

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ
УКРАЇНИ**

Фармацевтичний факультет

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри

Климнюк Сергій Іванович

«___» _____ 2024р.

УДК: 579.61:616.22-085.281:616.379-008.64

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему: АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АНТИБІОТИКАМИ
РЕСПІРАТОРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
II ТИПУ.

Виконала студентка 5 курсу заочної форми навчання
спеціальності “Фармація, промислова фармація”

Ревура Олеся Романівна

Науковий керівник:

Кандидат медичних наук, доцент

Романюк Лідія Богданівна

ТЕРНОПІЛЬ 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕСПІРАТОРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ІІ ТИПУ (огляд літератури).....	9
1.1 Роль використання антибіотиків у розвитку цукрового діабету ІІ типу.....	9
1.2 Проблема антимікробної резистентності у світі на сучасному етапі.....	13
1.3 Особливості антибіотикотерапії респіраторної патології на фоні цукрового діабету ІІ типу.....	16
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Виявлення мікробного складу ротоглоткового мікробіому у хворих на цукровий діабет ІІ типу	19
2.1.1 Визначення складу мікробіоти стаціонарних та амбулаторних хворих...	19
2.1.2 Визначення натибіотикорезистентності представників мікробіоти ротоглотки.....	22
2.2. Визначення частоти застосування антибіотиків у хворих на цукровий діабет.....	24
2.3. Аналіз фармакотерапії антибіотиками у пацієнтів з цукровим діабетом ІІ типу.....	26
РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ ТА СТАН РОТОГЛОТКОВОГО МІКРОБІОМУ	29
3.1. Аналіз частоти виникнення респіраторних епізодів на фоні цукрового діабету у амбулаторних умовах.....	34
3.3 Структура ротоглоткового мікробіому та антибіотикочутливість його представників у пацієнтів з цукровим діабетом ІІ типу.....	37
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45

ДОДАТКИ.....	50
--------------	----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБЗ – антибактеріальні засоби;

АМТ – антимікробна терапія;

АМР – антимікробна резистентність;

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;

ЦД – цукровий діабет;

ГРЗ – гострі респіраторні захворювання;

ГК – глюкоза крові;

ДФУ – Державна Фармакопея України;

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Сьогодні не таємниця, що антибіотикотерапія – один із найбільш суперечливих розділів фармакотерапії. Величезний вибір антибактеріальних засобів (АБЗ), що постійно з'являються в арсеналі лікарів, тільки ускладнюють завдання.

Неправильне використання АБЗ людьми та застосування їх у галузях тваринництва прискорюють формування антибіотикорезистентності (МАР), внаслідок чого лікування багатьох інфекційних захворювань, зокрема респіраторних (пневмонії, туберкульозу, тощо) стає важчим: подовжується період перебування у стаціонарі, зростають витрати на лікування та показники смертності від цих недуг. Медики відіграють провідну роль у використанні АБЗ пацієнтами.

На сьогоднішній день антибіотикорезистентність мікроорганізмів є серйозною загрозою для здоров'я людності за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я. Антимікробна стійкість мікроорганізмів до антибіотиків зростає з кожним роком. За даними Експертної комісії по боротьбі з антибіотикостійкими бактеріями (США), на земній кулі щороку використовується приблизно 73 млрд доз або 300 тис. тон АБЗ [1].

Антибіотикорезистентність є і значною економічною проблемою. За даними ВООЗ, лише у Європейському Союзі вартість лікування пацієнтів із захворюваннями, викликаними резистентними збудниками, оцінюється в близько 1500000000 євро на рік. Управлінням по оцінці технологій США оприлюднено результати, що констатують: витрати на управління АМР в Сполучених Штатах складають 0,1-10 млрд доларів США щороку [2].

У значній мірі це стосується хворих на цукровий діабет (ЦД), оскільки вони мають велику кількість супутніх патологій та багато хронічних ускладнень і часто потребують застосування АБЗ, що спричиняє антибіотикорезистентність. Чимало досліджень засвідчують, що у хворих на

ЦД є певні особливості мікрофлори при захворюванні дихальних шляхів, шкіри, сечостатевої системи, ротової порожнини, вказують на високу резистентність деяких представників мікробіоти до антибактеріальних препаратів, що знижує ефективність лікування.

Хворі на ЦД страждають на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) як і всі інші люди а в деяких ситуаціях і частіше. У багатьох випадках для лікування респіраторної патології їм призначають АБЗ, які спричиняють зміни мікробного складу ротоглоткового мікробіому. Крістіан-Халлундбек Міккельсен з Центру дослідження діабету лікарні Гентофте та Копенгагенського університету стверджує, що пацієнти з ЦД II типу значно частіше використовують антибіотики порівняно з контрольною групою осіб без діабету. Отже, з одного боку у пацієнтів з ЦД є більше причин приймати антибіотики, а з іншого – самі ці препарати можуть ускладнювати перебіг діабету, впливаючи на склад мікробіому різних біотопів і безпосередньо втручаючись у обмін глюкози в організмі.

У наукових публікаціях недостатньо уваги надається аналізу антибіотикотерапії респіраторних епізодів у пацієнтів із ЦД II типу як на амбулаторному так і на госпітальному етапі, тому метою нашого дослідження стало вивчення цієї проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Кваліфікаційна робота виконана в межах ініціативної науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему “Особливості формування резистентності у представників умовно-патогенної флори в умовах здоров'я і патології” (№ держреєстрації 0122U000035).

Мета та завдання дослідження. Метою досліджень було провести порівняльний аналіз фармакотерапії антибіотиками респіраторної патології у пацієнтів з ЦД II типу на стаціонарному та амбулаторному

лікуванні з врахуванням складу та антибіотикочутливості представників ротоглоткового мікробіому.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання:

- проаналізувати джерела літератури щодо застосування АБЗ та антибіотикорезистентності збудників у хворих на ЦД II типу;
- здійснити бактеріологічне дослідження ротоглоткового мікробіому даної категорії хворих, залежно від етапу лікування та провести їх порівняльний аналіз;
- визначити структурний склад АМТ, її тривалість, частоту застосування з врахуванням ймовірних збудників;
- встановити наявність причинно наслідкового зв'язку між застосуванням АБЗ та перебігом ЦД II типу.

Об'єкт дослідження – комплексне

дослідження фармакотерапії антибіотиками респіраторної патології у пацієнтів з ЦД II типу.

Предмет дослідження. Визначення особливостей застосування АМП у пацієнтів з ЦД II типу на фоні респіраторної патології з врахуванням структурного складу ротоглоткового мікробіому.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети були використані бактеріоскопічні та бактеріологічні методи дослідження, визначення АМР мікроорганізмів диско-дифузійним методом, метод анкетування, математичний (статистична обробка результатів) метод для статистичної обробки результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Опрацьовано та систематизовано дані літератури щодо застосування АБЗ у пацієнтів з ЦД II типу для лікування патології верхніх та нижніх дихальних шляхів, окреслено вплив АБЗ на виникнення та перебіг основного захворювання, та можливість розвитку антимікробної резистентності. Вперше проведено аналіз частоти

застосування, структури АБТ у пацієнтів з ЦД II типу і порівняння його результатів у амбулаторних та стаціонарних хворих при лікуванні респіраторних епізодів, проведено структурний аналіз ротоглоткового мікробіому за результатами бактеріологічного дослідження даних пацієнтів з використанням індексу постійності та визначенням АМР, методом стандартних дисків, клінічно значущих штамів мікроорганізмів, проведено ревізію доцільності застосування АМП, виходячи із даних бактеріологічного дослідження ротоглоткового мікробіому та антибіотикограми виділених штамів.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано застосування бактеріологічного дослідження мікробіоти ротоглотки та антибіотикочутливості її представників у пацієнтів з ЦД II типу перед застосуванням АМП для лікування респіраторної патології в амбулаторних та госпітальних умовах.

Обсяг і структура роботи. Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Обсяг основного тексту наукової роботи складає 51 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 3 таблицями і 10 рисунками. Перелік використаних джерел містить 41 найменування, з яких кирилицею 20, латиною 21.

РОЗДІЛ 1 ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕСПІРАТОРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ІІ ТИПУ9 (огляд літератури)

1.1 Роль використання антибіотиків у розвитку цукрового діабету ІІ типу

Міжнародна діабетична федерація стверджує, що 537 млн дорослих осіб у світі живуть з цукровим діабетом (ЦД). Цією патологією страждає кожен 10-ий на Земній кулі. За їх прогнозами, до 2030 року кількість таких людей може зрости до 643 - 700 млн. Поширеність ЦД в Україні сягає близько 1 мільйона, без врахування того, що на кожен зареєстрований випадок припадає два-три хворих з недіагностованим захворюванням, тому вже зараз можна говорити про більше ніж 1,5-2 млн уражених діабетом українців. Коли говорять про ЦД зазвичай мають на увазі ЦД ІІ типу, який складає 85-90 % від всіх випадків захворювання [2].

З іншого боку, відомо, що майже 90 % населення планети мають порушення в складі мікробіоти того чи іншого біотопу, зокрема мікробіому ротоглотки. Ця ділянка містить кілька окремих угруповань: фізіологічні (мікрорганізми слини, зубної бляшки, зубо-ясенної кишені, ясенної борозни, мигдаликів) та патологічні (мікробіоту каріозної порожнини, ушкодженої гострими чи хронічними процесами слизової оболонки та мигдаликів). У літературі описані взаємопов'язані зміни між розвитком діабету та станом тканин пародонту. Діабетична мікроангіопатія, котра стосується і тканин ротової порожнини, зміни складу ясенного секрету, запалення у відповідь на дисбаланс оральної мікрофлори в разі діабету зумовлюють виникнення пародонтиту, а запалення тканин пародонту спричиняє негативний вплив на контроль глікемії, замикаючи патологічне коло взаємного впливу [3].

Багато дослідників вказують на взаємний вплив використання АБЗ та розвитку і перебігу ЦД II типу [5,6,7]. Зокрема відмічається центральна роль мікробіоти кишківника, що виконуючи ряд надзвичайно важливих функцій, може призвести до розвитку порушення метаболізму поживних речовин (глюкози), змін енергетичного балансу, регуляції секреції кишкових гормонів, чутливості до інсуліну, толерантності до глюкози, відкладання ліпідів з наступним розвитком ожиріння і ЦД II типу, з одного боку. А з іншого – при ЦД II типу підвищується частота інфекційних захворювань різної локалізації, що в свою чергу веде до збільшення сумарного навантаження антибіотиками (5 або більше класів) та подовження тривалості використання останніх (протягом 90 і більше днів на рік), що суттєво порушує рівновагу мікробіому загалом та кишківника зокрема [5].

Важливе значення у погіршенні якості життя хворих на ЦД, має порушення режиму харчування, як наслідок дефіциту певних продуктів через перебої в сільськогосподарському виробництві під час екстремальних погодних умов (коли запаси їжі обмежені, пацієнти з діабетом змушені покладатися на нездорову оброблену їжу, яка може погіршити ЦД II типу та ожиріння) [4].

Згідно зі звітом ООН до 2050 року 68% населення світу проживатиме в містах. Поєднання недостатньої фізичної активності, нездорової їжі та збільшення викидів парникових газів – все це характеристики сучасного урбанізованого життя. Ці ж фактори підвищують вірогідність розвитку ЦД II типу [1].

