

УДК 616-092+616-092(07)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.1.2024.1655>Хорошун Е.М.^{1,2} , Волкова Ю.В.^{1,2} , Макаров В.В.^{1,2} , Негодуйко В.В.^{1,2} ,
Шигілов С.А.^{1,2} , Баранова Н.В.¹ , Бондаренко В.В.^{1,2} ¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону КМС ЗСУ, м. Харків, Україна

Аналіз застосування комбінацій пробіотичних культур *Vacillus* щодо результатів лікування пацієнтів з бойовою травмою у реанімаційних відділеннях

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2024;20(1):26-34. doi: 10.22141/2224-0586.20.1.2024.1655

Резюме. Актуальність. Останніми роками спороутворюючі бактерії роду *Vacillus* як найяскравіші представники екзогенної мікрофлори привертають увагу дослідників. Одним із найвивченіших пробіотиків, що мають підтверджену пробіотичну активність, високу ефективність і безпеку, є *Vacillus* — рід непатогенних спороутворюючих бактерій. Використання пробіотичної дезінфекції в медичних установах є перспективним напрямком профілактики антибактеріальної полірезистентності в боротьбі з внутрішньолікарняною інфекцією. **Мета:** проаналізувати ефективність застосування комбінацій пробіотичних культур *Vacillus* у пацієнтів реанімаційного профілю. **Матеріали та методи.** В основі цього дослідження лежить аналіз результатів комплексного клініко-інструментального і лабораторного динамічного вивчення клінічних, гемодинамічних, біохімічних показників, а також маркерів системної запальної відповіді у 74 хворих з бойовою травмою у термін від 1-ї до 10-ї доби перебування у стаціонарі, що знаходились на лікуванні у відділенні невідкладної медичної допомоги та відділенні анестезіології, реанімації й інтенсивної терапії (ВНМД/ВАРІТ) Військово-медичного клінічного центру Північного регіону в період з травня 2022 по травень 2023 року. **Результати.** При проведенні статистичного аналізу зіставлення визначених патогенів і варіантів призначення антибактеріальних препаратів була визначена тенденція до зниження кількості різних патогенів на 1 пацієнта протягом 10 днів перебування у ВНМД/ВАРІТ. При проведенні статистичного аналізу динаміки показників індексів інтоксикації було визначено підвищення ЛПІ та ЛІ вже на 1-шу добу лікування; на 3-тю добу дослідження відмічалася тенденція до зростання обох досліджуваних індексів без статистичної вірогідності між групами; на 5-ту добу перебування у стаціонарі у пацієнтів груп I та II середні значення ЛПІ та ЛІ мало тенденцію до поступового збільшення, $11,4 \pm 3,2$ ум.од. та $8,6 \pm 1,1$ ум.од і $4,2 \pm 1,7$ ум.од. та $3,9 \pm 0,8$ ум.од. відповідно, без статистично вірогідних змін завдяки великому розкиду показників кожного з цих індексів у варіаційних рядах показників пацієнтів обох груп; на 7-му добу дослідження ця тенденція зберігалася й індекси були $10,7 \pm 3,6$ ум.од. та $8,6 \pm 1,1$ ум.од. і $4,9 \pm 1,2$ ум.од. та $3,6 \pm 0,7$ ум.од. у хворих груп I та II відповідно; на 10-ту добу спостереження середні значення ЛПІ та ЛІ майже зрівнялися. Важливим є визначення вірогідного ($p < 0,05$) збільшення показника ЛПІ у пацієнтів групи I на 5-ту добу лікування порівняно з 1-ю добою, $11,4 \pm 3,2$ ум.од. і $3,2 \pm 0,7$ ум.од. відповідно, і 3-ю добою, $11,4 \pm 3,2$ ум.од. і $5,2 \pm 1,1$ ум.од. відповідно. Така тенденція зберігалася до 7-ї доби перебування у стаціонарі, коли цифри ЛПІ вірогідно ($p < 0,05$) були більшими від показника в 1-шу добу спостереження, $10,7 \pm 3,6$ ум.од. і $3,2 \pm 0,7$ ум.од. відповідно, і на 3-тю добу проведення інтенсивної терапії, $10,7 \pm 3,6$ ум.од. і $5,2 \pm 1,1$ ум.од. Середня кількість днів перебування пацієнтів у ВАРІТ у групі I була $16,2 \pm 9,6$ доби, у групі II — $12,4 \pm 8,9$ доби, без вірогідної статистичної відмінності між групами завдяки великому розкиду цього показника

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Негодуйко Володимир Володимирович, доктор медичних наук, доцент, професор, полковник медичної служби, начальник клініки невідкладної медичної допомоги (та прийому і евакуації), Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Командування Медичних сил Збройних сил України (ВМКЦ ПНР КМС ЗСУ), вул. Культури, 5, м. Харків, 61058, Україна; e-mail: vol-ratzes13@ukr.net; тел.: +380 (50) 452-32-73; професор кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна
For correspondence: Volodymyr Nehoduiko, MD, PhD, Associate professor, Professor, Colonel of the medical service, Head of the Clinic of emergency medical care (and reception and evacuation), Military medical clinical center of the Northern region of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kultury st., 5, Kharkiv, 61058, Ukraine; e-mail: vol-ratzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

у варіаційних рядах даного показника у пацієнтів. Ідентична динаміка була визначена і при зіставленні динаміки балів за шкалою SOFA. **Висновки.** Застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* у пацієнтів реанімаційного профілю протягом 10 днів перебування у стаціонарі на фоні деескалаційного призначення антибактеріальних препаратів сприяло зменшенню кількості препаратів з антибактеріальними властивостями у протоколі лікування.

