнень, з якими надзвичайно важко вести боротьбу, і вони нерідко стають причиною смерті.

Найбільш ефективним методом боротьби з бактеріальними ускладненнями є їх профілактика на основі моніторингу циркуляції умовно-патогенних мікроорганізмів та їх чутливості до антимікробних препаратів і на цій підставі розробляються заходи попередження ускладнень.

В останні роки розробляються біологічні методи боротьби з умовно патогенними мікроорганізмами в носіїв постійного типу, в основі яких лежить метод використання пробіотиків [2]. Застосування пробіотика здійснюється також за даними попереднього визначення його антимікробної активності та чутливості до нього патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Саме відбір пробіотика та ефективних антимікробних препаратів дасть можливість розробити метод ефективної профілактики ускладнень у хворих на грип.

Мета дослідження

Встановити чутливість провідних мікроорганізмів, що найчастіше персистують на слизовій оболонці зів у хворих на грип, до антимікробних препаратів та до деяких пробіотиків з метою відбору їх для профілактики бактеріальних ускладнень.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Нами проведено клініко-лабораторні обстеження у 2004-2005 році 109 хворих на грип, віком від 16 до 25 років (середній вік 21,7 років.); серед обстежених осіб жіночої статі було 62 (56,9 %) та чоловічої – 47 (43,1 %). Причиною основного захворювання були віруси грипу А(H₂N₂) у 51 (46,8 %) хворого, А(H₃N₂) – у 44 (40,4 %) хворих та вірус типу В у 7 (6,4 %) хворих. У 7 пацієнтів етіологія встановлена цитологічним методом без визначення типу та підтипів вірусу. Верифікацію збудника здійснювали реакцією непрямой імунофлуоресценції та імунологічним методом у парних сироватках за допомогою реакції гальмування гемаглютинації.

Бактеріологічним та мікологічним методами із вмісту зів виділяли та ідентифікували мікроорганізми, що персистують у хворих на грип. Із 109 зразків патологічного матеріалу виділено та ідентифіковано 153 штами патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що належать до 11 таксономічних груп. Монокультура виявлена у 66 (60,6 %) хворих, асоціація із 2 видів мікроорганізмів у 39 (35,8 %) хворих, та асоціація із 3 видів мікроорганізмів – у 3 (2,8 %) пацієнтів. Не виявлено патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів лише в одного хворого.

Чутливість виділених провідних (константних та тих, що часто виявляються в зіві хворих на грип) мікроорганізмів до антимікробних препаратів визначали методом дифузії в агар з використанням стандартних дисків з антибіотиками. Цей метод є якісним і дозволяє встановити факт чутливості чи резистентності мікроорганізму до антибіотика; при цьому існує корелятивний зв'язок між розмірами затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з антибіотиками та значеннями мінімальної інгібуючої концентрації антибіотика, яка опосередковано вказує на терапевтичну концентрацію антимікробного препарату. Цей метод рекомендовано відповідним комітетом ВООЗ і діючими в Україні наказом та інструкціями, які регламентують послідовність постановки тесту визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків [5]. Результати оцінювали згідно діапазонів контролю якості, тобто за діаметрами затримки росту певного виду мікроорганізму навколо дисків з антибіотиками (у мм), визначеного виробником дисків [7].

Антагоністичну активність біфідумбактерину стосовно музейних та клінічних штамів вивчали методом спільного культивування в середовищі Блаурона за методом, який описаний в роботі [4].

Обговорення результатів дослідження

Із вмісту зів 109 хворих на грип виділено та ідентифіковано 153 патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Видовий склад їх наведено у таблиці 1.

Із наведених у табл. 1 результатів бактеріологічних та мікологічних досліджень видно, що потенційним збудником ускладнень грипу може бути, у першу чергу, стафілокок, який за мікроекологічними показниками (індексом постійності та частотою зустрічання) належить до константного мікроба і нерідко може бути провідним потенційним збудником різноманітних ускладнень у хворих на грип. Другим представником, який часто може бути збудником гнійно-запальних ус-

Таблиця 1

**Видовий склад мікроорганізмів, що персистують на слизовій оболонці
зіва у хворих на грип**

Мікроорганізми	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання
<i>Staphylococcus aureus</i>	64	58,7	0,42
<i>S. epidermidis</i>	9	8,3	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	35	32,1	0,23
<i>S. viridans</i>	2	1,8	0,01
<i>Pneumococcus pneumoniae</i>	2	1,8	0,01
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1,8	0,01
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2,8	0,02
<i>Escherichia coli</i>	19	17,4	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2,8	0,02
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	14	12,8	0,09

кладень, за нашими дослідженнями, є піогенний стрептокок. Інші мікроорганізми за мікроекологічними показниками зустрічаються в зіві хворих на грип рідко (*E. coli* та дріжджоподібні гриби роду *Candida*) і дуже рідко. Тому з метою розробки профілактичних засобів ускладнень основного захворювання, нами вивчена чутливість золотис-

того стафілокока до антимікробних препаратів, які часто використовуються в клініках.