Однією із надзвичайно важливих змін стандартів медичної допомоги при ЦД Американської діабетичної асоціації (ADA) оприлюднених у грудні 2021 року як доповнення до діабетичної допомоги є зниження прогнозованого віку для початку обстеження на порушення толерантності до вуглеводів, діабет та предіабет із 40 до 35 років, незалежно від таких вагомих факторів ризику, як ожиріння.

Про роль і структурні зміни ротоглоткової мікробіоти у хворих на ЦД II типу інформації є надзвичайно мало, хоча респіраторна патологія є провідною серед цієї категорії пацієнтів, особливо під час пандемії COVID-19, коли АБЗ призначали практично всім госпіталізованим особам, особливо, якщо ураження дихального тракту виникали на фоні хронічних соматичних хвороб [7]. Таким чином антибіотики, впливаючи на мікробіом, підвищують ризик розвитку ЦД і в подальшому, сам діабет стає причиною частішого вживання антибіотиків (рис.1.1).

Крім того не завжди лікарі призначаючи АБЗ для хворих на ЦД II типу, враховують особливості їх фармакокінетики та фармакодинаміки, вплив самих діючих речовин АБЗ на рівень глікемії та наявність ускладнень основного захворювання, що пов'язані із ураженням периферичних нервів та капілярної сітки при довготривалому чи декомпенсованому перебігу діабету.

Зокрема деякі дослідники відмічають суттєвий вплив на рівень глікемії у осіб, що приймають фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Ці препарати, як правило призначають для лікування позалікарняної пневмонії та інфекцій сечовидільних шляхів. Однак когортні дослідження, опубліковані у журналі «Clinical Infectious Diseases» повідомляють про те, що частота гіпер- чи гіпоглікемії залежала від застосування окремих фторхінолонів. Так, для прикладу при застосуванні моксифлоксацину частота гіперглікемії була максимально високою (6,9 на 1000 осіб), однак при використанні цього препарату був і найвищий ризик розвитку гіпоглікемії (10 на 1000 обстежених). Суттєво нижчими були ризики впливу на рівень глюкози у пацієнтів із ЦД II типу при застосуванні макролідів та цефалоспоринів [30].

Але частина дослідників, схиляються до думки, що при вивченні метаболізму глюкози на фоні прийому антибіотиків слід обов'язково

враховувати наявність супутньої патології з боку гепатобіліарної системи та нирок [32].

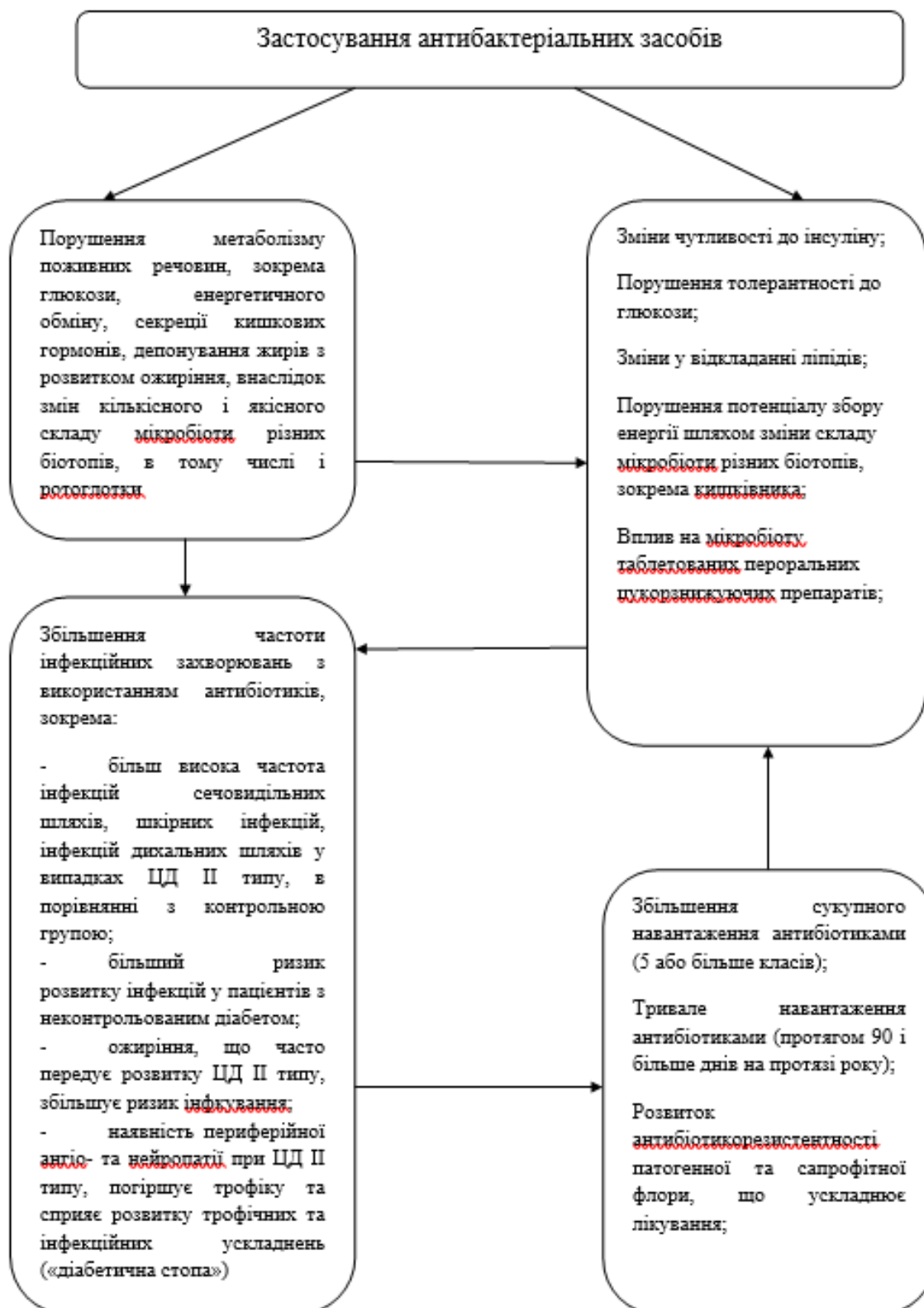


Рисунок 1.1 - Взаємозв'язок використання АБЗ та розвитку і перебігу ЦД II типу

1.2 Проблема антимікробної резистентності у світі на сучасному етапі

Застосування АБЗ за останні роки у багатьох країнах світу значно зросло, і не в останню чергу ми завдячуємо цьому пандемії COVID-19[1]. Антимікробна резистентність визнана ВООЗ пріоритетною проблемою, оскільки 35 тис. жителів Європи щорічно помирають від інфекцій, збудники котрих є стійкими до АБЗ. Це явище є причиною 1,5 млрд євро додаткових витрат коштів на охорону здоров'я та зниження ефективності лікування в ЄС та поряд із цим, відмічається тривожний брак знань про антибіотики, для прикладу, кожен другий європеєць досі думає, що АБЗ ефективні проти вірусів [37]. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів, враховуючи глобальне поширення проблеми, соціальну та медичну значущість цього явища, вважається питанням національної безпеки у багатьох країнах світу. Незважаючи на впровадження в медичну практику новітніх технологій лікування, нових антимікробних препаратів, кількість збудників інфекцій, котрі стійкі до АМП не зменшується. Це знижує ефективність заходів, спрямованих на профілактику і лікування даних захворювань, збільшує тривалість госпіталізації і летальність. Хоча актуальність і клінічне значення проблема антибіотикорезистентності збудників інфекцій не викликає сумнівів, в Україні це питання недостатньо досліджене як в науковому, так і в організаційному плані. На даний час, відсутня достовірна інформація про масштаби поширення у закладах охорони здоров'я України мікроорганізмів, резистентних до дії АБЗ, а також інфекцій та соматичних захворювань спричинених ними. Дані щодо етіологічної структури багатьох нозологій (зокрема інфекцій респіраторного тракту, стоматологічних

захворювань, патології новонароджених) та їх резистентності до антибіотиків, відображені тільки в поодиноких оригінальних наукових роботах [38]. Зараз в Україні на державному рівні значної уваги надають дослідженню багатьох об'єктів довкілля, хірургічних клінік, результати яких не аналізують з епідеміологічної точки зору, що призводить до значних матеріальних втрат [36].

Раціональний вибір антибактеріального засобу передбачає урахування резистентності збудника, а також фармакодинамічних та фармакокінетичних характеристик препарату. Метою практичного лікаря має бути ефективне і безпечне лікування кожного окремо взятого пацієнта і запобігання розвитку та поширенню антибіотикорезистентності [38].

Підвищення ролі умовно-патогенної флори у виникненні інфекцій пов'язане із застосуванням АБЗ широкого спектру дії, що здатні викликати порушення балансу між різними групами мікроорганізмів (дисбактеріоз) і розвиток їх множинної медикаментозної стійкості. Дана група мікроорганізмів є основною причиною госпітальних інфекцій. Це відбувається завдяки природній чи набутій стійкості до АБЗ. Такі мікроби краще виживають у довкіллі та мають підвищену здатність до колонізації різноманітних поверхонь та біотопів тіла людини, тому у госпітальних умовах вони проводять інтенсивну експансію й здатні викликати розвиток тяжких захворювань в осіб з пониженою резистентністю.

Актуальним є розробка удосконалених схем та методик застосування АБЗ за умови комплексного підходу до лікування різних патологій, спричинених мультирезистентними штамми мікроорганізмів, які можна було б застосовувати на догоспітальному етапі медичної допомоги (поліклініках та амбулаторіях лікаря сімейної медицини).

В умовах активного переходу системи охорони здоров'я України на засади сімейної медицини з метою покращання якості медичної допомоги пацієнтам з патологією спричиненою мультирезистентними мікроорганізмами виникає необхідність залучення сімейних лікарів на первинному етапі медичної допомоги, обґрунтування обсягів їх роботи, створення науково-методичного супроводу реалізації завдань, медико-технологічних документів, проведення оцінки їх впровадження та якості допомоги, розробки системи оптимізації ведення хворих, що потребують антибіотикотерапії на етапі надання первинної медичної допомоги.

Згідно інформації, що подає Європейське агенство з лікарських засобів (ЕМА) – застосування АБЗ у 2021 році досягло рекордно низьких показників. Опитування європейців щодо використання та призначення антибіотиків засвідчило, що у ЄС тільки 23 % громадян перорально приймали АБЗ протягом 2021 року, що є найнижчими показниками з 2009 р. Проте їх застосування різоче відрізняється у країнах членах ЄС: від 15 % у Швеції та Німеччині до 42 % на Мальті [39].

Крім того, у рамках Європейського нагляду за споживанням ветеринарних АБЗ оприлюднено річний звіт, згідно якого у 2011-2021 рр. продаж препаратів цієї групи з метою використання для тварин скоротився майже вдвічі: з 25 країн загальні обсяги відпуску ветеринарних АБЗ за останні 10 років зменшився на 47%, досягнувши найнижчого показника з часу запровадження моніторингу.

Є обнадійливі дані і стосовно скорочення продажу АМП критично важливих у людській медицині: так відпуск цефалоспоринів III і IV покоління зменшився на 38 %, поліміксинів та їх похідних - на 80 %, фторхінолонів - на 14 %, отже ці АБЗ слід використовувати відповідально та строго за показами, щоб зберегти їх ефективність і, по можливості, зменшити темпи розвитку до них АМР.