Ключові слова: бойова травма; антибіотикорезистентність; комбінації пробіотичних культур; реанімаційні відділення

Вступ

Величезний внесок у наше розуміння значення мікробіому зробив проєкт Human Microbiome, який стартував у 2007 році і являв собою програму з вивчення ролі мікробіому в підтриманні здоров'я людини, яка була реалізована Національним інститутом охорони здоров'я США. Результати цього проєкту переконливо продемонстрували доцільність включення пробіотичних мікроорганізмів у комплексне лікування патології людини. Одним із найвивченіших пробіотиків, що мають підтверджену пробіотичну активність, високу ефективність і безпеку, є *Bacillus* — рід непатогенних спороутворюючих бактерій, які зустрічаються в повітрі, воді, ґрунті, а також є постійною складовою мікробіоценозу кишечника тварин і людини [8].

Останніми роками спороутворюючі бактерії роду *Bacillus* як найяскравіші представники екзогенної мікрофлори привертають увагу дослідників [3]. Такі біологічні ефекти *Bacillus*, як здатність розчиняти патологічні біоплівки, сприяння відновленню мікробіому та синтезу імуноглобулінів, їх віруліцидна активність на поверхнях, з одного боку, та безперервне підтримання високої чисельності пробіотичних колоній, які формують пробіотичну плівку, з іншого боку, роблять використання пробіотичної дезінфекції в медичних установах, насамперед у відділеннях інтенсивної терапії, перспективним напрямком профілактики антибактеріальної полірезистентності в боротьбі з внутрішньолікарняною інфекцією [1].

Досить великий арсенал видів цього роду випробували як терапевтичні засоби при лікуванні гострих і хронічних інфекцій: *B. cereus*, *B. polymyxa*, *B. coagulans*, *B. brevis*, *B. megaterium*, *B. subtilis*, *B. laterosporus* тощо. Найповніше вивченими на сьогодні є види *B. subtilis* і *B. licheniformis* [5].

Мета: проаналізувати ефективність застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* у пацієнтів реанімаційного профілю.

Матеріал та методи

В основі цього дослідження лежить аналіз результатів комплексного клініко-інструментального і лабораторного динамічного вивчення клінічних, гемодинамічних, біохімічних показників, а також маркерів системної запальної відповіді у 74 хворих з бойовою травмою у термін від 1-ї до 10-ї доби перебування у стаціонарі, що знаходились на лікуванні у відділенні невідкладної медичної допомоги й відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії (ВНМД/ВАРІТ) Військово-медичного клінічного центру Північного регіону (ВМКЦ ПнР) у період з травня 2022 по травень 2023 року.

Була проведена оцінка ефективності запропонованих способів лікування в процесі когортного проспективного рандомізованого простого відкритого клінічного дослідження у 74 хворих з бойовою травмою.

Умовами відбору пацієнтів у дослідження був вік до 60 років, наявність бойової травми (отриманої внаслідок бойових дій у всі сезони року), отримання інформованої згоди, кількість ліжко-днів у відділенні невідкладної медичної допомоги та/або відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії не менш ніж 10 днів.

Критеріями невключення були вік старше 60 років, наявність ушкоджень черепно-лицьової анатомо-функціональної ділянки, а також органів черевної порожнини, опорно-рухового апарату, що за шкалою ступеня тяжкості (AIS) відносилися до категорії «травма критична, виживання малоімовірне».

З метою стратифікації хворих враховували тяжкість травми за шкалою ISS (Injury Severity Score) — всі хворі мали 9–24 (середня тяжкість) бали, її поєднаність, механогенез, супутню соматичну патологію, час з моменту отримання травми, проведену анестезію та оперативне лікування.

Дослідження епідеміологічних, загальноклінічних, біохімічних, інструментальних параметрів здійснювалося в лабораторії ВМКЦ ПнР.

Пацієнти, які були обрані для вивчення ефективності застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* (ТОВ «СІРІОН»), мали порівнянну тяжкість стану на момент знаходження за шкалою APACHE II — $12,2 \pm 2,1$ бала і були розподілені на 2 клінічні групи залежно від факту застосування пробіотичних культур *Bacillus* (табл. 1).

У I групу увійшли 37 пацієнтів чоловічої статі, середній вік яких становив $37,4 \pm 9,8$ року, середня маса тіла — $84,7 \pm 13,2$ кг. У II групу — 37 пацієнтів чоловічої статі, середній вік яких становив $38,6 \pm 8,1$ року, середня маса тіла — $86,7 \pm 14,1$ кг.

Усі 74 постраждали вірогідно не відрізнялися за статтю, віком, даними анамнезу. Вони отримували ідентичний комплекс інтенсивної терапії за протоколом, мали центральний венозний доступ (v. subclavian dex/sin, v. jugularis dex/sin), усім був встановлений назогастральний зонд, сечовий катетер, постійно/тимчасово проведена інтубація трахеї (ШВЛ). Антибактеріальна терапія призначалася в момент надходження за принципом деескалації з подальшим коректуванням згідно з отриманими даними мікробіологічного дослідження біологічно активних субстанцій (плевральна рідина (з дренажу по Бюлау), вміст рани, вміст трахеї/бронхів (мокротиння), сеча).

Таблиця 1. Антропометричні показники постраждалих на момент надходження

Показники	Група I, n = 37	Група II, n = 37
APACHE II, бали	12,1 ± 2,4	12,4 ± 1,9
Вік, роки	37,4 ± 9,8	38,6 ± 8,1
Маса тіла, кг	84,7 ± 13,2	86,7 ± 14,1

Точками контролю були 1-ша, 3-тя, 5-та, 7-ма і 10-та доба перебування у стаціонарі. Кров для дослідження у хворих брали натшесерце о 6:30 ранку у відповідну добу.

У дослідження включили такі показники: кількість днів у ВАРІТ, результат лікування на 10-ту добу (переведений у профільне відділення, залишається для подальшого лікування у ВАРІТ), кількість балів за шкалою SOFA, були визначені суттєві відмінності між показниками у пацієнтів груп I та II.

