



УДК 616.34-008.87-085

DOI: 10.22141/2308-2097.3.61.2016.79162



СТЕПАНОВ Ю.М., БОЙКО Т.Й.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

ДИСБІОЗ КИШЕЧНИКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИКА-БІОЕНТЕРОСЕПТИКА ЕНТЕРОЖЕРМІНА В ЙОГО КОРЕКЦІЇ (методичні рекомендації)

Резюме. У статті подані методичні рекомендації з лікування дисбіозу кишечника. Приділено увагу використанню пробіотика-біоентеросептика Ентерожерміна в комплексному лікуванні даної категорії пацієнтів.

Ключові слова: дисбіоз, лікування, пробіотик, Ентерожерміна.

Вступ

У природних умовах проживання немає жодного біохімічного процесу, жодної функції живих організмів, які б здійснювалися без прямої або опосередкованої участі в них симбіотичних мікроорганізмів. Кількість мікроорганізмів, що населяють шлунково-кишковий тракт (ШКТ) людини, у 10 разів перевищує кількість клітин людського тіла. Біомаса мікробів, що живуть у кишечнику дорослої людини, становить 2,5–3 кг. Загальний геном кишкової мікробіоти перевершує геном людини приблизно в 150 разів. Її метаболічна активність потенційно еквівалентна метаболічній активності печінки. Мікробіота здійснює численні функції, необхідні для підтримки здоров'я організму хазяїна. Це підкреслює важливість кишкової мікробіоти з погляду як фізіології, так і патології.

Дослідження, присвячені вивченню порушень кишкової мікрофлори, свідчать про те, що дисбіоз не є самостійним захворюванням. Як правило, відхилення у складі мікробіоти кишечника — вторинне явище, що відображає функціональний стан шлунково-кишкового тракту в процесі взаємодії з навколишнім середовищем. Висловлювання академіка А.Ф. Білібіна понад 30 років тому про те, що дисбактеріоз як клінічна проблема набув усі права громадянства не тільки як потужний фактор патології людини, але і як явище, що знаменує собою вступ

лікарів в еру ендегенних агресій, залишається актуальним і в наші дні. Збільшення частоти й тяжкості гострих інфекційних захворювань, торпідний перебіг і хронізація запальних процесів різної локалізації, розвиток функціональних і органічних захворювань шлунково-кишкового тракту, порушення імунітету, алергія, системні захворювання в ряді випадків асоціюються з дисбіозом кишечника. Відновлення порушеного мікробіоценозу кишечника є перспективним напрямком у лікуванні цілого ряду захворювань. Використання пробіотиків-біоентеросептиків, дія яких обумовлена антагоністичною активністю щодо умовно-патогенних бактерій, є одним з найбільш фізіологічних методів корекції дисбіозу.

Визначення дисбіозу, його поширеність

У процесі філогенетичного розвитку людини сформувалась мікроекологічна система з притаманною їй складною динамічною рівновагою між фізіологічним станом макроорганізму та мікробними популяція-

© Степанов Ю.М., Бойко Т.Й., 2016

© «Гастроентерологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

ми, що його населяють. Стан динамічної рівноваги між усіма компонентами в цій системі визначається як еубіотичний.

Під дисбіозом слід розуміти не конкретну патологію, а клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряді захворювань та клінічних ситуацій і характеризується змінами якісного і/або кількісного складу нормофлори, метаболічними та імунологічними порушеннями, супроводжується в частини пацієнтів клінічними симптомами ураження кишечника.

На думку А.М. Уголева, головною ознакою дисбіозу є його стійкий характер та порушені механізми автостабілізації.

Поширеність дисбіозу надзвичайно велика, наприклад, він виявляється у 75–100 % пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, у 100 % після лікування антибіотиками, при ішемічній хворобі серця — також у 100 % випадків тощо.

Склад кишкової мікрофлори

Загальна чисельність мікроорганізмів у різних біотопах організму людини сягає 10^{15} клітин. Сукупність усіх геномів кишкової мікробіоти отримала назву «кишковий мікробіом».

Кількість мікроорганізмів у різних відділах ШКТ варіює: у шлунку та дванадцятипалій кишці міститься 10^1 – 10^3 бактерій/г, у товстій кишці (ТК) — 10^{11} – 10^{12} /г (табл. 1).