Таким чином, проблема розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів є надзвичайно актуальною та важливою для України. Глобальність цієї

ситуації впливає і на стан моніторингу за АМР в нашій державі, що призвело до ряду позитивних зрушень, зокрема запровадження державних програм щодо моніторингу та запобігання розвитку АМР у закладах охорони здоров'я, впродовж 2022-2023 років.

1.3 Особливості антибіотикотерапії респіраторної патології на фоні цукрового діабету II типу

ЦД II типу в Україні є досить поширеним захворюванням і пацієнти з цією патологією, за даними, статистики, досить часто хворіють на інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, як вірусної так і бактеріальної етіології. На сьогодні організм людини і автомікрофлора складають єдину екосистему, яка функціонує базуючись на взаємовигідних симбіотичних відносинах [15]. Мікробіота не лише виконує захисну та імуностимулюючу функції, але й активно приймає участь у процесах травлення, індукції обміну речовин, синтезі речовин таких як гамма-аміномасляна кислота, триптофан та серотонін, кортизол, утворенні гормонів та гормоноподібних речовин (глюкагоноподібний пептид-1, грелін), речовин, котрі беруть участь у процесах обміну (ліпополісахариди, триметиламін, лептин), багатьох вітамінів [9, 14].

Впродовж останніх років було проведено багато досліджень мікробіоти осіб із ЦД II типу, і більшість з них засвідчили, що на розвиток хвороби впливають специфічні таксони бактерій. Однак, вчені не завжди однозначно інтерпритують отримані результати. Серед закономірностей, які прослідковуються при аналізі результатів досліджень, наведених у літературі, слід відмітити що біфідобактерії, та інші представники анаеробної мікробіоти кишківника, негативно пов'язані з діабетом (у хворих з ЦД, цих мікроорганізмів менше, ніж у контрольній групі), тоді як румінококи, фузобактерії, демонструють позитивний зв'язок з діабетом (у таких пацієнтів

їх більше, ніж у здорових). Неоднозначні результати зареєстровано щодо представників лактобактерій, які досить часто виділяються під час різних досліджень [11].

Представники роду *Bifidobacterium* домінують серед бактерій з потенційною антидіабетичною дією. Деякі дослідники навіть визначають окремі види біфідобактерій, для яких властивий негативний зв'язок із ЦД у пацієнтів, котрі лікуються метформіном. Також є інформація щодо експериментальних моделей на тваринах котрі засвідчують що додавання до їжі *B. bifidum*, *B. longum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. infantis*, *B. animalis*, *B. breve* підвищує толерантність до глюкози у лабораторних мишей з модельованим діабетом.

Другим за значенням у пацієнтів з ЦД є рід *Bacteroides*. В дослідженнях на мишах з експериментально модельованим ЦД додавання в їжу *Bacteroides acidifaciens* і *Bacteroides uniformis* підвищувало толерантність до вуглеводів та знижувало інсулінорезистентність. Розебурії та фекалібактерії, які населяють кишківник, також рідше виявляли у пацієнтів з діабетом, ніж у здорових осіб. Але зниження популяції фекалібактерій спостерігали, як правило, на фоні антидіабетичної терапії метформіном. Вид фекалібакетрій демонстрував негативний взаємозв'язок із ЦД, і спричиняв позитивний вплив на функції печінки у мишей, котрі страждали від метаболічного синдрому. В експериментах умовах доведено позитивний вплив на метаболізм цукрів представника нормальної мікробіоти людини — *Akkermansia muciniphila* [11].

Щодо лактобактерій, то вони також перебувають у тісному зв'язку із ЦД — для одних видів позитивний, для інших — негативний. Для прикладу, у пацієнтів з ЦД зростання кількості популяції *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. salivarius* та зменшення кількості — *L. amylovorus*.

З іншого боку слід врахувати можливість взаємодії мікробіоти та певних груп лікарських засобів. Доведено, що АБЗ та антидіабетичні препарати, можуть змінювати склад мікрофлори кишківника у пацієнта і таким чином впливати на перебіг ЦД [13]. І навпаки, мікробіота організму людини може

тим чи іншим чином впливати на фармакодинаміку та фармакокінетику ліків. Виявлено додатковий механізм цукорзнижуючого ефекту метформіну при ЦД II типу, пов'язаний з деякими представниками кишкової мікробіоти хворого. У пацієнтів, які отримували метформін, на фоні лікування значно зменшувалася кількість *Bacteroides fragilis* в кишечнику. Ці мікроорганізми руйнують солі жовчних кислот, та підвищують концентрацію глікоурсодезоксихолевої кислоти (GUDCA), яка є антагоністом кишкового фарнезоїдного рецептора X (FXR) та зведе до зниження в крові показників білкового фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і покращення метаболізму глюкози [11].

В експериментальних умовах на тваринах при вивченні ефектів пробіотиків (зокрема *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420), пребіотика - полідекстрози та їх комбінацій з метформіном або ситагліптином з'ясували, що додавання про- чи пребіотика до антидіабетичного засобу підвищує його ефективність — покращує глікемічний контроль та чутливість відповідних клітин до інсуліну.

Як зазначалось вище, основні дослідження щодо взаємного впливу деяких мікроорганізмів та перебігу ЦД в основному стосуються кишкової мікробіоти, однак, дослідження етіопатогенезу ЦД вказують, що перші ознаки порушення глюкозної рівноваги і симптоми основного захворювання можуть виникнути у порожнині рота, тому на них також потрібно звертати увагу і це може сприяти виявленню ранніх стадій ендокринних зпатологій, а також правильній оцінці місцевих проявів захворювання і вибору максимально ефективних методів лікування [19].

Крім того дослідження ротоглоткового мікробіому у пацієнтів з ЦД II типу дозволить спрогнозувати можливість надмірної колонізації даного біотопу

умовно-патогенними мікроорганізмами, що в левій частці випадків є причиною гострих респіраторних захворювань у цієї категорії хворих.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалом для досліджень були мазки із задньої стінки ротоглотки, пацієнтів, хворих на ЦД II типу, які взято від пацієнтів в умовах стаціонару чи впродовж амбулаторного прийому, з приводу респіраторного захворювання. Крім того, хворим на ЦД II типу було запропоновано заповнити анкету щодо вживання певних лікарських середників, зокрема антибіотиків.

2.1 Виявлення мікробного складу ротоглоткового мікробіому у хворих на цукровий діабет II типу

2.1.1 Визначення мікробіоти стаціонарних та амбулаторних хворих

..Забір матеріалу - мазки з задньої стінки ротоглотки - були відібрані у пацієнтів із ЦД II типу за допомогою стерильних одноразових віскозних аплікаторів на пластиковому стержні у транспортних пробірках (рис.2.1.1.1)



Рисунок 2.1.1.1. Віскозний аплікатор для забору матеріалу із ротоглотки

Після забору матеріал із ротоглотки негайно доставляли у баклабораторію та проводили посіви на спеціальні, елективні та диференціально-діагностичні середовища: Ендо – для виявлення бактерій

групи кишкової палички, кров'яний м'ясо-пептонний агар (КМПА) – для висівання стрептококів та вивчення їх гемолітичних властивостей, жовтково-сольовий агар (ЖСА) - для виділення стафілококів та визначення їх лецитиназної активності. Під час посіву тампоном чашки з наповнені поживними середовищами тримали привідкритими, від краю чашки починали проводити посів методом штрихів намагаючись зробити їх якомога густішими, при цьому обережно втирали матеріал у поверхню середовища, щоб не пошкодити середовище та помістити нанього матеріал зі всіх поверхонь тампона. Після чого чашку з поживним середовищем обертали на 90° і продовжували посів перпендикулярно до попереднього. Закриті чашки перевертали догори дном, маркували і поміщали у термостат на інкубацію при температурі 37 °С на термін від 24 до 48 год. Після цього описували утворені колонії та ідентифікували виділені штами за морфологічними, культуральними, тинкторіальними та біохімічними ознаками, виділенням факторів вірулентності (лецитиназа) (рис.2.1.1.2).



Рисунок 2.1.1.2. Облік культуральних властивостей виділених штамів на ЖСА

У стаціонарних хворих забір матеріалу проводили в день поступлення у стаціонар, до початку лікування АБЗ. У пацієнтів на амбулаторному лікуванні, забір проводили у день звертання на амбулаторному прийомі. Тампони негайно доставляли у бактеріологічну лабораторію де проводили виділення та ідентифікацію мікроорганізмів з стандартним бактеріологічним методом (2.1.1.3.).

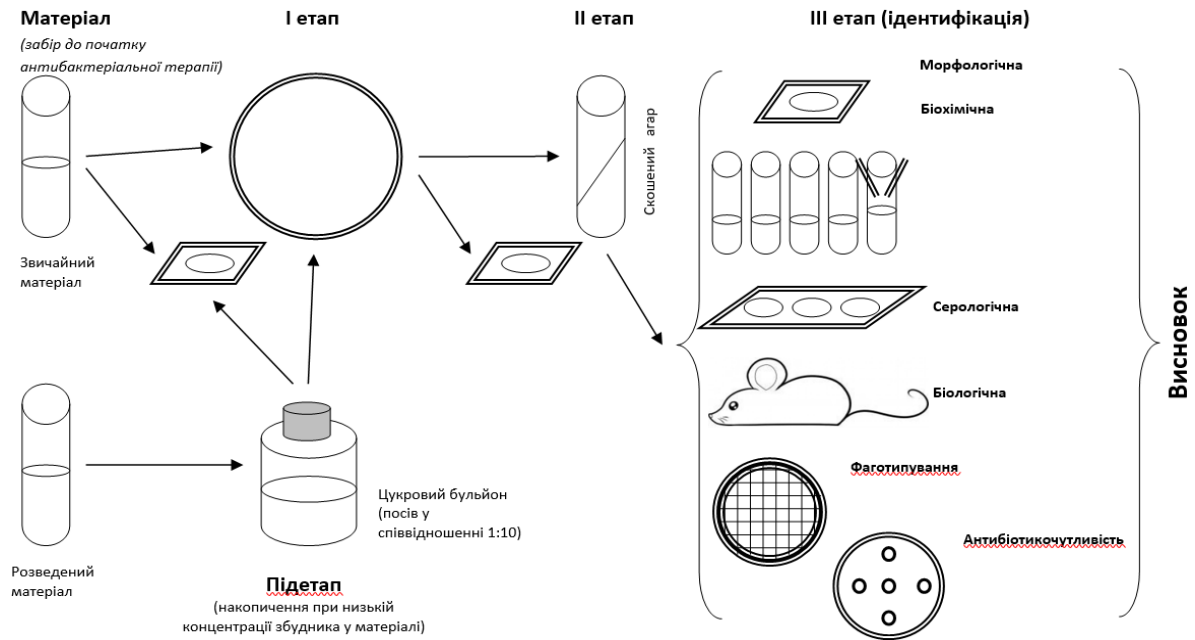


Рисунок 2.1.1.3. Схема бактеріологічного дослідження.