Розраховували наступні індекси:

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ):

$$ЛІІ = (4 \times Mi + 3 \times Ю + 2 \times П + С) \times (Pl + 1) / (Li + Mo) \times (E + 1),$$

де Mi — відносний вміст мієлоцитів крові, %; $Ю$ — відносний вміст юних нейтрофілів (або метамієлоцитів); $П$ — відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %; $С$ — відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів крові, %; Pl — відносний вміст плазмоцидів периферичної крові, %; Mo — відносний вміст моноцитів крові, %; Li — відносний вміст лімфоцитів крові, %; E — відносний вміст еозинофілів периферичної крові, %.

Референтні значення 0,3–1,5 ум.од.

2. Лейкоцитарний індекс, або індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ):

$$ІСНЛ = N/Li,$$

де N — відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів крові, %; Li — відносний вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, %.

Референтні значення 2,47 ± 0,65 ум.од.

3. Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН):

$$ІРВН = (Mi + Ю + 1) \times П \times С / (Li + B + Mo) \times E,$$

де Mi — відносний вміст мієлоцитів крові, %; $Ю$ — відносний вміст юних незрілих нейтрофілів крові, %; $П$ — відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів крові, %; $С$ — відносний вміст сегментоядерних гранулоцитів крові, %; Li — відносний вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, %; B — відносний вміст базофілів крові, %; Mo — відносний вміст моноцитів периферичної крові, %; E — відносний вміст еозинофільних гранулоцитів крові, %.

Референтні значення 8,5–12,7.

Проводили аналіз поширеності збудників для групи бактерій ESKAPE, що містить: *E. faecium* VR — ванкомицинрезистентний *E. faecium*; *S. aureus* MR — метицилінрезистентний золотистий стафілокок; *K. pneumoniae* KPC — *K. pneumoniae*, що продукує карбапенемази; *A. baumannii* MDR — *A. baumannii* із множинною резис-

тентністю до антимікробних препаратів; *P. aeruginosa* MDR — *P. aeruginosa* із множинною резистентністю до антимікробних препаратів; *Enterobacteriaceae* ESBL — грамнегативні ентеробактерії, що продукують β-лактамази розширеного спектра.

Для обробки отриманих даних використовували методи параметричної статистики [9].

Для можливості використання критерію Стьюдента обчислювали критерій Фішера — Снедекора — відношення більшої дисперсії до меншої.

Для перевірки ступеня впливу параметрів токсичності на терміни лікування застосовували коефіцієнт детермінації — R2.

З метою об'єктивної комплексної оцінки основних показників синдрому ендогенної інтоксикації використовували системний багатofакторний аналіз [10]. У його основі лежить визначення узагальнених (інтегральних) показників по отриманим у процесі дослідження одиничним параметрам в різні точки контролю.

Для визначення зазначених показників багатовимірні кількісні характеристики із непорівнянними абсолютними значеннями після проведення статистичної обробки переводили в порівнянні шляхом обчислення відносних різниць:

$$X_j = \sqrt{\frac{\bar{X}_j - \bar{X}_0}{\bar{X}_0}},$$

де X_j — відносна різниця кожного з параметрів; \bar{X}_j — середнє арифметичне значення j -го показника однієї серії досліджень; \bar{X}_0 — нормоване значення, що прийняте за норму середнього арифметичного значення того ж показника.

Ступінь впливу показника на функціональний стан системи в цілому оцінювали за вагомим коефіцієнтом (коефіцієнт впливу):

$$P_j = \frac{a}{\sigma_j^2},$$

де a — постійний множник, обраний із зручності масштабу; σ_j^2 — середнє квадратичне відхилення значення у відносних одиницях, що обчислюється за формулою:

$$\sigma_j = \pm \sqrt{\left[\frac{S_i^2(n_i - 1)}{S_0^2(n_0 - 1)} \right] \frac{1}{(n_i - n_0)(n_i - n_0 - 2)}},$$

де S_i^2 — дисперсія досліджуваного параметра \bar{X}_i ; n_i — кількість спостережень при визначенні \bar{X}_i ; S_0^2 — дисперсія нормованого параметра \bar{X}_0 ; n_0 — кількість спостережень при визначенні \bar{X}_0 .

За отриманими даними розраховували зважене середнє для кожної групи параметрів (величина інтегральна, яка характеризує досліджуваний процес у заданий період (у відносних одиницях)):

$$X_{Bj} = \frac{\sum_{i=1}^n P_i X_i}{\sum_{i=1}^n P_i}.$$

Визначення середньоквадратичних відхилень зважених середніх здійснювали за формулою

$$\sigma_{Bj} = \pm \frac{\sum_{i=1}^n \sigma_i^2 n_i}{\sum_{i=1}^n n_i (n_i - 1)}.$$

За результатами розрахунків будували графічну залежність зважених середніх величин від строків обстеження. Отримана залежність являла собою математичну модель досліджуваного процесу.

Математична обробка даних здійснювалася на персональному комп'ютері. Використані комп'ютерні програми Microsoft Excel та Statistica v.6.0 є ліцензійними. Номери ліцензії К 310528 АХСДХ 09-70696 та К 892818 ВЙ відповідно.

Методи оцінки ефективності запропонованого лікування

Пацієнти групи I отримували лікування відповідно до стандартного протоколу.

У пацієнтів групи II з 16.01.2023 по 28.08.2023 додатково застосовували комбінації пробіотичних культур *Bacillus*. Використовувалися такі засоби:

1. Пробіотичний дезінфікуючий засіб для підлоги та стін Sviteco PIP Floor Cleaner.
2. Пробіотичний дезінфікуючий засіб для всіх вологостійких поверхонь Sviteco PIP Floor Cleaner (концентрат).
3. Мило для рук з пробіотиками Sviteco PHS.
4. Пробіотичний дезінфікуючий засіб для санвузлів Sviteco PIP Sanitary Cleaner.
5. Антисептичний гель для обробки рук із пробіотиками Sviteco PPG.
6. Аерозольна пробіотична дезінфекція повітря та поверхонь засобом для пробіотичної аерозольної дезінфекції Sviteco PIP Multi за допомогою пристрою PIP AIR Ultro.