На сьогодні встановлено понад 50 типів бактерій, з яких 10 живуть у товстому кишечнику. Серед останніх домінують *Firmicutes*, *Bacteroides* та *Actinobacteria*. Факультативні анаероби становлять < 0,1 % від загальної кількості бактерій, що виявляються у зразках калу.

До 90 % мікроорганізмів присутні в тих чи інших відділах ШКТ постійно й належать до основної (резидентної) мікробіоти, 10 % становить факультативна (супутня) флора, і 0,01–0,02 % належить до транзиторних (остаточних) мікроорганізмів.

Розрізняється мікробіота й за місцем розташування: порожнинна та пристінкова. Основна функція пристінкової мікрофлори полягає в захисті слизової оболонки (СО) від надлишкової колонізації потенційними патогенами. Облігатні анаероби (біфідобактерії, бактероїди, пропіоновокислі бактерії тощо) безпосередньо контактують з епітелієм, далі розташовані аеротолерантні анаероби (лактобактерії), вище — факультативні анаероби, потім — аероби. Порожнинна

мікробіота є найбільш мінливою та чутливою до екзогенних впливів. Вона виконує роль захисного та регуляторного фактора, що сприяє стабільності приєпітеліальної біоплівки.

Порожнинна та пристінкова мікрофлора мають тісні структурні взаємозв'язки між собою та з кишковою стінкою.

Нещодавні дослідження встановили, що концентрація пристінкової мікрофлори в порожній кишці на 6 порядків вище, ніж у її порожнині. Незважаючи на те, що традиційно з виявленням мікроорганізмів у тонкій кишці пов'язують можливість розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту, фізіологічні мікроорганізми, які розселяються по різних відділах тонкокишкового біотопу, виконують протекторну функцію щодо колонізації умовно-патогенними бактеріями.

У дистальних відділах здухвинної кишки за рахунок активності мікробних ферментів відбувається декон'югація жовчних кислот. У фізіологічних умовах 80–95 % жовчних кислот реабсорбується, решта виводиться з фекаліями у вигляді вторинних метаболітів, що гальмують всмоктування води, запобігають підвищеній дегідратації кишкового вмісту та сприяють нормальному формуванню калових мас.

Анаероби є найбільш постійною та численною групою бактерій товстої кишки. До 60 % з них становлять біфідобактерії та бактероїди. Бактерії товстої кишки поділяються на протеолітичні та цукролітичні. Протеолітичні розщеплюють залишки білка, що надходить із їжею, до аміаку, амінів і, можливо, фенолів, які є токсичними та виводяться з калом.

Нещодавно для характеристики мікробіома введено поняття «ентеротип», що пов'язується з великою кількістю представників трьох бактеріальних родів: *Bacteroides*, *Ruminococcus* та *Prevotella*. Встановлено зв'язок між ентеротипами та тривалими харчовими звичками.

Мікробіоту ШКТ можна розглядати як окремий орган людського організму, що підтримує фізіологічний гомеостаз. Завдяки симбіотичним відносинам з організмом хазяїна нормальна мікрофлора кишечника виконує такі важливі функції:

1) метаболічну — завдяки участі в перетравленні харчових інгредієнтів та синтезі нових здійснює вплив на метаболізм макроорганізму в цілому;

2) захисну — сприяє зміцненню кишкового бар'єра за рахунок зміцнення міжклітинних з'єднань, збіль-

Таблиця 1 — Вміст мікробіоти у різних біотопах ШКТ

Біотоп	Кількість клітин мікроорганізмів у 1 г вмісту	
	Порожнинна мікробіота	Пристінкова мікробіота
Ротова порожнина	10^8 – 10^9	10^{11} – 10^{12}
Шлунок	10^2 – 10^3	10^5 – 10^6
Проксимальні відділи тонкої кишки	10^3 – 10^5	10^{10} – 10^{11}
Дистальні відділи тонкої кишки	10^8 – 10^{10}	10^{10} – 10^{12}
Товста кишка	10^{11} – 10^{12}	10^{11} – 10^{12}

шення синтезу муцину, підсилення процесів регенерації кишкового епітелію;

3) імунотонік — постійно контактуючи з імунною системою кишечника, регулює імунну відповідь та сприяє формуванню імунологічної толерантності.