Результати вивчення чутливості клінічних штамів золотистого стафілокока (64 штами) до антибіотиків наведені в таблиці 2.

Одержані результати засвідчують, що більшість виділених від хворих на грип штамів *S.*

Таблиця 2

Чутливість *S. aureus* (64 штами) до антимікробних препаратів

Антибіотик	Чутливі		Слабкочутливі		Резистентні	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ампіцилін	58	90,6	1	1,6	5	7,8
Гентаміцин	15	23,4	13	20,3	36	56,2
Хлорамфенікол	2	3,1	4	6,3	58	90,6
Стрептоміцин	0	-	2	3,1	62	96,9
Тетрациклін	4	6,3	2	3,1	58	90,6
Бензилпеніцилін	0	-	0	-	64	100,0
Еритроміцин	26	40,6	14	21,9	24	37,5
Канаміцин	26	40,6	22	34,4	16	25,0
Рифампіцин	27	42,2	9	14,1	28	43,75
Лінкоміцин	19	29,7	8	12,5	37	57,8
Поліміксин	-	-	-	-	64	100,0
Оксацилін	31	48,4	4	6,3	29	45,3
Олеандоміцин	3	4,7	3	4,7	58	90,6
Доксициклін	18	28,1	2	3,1	44	68,75
Фурагін	2	3,1	1	1,6	61	95,3
Фуразолідон	3	4,7	1	1,6	60	93,75
Цефалексин	26	40,6	12	18,8	26	40,6
Цефазолін	39	60,9	9	14,1	16	25,0
Цефтриаксон	36	56,2	7	10,9	21	32,8
Цефамезин	29	45,3	4	6,3	31	48,4
Цефотаксим	6	9,4	2	3,1	56	87,5
Цефалетин	7	10,9	3	4,7	54	84,4
Офлоксацин	0	-	7	10,9	57	89,1
Цефобід	4	6,3	2	3,1	58	90,6

aureus чутливі тільки до ампіциліну, цефазоліну та цефтриаксону; чутливі та слабчутливі – до еритроміцину (62,5%), канаміцину (75%), рифампіцину (56,3%), оксациліну (54,7%), цефалексину (59,4%) та цефамезину (51,6%).

Слід зауважити, що більшість клінічних штамів *S. aureus* зберігають множинну резистентність і стійкі до наступних антибіотиків: хлорамфеніколу (90,6%), гентаміцину (56,1%), стрептоміцину (96,9%), тетрацикліну (93,75%), лінкоміцину (57,8%), олеандоміцину (90,6%), доксицикліну (68,75%), фурагіну, фуразолідону, цефатоксиму, цефалетину, офлоксацину та цефобіду. Всі виділені клінічні штами золотистого стафілокока виявилися резистентними щодо бензилпеніциліну та поліміксину.

Таким чином, для санації зівя з метою профілактики стафілококових ускладнень у хворих на грип доцільно використовувати ампіцилін, цефазолін та цефтриаксон, й у деяких випадках – канаміцин та еритроміцин.

Результати вивчення чутливості клінічних штамів піогенного стрептокока до антимікробних препаратів наведені у таблиці 3.

Серед обстежених 109 хворих на грип виділено піогенний стрептокок у 35 пацієнтів, що становить 32,1 %. Це дає підставу віднести його до збудників, що часто зустрічаються. Вивчення чутливості *S. pyogenes* до антимікробних препаратів показало, що більшість виділених клінічних штамів чутлива до ампіциліну та цефазоліну (88,6 %), цефтриаксону (60,0 %), а також чутлива та слабчутлива до гентаміцину, еритроміцину, лінкоміцину, оксациліну, цефалексину та офлоксацину.

Таким чином, для проведення профілактичних заходів з метою попередження бактеріальних ускладнень у хворих на грип у сучасних умовах доцільно використовувати етіотропну антибіотикотерапію ампіциліном, цефтриаксоном та цефазоліном. Саме ці антибіотики є вибором у більшості випадків для інгібування основних збудників – стафілококів та піогенного стрептокока.

Використання антимікробних препаратів нерідко призводить до порушень мікробіоценозу відкритих порожнин.