Частоту зустрічання популяцій різних бактерій на слизовій оболонці ротоглотки оцінювали за допомогою показника зустрічання P_i , про ступінь домінування певного представника мікробіоти в угрупованні робили висновок за частотою його появи у зразках, з використанням індексу постійності – C (%). З метою інтерпретації результатів ми використовували наступну шкалу: до константних відносили види з індексом постійності більше 50 %, ті, які виділяються часто мали індекс постійності у межах від 20 до 50 %, ті, не часто - 1-19 %, котрі рідко зустрічаються – менше 1 % при дослідженні зразків даного біотопу.

Бактеріологічний метод найбільш достовірним з точки зору ідентифікації та визначення властивостей бактерій, що виділені з різних об'єктів. Він дає можливість з високим ступенем вірогідності підтвердити або спростувати факт

присутності в біологічному матеріалі, отриманому з організму людини певних мікроорганізмів. Класичний бактеріологічний метод полягає у виділенні чистої культури збудника з його наступною ідентифікацією. Мікробіологічні методи дослідження дозволяють верифікувати збудників тих чи інших інфекційних патологій, ідентифікувати умовно-патогенні бактерії, що можуть за певних сприятливих умов з боку макроорганізму стати збудниками інфекційних процесів різної локалізації. Також вони дають змогу підібрати раціональне лікування цього захворювання, як правило антибактеріальними засобами.

2.1.2 Визначення натибіотикорезистентності представників мікробіоти ротоглотки

Диско-дифузійний (Кірбі-Бауера) метод визначення антимікробної резистентності є найпростішим якісним методом, який широко використовується для проведення епідеміологічного контролю резистентності до АБЗ.

Під час цього методу в якості носія АБЗ були використані паперові диски стандартного діаметру, просякнутий розчином антибіотика. Утворення зони затримки росту відбувалося за рахунок дифузії АБЗ в поживне середовище на яке була посіяна виділена чиста культура мікроорганізму, до концентрації препарату, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) і пригнічує ріст даної культури. Метод стандартних дисків дозволяє опосередковано зробити висновок про показники МІК, а результатом дослідження буде віднесення бактерії до однієї з категорій чутливості: чутливі, помірностійкі чи резистентні).

Достовірність отриманих результатів забезпечується через стандартизацію проведення дослідів на всіх етапах, а саме, виборі і приготуванні поживного середовища, з врахуванням потреб мікроорганізмів, які планується дослідити, взяття проб та умов їх транспортування, виготовлення інокуляту та посіву

матеріалу на поверхню середовища, підбір стандартних дисків (відповідно до виду мікроба, що ідентифікований).

В якості поживного середовища у диско-дифузійному методі використовували агар Мюллера-Хінтона, який був розлитий у стерильні чашки Петрі завтовшки 4-4,5 мм, оскільки розмір зони затримки росту навколо диску залежить від глибини і рівномірності шару поживного середовища. [8].

Чутливість бактерій до АМЗ визначали тільки у чистій культурі. Під час посіву на поживне середовище застосовували стандартний бактеріальний інокулюм, який еквівалентний 0,5 за стандартом Мак-Фарланда і включає близько $1,5 \cdot 10^8$ КУО/мл (КУО – колонієутворююча одиниця бактерій). Для приготування такої суспензії 5-10 однотипних колоній або чисту культуру мікроорганізму із скошеного агару емульгують у 2 мл свіжоприготованого буферного розчину.

Для постановки диско-дифузійного методу на чашки із поживним середовищем висівали суспензію за допомогою стерильного ватного тампону, надлишок матеріалу відтискали об стінку пробірки, а посів здійснювали методом густих штрихів у кількох напрямках, поступово повертаючи чашку на 60°.

Накладання дисків з АБЗ на поверхню середовища проводили стерильним пінцетом, дотримуючись відстані між дисками і від краю чашки не менше ніж 20 мм. Таким чином на одній чашці вміщалося не більше 6 дисків з АМЗ. Диски повинні рівномірно контактувати з поверхнею середовища, тому їх акуратно притискали за допомогою пінцета до поверхні поживного середовища (рис. 2.1.2.1).

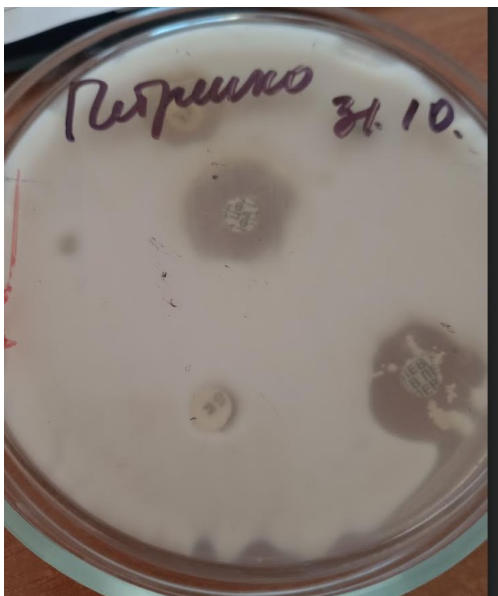


Рисунок 2.1.2.1 Чашка Петрі з визначенням антибіотикорезистентності диско-дифузійним методом (Кірбі-Бауера)

Після нанесення дисків чашки з посівами негайно помістили у термостат при температурі 37°C на 18-24 год., через те, що пролонгування інтервалу між нанесенням дисків та початком інкубації, може спричинити «переддифузію» АМЗ в середовище і до зміни величини зони затримки росту у бік збільшення.

Облік результатів проводили через 24-48 год., поміщаючи чашки на темну поверхню, догори дном так, щоб світло падало на посіви під кутом 45°. Діаметр зон затримки росту був виміряний з точністю до 1 мм, лінійкою. При визначенні діаметра зони затримки росту навколо дисків з АБЗ, орієнтувались на ділянки повного пригнічення видимого на око росту, при цьому ігнорували дрібні колонії, котрі вирости в межах даної ділянки. Отримані результати порівнювали із допустимими контрольними значеннями, представленими у спеціальних таблицях, які сформовано для певних груп збудників (Додаток 1).

2.2. Визначення частоти застосування антибіотиків у хворих на цукровий діабет

Пацієнти, які хворіють на ЦД II типу, схильна до частого виникнення різних інфекційних хвороб, через знижений імунітет, тому поряд із терапією проти підвищеного цукру повинна постійно проводитись профілактика для боротьби з

вірусними та інфекційними захворюваннями. Організм працюючи з великим напруженням перестає справлятися з патогенними мікроорганізмами, тому підвищується сприйнятливість до інфекційних агентів. Але не завжди лікування інфекційних епізодів вимагає призначення АБЗ.

Діабет і АБЗ можуть добре поєднуватись, проте перед їх використанням потрібно вивчити всі можливі ризики, які можуть виникати при ЦД II типу. Застосування АБЗ не рекомендується при: декомпенсованому перебігу діабету, літньому віці пацієнта, сформованих пізніх ускладненнях основного захворювання, мікро- та макроангіопатії різної локалізації, нефро- та нейропатії, а також ретинопатії, тривалості ЦД більше 10 років, при змінах в роботі деяких ланок імунної системи та організму, наприклад, зниження активності нейтрофілів, хемотаксису та фагоцитозу.

Основною метою лікаря повинно бути призначення препарату, який не підвищує глюкозу в крові, що запобігає множинним негативним побічним діям. Також, важливо пам'ятати що різні АБЗ при діабеті впливають на ефективність гіпоглікемічних препаратів. Тобто АБЗ можуть змінювати результат від таблеток та ін'єкцій, які застосовує пацієнт для зниження глюкози у сироватці.

Зокрема, макроліди та сульфаніламідні інгібують ензими, які розщеплюють діючі речовини лікарських препаратів, внаслідок чого в кров потрапляє більше діючої речовин, тому тривалість і ефект АБЗ збільшуються. Рифампіцин, для прикладу, знижує рівень впливу гіпоглікемічних засобів.

Важливе значення має і спосіб введення АБЗ: мікроангіопатія у хворих на ЦД II типу призводить до склерозу дрібних судин, що обґрунтовує необхідність починати терапію антибіотиками з внутрішньовенних ін'єкцій, а не з м'язових, як зазвичай. Лише коли організм насичений потрібною дозою, можна перейти на пероральні види АБЗ.

Мікроорганізми, як патогенні так і умовно-патогенні, здатні уражати будь-яку ділянку тіла, хворого. При ЦД, найчастіше страждають: шкіряний покрив, сечовидільні шляхи, нижні дихальні шляхи, при цьому спектр

антибактеріальної терапії буде різним. Метою нашої роботи було з'ясувати частоту респіраторної патології у пацієнтів із ЦД II типу та відповідно необхідність та обгрунтованість призначення АБЗ при даних захворюваннях. З цією метою використали метод анкетування (Рис. 2.2.1)

<u>Дата заповнення</u>	<u>П.І.П</u>
<u>Дата поступлення</u>	<u>Вік</u> <u>стать</u>
<u>Д/з ЦД</u>	<u>тривалість хвороби</u>
<u>Ускладнення</u>	<u>препарати, які вживає постійно</u>
<u>Наявність хронічних захворювань</u>	<u>Скільки разів на рік хворіє простудою _____</u> <u>прийом антибіотиків (скільки, які)</u>
<u>адреса місто/ село (підкреслити)</u>	<u>Пробіотики</u>

Рисунок 2.2.1 Приклад анкети, рекомендованої для заповнення амбулаторними пацієнтами з ЦД II типу

За допомогою даної анкети було опитано 25 пацієнтів з ЦД II типу, котрі зверталися на амбулаторний прийом до ендокринолога. Результати анкетування опрацьовано за допомогою методів статистичної обробки даних згідно стандартного набору програм на персональному комп'ютері.

2.3. Аналіз фармакотерапії антибіотиками у пацієнтів з цукровим діабетом II типу

Головним завданням фармакотерапії є ознайомлення майбутніх фармацевтичних працівників із принципами медикаментозного лікування окремих груп захворювань, що підвищуватиме професійну підготовку фахівців, відіграватиме важливу роль у забезпеченні ефективного, безпечного та економічно обгрутованого використання лікарських засобів. Оскільки АБЗ використовуються практично медичними працівниками всіх спеціальностей, то фармакотерапія антибіотиками є надзвичайно актуальним питанням як для лікарів так і для провізорів.

Сучасна фармакотерапія має бути строго індивідуалізованою і вибірковою та пацієнтоцентричною. Золоте правило - «Лікувати потрібно хворого, а не

хворобу», завдяки широкому спектру лікарських засобів, що використовуються сьогодні, стає більш реалістичним. Враховуючи те, що ЦД II типу є одним із поширених захворювань, що супроводжується хронічним перебігом та викликає багато ускладнень, а респіраторні інфекції складають близько 30 % всієї інфекційної захворюваності загалом, використання АБЗ є надзвичайно актуальним для саме цієї категорії пацієнтів. Крім того, за рахунок порушення імунної відповіді, у даній категорії хворих респіраторні епізоди виникають частіше, що спричиняє частіше використання для їх лікування АБЗ, і може призвести до формування набутої резистентності у представників умовно-патогенної флори різних біотопів у хворих на ЦД II типу.