Кишкова мікробіота забезпечує колонізаційну резистентність відкритих порожнин організму, стимуляцію кишкового ангіогенезу, регуляцію ліпідного обміну, підтримку оптимального рівня метаболічних та ферментативних процесів, має антитоксичну, антимутагенну, антиканцерогенну дію тощо.

Причини дисбіозу

У виникненні дисбіозу суттєву роль відіграють антагоністичні відносини представників природних асоціацій. Причинами дисбіозу постають умови, за яких збільшується швидкість розмноження одних мікроорганізмів або накопичуються речовини, що пригнічують ріст інших.

Серед причин порушення балансу кишкової мікробіоти розглядають як екзогенні, так і ендогенні фактори (табл. 2).

З клінічного погляду дисбіоз кишечника розглядають як клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряді захворювань та клінічних ситуацій і характеризується змінами якісного та/або кількісного складу нормофлори певного біотопу, транслокацією різних її представників у нехарактерні біотопи, а також метаболічними та імунними порушеннями, які супроводжуються в частини пацієнтів клінічними симптомами.

Класифікація дисбіозу

Єдиної клінічної класифікації дисбіозу кишечника не існує. Більшість авторів вважають, що не завжди

можна провести паралель між клінічними проявами та вираженістю дисбіотичних порушень. Пропонується виділяти 3 ступені дисбіотичних порушень (табл. 3).

Принципи корекції дисбіотичних порушень

Відновлення нормального мікробіоценозу кишечника — це тривалий багатоступінчастий процес. Основні принципи корекції дисбіотичних порушень — це:

- лікування основного захворювання;
- селективна деконтамінація патогенної та умовно-патогенної мікрофлори;
- корекція автохтонної мікрофлори;
- корекція системного та місцевого імунітету;
- дієтичне харчування.

Успіх корекції дисбактеріозу кишечника безпосередньо залежить від того, наскільки ефективно будуть еліміновані чужорідні й патогенні мікроорганізми з кишечника на першому етапі відновлення нормального балансу мікрофлори. З цією метою застосовують антибіотики, кишкові антисептики, бактеріофаги. Проте їх використання з метою деконтамінації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори пов'язане з низкою побічних ефектів і може поглибити дисбаланс у складі кишкової мікробіоти. Найбільш фізіологічним методом корекції порушеного мікробіоценозу кишечника є використання біоентеросептиків, дія яких ґрунтується на антагонізмі патогенних та непатогенних бактерій. Яскравим представником таких засобів є препарат Ентерожерміна — пробіотик-біоентеросептик на основі полірезистентних спороутворюючих штамів *Bacillus clausii*.

Таблиця 2 — Причини дисбіозу

Екзогенні	Ендогенні
<ul style="list-style-type: none"> — Проникнення в кишечник великої дози патогенних бактерій; — якісні, кількісні й режимні зміни харчування; — іонізуюче випромінювання; — хірургічні втручання на органах ШКТ; — вживання антибіотиків, антибактеріальних препаратів, антацидів, послаблюючих, імунодепресантів тощо; — стрес 	<ul style="list-style-type: none"> — Імунні порушення; — алергічні стани; — неінфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту (патологія кишечника й жовчного міхура, виразкова хвороба шлунка, рефлюксна хвороба тощо); — захворювання оперованого шлунка; — інфекційні захворювання; — цукровий діабет

Таблиця 3 — Клінічна класифікація дисбіозу

Ступінь дисбіозу	Клінічна форма	Характеристика дисбіотичних змін
I	Латентна (субклінічна, компенсована)	Незначні зміни у складі кишкової мікрофлори, не супроводжуються клінічними проявами
II	Місцева (локальна, субкомпенсована)	Бактеріологічно виявляється зниження концентрації сахаролітичних анаеробних симбіонтів і збільшення популяційного рівня умовно-патогенних мікроорганізмів. Трапляються локальні запальні процеси
III	Декомпенсована (генералізована)	Значне ослаблення загальної резистентності організму, що може призвести до бактеріємії, генералізації процесу, ураження паренхіматозних органів з формуванням метастатичних запальних вогнищ, вираженою інтоксикацією

Пробіотик-біоентеросептик на основі полірезистентних спороутворюючих штамів *Bacillus clausii*

Bacillus clausii — грампозитивна аеробна ендоспороутворююча факультативна алкалофільна паличкоподібна бактерія. *B. clausii* продукує каталазу та оксидазу, гідролізує желатин і крохмаль, відновлює нітрати, росте при температурі від 30 до 50 °C і в присутності NaCl (до 10 %).