Результати дослідження

При проведенні статистичного аналізу впливу запропонованого додатково до основного протоколу способу профілактики вторинних інфекційних ускладнень (внутрішньолікарняна інфекція) шляхом застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* (ТОВ «СІРІОН») у пацієнтів реанімаційного профілю було проведено визначення патогенної флори в осіб, залучених у дослідження, а також зіставлення визначених патогенів з варіантами антибактеріальних препаратів, які були призначені за деескалаційним методом (первинно та змінені після отримання результатів мікробіологічного дослідження) (табл. 2).

При проведенні аналізу поширеності збудників для групи бактерій ESKAPE була визначена наявність всіх представників цього переліку, що свідчить про високий ризик можливості антибіотикорезистентності у пацієнтів, залучених у дослідження. Однак зміна чутливості до антибактеріальних препаратів у пацієнтів групи II у вигляді більшості варіантів, можливих для призначення (чутливих та умовно чутливих), призвела до призначення на більш ранніх строках антибактеріальних препаратів, до яких була підтверджена чутливість за результатами бактеріологічних досліджень. Це призвело до зменшення кількості препаратів з антибактеріальними властивостями, що є важливим моментом для профілактики полірезистентності у ВАРІТ.

При проведенні статистичного аналізу зіставлення визначених патогенів з варіантами антибактеріальних препаратів, які були призначені за деескалаційним методом, була визначена тенденція до зниження кількості різних патогенів на 1 пацієнта протягом 10 днів перебування у ВНМД/ВАРІТ. Однак визначена тенденція не є вірогідною з огляду на співвідношення антибактеріальних препаратів, призначених як перша лінія, до визначення чутливості мікроорганізмів, та препаратів, призначених після визначення чутливості, а саме збільшення частоти призначення препаратів III лінії антибіотикотерапії за чинним стандартом МОЗ України [7].

При проведенні статистичного аналізу динаміки індексів інтоксикації (табл. 3) було визначено підвищення ЛІІ та ЛІ вже на 1-шу добу лікування, що свідчить на користь наявності вираженого запального процесу у пацієнтів обох груп. У подальшому, на 3-тю добу дослідження відмічалася тенденція до зростання обох досліджуваних індексів без статистичної вірогідності між групами.

На 5-ту добу перебування у стаціонарі у пацієнтів груп I та II середнє значення ЛІІ та ЛІ мало тенденцію до поступового збільшення, $11,4 \pm 3,2$ ум.од. та $8,6 \pm 1,1$ ум.од. і $4,2 \pm 1,7$ ум.од. та $3,9 \pm 0,8$ ум.од. відповідно, без статистично вірогідних змін завдяки великому розкиду показників кожного з цих індексів у варіаційних рядах показників пацієнтів обох груп. У подальшому, на 7-му добу дослідження, така тенденція зберігалася, і ці індекси були $10,7 \pm 3,6$ ум.од. та $8,6 \pm 1,1$ ум.од. і $4,9 \pm 1,2$ ум.од. та $3,6 \pm 0,7$ ум.од. у хворих груп I та II відповідно.

На 10-ту добу спостереження середні значення ЛІІ та ЛІ майже зрівнялися.

Важливим є визначення вірогідного ($p < 0,05$) збільшення показника ЛІІ у пацієнтів групи I на 5-ту добу лікування порівняно з 1-ю добою, $11,4 \pm 3,2$ ум.од. і $3,2 \pm 0,7$ ум.од. відповідно, і 3-ю добою, $11,4 \pm 3,2$ ум.од. і $5,2 \pm 1,1$ ум.од. відповідно. Така тенденція зберігалася до 7-ї доби перебування у стаціонарі, коли цифри ЛІІ були вірогідно ($p < 0,05$) більшими від показника в 1-шу добу спостереження, $10,7 \pm 3,6$ ум.од. і $3,2 \pm 0,7$ ум.од. відповідно, і на 3-тю добу проведення інтенсивної терапії, $10,7 \pm 3,6$ ум.од. і $5,2 \pm 1,1$ ум.од.

Таблиця 2. Частота визначення патогенної мікрофлори та призначення антибактеріальних препаратів у досліджуваних пацієнтів, %

Показники	Група I, n = 37	Група II, n = 37
Патогенна флора		
<i>Acinetobacter</i>	32	27
<i>P. aurogenose</i>	22	16
<i>St. haemolyticus</i>	11	11
<i>K. pneumoniae</i>	11	13
<i>Enterobacter</i> spp.	19	11
<i>A. baumannii</i>	3	0
<i>Enterococcus fecalis</i>	8	3
<i>Candida</i> spp.	8	3
<i>Citrobacter</i> spp.	0	3
Антибактеріальні препарати		
Меропенем	35	0
Цефтріаксон	46	81
Лінезолід	38	5
Метронідазол	64	54
Ауротаз	8	11
Гепацеф	11	16
Ванкоміцин	5	3
Колістин	8	62
Левофлоксацин	27	62
Тазпен	8	30
Тігоцил	8	3
Далацин	5	3
Поліміксин	0	3
Цефепім	0	3

Таблиця 3. Динаміка індексів інтоксикації

Точка контролю	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	10-та доба
Лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа, ум.од. (N: 0,3–1,5)					
Група I, n = 37	3,2 ± 0,7	5,2 ± 1,1	11,4 ± 3,2*	10,7 ± 3,6*	6,1 ± 2,4
Група II, n = 37	3,4 ± 0,9	5,6 ± 1,4	8,6 ± 1,1	8,8 ± 1,2	5,8 ± 0,8
Лейкоцитарний індекс, ум.од. (N: 1,72–3,12)					
Група I, n = 37	2,9 ± 0,4	3,8 ± 0,6	4,2 ± 1,7	4,9 ± 1,2	3,9 ± 1,4
Група II, n = 37	2,9 ± 0,2	3,6 ± 0,9	3,9 ± 0,8	3,6 ± 0,7	3,4 ± 1,1
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів, ум.од. (N: 8,5–12,7)					
Група I, n = 37	7,1 ± 2,2	9,8 ± 2,2	26,1 ± 9,6	41,6 ± 11,2	28,2 ± 9,2
Група II, n = 37	7,4 ± 1,9	8,7 ± 2,6	17,4 ± 6,2	28,4 ± 8,1	24,1 ± 7,1

Примітка: * — $p < 0,05$.