Метою нашого дослідження було проаналізувати спектр, частоту застосування, тривалість та способи введення АБЗ, хворих на ЦД II типу в умовах стаціонару, що лікувались з приводу респіраторної патології. З цією метою було проаналізовано 35 медичних карт стаціонарних пацієнтів (Форма № 003/о) та листків призначення (Форма № 003-4/о) (Рис. 2.3.1 та 2.3.2)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.02.2012 № 110
(у редакції наказу Міністерства охорони
здоров'я України 21.01.2016 № 29)

Найменування міністерства, іншого органу виконавчої влади, підприємства, установи, організації, до сфери управління якого (якої) належить заклад охорони здоров'я _____	МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ
Найменування та місцезнаходження (повна поштова адреса) закладу охорони здоров'я, де заповнюється форма _____	Форма первинної облікової документації № 003/о ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України № _____
Код за ЄДРПОУ _____	_____ № _____
МЕДИЧНА КАРТА СТАЦІОНАРНОГО ХВОРОГО № _____	
1. Дата госпіталізації _____ <small>(число, місяць, рік) (година) (хвилини)</small>	2. Стать: чоловіча – 1; жіноча – 2 <input type="checkbox"/>
3. Прізвище, ім'я, по батькові хворого _____	
4. Дата народження _____ <small>(число, місяць, рік)</small>	5. Вік _____ <small>(кількість повних років, для дітей: до 1-го року – місяців; до 1-го місяця – днів)</small>
6. Документ, що посвідчує особу _____	
6.1. Номер документа, що посвідчує особу _____	6.2. Громадянство _____ <small>(код країни)</small>
7. Постійне місце проживання/перебування: місто – 1; село – 2 <input type="checkbox"/>	

Рисунок 2.3.1 Фрагмент медичної карти стаціонарного хворого (Форма № 003/о)

Найменування міністерства, іншого органу виконавчої влади, підприємства, установи, організації, до сфери управління якого належить заклад охорони здоров'я _____	МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ																																																												
Найменування та місцезнаходження (повна поштова адреса) закладу охорони здоров'я, де заповнюється форма _____	Форма первинної облікової документації № 003-4/о ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України № _____																																																												
Код за ЄДРПОУ _____	_____ № _____																																																												
ЛІСТОК ЛІКАРСЬКИХ ПРИЗНАЧЕНЬ																																																													
Номер медичної карти стаціонарного хворого _____	Прізвище, ім'я, по батькові хворого _____																																																												
Відомість про призначення та виконання																																																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Призначення</th> <th style="width: 10%;">Виконання</th> <th style="width: 10%;">Дата</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Результат</td> <td>Лікар</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Сестра</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Лікар</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Сестра</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Лікар</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Призначення	Виконання	Дата								Результат	Лікар										Сестра										Лікар										Сестра										Лікар									Номер пацита _____
Призначення	Виконання	Дата																																																											
Результат	Лікар																																																												
	Сестра																																																												
	Лікар																																																												
	Сестра																																																												
	Лікар																																																												

Рисунок 2.3.2 Фрагмент листка лікарських призначень ((Форма № 003-4/о)

Статистичну обробку даних виконано за допомогою пакета стандартних програм на персональному комп'ютері.

РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ ТА СТАН РОТОГЛОТКОВОГО МІКРОБІОМУЗ0

3.1. Аналіз частоти виникнення респіраторних епізодів та їх фармакотерапії АБЗ на фоні цукрового діабету у амбулаторних умовах

Початковим етапом наших досліджень було вивчення частоти появи та структури антибіотикотерапії респіраторних проявів у хворих на цукровий діабет, що перебувають на диспансерному обліку. У всіх них ЦД був у стані субкомпенсації, що еквівалентно середньому (ІІ ступеню) тяжкості основного захворювання, при цьому рівень глікемії натщесерце збільшується, у межах до 14 ммоль/л, при чому, бувають коливання рівнів глікемії упродовж доби, добові показники глюкозурії як правило не перевищують 40 г/л, деколи розвиваються кетоз або кетоацидоз. Компенсація стану пацієнтів з діабетом досягається дотримання дієти і прийманням цукрознижувальних пероральних препаратів або введенням інсуліну в дозі, що не більше за 40 ОД на добу.

Серед обстежених хворих препаратами інсуліну користувались 7 (28,0 %) а пероральні цукрознижуючі приймали – 18 (72,0 %) осіб. Жінок у групі дослідження було практично удвічі більше ніж чоловіків: 16 (64,0%) та, 9 (36,0 %) відповідно.

Серед осіб похилого віку ЦД ІІ типу реєструється частіше. За прогнозом американських експертів, у випадку збільшення середньої тривалості життя до 80 років кількість пацієнтів з ЦД 2 типу в Сполучених Штатах буде складати більш ніж 17% від усього населення. В Україні середній вік популяції також невпинно старішає. Вчені -геронтологи вважають, що через 25 років кожен третій житель нашої держави буде старшим за 60 років. З

врахуванням соціально-економічної та екологічної ситуації в Україні, вірогідність непередбачуваного підвищення захворюваності на ЦД, особливо 2 типу, дуже значна. Максимально це стосується серед осіб з ожирінням. Так, у пацієнтів з помірним ступенем ожиріння частота виявлення діабету збільшується в 4 рази, зі значно вираженим ожирінням — у 30 разів. Отже, ожиріння і похилий вік являють собою основні чинники ризику, які зумовлюють схильність до розвитку ЦД [21].

Вікова структура амбулаторних пацієнтів з ЦД була наступною: 40,0 % (10 осіб) були у віці старше 70-ти років, 28,0 % (7) – у віковому проміжку від 60 до 70 років, 12,0 % (3) - від 50 до 60 років, 16,0 % (4) – 40-50 років та лише одна особа до 40 років – 4,0 %.

Тривалість хвороби у більшості хворих була від 5 до 10 років – 10 (40,0 %) , більше 10 років хворіли 7 (28,0 %) осіб, менше 5 років патологія тривала у 8 (32,0 %) людей. Основна маса хворих із ЦД II типу мали не менше одного ускладнення. Дослідження довели, що при ЦД II типу зростає ризик виникнення серцево-судинних захворювань й онкопатології, що є основними причинами смертності цієї категорії пацієнтів. У цілому зростання поширеності ЦД спричиняє негативний вплив на багато фізіологічних функцій, порушує гомеостаз органів та систем таких пацієнтів [25].

Цукровий діабет II типу є вагомим фактором ризику серцево-судинних захворювань, і на сучасному етапі вважається еквівалентом серцево-судинного ризику. Тому, хворі на діабет мають таку ж вірогідність ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, як особи, що вже попередньо перенесли інфаркт міокарда. Зростаюча частота серцевої патології серед пацієнтів з ЦД пов'язана з негативними патофізіологічними механізмами гіперглікемії, які включають безпосередній вплив збільшених показників глюкози в крові, ендотеліальну дисфункцію судин через оксидантний стрес та стимуляцію атерозапальних цитокінів. Зміни жирового обміну та структури ліпопротеїдів через інсулінорезистентність ведуть до утворення

менш дисперсних і щільніших частинок холестерину ліпопротеїдів низької щільності, роблячи дані частинки факторами сприяння розвитку атеросклерозу [20].

Захворюваність на ЦД значно зросла за останні 50 років паралельно зі збільшенням кількості осіб з надлишковою вагою тіла. Віддалені ускладнення від підвищеного вмісту глюкози в крові можуть включати [захворювання серця](#) і судин. Оскільки більшість хворих дослідної групи були літнього віку, ми зробили аналіз наявної у них супутньої патології: максимально часто зустрічалась ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонічна хвороба (ГХ) – 10 хворих (40,0 %), ожиріння – 5 (20,0 %), хронічний бронхіт – 4 (16,0 %), панкреатити і захворювання щитоподібної залози - 2 (8,0 %).

При аналізі частоти виникнення ГРЗ у хворих на ЦД II типу виявилось, що одноразово за минулий рік на респіраторну інфекцію перехворіли 11 (44,0 %) осіб, 10 (40,0 %) – хворіли 2 рази, та четверо (16,0%) – три та більше разів за минулий рік.

Перебіг інфекційних хвороб у хворих на ЦД є, як правило, тяжчим, тому пацієнти, отримували АБЗ для запобігання розвитку бактеріальних ускладнень. Майже кожен із групи стаціонарних пацієнтів, страждав ще на хоча б одну супутню патологію, крім ЦД, що було додатковою причиною для призначення АБЗ, тому всі хворі отримували для в комплексній терапії ГРЗ АБЗ. Частота призначення окремих груп АБЗ наведена на рисунку 3.1.1.



Рисунок 3.1.1 - АБЗ, призначені пацієнтам з ЦД під час лікування ГРЗ.

Максимально часто на стаціонарному етапі призначали азитроміцин 11 (44,0 %), котрий є представником досить нової групи макролідних антибіотиків – азалідів. Він володіє широким спектром антибактеріальної дії: ефективний стосовно ряду як грампозитивних (стафілококів, стрептококів), так і грамнегативних (бактерії групи кишкової палички, гемофільна паличка, шигели, сальмонели) збудників, а також мікоплазм, рикетсій, легіонел, бактероїдів [26].

У порівнянні з еритроміцином даний АБЗ більш ефективний по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів, досить стійкий у кислому середовищі шлунка, повільніше екскретується з організму, його дія більш тривала і краще переноситься пацієнтами. Активніше за представників тієї ж групи спричиняє бактерицидний ефект. Азитроміцин інгібує синтез білка рибосомами бактерій, пригнічуючи пептидтранслоказу на етапі трансляції. Є високоефективним засобом при станах, що викликаються збудниками внутрішньолікарняних інфекцій, що є причиною його частого застосування: еритроміцин був призначений двом (8,0 %) у пацієнтам.

Цефтріаксон також застосовували досить часто, а саме у 8 осіб (32,0 %). Він відноситься до цефалоспоринових антибіотиків III покоління з пролонгованою дією та пероральним застосуванням. Його бактерицидна

активність зумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки мікрорганізмів. Цефтріаксон активний стосовно широкого спектру грамнегативних і грампозитивних бактерій, характеризується значною стійкістю до більшості β -лактамаз, таких як пеніцилінази, цефалоспориноми як грампозитивних так і грамнегативних бактерій [27].

У 4 (16,0%) пацієнтів використали аугментин - амоксицилін/клавуланова кислота — комбінований АБЗ, який складається з напівсинтетичного антибіотика із групи пеніцилінів - амоксициліну та інгібітора бета-лактамаз бактерій - клавуланової кислоти, яка має природне походження і є продуктом життєдіяльності *Streptomyces clavuligerus* і володіє бета-лактамною структурою. Механізм впливу даного комбінованого препарату полягає у дії основного складника — амоксициліну, який, як і інші бета-лактамі антибіотики, володіє бактерицидною дією, пригнічуючи синтез бактеріальної стінки. До цього АБЗ чутливі такі бактерії як стафілококи (за виключенням тих, котрі виробляють β -лактамази), [стрептококи](#) і [пневмококи](#) зокрема, сальмонелли, шигели, [кишкові](#) палички, актиноміцети, нейсерії, бацили, [коринебактерії](#) в тому числі дифтерії, клостридії, та інші [28].

Дві третини хворих з ЦД (68,0 %) використовували антибіотики перорально під час амбулаторного лікування, оскільки згідно Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» розробленого на виконання наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення», лікарям закладів охорони здоров'я незалежно від форми власності, що надають первинну медичну допомогу, призначати внутрішньом'язове введення АБЗ пацієнтам самостійно чи їхніми родичами /законними опікунами / іншими особами в

домашніх умовах заборонено [9]. Решта – 32,0 % опитаних пацієнтів із ЦД II типу, отримували антибіотики внутрішньом'язово, відвідуючи амбулаторію, у процедурному кабінеті. В основному це було обумовлено даними, котрі свідчили, про необхідність призначення такого антибактеріального препарату, що використовується лише у парентеральній формі введення (дані анамнезу про попередній прийом ліків, антибіотикограма виділеного збудника, тощо).