B. clausii поряд з іншими спороутворюючими бациллами є важливим для людини пробіотиком (*Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus cereus var. Vietnamii*) (Sanders et al., 2003). У рамках останнього таксономічного перегляду, заснованого на молекулярному аналізі (Green et al., 1999; Hoa et al., 2000; Senesi et al., 2001), до складу виду *B. clausii* було включено чотири стійкі до дії антибіотиків штами — O/C, NR, T та SIN (спочатку класифікувалися як *B. subtilis*), що входять до складу пробіотичного препарату Ентерожерміна.

Bacillus clausii мають природну здатність пригнічувати ріст чужих для кишечника людини мікроорганізмів. Біологічно активні речовини, що виділяються *Bacillus clausii*, проявляють антибактеріальну активність щодо більшості патогенних мікроорганізмів, забезпечують оптимальні умови для існування основної кишкової мікрофлори; полегшують розщеплення та всмоктування компонентів їжі; позитивно впливають на місцевий і системний імунітет. Отже, Ентерожерміна позитивно впливає на мікробіоценоз кишечника хазяїна.

Ентерожерміна застосовувалася в Італії у вигляді спорової суспензії близько 40 років, а в даний час цей препарат доступний і в інших країнах. Протягом довгих років вважалося, що спори виду *Bacillus* не в змозі розмножуватися в такому середовищі з низьким окислювально-відновним потенціалом, як ШКТ. Проте дослідження продемонстрували адаптацію до обмеженого вмісту кисню й анаеробний ріст *B. subtilis* (Nakano, Zuber, 1988; Marino et al., 2000). Розмноження бацил спорами в тонкому кишечнику пізніше спостерігалося в моделі з щурами при використанні підходів формування культури й молекул (Hoa et al., 2001; Casula, Cutting, 2002; Duc et al., 2003). Пробіотична дія препарату Ентерожерміна виявилась ефективною в профілактиці й лікуванні гострої діареї та кишкових інфекцій (Mazza, 1994), мінімізації негативних ефектів антибіотикотерапії з боку ШКТ (Mazza et al., 1992; Nista et al., 2004); також препарат справляє імуномодуючу дію шляхом стимуляції синтезу імуноглобулінів (IgA, IgG) і регуляції цитокінів у людини (Muscettola et al., 1992; Duc et al., 2003; Ciprandi et al., 2004). Експериментальні дослідження показали, що штам O/C має протимікробну дію щодо грампозитивних видів (наприклад, *Staphylococcus aureus* і *Clostridium difficile*) і здатний як стимулювати зростання CD4+ Т-клітин, так і активувати популяції лейкоцитів у селезінці й очеревині експериментальних тварин (Urdaci et al., 2004).

Крім цього, здатність *B. clausii* інгібувати генотоксичну дію 4-нітрохінолін-1-оксиду (могутнього канцерогену) була показана в лабораторних умовах у ході короткострокового дослідження бактерій (Caldini et al., 2002). Дані як експериментальних, так і клінічних досліджень однозначно демонструють пробіотичну дію *B. clausii*.

Стало відомо про стійкість спор *Bacillus* до кислот, а також було підтверджено значення кислотності для активування розмноження спорами (Ciffo et al., 1987; Mazza, 1994; Faille et al., 2002). Також є дані про стійкість спороутворюючих пробіотиків до дії жовчі (Hygonimus et al., 2000; Spinosa et al., 2000) та шлункового соку (Duc et al., 2004). Адаптація мультипробіотика Ентерожерміна до рН може розглядатися як важлива характеристика пробіотичної функції, тому що рН варіює від 5,5–6,0 у товстій (Ahn et al., 2003) до 8,0 у тонкій кишці (Huang, Adams, 2004). На відміну від лактобацил і біфідобактерій, щодо яких повідомлялося про зміни у штамів у результаті впливу жовчі (Charteris et al., 2000), між пробіотичними й сукупними штамми *B. clausii* не було виявлено відповідних відмінностей. Крім того, стійкість до дії жовчі, що спостерігалася у *B. clausii*, була вище від стійкості *B. subtilis*.