Ці дані свідчать на користь більш вираженого синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів групи I порівняно з пацієнтами групи II через тиждень перебування в стаціонарі. На 10-ту добу лікування показник ЛП був порівняний в обох групах хворих, $6,1 \pm 2,4$ ум.од. і $5,8 \pm 0,8$ ум.од. Цей термін спостереження у переважній кількості пацієнтів в обох варіаційних рядах (89 і 87 % у групах I та II відповідно) був на тлі зміни антибактеріальних препаратів відповідно до чутливості мікрофлори, отриманої за результатами бактеріального дослідження.

У свою чергу, ІРВН мав у динаміці іншу тенденцію. Так, у пацієнтів обох груп на 1-й і 3-й дні проведення інтенсивної терапії ІРВН перебував у межах референтних значень, але на 5-ту добу середні його значення в групі I були в 1,5 раза більше, ніж в групі II, без визначеної статистичної відмінності між групами, враховуючи велику різницю показника у варіаційних рядах пацієнтів обох груп. Така тенденція зберігалася і на 7-му добу спостереження. На 10-й день лікування середній показник ІРВН у пацієнтів груп I та II перевищував верхню межу референтних значень майже вдвічі і становив $28,2 \pm 9,2$ ум.од. та $24,1 \pm 7,1$ ум.од. відповідно.

Важливим є відхилення від стартових значень середніх показників ІРВН на 5-ту добу лікування (ведення пацієнтів на антибіотикотерапії за деескалаційним принципом), коли цей показник в групі I перевищував вихідні цифри в 6 разів ($7,1 \pm 2,2$ ум.од. і $41,6 \pm 11,2$ ум.од.) на відміну від групи II, де його збільшення на 5-ту добу перебування у стаціонарі було в 4 рази ($7,4 \pm 1,9$ ум.од. і $28,4 \pm 8,1$ ум.од.). Це свідчить на користь більш вираженого синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів групи I, більш знижену чутливість бактеріальної мікрофлори до антибіотиків широкого спектра дії.

При проведенні статистичного аналізу показників, які відтворюють результати лікування (табл. 4), а саме кількість днів у ВАРІТ, результат лікування на 10-ту добу (переведений у профільне відділення, залишається для подальшого лікування у ВАРІТ), кількість балів за шкалою SOFA, були визначені суттєві відмінності між показниками у пацієнтів груп I та II.

Так, середня кількість днів перебування пацієнтів у ВАРІТ у групі I була $16,2 \pm 9,6$ доби, у групі II — $12,4 \pm 8,9$ доби, без вірогідної статистичної відмінності між групами завдяки великому розкиду цього показника у варіаційних рядах даного показника у пацієнтів. Однак зменшення медіани цього показника у хворих групи II в 0,5 раза порівняно з групою I свідчить про ймовірно меншу кількість ускладнень у пацієнтів групи II.

Ідентична динаміка була визначена і при зіставленні динаміки балів за шкалою SOFA. З урахуванням за цією шкалою ступенів дисфункції 6 систем органів оцінка проводилася кожні 12 годин з моменту надходження і до моменту переведення пацієнтів із ВАРІТ, для підрахунку балів використовували найгірший показник за період спостереження. Оскільки шкала SOFA не може бути використана для оцінки ступеня адекватності чи неадекватності інтенсивної терапії, зокрема впливу ан-

тибіотикотерапії та вираженості антибіотикорезистентності, то для оцінки стану пацієнта застосовували такі результати оцінки, як міра прогресування недостатності окремих систем органів у динаміці, сума балів за один день у відділенні інтенсивної терапії та реанімації, сума балів з найгіршими показниками за час перебування у ВАРІТ.

За період спостереження — 10 днів перебування досліджуваних пацієнтів у ВАРІТ — вірогідної відмінності за таким показником, як міра прогресування недостатності окремих систем органів у динаміці, у пацієнтів груп I та II визначено не було, що зумовлено великим розкидом кожного з показників у варіаційних рядах показників пацієнтів.

При оцінці такого параметра, як сума балів за один день у відділенні інтенсивної терапії та реанімації, у 64 % хворих групи I за весь період спостереження було визначено показник до 12 балів, що характеризує за шкалою SOFA наявність множинних органних дисфункцій, 13–17 балів — перехід дисфункції в недостатність — у 21 %, 18 і більше балів — висока ймовірність летального результату — у 15 % пацієнтів. У групі II цей показник був 76, 18 і 10 % відповідно, що свідчить про менш виражену органну недостатність і, відповідно, ризик смерті за шкалою SOFA у більшій кількості пацієнтів групи II за весь період спостереження — перші 10 днів перебування у ВМД/ВАРІТ.

При проведенні кореляційного аналізу впливу застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* (ТОВ «СІРІОН») у пацієнтів реанімаційного профілю на такі показники, як кількість днів лікування у ВАРІТ, середній показник кількості балів за шкалою SOFA, цифри ЛПІ, ЛП та ІРВН, було встановлено середній ступінь кореляційного зв'язку з показником тривалості лікування у ВАРІТ, середньою кількістю балів за шкалою SOFA, високий ступінь кореляційного зв'язку з гематологічними індексами інтоксикації, що свідчить про більш високу потенційну загрозу розвитку небезпечних ускладнень (гострої ниркової недостатності, сепсису тощо) у пацієнтів групи I, що підтверджували середні рівні коефіцієнта детермінації ($R^2 < 0,5$) між фактом застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* та тривалістю лікування і середньою кількістю балів за шкалою SOFA, а також високі рівні коефіцієнта детермінації ($R^2 > 0,5$) між фактом застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* та середніми значеннями гематологічних індексів інтоксикації в динаміці. Таким чином, рівень зв'язку між середніми значеннями гематологічних індексів інтоксикації в динаміці дозволив використовувати їх як прогностичні.