Таким чином, наша зацікавленість антибіотикочутливістю представників сапрофітної мікрофлори ротоглотки у пацієнтів із ЦД є обгрунтованою та закономірною, і спонукає до вивчення структури ротоглоткового мікробіому у даної категорії хворих на всіх етапах надання медичної допомоги при виникненні ГРЗ.

3.2 Використання антибіотиків при лікуванні респіраторної патології у хворих на цукровий діабет II типу на стаціонарному етапі

Під час дослідження проведено аналіз 39 карт стаціонарних хворих та листків призначень на предмет аналізу призначення АБЗ для лікування респіраторної патології у осіб хворих на ЦД II типу.

Зазвичай у стаціонар потрапляють пацієнти із важким перебігом респіраторних епізодів, тому ми опрацювали дані стосовно тривалості хвороби та термінів госпіталізації хворих на ГРЗ на фоні ЦД. Серед осіб, що отримували стаціонарне лікування у 8 (20,51 %) тривалість хвороби була до 10 днів, у 26 (66,67 %) – до 20 днів, у 5 (12,82 %) – більше 20 днів. При чому 3 (7,69 %) пацієнтів були госпіталізовані впродовж перших трьох днів хвороби, 25 (64,11 %) – на протязі першого тижня, а решта 14 (35,90 %) – госпіталізовані пізніше 7 дня від початку захворювання. Така динаміка дає змогу припустити, що чим швидше був госпіталізований пацієнт, тим менше

тривало його лікування, що має вирішальне значення для вартості терапії та швидкості відновлення вихідних показників життєдіяльності.

У стаціонарі антибіотикотерапія в основному проводилась цефалоспоринами та макролідами, рідше використовувались карбапенеми, аміноглікозиди та фторхінолони (рис.3.2.1). Максимально часто використовували цефалоспорини, а саме цефтріаксон – 46,13 %, гоцеф (цефуроксим у таблетованій формі) – 7,7 %, цефазолін – 15,4 %. При чому всі три препарати цієї групи належали до різних поколінь цефалоспоринів: цефтріаксон до III покоління, гоцеф – до II, цефазолін до I покоління (рис.3.2.2). У деяких пацієнтів (5,13 %) використовувались комбінації двох антимікробних засобів. В стаціонарних умовах пацієнти з ЦД приймали антибактеріальні препарати парентерально у 89,73 % випадків, при чому в деяких випадках комбіновану антибіотикотерапію складали препарати з парентеральним та пероральним застосуванням.

Структура антибіотикотерапії стаціонарних хворих з приводу респіраторної патології при ЦД II типу

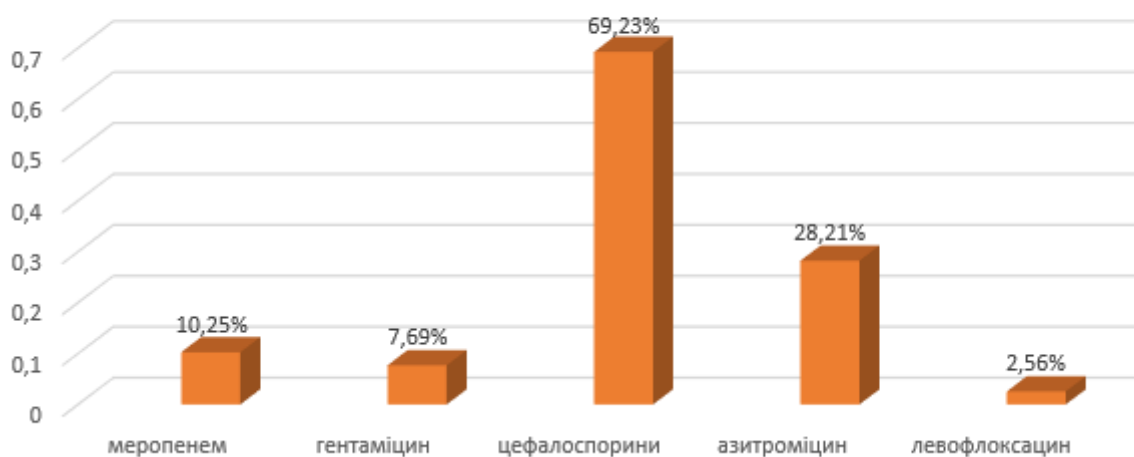


Рисунок 3.2.1 – Використання антибіотиків у стаціонарних хворих з ЦД II типу з приводу лікування респіраторної патології

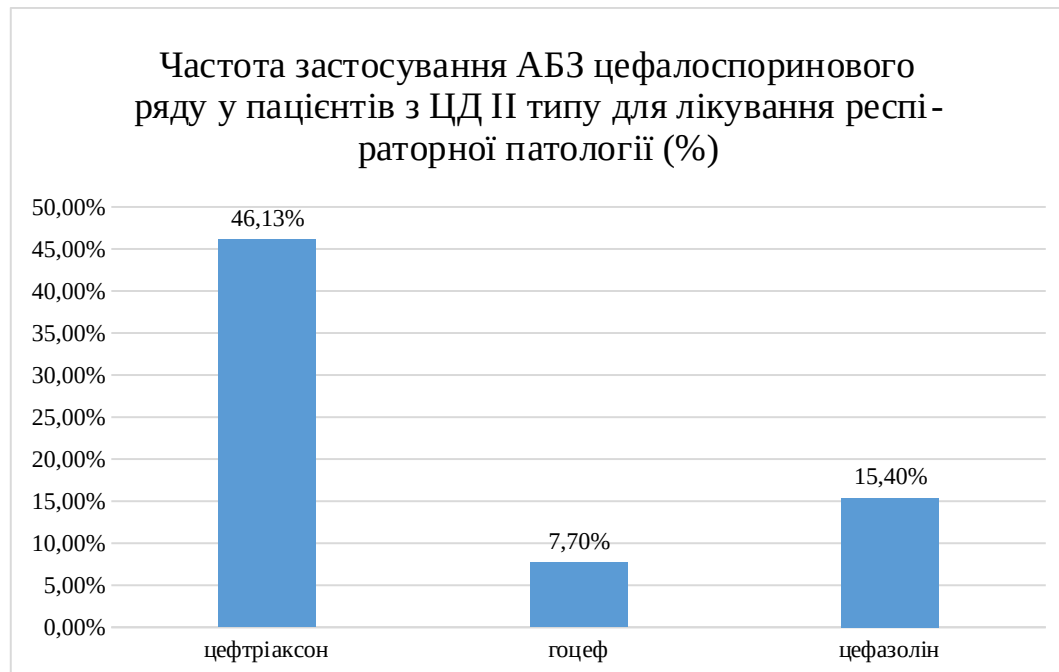


Рисунок 3.2.2 – Застосування цефалоспоринів для лікування респіраторних епізодів у пацієнтів з ЦД II типу на стаціонарному лікуванні

За широтою спектру застосування АБЗ на другому місці були карбапенеми. З цієї групи використовували в основному меропенем та у двох випадках – бренем, загалом частота застосування карбапенемів становила 10,25 % пацієнтів, що брали участь у дослідженні.

З макролідів застосовували лише азитроміцин, оскільки він має досить широкий спектр антимікробної дії і є інформація, що до нього чутливі навіть метицилін-резистентні золотисті стафілококи, які надзвичайно часто колонізують рото- та носоглотку стаціонарних пацієнтів [].

Застосування решти груп антибактеріальних засобів: фторхінолонів (левофлоксацим), та аміноглікозидів (гентаміцин) різноманіттям не відрізнялося, що очевидно було пов'язано із ймовірною чутливістю виділеної мікрофлори від даних хворих, або уніфікованими протоколами лікування певних нозологій.

У літературних джерелах є вказівки на специфіку збудників, що викликають респіраторні інфекції у осіб із ЦД, зокрема зазначають що максимально поширеними збудниками пневмонії у таких пацієнтів є *K. pneumoniae* та *S. aureus*. На другому місці є *S. pneumoniae*. І частота виявлення певних

мікроорганізмів та структура мікробіому верхніх дихальних шляхів залежить від тривалості перебування хворих на ЦД у стаціонарі [5]. Крім того, рівень глікемії може впливати на метаболізм певних антибактеріальних препаратів у організмі з одного боку, а з іншого – антибіотики шляхом індукції дисбіотичних змін у кишківнику можуть порушувати засвоєння цукрів, котрі поступають з їжею і тим самим впливати на рівень глюкози у крові, безпосередньо впливаючи на стан пацієнтів з ЦД II типу.

Отже провідне місце у структурі антибіотикотерапії респіраторної патології при ЦД II типу у стаціонарних пацієнтів займали цефалоспорини, зокрема цефтріаксон, який призначений був у 46,13 % даної категорії хворих. В умовах шпиталю, у 5,13 % хворих застосовували комбінацію двох АБЗ, що було обумовлено більш важким перебігом як респіраторних проявів так і основного захворювання. У таких пацієнтів комбінували АБЗ з різними методами введення, в основному перорально та внутрішньом'язово.

3.3 Структура ротоглоткового мікробіому та антибіотикочутливість його представників у пацієнтів з цукровим діабетом II типу

Для з'ясування складу мікробіоти ротоглотки, матеріал від амбулаторних пацієнтів обстежували бактеріологічним методом та визначали антибіотикорезистентність диско-дифузійним методом. Для оцінки частоти зустрічання представників різних популяцій бактерій на слизовій оболонці ротоглотки використовували показник зустрічання P_i . Про ступінь домінування окремо взятого представника в угрупованні робили висновок за частотою його виділення із зразків, з використанням індексу постійності – C (%). За показниками індексу постійності усі виділені бактерії були поділені на чотири категорії: I - константні - індекс постійності більше 50 %, II - ті, що зустрічаються часто – від 20 до 50 %, III - ті, що зустрічаються не часто - 1-19 %, IV – які рідко зустрічаються – не частіше 1 %.

За результатами вивчення ротоглоткового мікробіому та опрацювання індексу постійності (С) і показника зустрічання (Рі), домінуючі позиції у складі даного біотопу у пацієнтів із ЦД II типу займають стрептококи з різними типами гемолізу, що суттєво впливає на їх вірулентні властивості і відповідно, здатність викликати респіраторні епізоди. Вони виділялись у різних комбінаціях, при чому максимально часто ідентифікували β -гемолітичні (64, 0 %), які здатні провокувати розвиток патології серця і судин (табл.3.3.1). Родами, що часто зустрічаються, згідно показника Рі були: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* та *Candida spp.*. Оцінивши результати бактеріограми мікробіоти ротоглотки та частоту виявлення певних родів мікроорганізмів ми вирішили визначити антибіотикорезистентність β -гемолітичних стрептококів з використанням набору дисків з АБЗ, що найчастіше застосовували на амбулаторному етапі лікування ГРЗ у пацієнтів з ЦД (азитроміцин, цефтріаксон), та ті АБЗ, які проявляють високу ефективність (згідно інструкцій до застосування) по відношенню до стрептококів зокрема та грампозитивної флори загалом, яка переважає у даному біотопі в цілому. Для запобігання псевдопозитивним та псевдонегативним результатам, обумовленим перекриванням зон затримки росту навколо дисків з антибіотиками, на чашки для реалізації методу Кірбі-Бауера, поміщали по 5 дисків з азитроміцином, амоксациліном, цефтріаксоном, левоміцетином, цефатоксимом. Оцінювали результати антибіотикорезистентності за стандартними таблицями для стрептококів (окрім пневмококів) з врахуванням діаметрів зон затримки росту.