Отже, завдяки високій резистентності до хімічних і фізичних агентів спори *Bacillus clausii* надходять неушкодженими через шлунок у кишечник, де вони перетворюються в метаболічно активні вегетативні клітини.

У кишечнику *Bacillus clausii* не виявляють патогенної активності. У тонкій кишці вегетативні форми *B. clausii* здатні фіксуватися до ентероцитів, заселяти СО та здійснювати опосередкований вплив на вираженість запальної реакції, процеси апоптозу, клітинного росту та диференціації, трансдукції й транскрипції. Штами *B. clausii* беруть активну участь у синтезі вітамінів, зокрема групи В, покращують процеси травлення за рахунок активації метаболічних процесів та продукції ліпази, амілази й інших ферментів. Завдяки продукції каталази та дипіколінової кислоти *B. clausii* інгібують ріст умовно-патогенної та патогенної флори, запобігають адгезії мікроорганізмів, блокуючи загальні локуси.

Ріст і розмноження бактерій в умовах анаеробіозу, коли штами вирощувалися в азотному середовищі, також підтверджують здатність *B. clausii* адаптуватися до середовища кишечника.

Вегетативні форми *B. clausii* індукують активність NOS II, посилюють синтез інтерферону γ та IgA, стимулюють проліферацію Т-лімфоцитів-хелперів.

Усі штами *B. clausii*, що входять до складу препарату Ентерожерміна, продукують субстанції, які мають антимікробні властивості щодо деяких грампозитивних бактерій та рота- й аденовірусів. Проте жоден зі штамів *B. clausii* не має активності проти грамнегативних мікроорганізмів та грибів.

Ризик переносу гена антибіотикорезистентності від штамів *B. clausii* до інших мікроорганізмів є мінімальним. У ході лабораторних досліджень штаму *B. clausii* SIN усі спроби передати ген резистентності таким мікроорганізмам, як *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus*

faecium, що є представниками нормальної кишкової флори, або *B.subtilis*, що є філогенетично спорідненим видом, виявились невдалими.

Bacillus clausii мають високу резистентність до антибіотиків, що дозволяє застосовувати препарат як для профілактики змін мікрофлори кишечника, викликаних селективною дією антибіотиків (особливо широкого спектру дії), так і для відновлення вже порушеного балансу мікрофлори кишечника.

Препарат не взаємодіє з такими антибіотиками, як бензилпеніцилін, цефалоспорини, тетрацикліни, макроліди, аміноглікозиди, новобіоцин, хлорамфенікол, тіамфенікол, лінкоміцин, ізоніазид, циклосерин, рифампіцин, налідиксова й піпемідова кислота. Якщо препарат призначають одночасно з антибіотиками, його слід застосовувати між двома прийомами антибіотика. *B.clausii* у ШКТ знаходяться не більше ніж 30 днів, після чого виводяться природним шляхом, у зв'язку з чим їх називають мікроорганізмами, які самоелімінуються.

Результати досліджень свідчать про те, що пробіотичні препарати, які містять *B.clausii*, можуть бути використані в клінічній практиці для досягнення неспецифічного антигенного та антитоксичного ефекту при ураженнях шлунково-кишкового тракту. Клінічні випробування пробіотика Ентерожерміна довели ефективність препарату в профілактиці діарейного синдрому, що обумовлений застосуванням антибіотиків, у лікуванні порушень кишкової мікрофлори при проведенні ерадикаційної терапії *H.pylori*.

Протипоказань щодо застосування препарату в період вагітності та годування груддю немає, що є свідченням високого рівня безпеки препарату.

Застосування пробіотичних штамів *B.clausii* у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Основними механізмами патогенезу хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗК) вважаються порушення з боку імунної системи, дисбаланс цитокинової регуляції, виснаження системи антиоксидантного захисту, дисбіоз кишечника, на фоні чого розвивається хронічна інтоксикація з метаболічними порушеннями.