Математичне моделювання функціонального стану гематологічних індексів інтоксикації і тривалості перебування пацієнтів у ВАРІТ

За допомогою системного багатофакторного аналізу в результаті вивчення динаміки показників функціонального стану гематологічних параметрів у зіставленні з тривалістю лікування у ВАРІТ, які були розраховані на підставі 148 бланків аналізів у 74 пацієнтів ВАРІТ, що

Таблиця 4. Динаміка інтегральних показників (χ_{ei}) функціонального стану гематологічних параметрів у зіставленні з тривалістю лікування у ВАРІТ

Доба	Інтегральний показник $\chi_{ei} \pm \sigma_{ei}$ у хворих групи I	Інтегральний показник $\chi_{ei} \pm \sigma_{ei}$ у хворих групи II
1-ша	1,2338 \pm 0,0174	1,2096 \pm 0,0075
3-тя	1,0923 \pm 0,0113	1,1018 \pm 0,0081
5-та	0,7330 \pm 0,0096	0,9247 \pm 0,0046
7-ма	0,4222 \pm 0,0052	0,8197 \pm 0,0077
10-та	0,1173 \pm 0,0084	0,3268 \pm 0,0061

характеризували цю функціональну систему в строки від 1 до 10 діб, були визначені інтегральні показники (табл. 4) і побудовані математичні моделі функціонального стану гематологічних індексів інтоксикації і тривалості перебування пацієнтів у ВАРІТ (рис. 1), порівняльний аналіз яких дозволив визначити як наявність загальних закономірностей, так і певні особливості, характерні для цих хворих залежно від факту застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus*.

Аналіз математичної моделі стану гематологічних параметрів у зіставленні з тривалістю лікування у ВАРІТ визначив певні закономірності змін у різні строки і особливості реагування системи залежно від факту застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus*.

Отже, математична модель у всіх обстежених хворих (рис. 1) показала, що всі інтегральні показники протягом усього періоду перебування у стаціонарі мали позитивні значення з максимумом відхилення в обох групах пацієнтів при надходженні, що становило $\chi_{ei} = 1,2338 \pm 0,0174$ і $\chi_{ei} = 1,2096 \pm 0,0075$ у групах I та II відповідно. У подальшому в усіх постраждалих була зафіксована однакова динаміка інтегрального показника — з 3-ї по 10-ту добу спостереження, коли він поступово знижувався в обох групах, що свідчило на користь напруження гематологічних параметрів у цих пацієнтів.

Враховуючи тенденцію до поступового зниження інтегральних показників протягом всього періоду дослідження у пацієнтів обох груп, однак менш виражену у групі II, що становило на 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту добу лікування відповідно $\chi_{ei} = 1,0923 \pm 0,0113$ та $\chi_{ei} = 0,1018 \pm 0,0081$, $\chi_{ei} = 0,7330 \pm 0,0096$ та $\chi_{ei} = 0,9247 \pm 0,0046$, $\chi_{ei} = 0,4222 \pm 0,0052$ та $\chi_{ei} = 0,8197 \pm 0,0077$, $\chi_{ei} = 0,1173 \pm 0,0084$ та $\chi_{ei} = 0,3268 \pm 0,0061$, можна стверджувати про повільне відновлення та зменшення вираженості синдрому ендогенної інтоксикації у хворих групи II.

Обговорення

У вітчизняних роботах [2, 4, 6] останніх років показані особливості перебігу ранового процесу при вогнепальних пораненнях різної локалізації з ускладненнями, при цьому важливу роль відіграє антибіотикорезистентність.

Біологічні ефекти *Bacillus* та безперервне підтримання високої чисельності пробіотичних колоній, які формують пробіотичну плівку, є перспективним напрямком профілактики антибактеріальної полірезистентності в боротьбі з внутрішньолікарняною інфекцією. Застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* у різних формах у пацієнтів на фоні деескалаційного призначення антибактеріальних препаратів сприяє зменшенню кількості препаратів з антибактеріальними властивостями у протоколі лікування [1, 3, 5, 8].

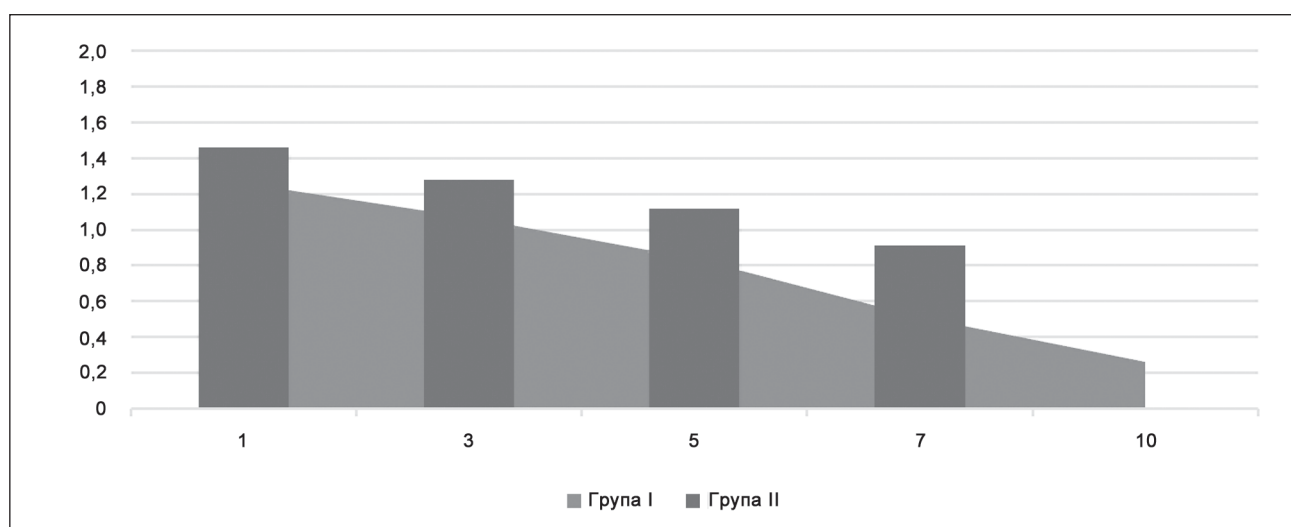


Рисунок 1. Математична модель функціонального стану гематологічних параметрів у зіставленні з тривалістю лікування у ВАРІТ