Таблиця 3.3.1 – Структура ротоглоткового мікробіому пацієнтів, хворих на ЦД II типу, що перебували на амбулаторному лікуванні

Родова характеристика	Кількість виділених штамів (n)	Індекс постійності С, (%)	Величина показника зустрічання, Рі
-----------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

<i>Staphylococcus spp.</i>	8	32,0 %	0,14
<i>Streptococcus spp.</i> з бета-гемолізом	16	64,0 %	0,28
<i>Micrococcus spp.</i>	1	4,0 %	0,017
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	16,0 %	0,069
<i>Candida spp.</i>	5	20,0 %	0,086
<i>Neisseria spp.</i>	1	4,0 %	0,017
<i>Moraxella spp.</i>	4	16,0 %	0,017
<i>Enterobacter spp.</i>	1	4,0 %	0,017
<i>E. coli</i>	3	12,0 %	0,052
Всього	58		

Стрептококи — представники нормальної мікрофлори ротової порожнини, шкіри, [шлунково-кишкового](#) тракту і верхніх дихальних шляхів людини. Вони можуть викликати стрептококовий фарингіт, бешиху, ендокардит, гнійний менінгіт, пневмонію, харчові отруєння, та гнійно-запальні процеси іншої локалізації. Слід сказати, що багато видів стрептококів не є патогенними, а відносяться до групи умовно-патогенних мікроорганізмів, які при певних умовах з боку макроорганізму можуть спричиняти певні патологічні стани [28]. Це обумовлює високу вірогідність розвитку ГРЗ, спричинених стрептококами у людей з ЦД. При призначенні раціональної та ефективної антибіотикотерапії потрібно враховувати результати їх чутливості до АБЗ, так як вони висівались у клінічно значущих концентраціях, для попередження формування. Результати визначення антибіотикочутливості *Streptococcus spp.*, наведені у таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2 – Антимікробна резистентність *Streptococcus spp.*, виділених від хворих на ЦД після лікування ГРЗ на амбулаторному етапі

Назва антибіотика	Кількість досліджених штамів n=28		
	Чутливі	Помірно-резистентні	Резистентні
	%	%	%
Амоксицилін	53,6	17,86	28,58
Азитроміцин	25,0	28,58	46,43
Цефтріаксон	64,29	17,86	17,86
Цефтазидим	14,29	17,86	67,86
Леволіцетин	53,6	25,0	21,43

Провівши оцінку антибіотикограми ми виявили, що найбільше штамів стрептококів є найчутливішими до цефтріаксону – 18 (64,29 %), Другим за ефективністю, стосовно даної групи мікроорганізмів був амоксицилін та левоміцетин 15 (53,60 %), і тільки кожен 4-й виділений від хворих на ЦД II типу штам стрептококів був чутливим до азитроміцину, хоча цей антибіотик був найпоширенішим за результатами аналізу анкетування даної категорії пацієнтів на амбулаторному етапі лікування. Слід відмітити, що кількість резистентних до азитроміцину штамів виявилась досить поширеною: цефтазидим – 19 (67,86 %), азитроміцин – 13 (46,43 %). Отже, можна зробити висновок, що азитроміцин не є високоефективним препаратом проти β -гемолітичних стрептококів, які домінуювали у ротоглотці пацієнтів із ЦД і його застосування буде малоефективним під час лікування ГРЗ стрептокової етіології. Очевидно, що резистентність стрептококів до цефтріаксону розвивається значно повільніше ніж до азитроміцину.

За результатами бактеріологічного дослідження стаціонарних пацієнтів ми враховували лише ті штами мікроорганізмів, що висівались у клінічно значущих концентраціях (більше 10^6 КУО/мл) і відповідно могли бути

причиною захворювань дихальних шляхів у хворих з ЦД, ігноруючи ряд сапрофітних мікроорганізмів, та представників умовно-патогенної мікробіоти, що висівались у значно менших концентраціях, так як згідно попередньо згаданого Стандарту медичної допомоги, персистенція бактерій в концентрації (10^2 - 10^3 КУО/мл) в нестерильній ділянці або виділення із контамінованого локусу нового мікроорганізму без симптомів інфекційного захворювання у хворого не може причиною для початку, продовження або корекції антибіотикотерапії.

Порівняння спектру виділених мікроорганізмів із ротоглотки пацієнтів з ЦД II типу на амбулаторному та стаціонарному лікуванні проводили з врахуванням виділених лише тих штамів, що висівались у клінічно значущих концентраціях (таблиця 3.3.3), та брали до уваги ті мікроорганізми, котрі потенційно могли викликати респіраторні прояви у даного контингенту хворих. Зокрема стафілококи, клебсієли, *S. pneumoniae*, *E. coli*, які найчастіше є причиною внутрішньолікарняних інфекцій. Гриби роду *Candida* було включено у таблицю порівняння оскільки їх кількість значно зростає при частому вживанні АБЗ.

Таблиця 3.3.3 – Представники мікробіому ротоглотки у пацієнтів, хворих на ГРЗ на фоні ЦД II типу

Назва мікроорганізму	Стаціонарні пацієнти		Амбулаторні пацієнти	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>S. aureus</i>	5	12,82	3	12,00
<i>K. pneumoniae</i>	3	7,69	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	6	15,38	1	4,00
<i>E. coli</i>	1	2,56	3	12,00
<i>Candida spp.</i>	18	46,15	5	20,00
Всього штамів	33		12	

Виявлення майже однакової кількості *S. aureus* у стаціонарних (12,82 %) та амбулаторних (12,00%) хворих з ЦД, свідчить про хронічне носійство, яке є результатом частого перебуванням цих хворих у стаціонарі. Вчетверо частіше виявлення *S. pneumoniae* у стаціонарних хворих, обумовлено важчим перебігом респіраторних епізодів, це підтверджує і виявлення у 7,69 % пацієнтів *K. pneumoniae*. У два рази частіше виділення грибів роду *Candida* серед обстежених у стаціонарі - 46,15 % та 20,00 % відповідно, свідчить про розвиток дисбіозу ротоглотки, через тривалий прийом антибактеріальних препаратів з більш широким спектром дії. Частіше виявлення *E. coli* у амбулаторних умовах, може бути пов'язано із особливостями харчування, а відсутність у 52,00 % амбулаторних пацієнтів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у клінічно-значущих концентраціях є закономірним.

ВИСНОВКИ

1. ЦД II типу є максимально реєстрованим ендокринним розладом у всьому світі і в Україні, а структурні зміни складу ротоглоткового мікробіому є сприяючим фактором розвитку запальних захворювань ротової порожнини та збільшують частоту ГРЗ, що викликаються представниками резидентної мікрофлори ротоглотки.
2. Даній категорії хворих на амбулаторному етапі при ГРЗ призначають антибіотики. Найчастіше це азитроміцин 11(44,0 %), який відноситься до нової групи макролідних антибіотиків – азалідів.
3. Провідне місце у структурі мікробіому ротоглотки пацієнтів з ЦД II типу займають стрептококи, котрі за результатами бактеріологічного дослідження, домінували у мікробіомі у різних комбінаціях. β -гемолітичні стрептококи висівались найчастіше (64, 0 %).
4. Стрептококи, що виділені із ротоглотки пацієнтів на амбулаторному етапі лікування, виявились найчутливішими до цефтріаксону – 18 (64,29 %) амоксициліну та левоміцетину 15 (53,60 %), і азитроміцину (25,0 %). Резистентність була максимально виражена до цефтазидиму – 19 (67,86 %) та азитроміцину – 13 (46,43 %).
5. У стаціонарі цефалоспорини призначали практично вдвічі частіше ніж на догоспітальному етапі: 32,00 % та 69,23 % відповідно, тому стаціонарне лікування респіраторної патології у пацієнтів з ЦД зпризначенням АБЗ є фактором додаткового ризику контамінації слизових оболонок верхніх дихальних шляхів лікарняними штамми мікроорганізмів та сприяє розвитку дисбіотичних змін та кандидозу. Такі зміни можуть бути як причиною прийому антибіотиків, так і наслідком нераціональної антибіотикотерапії чи частого їх застосування.
6. У пацієнтів із ЦД II типу, незалежно від етапу медичної допомоги (амбулаторне чи стаціонарне лікування) слід досліджувати мікробний пейзаж ротоглотки та АМР виділених мікроорганізмів для раціональної

антибіотикотерапії випадків ГРЗ і попередження поширення антибіотикорезистентних штамів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation, Seattle, Washington, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>
2. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010
3. Diabetes Mellitus: A Major Risk Factor for Cardiovascular Disease. A Joint Editorial Statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association, *Circulation*, 1999
4. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019; International Diabetes federation 2019
5. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студентів вищих медичних закладів / за ред. В.П. Широбокова. Вінниця: Нова книга, 2010 - 969 с.
6. Мікробіом у фізіології людини Д.С. Янковський, В.П. Широбоков, Г.С. Димент - 3(93)2018 – Інфекційні хвороби – с. 5-17
7. Мікробиом. Д.С. Янковський, В.П. Широбоков, Г.С. Димент. – Київ – 2017 – 640 с.
8. Климнюк С.І. Ситник І.О. Широбоков В. П. Практична мікробіологія. Вінниця: Нова книга, – 2018. – 575 с.
9. Кишечна мікрофлора: вплив на неї пробіотиків та пребіотиків / В.М. Рудіченко, М.О. Одинець, І.І. Тодорашко, В.В. Черватюк // Ліки України. — 2014. — № 9(185). — С. 32–35.
10. Литвиненко К.О. Мікроекологія кишечника у хворих цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною хворобою печінки // Біологічні дослідження — 2014: Збірник наукових праць V Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів. — С. 348–350.

11. Biscetti F., Nardella E., Cecchini A. L., Landolfi R., Flex A. The role of the microbiota in the diabetic peripheral artery disease. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4128682.
12. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang Yu-X. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk // *Eur J Endocrinol*, March 24, 2015, doi: 10.1530/EJE-14-1163
13. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al. *Gut Microbiota* // Endocrine Society. — 2014. — mend.endojournals.org
14. Farmer A.D., Randall H.A., Aziz Q. It's a gut feeling: How the gut microbiota affects the state of mind // *J. of Physiology*. — 2014. — Vol. 592(14). — P. 2981–2988.
15. *Gastrointestinal Complications of Diabetes* / Amer Shakil, Robert J. Church, Sobha S. Rao / *American Family Physician*. — 2008, Jun 15. — 77(12). — 1697–1702.
16. *Gastrointestinal complications of diabetes mellitus* / Krishnan B., Babu S., Walker J., Walker A.B., Pappachan J.M. // *World J. Diabetes*. — 2013, Jun 15. — 4(3). — 51–63.
17. Zheng Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S. H. Ley, F. B. Hu // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – No. 14 (2). – P. 88–98
18. Kaiser A. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018–2028) / A. Kaiser, N. Zhang, W. Der Pluijm // *Diabetes*. – 2018. – No. 67 (1) – P. 202-LB
19. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study / G. Xu, B. Liu, Y. Sun [et al.] // *BMJ*. – 2018. – No. 362. – P. 1497.4
20. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation / J. Harding, J. Shaw, A. Peeters [et al.] // *Diabetes Care*. — 2015. — No. 38 (2). — P. 264–270

21. Кузнєцов С. В. Диференційна діагностика гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей : метод. вказ. для студентів 5–6-х курсів та лікарів-інтернів / С. В. Кузнєцов, Т. Г. Вовк, О. Н. Ольховська, А. Н. Татаркіна. – Харків : ХНМУ, 2019. – 36 с.
22. Ковалевська І. В. Дослідження асортименту медичних препаратів для лікування цукрового діабету на медичному ринку України/ І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, О. М. Євтушенко// Фармацевтичний журнал.- 2019.- № 2.- С.13-23.
23. Савичук Н.О. Мікробіом порожнини рота та його роль у підтриманні загального і стоматологічного здоров'я / Н.О. Савичук // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» .- 2021.- № 4 (497).- С.57.
24. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes, overweight and obesity: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the national FINRISK study / J. Nuotio, T. Niiranen, T.T. Laitinen, et al. // BMC Endocrine Disorders.- 2022. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01197-y>
25. Климнюк С. І. Вплив антибіотикотерапії на мікрофлору різних біотопів у пацієнтів, хворих на цукровий діабет/ С. І. Климнюк, В. Б. Ясній, О. Р. Ясній // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2021.-№2.-С.83–86. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12206>
26. Association between antibiotics use and diabetes incidence in a nationally representative retrospective cohort among Koreans / Park SJ, Park YJ, Chang J, Choi S, Lee G, Son JS, Kim KH, Oh YH, Park SM// Sci Rep. -2021.- Vol.11(1). 21681. doi: 10.1038/s41598-021-01125-5.
27. Retrospective Analysis of Antibiotic Therapy and Sensitivity to Antifungals of Fungi of the Genus Candida, Secreted from Patients with Viral-Bacterial Pneumonia Associated with COVID-19/ L. Romanyuk, S. Klumnyuk, H. Mykhailyshyn, I. Volch, N. Kravets // Mikrobiol. Z. -2022.- Vol. 84(1). - P. 15-19.
28. Food is medicine: actions to integrate food and nutrition into healthcare/ S. Downer, SA. Berkowitz, TS. Harlan, DL. Olstad, D. Mozaffarian// Food for Thought.-2020.- 369:m2482. doi: 10.1136/bmj.m2482.

29. Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» Наказ МОЗ України № 823 від 18.05.2022.- URL:
30. Чжен І, Лей Ш., Ху Ф.Б. Глобальна етіологія та епідеміологія цукрового діабету 2 типу та його ускладнень. *Нац. Rev. Endocrinol.* 2018 рік; 14 (2): 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
31. Блазер М.Дж. Застосування антибіотиків та його наслідки для нормального мікробіому. *Наука.* 2016 рік; 352 (6285):544–545. doi: 10.1126/science.aad9358.
32. Міккельсен К.Х., Ноп Ф.К., Фрост М., Халлас Дж., Поттегард А. Використання антибіотиків і ризик діабету 2 типу: популяційне дослідження типу «випадок-контроль». *Дж. Клін. ендокринолог. Метаб.* 2015 рік; 100 (10):3633–3640. doi: 10.1210/je.2015-2696.
33. Юань Дж та ін. Тривале застосування антибіотиків і ризик діабету 2 типу у жінок: проспективне когортне дослідження. *Міжн. J. Epidemiol.* 2020 рік; 49 (5):1572–1581. doi: 10.1093/ije/dyaa122.
34. Spracklen CN, et al. Ідентифікація локусів діабету 2 типу у 433 540 осіб із Східної Азії. *природа* 2020 рік; 582 (7811):240–245. doi: 10.1038/s41586-020-2263-3.
35. Membrez M, et al. Модуляція кишкової мікробіоти за допомогою норфлуксацину та ампіциліну підвищує толерантність до глюкози у мишей. *FASEB J.* 2008; 22 (7):2416–2426. doi: 10.1096/fj.07-102723.
36. Салманов А.Г. Антибіотикорезистентність в хірургії: Монографія / Салманов А.Г., Марієвський В.Ф., Бойко В.В., Іоффе І.В., Тарабан І.А. – Х.:НТМТ. – 2012. – 456 с. ISBN 978-617-578-092-3
37. Epidemiology of healthcare-associated infections and mechanisms of antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: a multicentre study A Salmanov, D Shcheglov, O Svyrydiuk, I Bortnik... - *Journal of Hospital Infection*, 2023. P. 129-138

38. Салманов А.Г. Стратегічний план дій України з профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги та антимікробної резистентності: Монографія / А.Г. Салманов – К.: ТОВ «Аграр Медіа Груп». – 2016.– 380 с.

39. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes, overweight and obesity: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the national FINRISK study / J. Nuotio, T. Niiranen, T.T. Laitinen, *et al.* // BMC Endocrine Disorders.- 2022.
<https://doi.org/10.1186/s12902-022-01197-y>

40. <https://www.apteka.ua/article/651557>

41. <https://www.ukrinform.ua/rubric-culture/2657138-es-viznaciv-sist-napramkiv-borotbi-zi-skodou-antibiotikiv-dla-dovkilla.html>

ДОДАТКИ

Додаток 2

Таблиця 7. Критерії інтерпретації результатів визначення чутливості *S. pneumoniae*: граничні значення діаметрів зон пригнічення росту (мм) і МІК (мг/л) АБП

Антибактеріальні препарати	Вміст у диску, мкг	Діаметр зон пригнічення росту, мм			МІК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
1	2	3	4	5	6	7	8
БЕТА-ЛАКТАМИ							
Бензилпеніцилін	1 мкг оксациліну	–	–	≥ 20	≥ 2	0,12–1	≤ 0,06
Амоксицилін	–	–	–	–	≥ 8	4	≤ 2
Амоксицилін/клавуланат	–	–	–	–	≥ 8/4	4/2	≤ 2/1
Цефотаксим	–	–	–	–	≥ 4	2	≤ 1
Цефотаксим (при менінгіті)	–	–	–	–	≥ 2	1	≤ 0,5
Цефтріаксон	–	–	–	–	≥ 4	2	≤ 1
Цефтріаксон (при менінгіті)	–	–	–	–	≥ 2	1	≤ 0,5
Цефепім	–	–	–	–	≥ 4	2	≤ 1
Цефепім (при менінгіті)	–	–	–	–	≥ 2	1	≤ 0,5
Імпінем	–	–	–	–	≥ 1	0,25–0,5	≤ 0,12
Меропенем	–	–	–	–	≥ 1	0,5	≤ 0,25
Ертапенем	–	–	–	–	≥ 4	2	≤ 1
МАКРОЛІДИ ТА ЛІНКОЗАМІДИ							
Еритроміцин	15	≤ 15	16–20	>21	≥ 1	0,5	≤ 0,25
Кларитроміцин	15	≤ 16	17–20	>21	≥ 1	0,5	≤ 0,25
Азитроміцин	15	≤ 13	14–17	>18	≥ 2	1	≤ 0,5
Лінкоміцин	15	≤ 17	17–20	>21	≥ 8	4–8	≤ 2
Кліндаміцин	2	≤ 15	16–18	>19	≥ 1	0,5	≤ 0,25
ІНШІ ПРЕПАРАТИ							
Тетрациклін	30	≤ 18	19–22	≥ 23	≥ 8	4	≤ 2
Офлоксацин	5	≤ 12	13–15	≥ 16	≥ 8	4	≤ 2
Левофлоксацин	5	≤ 13	14–16	≥ 17	≥ 8	4	≤ 2
Спарфлоксацин	5	≤ 15	16–18	≥ 19	≥ 2	1	≤ 0,5
Моксифлоксацин	5	≤ 14	15–17	≥ 18	≥ 4	2	≤ 1
Гатифлоксацин	5	≤ 17	18–20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1
Хлорамфенікол	30	≤ 20	–	≥ 21	≥ 8	–	≤ 4
Ко-тримоксазол	1,25/23,75	≤ 15	16–18	≥ 18	≥ 4/76	1/19–2/38	≤ 0,5/95
Рифампіцин	5	≤ 16	17–18	≥ 19	≥ 4	2	≤ 1
Ванкоміцин	30	–	–	≥ 17	–	–	≤ 1
Лінезолід	30	–	–	≥ 21	–	–	≤ 2

Примітки:

– при оцінці чутливості до бета-лактамічних антибіотиків необхідно використовувати метод серійних розведень в бульйоні;

– ДДМ (з диском, що містить 1 мкг оксациліну) використовують тільки для скринінгу на наявність пеніцилінорезистентності у штамів пневмококів;

– штам, чутливий до пеніциліну, слід вважати чутливим до всіх бета-лактамічних антибіотиків;

– при підозрі на наявність пеніцилінорезистентності за результатами тесту з оксациліном необхідно визначити МІК пеніциліну та інших бета-лактамічних антибіотиків методом серійних розведень в бульйоні;

– критерії інтерпретації результатів визначення МІК використовують тільки для методу серійних розведень в бульйоні.

Додаток 2

Таблиця 8. Критерії інтерпретації результатів визначення чутливості *Streptococcus spp.* (крім *S. pneumoniae*): граничні значення діаметрів зон пригнічення росту (мм) і МІК (мг/л) АБП

Антибактеріальні препарати	Вміст у диску, мкг	Діаметр зон пригнічення росту, мм			МІК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
1	2	3	4	5	6	7	8
БЕТА-ЛАКТАМИ¹							
Бензилпеніцилін ²	10 ОД	≤ 19	20–27	≥ 28	> 4	0,25–2	≤ 0,12
Ампіцилін ²	10	≤ 18	19–25	≥ 26	≥ 8	0,5–4	≤ 0,25
Цефотаксим	30	≤ 25	26–27	≥ 28	≥ 2	1	≤ 0,5
Цефтріаксон	30	≤ 24	25–26	≥ 27	≥ 2	1	≤ 0,5
МАКРОЛІДИ ТА ЛІНКОЗАМІДИ							
Еритроміцин	15	≤ 15	16–20	≥ 21	≥ 1	0,5	≤ 0,25
Кларитроміцин	15	≤ 16	17–20	≥ 21	≥ 1	0,5	≤ 0,25
Азитроміцин	15	≤ 13	14–17	≥ 18	≥ 2	1	≤ 0,5
Кліндаміцин	2	≤ 15	16–18	≥ 19	≥ 1	0,5	≤ 0,25
ІНШІ ПРЕПАРАТИ							
Тетрациклін	30	≤ 18	19–22	≥ 23	≥ 8	4	≤ 2
Офлоксацин ²	5	≤ 12	13–15	≥ 16	≥ 8	4	≤ 2
Левोфлоксацин	5	≤ 13	14–16	≥ 17	≥ 8	4	≤ 2
Гатифлоксацин	5	≤ 17	18–20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1
Хлорамфенікол	30	≤ 17	18–20	≥ 21	≥ 16	8	≤ 4
Ванкоміцин	30	–	–	≥ 17	–	–	≤ 1
Лінезолід	30	–	–	≥ 21	–	–	≤ 2