В Інституті гастроентерології НАМН України проведено дослідження, метою якого було визначити роль порушень мікробіоценозу вмісту товстої кишки у формуванні ендотеліальної дисфункції при патології кишечника та розробити методи корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 66 хворих на ХЗК віком від 18 до 70 років, у середньому $(44,0 \pm 1,4)$ року. Залежно від нозології всі пацієнти були поділені на 3 групи. I групу становили 28 пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом (НВК), II — 14 хворих на хворобу Крона (ХК), а III — 24 пацієнти з хронічним колітом (ХрК).

Для оцінки ендотеліальної функції використовувалась методика визначення ендотеліальної вазодилатації плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією за допомогою ультразвукового апарату PHILIPS HDI 5000 SONOS CT із лінійним датчиком 7,5 мГц. Збільшення діаметра плечової артерії більше ніж на 20 % свідчило про нормальну функцію судинного ендотелію (НФЕ), від 10 до 20 % — про зниження функції ендотелію (ЗФЕ), нижче за 10 % — про дисфункцію ендотелію (ДЕ).

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту ТК до й після лікування проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) на стандартний набір елективних та диференціально-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Оцінку ефективності проведеної терапії проводили шляхом порівняння глибини дисбіотичних порушень, виявлених до й після лікування, використовуючи градацію за ступенем, що свідчить про амплітуду відхилень мікробіоценозу ТК: відсутність відхилень — еубіоз; наявність відхилень — дисбактеріоз (I ступінь — компенсований, легкий; II ступінь — субкомпенсований, середній; III ступінь — декомпенсований, тяжкий).

Результати та їх обговорення

При вивченні ендотеліальної вазодилатації плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією було виявлено, що в 56 (80,0 %) обстежених хворих спостерігалось порушення функції судинного ендотелію. У структурі порушень було 26 (37,1 %) пацієнтів зі зниженою функцією судинного ендотелію та 30 (42,9 %) — із дисфункцією ендотелію. Нормальна функція судинного ендотелію була зафіксована в 14 (20,0 %) хворих.

Дисбактеріоз ТК виявлено в 100,0 % хворих на НВК та ХК і в 95,2 % пацієнтів із ХрК. Порівняльний аналіз показав, що найбільші зміни мікробіоценозу ТК виявлені у хворих на ХК. Так, декомпенсована форма дисбіозу визначена в 57,1 % пацієнтів цієї групи. У хворих на НВК також домінував дисбіоз III ступеня, що ста-

Таблиця 4 — Стан мікробіоценозу ТК у досліджених хворих

Групи хворих	Кількість хворих з еубіозом (%)	Кількість хворих з дисбіозом (%)			
		Усього	I ст.	II ст.	III ст.
НВК	0	100	17,9	32,1	50,0
ХК	0	100	28,6	14,3	57,1
ХрК	4,8	95,2	32,1	26,3	36,8

новило 50,0 %, тоді як у хворих із ХрК декомпенсована форма дисбіозу виявлена в 36,8 % осіб (табл. 4).

Дисбаланс мікрофлори ТК переважно був обумовлений зниженням основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу, тобто біфідо- й лактобактерій; підвищеним рівнем *Escherichia coli*, збільшенням концентрації її гемолітичних біоварів (*E.coli* Н1у⁺), появою умовно-патогенних ентеробактерій (УПЕ) родів *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Hafnia* у концентрації \geq lg 7,0 КУО/г; підвищенням вмісту дріжджоподібних грибів роду *Candida* у концентрації $>$ lg 4,0 КУО/г. Загальним для пацієнтів усіх груп було вірогідне зниження рівня біфідо- і лактобактерій. Максимальна кількість хворих зі зниженою концентрацією цих симбіонтів виявлена при НВК: 60,7 та 82,1 % відповідно. У складі грам-негативної мікрофлори (*E.coli* та УПЕ) максимальні зміни було виявлено при ХК. Так, підвищений вміст *E.coli* був у 35,7 % хворих, частота виявлення УПЕ ($>$ lg 5,0 КУО/г) дорівнювала 50,0 %, тоді як у хворих на НВК УПЕ висівалися у 21,4 % випадків, а в пацієнтів із ХрК — у 30,0 %. Максимальна кількість пацієнтів із підвищеною концентрацією дріжджоподібних грибів роду *Candida* ($>$ lg 4,0 КУО/г) також спостерігалась у групі з ХК — 35,7 %, тоді як при НВК цей показник дорівнював 32,1 %, а в пацієнтів з ХрК — 20,0 %. Максимальна частота виділення гемолітичних біоварів *E.coli* спостерігалась у хворих на НВК (25,0 %).

Проведено аналіз мікробіоценозу ТК залежно від функціонального стану судинного ендотелію. Показники глибини дисбіотичних порушень в обстежених групах подано в табл. 5.

Було встановлено різницю якісного та кількісного складу мікробіоценозу товстої кишки в пацієнтів із НФЕ та хворих із порушенням функції судинного ендотелію. Так, у 50,0 % хворих із ДЕ спостерігалась декомпенсована форма дисбіозу кишечника, тоді як у хворих із НФЕ домінували порушення мікрофлори I та II ступенів. Зміни кількісного та якісного складу мікробіоценозу товстої кишки були загальними — спостерігалось вірогідне зниження вмісту біфідо- й лактобактерій. Встановлено залежність між ступенем дисбіозу кишечника та порушенням функції судинного ендотелію. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ступенем порушення функції судинного ендотелію та вмістом *E.coli* при НВК ($r = 0,41$, $p < 0,05$) та негативний — між ступенем порушення функції ендотелію та кількістю УПЕ ($r = -0,94$, $p < 0,001$).

Таблиця 5 — Стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих із ХЗЗК з урахуванням функціонального стану судинного ендотелію (%)

Стан мікробіоценозу		НФЕ (n = 13)	ЗФЕ (n = 22)	ДЕ (n = 28)
Еубіоз		0	4,6	0
Дисбактеріоз	I ст.	30,8	22,7	28,6
	II ст.	46,1	31,8	21,4
	III ст.	23,1	40,9	50,0

Через порушення мікробіоценозу кишечника при ХЗЗК зростає активність вільнорадикальних процесів на мембранах епітеліальних клітин з порушенням чутливості рецепторного апарату. Змінюючи ліпідне оточення рецепторів, вільні радикали збільшують рефрактерний період мембранних рецепторів до різних речовин бактеріальної та небактеріальної природи. Дестабілізація клітинних та внутрішньоклітинних мембран сприяє підвищеному виділенню вазоактивних амінів, цитокінів, розбалансованості імунних механізмів.

Отже, отримані дані були підставою для корекції порушеного мікробіоценозу кишечника як одного з факторів низки патологічних порушень при ХЗЗК. З урахуванням того, що застосування препарату штамів *V.clausii* є одним з найбільш фізіологічних методів корекції дисбактеріозу кишечника, продукування ними унікального антисептика — дипіколінової кислоти — забезпечує протизапальну активність у кишечнику, а вплив на індукцію NOS може сприяти відновленню функціонального стану судинного ендотелію, препаратом нашого вибору став пробіотик-біоентеросептик Ентерожерміна («Санofi-Авентіс», Франція).

Хворим на фоні базисної терапії (салазопрепарати, панкреоферментні препарати, актовегін) призначався пробіотик-біоентеросептик Ентерожерміна по 1 флакону 2 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі протягом 10 днів. Контрольну групу становили 20 пацієнтів (10 зі ЗФЕ та 10 з ДЕ), які приймали лише базисну терапію.

Зіставлення показників стану кишкової мікрофлори у хворих із порушенням функції судинного ендотелію визначило, що після лікування спостерігалась позитивна динаміка: підвищення кількості хворих з еубіозом (на 20,4 % у групі зі ЗФЕ та на 40,0 % у групі з ДЕ), а також значне зменшення кількості хворих

Таблиця 6 — Стан мікрофлори ТК у досліджених групах у динаміці лікування

Стан судинного ендотелію	Динаміка лікування	Кількість хворих з еубіозом (%)	Кількість хворих із дисбіозом (%)			
			Усього	I ст.	II ст.	III ст.
ЗФЕ	До лікування	4,6	95,4	23,8	33,3	42,9
	Після лікування	25,0	75,0	53,4	33,4	13,3
ДЕ	До лікування	0,0	100,0	28,6	21,4	50,0
	Після лікування	40,0	60,0	58,3	33,3	8,4

із дисбіозом III ступеня (на 29,6 та 41,6 % відповідно) (табл. 6).