Як перед використанням антибіотиків, так і у випадку призначення пробіотиків необхідно

Таблиця 3

Чутливість клінічних штамів *S. pyogenes* до антимікробних препаратів (n=35)

Антибіотик	Чутливі		Слабчутливі		Резистентні	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ампіцилін	31	88,6	2	5,7	2	5,7
Гентаміцин	16	45,7	10	28,6	9	25,7
Хлорамфенікол	2	5,7	3	8,6	30	85,7
Стрептоміцин	-	-	-	-	35	100,0
Тетрациклін	-	-	12	34,3	23	65,7
Бензилпеніцилін	3	8,6	9	25,7	23	65,7
Еритроміцин	15	42,9	7	20,0	13	37,1
Канаміцин	-	-	-	-	35	100,0
Рифампіцин	-	-	-	-	35	100,0
Лінкоміцин	16	45,7	8	22,9	11	31,4
Оксацилін	15	42,9	7	20,0	13	37,1
Олеандоміцин	-	-	-	-	35	100,0
Доксициклін	3	8,6	4	11,4	28	80,0
Фурагін	-	-	-	-	35	100,0
Фуразолідон	-	-	-	-	35	100,0
Цефалексин	15	42,9	12	34,3	7	20,0
Цефазолін	31	88,6	2	5,7	2	5,7
Цефтриаксон	21	60,0	5	14,3	9	25,7
Цефамезин	-	-	3	8,6	32	91,4
Цефотаксим	2	5,7	12	34,3	21	60,0
Цефалетин	-	-	17	48,6	18	51,4
Офлоксацин	4	11,4	14	40,0	17	48,6
Цефобід	-	-	3	8,6	32	91,4

визначати чутливість виділених клінічних штамів до пробіотиків [7].

Антагоністичну активність біфідумбактери-ну визначали за впливом його на популяційний рівень клінічних тест-штамів золотистого стафілокока та піогенного стрептокока, а також за відсотком пригнічення біфідобактеріями росту та розмноження цих мікроорганізмів. Результати впливу біфідумбактерина на популяційний рівень *S. aureus* і *S. pyogenes* наведені у таблиці 4.

Вихідний популяційний рівень тест-штамів (клінічних штамів

S. aureus і *S. pyogenes*) були однаковими як у досліді, так і у контролі. Саме з визначення популяційного рівня тест-штамів і розпочався дослід – спільного культивування тест-штамів з мікробом-антагоністом – біфідобактеріями. Внаслідок такого культивування в середовищі Блаурона біфідумбактерину та тест-штамів упродовж 24 год популяційний рівень стафілокока і стрептокока значно знизився ($p < 0,001$).

Продовження спільного культивування тест-штамів та мікроба-антагоніста впродовж 48 та 72 год підсилює дію антагоніста на популяційний рівень *S. aureus* і *S. pyogenes*.

Таким чином, пробіотик біфідумбактерин значно знижує популяційний рівень патогенного піогенного стрептокока та умовно патогенного стафілокока, що персистують на слизовій оболонці зівя більшості хворих на грип і може

бути використаним для пригнічення їх росту та розмноження.

Антагоністичну активність пробіотика біфідумбактерину вивчали також за відсотком інгібування росту та розмноження тест-штамів стафілокока та стрептокока. Результати цих дослідів наведені в таблиці 5.

Як свідчать дані табл. 5, біфідумбактерин за одночасного культивування в оптимальному середовищі через 24 год інкубування гальмує ріст та розмноження стафілокока і стрептокока. Продовження термінів спільного культивування біфідумбактерину і тест-штамів до 3 доби сприяє посиленню антимікробної дії пробіотика. Одержані дані дозволяють рекомендувати біфідумбактерин для деконтамінації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що персистують на слизовій оболонці зівя хворих на грип.

Висновки

1. У молодих людей, хворих на грип, обумовлений вірусами типу А ($A(H_2N_2)$) і $A(H_3N_2)$ та В, на слизовій оболонці зівя персистують патогенні (піогенний стрептокок, пневмокок і гемофільні бактерії) та умовно патогенні мікроорганізми. Константним є золотистий стафілокок, часто зустрічається піогенний стрептокок. Ці мікроорганізми мають множинну антибіотикорезистентність.

2. Більшість виділених клінічних штамів *S. aureus* і *S. pyogenes* чутливі до ампіциліну, це-

Таблиця 4

Вплив біфідумбактерина на популяційний рівень клінічних штамів *S.aureus* та *S.pyogenes* ($M \pm m$)