Аналіз математичної моделі стану гематологічних параметрів у зіставленні з тривалістю лікування у відділеннях реанімаційного профілю виявив повільне відновлення та зменшення вираженості синдрому ендогенної інтоксикації у хворих групи II протягом 10 днів перебування у ВАРІТ, що може бути зумовлено впливом застосування пробіотичних культур *Bacillus*. Отримані дані потребують подальшого дослідження в більше рандомізованих групах пацієнтів.

Висновки

1. Такі біологічні ефекти *Bacillus*, як здатність розчиняти патологічні біоплівки, сприяння відновленню мікробіому та синтезу імуноглобулінів, їх віруліцидна активність на поверхнях, з одного боку, та безперервне підтримання високої чисельності пробіотичних колоній, які формують пробіотичну плівку, з іншого боку, роблять використання пробіотичної дезінфекції в медичних установах, насамперед у відділеннях інтенсивної терапії, перспективним напрямком профілактики антибактеріальної полірезистентності в боротьбі з внутрішньолікарняною інфекцією.

2. Застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* у пацієнтів реанімаційного профілю протягом 10 днів перебування у стаціонарі на фоні деескалаційного призначення антибактеріальних препаратів сприяло зменшенню кількості препаратів з антибактеріальними властивостями у протоколі лікування, що є важливим моментом для профілактики полірезистентності у ВАРІТ.

3. На фоні застосування протягом 10 днів комбінацій пробіотичних культур *Bacillus* (пробіотичний дезінфікуючий засіб для підлоги та стін Sviteco PIP Floor Cleaner, пробіотичний дезінфікуючий засіб для всіх вологостійких поверхонь Sviteco PIP Floor Cleaner (концентрат), мило для рук з пробіотиками Sviteco PHS, пробіотичний дезінфікуючий засіб для санітарних вузлів Sviteco PIP Sanitary Cleaner, антисептичний гель для обробки рук із пробіотиками Sviteco PPG, аерозольна пробіотична дезінфекція повітря та поверхонь засобом для пробіотичної аерозольної дезінфекції Sviteco PIP Multi за допомогою пристрою PIP AIR Ultro) не визначались статистично значущі відмінності його динамічних показників. У пацієнтів, які отримували лікування без застосування комбінацій пробіотичних культур *Bacillus*, спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) збільшення ЛПІ на 5-ту і 7-му добу лікування порівняно з вихідним показником ЛПІ. Кінцеві показники на 10-ту добу не мали вірогідних відмінностей.

4. Великий розкид показників у варіаційних рядах показників пацієнтів, зумовлений різними складовими діагнозу при надходженні, незважаючи на отримані позитивні дані, а саме різну середню кількість днів перебування у ВАРІТ, різну частоту суми балів з найгіршими показниками за час перебування у ВАРІТ за шкалою SOFA, показники коефіцієнта детермінації, та результати математичного моделювання функціонального стану гематологічних параметрів у зіставленні з тривалістю

лікування у ВАРІТ потребують подальшого дослідження впливу пробіотичних культур *Bacillus* на результати лікування пацієнтів у ВАРІТ.

5. Аналіз математичної моделі стану гематологічних параметрів у зіставленні з тривалістю лікування у ВАРІТ виявив повільне відновлення та зменшення вираженості синдрому ендогенної інтоксикації у хворих групи II протягом 10 днів перебування у ВАРІТ, що може бути зумовлено впливом застосування пробіотичних культур *Bacillus*.

6. Отримані дані потребують подальшого дослідження в більше рандомізованих (за нозологічною складовою діагнозу) групах пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Current issues of biotechnology, ecology and nature management: Proceeding of the International scientific conference. 2023, April 27-28; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: State Biotechnological University; 2023. 270 p. Ukrainian.
2. Tsybalyuk VI, editor. Atlas of combat surgical trauma (experience of anti-terrorist operation/ operation of joint forces). Kharkiv: Collegium; 2021. 384 p. Ukrainian.
3. Bjelousova OJu. Probiotic *Bacillus clausii*: present and prospects of use in clinical practice. *Zdorov'ja Ukraïny*. 2022;(529):2-3. Ukrainian.
4. Homenko IP, Lurin IA, Usenko OYu, et al., authors; Tsybalyuk VI, editor. Gunshot wounds of soft tissues (experience of anti-terrorist operation/ operation of joint forces). Kharkiv: Collegium; 2021. 399 p. Ukrainian.
5. Kotvic'ka AA, Vladymyrova IM. Youth Pharmacy Science: of the I All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation. 2021, April 27-29; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2021. 473 p. Ukrainian.
6. Lurin IA, Horoshun EM, Negodujko VV, Makarov VV, Bondarenko VV, Goncharenko SS. Experience in the use of prolonged renal replacement therapy in acute kidney injury due to gunshot wounds. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2023;29(3-4):147-155. Ukrainian. doi: 10.37621/JNAMSU-2023-3-4-4.
7. Ministry of Health of Ukraine. Order on May 18, 2022 № 823. On adoption of the Standard of medical care for rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and preventive purposes. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukrainivid-18052022--823-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju>. Ukrainian.
8. Safronova LA, Skorohod IO. The potential of *Bacillus* bacteria as probiotics. *Zdorov'ja Ukraïny*. 2021;(506-507):14-15. Ukrainian.
9. Glantz SA. *Primer of Biostatistics*. 4th ed. Taipei: McGraw-Hill; 1997. 473 p.
10. Uglov BA, Kotelnikov GP, Uglova MV. *Fundamentals of statistical analysis and mathematical modeling in biomedical research*. Samara; 1994. 66 p. Russian.

Отримано/Received 06.01.2024

Рецензовано/Revised 16.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2024 ■

Information about authors

E.M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD, Colonel of the medical service, Head of the Military medical clinical center of the Northern region of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Y. Volkova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yv.volkova@knu.edu.ua; phone: +380 (95) 319-64-63; Anesthesiologist at the Department of anesthesiology, resuscitation and intensive care, Military medical clinical center of the Northern region of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8000-5802>

V.V. Makarov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvvmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical department of the Surgical clinic, Military medical clinical center of the Northern region of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

V. Nehoduiko, MD, PhD, Associate professor, Professor, Colonel of the medical service, Head of the Clinic of emergency medical care (and reception and evacuation), Military medical clinical center of the Northern region of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

S.A. Shipilov, PhD, Colonel of the medical service, deputy commander-leading surgeon, Military medical clinical center of the Northern region of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: drshipilov@ukr.net; phone: +380 (50) 195-83-71; Assistant at the Department of Surgery № 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1689-2213>

N.V. Baranova, PhD, Associate Professor at the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: n.baranova@knu.edu.ua; phone: +380 (95) 875-99-32; Anesthesiologist at the Intensive care unit (intensive care ward, neurological), Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital of Rapid and Emergency Medical Care named after prof. O.I. Meshchaninov", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2991-0898>

V. Bondarenko, Colonel of the medical service, Head of the Clinic of anesthesiology, resuscitation, intensive care and detoxification, Military medical clinical center of the Northern region of the Command of the Medical Forces of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: valentyn0205@gmail.com; phone: +380 (50) 915-99-13; Assistant at the Department of Emergency Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-8325-3894>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

E.M. Khoroshun^{1,2}, Yu.V. Volkova^{1,2}, V.V. Makarov^{1,2}, V.V. Nehoduiko^{1,2}, S.A. Shipilov^{1,2}, N.V. Baranova¹, V.V. Bondarenko^{1,2}

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Military Medical Center of the Armed Forces of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Analysis of the effect of combinations of *Bacillus* probiotic cultures on treatment outcomes in patients with combat trauma in the intensive care units

Abstract. Background. In recent years, spore-forming bacteria of the *Bacillus* species, as the brightest representatives of exogenous microflora, have attracted the attention of researchers. One of the most studied probiotics with proven probiotic activity, high efficiency and safety are *Bacillus*, species of non-pathogenic spore-forming bacteria. The use of probiotic disinfection in medical institutions is a promising direction for the prevention of antibacterial polyresistance in the fight against nosocomial infection. The goal is to analyze the effectiveness of combinations of *Bacillus* probiotic cultures in the intensive care patients. **Materials and methods.** The basis of this study is the analysis of the results of a comprehensive clinical-instrumental and laboratory study of clinical, hemodynamic, biochemical indicators, as well as systemic inflammatory markers in 74 patients with combat trauma within day 1–10 of hospital stay, who were treated in the anesthesiology, resuscitation and intensive care unit and the emergency department of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region from May 2022 to May 2023. **Results.** A statistical analysis of the correspondence of identified pathogens to the options of prescribing antibacterial drugs revealed a tendency to decrease in the number of different pathogens per 1 patient during the 10-day stay in the intensive care unit/emergency department. When carrying out a statistical analysis of the changes in intoxication indices, an increase of LII and LI was detected already on the day 1 of treatment; on the day 3 of the study, an upward trend for both studied indices was noted without statistical probability between the groups; on day 5 of hospital stay in patients of groups I and II, the average LII and LI had a tendency to gradually increase, 11.4 ± 3.2 c.u. and

8.6 ± 1.1 c.u., 4.2 ± 1.7 c.u. and 3.9 ± 0.8 c.u., accordingly, without statistically probable changes due to the large dispersion of each of these indices in the variation series of indicators in patients of both groups; on the day 7 of the study, this trend persisted and these parameters were 10.7 ± 3.6 c.u. and 8.6 ± 1.1 c.u., 4.9 ± 1.2 c.u. and 3.6 ± 0.7 c.u. in patients of groups I and II, respectively; on the day 10 of observation, the average values of LII and LI almost equaled. It is important to determine a probable ($p < 0.05$) increase in the LII in patients of group I on the day 5 of treatment compared to the day 1: 11.4 ± 3.2 c.u. and 3.2 ± 0.7 c.u., respectively, and on the day 3: 11.4 ± 3.2 c.u. and 5.2 ± 1.1 c.u., respectively. This trend persisted until the day 7 of hospital stay, when the LII was probably ($p < 0.05$) higher than the index on the first day of observation: 10.7 ± 3.6 c.u. and 3.2 ± 0.7 c.u., respectively, and on the day 3 of intensive care: 10.7 ± 3.6 c.u. and 5.2 ± 1.1 c.u. The average length of stay in the intensive care unit in group I was 16.2 ± 9.6 days, in group II — 12.4 ± 8.9 days without a probable statistical difference between the groups due to the considerable dispersion of this indicator in the variation series among patients. Identical dynamics was determined when comparing the changes of the Sequential Organ Failure Assessment score. **Conclusions.** The use of combinations of *Bacillus* probiotic cultures in intensive care patients during 10 days of hospital stay against the background of the de-escalation principle of prescribing antibacterial drugs contributed to the reduction in the number of drugs with antibacterial properties in the treatment protocol.

Keywords: combat trauma; antibiotic resistance; combinations of probiotic cultures; intensive care unit