Аналіз індивідуальних показників (нормалізація, покращання, погіршення стану мікробіоценозу ТК після лікування в кожного хворого) також свідчив про значну перевагу позитивної динаміки, тобто в обох досліджених групах спостерігалось відновлення балансу мікробіоти (у 59,1 % пацієнтів з НФЕ та 85,0 % хворих із ДЕ).

Отже, на фоні включення біоентеросептика Ентерожерміна в комплексне лікування хворих на ХЗЗК спостерігається позитивна динаміка стану кишкової мікрофлори та функції судинного ендотелію, що супроводжується зменшенням активності захворювання.

Висновки

1. Додаткове призначення препарату Ентерожерміна у складі комплексного лікування хворих на ХЗЗК сприяє відновленню якісного та кількісного складу мікрофлори вмісту товстої кишки.

2. На фоні терапії з використанням пробіотика штамів *Bacillus clausii* у хворих на ХЗЗК із порушенням функції судинного ендотелію спостерігається позитивна динаміка: підвищення кількості хворих з еубіозом (на 20,4 % у групі зі ЗФЕ та на 40,0 % у групі з ДЕ), а також значне зменшення кількості хворих із дисбіозом III ступеня (на 29,6 та 41,6 % відповідно).

Список літератури

1. Ткач С.М. Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза / С.М. Ткач, К.С. Пучков, А.К. Сизенко. — К.: Твиса ЛТД, 2014. — 149 с.

2. Genci G. Устойчивость спор и вегетативных клеток *Bacillus clausii* к пробиотикам, имитирующим транзит по желудочно-кишечному тракту / G. Genci, F. Trotta, G. Galdini // *Journal of Applied Microbiology*. — 2006. — Vol. 101. — P. 1208-1215.

3. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. — К.: Червона Рута-Турс, 2008. — 552 с.

4. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. — 2011. — № 473. — P. 174-180.

5. Candela M., Maccaferri S., Turroni S. et al. Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design // *Int. J. Food Microbiol.* — 2010. — № 140. — P. 93-101.

6. Flint H.J. The role of the gut microbiota in nutrition and health // *Nat. rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — № 9. — P. 577-589.

8. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.

9. Фадеенко Г.Д., Можина Т.М., Черняк А.Н. Роль пробиотических штаммов *Bacillus clausii* в антихеликобактерной терапии // *Новости медицины и фармации*. — 2009. — № 11-12 (285-286).

10. Скрыпник И.Н. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике / И.Н. Скрыпник, А.С. Маслова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2009. — № 3. — С. 82-89.

11. Роль порушень мікробіоценозу товстої кишки у формуванні ендотеліальної дисфункції при хронічних неспецифічних захворюваннях кишечника та методи їх корекції / Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, М.В. Стойкевич [та ін.] // *Гастроентерологія: Міжвід. зб.* — Вип. 44. — Дніпропетровськ, 2010. — С. 90-96.

Отримано 21.06.16 ■

Степанов Ю.М., Бойко Т.И.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКА- БИОЭНТЕРОСЕПТИКА ЭНТЕРОЖЕРМИНА В ЕГО КОРРЕКЦИИ (методические рекомендации)

Резюме. В статье представлены методические рекомендации по лечению дисбиоза кишечника. Уделено внимание использованию пробиотика-биоентеросептика Энтерожермина в комплексном лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: дисбиоз, лечение, пробиотик, Энтерожермина.

Stepanov Yu.M., Boiko T.Y.

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine

INTESTINAL DYSBIOSIS AND EFFICACY OF PROBIOTIC BIOENTEROSEPTIC ENTEROGERMINA FOR ITS TREATMENT (Practice Guidelines)

Summary. The paper considers practice guidelines on intestinal dysbiosis treatment. It is dwelt on the use of probiotic bioenteroseptic Enterogermina in a complex treatment of this pathology.

Key words: dysbiosis, treatment, probiotic, Enterogermina.