Клінічні штам	Кількість штамів	Популяційний рівень (у ІгКУО/мл)		P
		Контроль (без біфідум-бактерину)	Дослід (з біфідумбактерином)	
Вихідний рівень (перед дослідом)				
<i>S.aureus</i> <i>S.pyogenes</i>	10	11,23±0,03	11,21±0,03	>0,05
	10	10,97±0,02	11,01±0,03	>0,05
Через 24 год спільного культивування				
<i>S.aureus</i> <i>S.pyogenes</i>	10	13,27±0,05	10,17±0,02	<0,001
	10	13,17±0,07	9,78±0,11	<0,001
Через 48 год спільного культивування				
<i>S.aureus</i> <i>S.pyogenes</i>	10	14,07±0,09	9,87±0,09	<0,001
	10	14,78±0,12	9,07±0,08	<0,001
Через 72 год спільного культивування				
<i>S.aureus</i> <i>S.pyogenes</i>	10	13,31±0,07	8,91±0,06	<0,001
	10	13,71±0,05	7,34±0,05	<0,001

Антагоністична активність біфідумбактерину стосовно клінічних штамів *S. aureus* і *S. pyogenes* ($M \pm m$)

Тест-штами мікроорганізмів	Кількість штамів	Відсоток пригнічення росту тест-штамів через:		
		24 год	48 год	72 год
<i>S. aureus</i>	10	23,4±0,19	29,9±0,21	33,1±0,27
<i>S. pyogenes</i>	10	25,7±0,17	38,6±0,27	46,5±0,31

фазоліну та цефтриаксону. До інших 21 антимікробного препарату ці мікроорганізми нечутливі та слабо чутливі.

3. Біфідумбактерин ефективно протягом трьох днів інгібує ріст та розмноження клінічних штамів *S. aureus* та *S. pyogenes*, що призводить до значного зниження їх популяційного рівня при спільному культивуванні.

Перспективи досліджень

Подальше вивчення параметрів чутливості провідних мікроорганізмів, які можуть спричинити гнійно-запальні ускладнення при грипі, дають змогу розробити профілактичні заходи та покращити терапію антибіотиками, а також пробіотиком біфідумбактерином.

Література. 1. Авдеева Л.В., Поліщук О.І., Покас О.В. Методологічні підходи до визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків //Лаб. діагност. – 2005. – №3. – С.35-40. 2. Блиндер О.О. Проблема стафілококового носійства та порівняльна характеристика засобів санації різного механізму. Автореф. дис. ... к. мед. н. 03.00.07. – Харків: ІМІ ім. Мечнікова – 2005. – 23 с. 3. Кременчуцький Г.И., Рыженко С.А., Вальчук С.И. Роль мікроекології організма человека и принципы её коррекции. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – 230 с. 4. Сидорчук І.Й., Коваль Г.Д. Антагоністична активність біфідумбактерину //Бук. мед. вісник. – 2000. – Т.4, №2. – С.211-218. 5. Шаніро А.В. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків методами серійних розведень та Е-тесту //Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – №3. – С.11-15. 6. *National Committee of Clinical Laboratory Standarts*. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing. Eleventh informational supplement. – 2001. – V. 21 (1). – P. 345. 7. Vandepitte J., Engback K., Piot P., Heuk C. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии //Бюллетень ВОЗ. – Женева, 1994. – 32 с.

МИКРОФЛОРА ЗЕВА БОЛЬНЫХ ГРИППОМ И ЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И НЕКОТОРЫМ ПРОБИОТИКАМ

А.С. Сидорчук

Резюме. У 109 молодых людей, болеющих гриппом, вызванным вирусами гриппа А ($A(H_2N_2)$ $A(H_3N_2)$) и В, изучена чувствительность константных (*S. aureus*) и часто встречающихся (*S. pyogenes*) микроорганизмов на слизистой оболочке зева к 24 антибактериальным препаратам. Установлено, что большинство выделенных клинических штаммов золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка чувствительны к ампициллину, цефазолину и цефтриаксону. Доказана эффективность бифидумбактерина относительно ингибирования роста и размножения *S. aureus*, *S. pyogenes* при одновременном суточном культивировании.

Ключевые слова: грипп, микрофлора зева, антибиотики, пробиотики.

THE FAUCIAL MICROFLORA OF PATIENTS WITH INFLUENZA AND ITS SENSIBILITY TO ANTIBIOTICS AND SOME OF THE PROBIOTICS

A.S. Sydorчук

Abstract. The sensibility of constant (*S. aureus*) and often occurring (*S. pyogenus*) microorganisms from the mucous membrane of the fauces to 24 antibacterial drugs has been studied in 109 young persons with influenza caused by the viruses of the gripe А ($A(H_2N_2)$ $A(H_3N_2)$) and В. It has been established the majority of clinically isolated stams *S. aureus* and *S. pyogenus* strains is sensitive to the ampicillin, cefazolin and ceftriaxon. The efficacy of bifidumbacterin concerning inhibited growth and reproduction *S. aureus* and *S. pyogenus* during simultaneous three-day cultivation has been proved.

Key words: influenza, faucial microflora, antibiotics, probiotics.

Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi).