

Ефективність використання комплексного пробіотичного препарату в корекції дисбіозу кишечника у хворих з хронічними запальними захворюваннями кишечника

Т.Й. БОЙКО, к. мед. н.; Л.В. ТРОПКО, к. біол. н.; О.В. СОРОЧАН, к. мед. н.; М.В. СТОЙКЕВИЧ, к. мед. н.; Т.М. ТОЛСТИКОВА, к. мед. н.; Н.М. МОСАЛОВА, к. мед. н.

/ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ/

Резюме

Эффективность использования комплексного пробиотического препарата в коррекции дисбиоза кишечника у больных воспалительными заболеваниями кишечника

Т.И. Бойко, Л.В. Тропко, Е.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.Н. Толстикова, Н.М. Мосалова

Проведено дослідження з метою вивчити ефективність пробіотика «Lacto» в корекції дисбіозу кишечника в комплексній терапії пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями кишечника (ХЗК). Досліджено стан кишечної мікрофлори у 51 хворого з хронічним запальним захворюванням кишечника до і після лікування. Першу групу склали 28 пацієнтів (16 – з неспецифічним язвенним колітом, 12 – з хворобою Крона), в комплексну терапію яких був включений препарат «Lacto» в дозі 2 капсули два рази в день впродовж 3–4 тижнів. Другу (контрольовану) групу включено 23 хворих (15 – з неспецифічним язвенним колітом і 8 – з хворобою Крона), які отримували тільки базисну терапію. За результатами дослідження зроблено висновок: використання комплексного пробіотика «Lacto» в лікуванні хворих з хронічними запальними захворюваннями кишечника сприяє відновленню порушеного балансу кишечної мікрофлори, зниженню активності запалення, зменшенню клінічних симптомів захворювання.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання кишечника, дисбіоз, пробіотики

Summary

Efficacy of Complex Probiotic in Correction of Intestinal Dysbiosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease

T.Y. Boyko, L.V. Tropko, O.V. Sorochan, M.V. Stoikevich, T.M. Tolstikova, N.M. Mosalova

Aim of the study: to investigate the efficacy of probiotic «Lacto» in correction of dysbiosis in patients with inflammatory bowel diseases. Bowel microflora was investigated in 51 patients with IBD before and after treatment. 28 patients (1 group) in addition to basic treatment used of probiotic «Lacto» 2 capsules twice a day during the 3–4 weeks. 23 patients were in control group and used only basic therapy without any probiotics. Use of complex probiotic «Lacto» in therapy of patients with IBD lead to decrease of intestinal flora dysbalance, activity of inflammation and improvement of clinical symptoms.

Key words: inflammatory bowel disease, dysbiosis, probiotics

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК), до яких відносять неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК), залишаються однією з найбільш вагомих проблем сучасної гастроентерології. Це зумовлено поширенням хвороб в усьому світі, тенденцією до збільшення кількості випадків захворювання як серед дорослого населення, так і серед дітей, тяжкістю і різноманітністю клінічних проявів, ускладнень, які нерідко потребують хірургічного втручання, а також високою летальністю [4, 6, 7]. Питання етіопатогенезу ХЗК остаточно не вирішено, тому лікування в багатьох випадках є недостатньо ефективним.

Серед факторів розвитку захворювання широко обговорюється роль інфекційних факторів, зокрема ешерихій, клостридій, ієрсиній, кишкового кампілобактера, псевдотуберкульозних мікобактерій і цілої низки вірусів, у тому числі вірусу кори. Однак численні спроби довести інфекційну природу ХЗК не мали успіху. Проте роль кишкової мікрофлори в їх розвитку не заперечується, але не як етіологічного фактора, а як одного зі стимулюючих фак-

торів, який шляхом активації синтезу макрофагами первинних медіаторів запалення призводить до ініціації запальних реакцій. Клінічні та експериментальні дані свідчать, що розвитку хронічного запалення в кишечнику сприяє втрата толерантності до нормальної мікрофлори [7].

Результати наукових досліджень з мікроекології людського організму доводять, що дисбіотичні зміни травного каналу обтяжують основне захворювання, а інколи набувають превалюючого значення в патології [1, 2].

Частота виявлення дисбіозу кишечника у хворих на ХЗК сягає 90–98% [5]. Крім того, терапія ХЗК нерідко включає антибактеріальні препарати, під дією яких поглиблюються дисбіотичні розлади [8]. Тому важливим у лікуванні таких захворювань є корекція порушень якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК).

Основні принципи лікування дисбіозу кишечника – це лікування основного захворювання; селективна деконтамінація патоген-

ної та умовно-патогенної мікрофлори; корекція автохтонної мікрофлори. Успіх терапії залежить від вибору адекватного препарату та послідовності у його використанні.

Головне місце в корекції порушень кишкової мікрофлори посідають пробіотики – живі мікроорганізми та речовини мікробного походження, які при природному способі введення здійснюють позитивний ефект на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму через стабілізацію та оптимізацію функцій його нормальної мікрофлори.

У сучасних умовах до пробіотиків, які використовуються в клінічній практиці, ставляться такі вимоги: безпека при використанні; широкий спектр антагоністичної активності щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів кожної з культур, яка входить до складу пробіотика; пролонгована дія за рахунок постійної продукції важливих субстанцій кишкової мікрофлори; високий ступінь резистентності до антибіотиків. Усім цим критеріям відповідає препарат «Lacto» фармацевтичної компанії Євро Лайф Сайнсес Лтд (Великобританія), що містить пробіотичні мікроорганізми чотирьох видів у рівноцінній концентрації: *Saccharomyces boulardi*, *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*), *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*.

Згідно з результатами численних досліджень біологічні властивості *Saccharomyces boulardi* зумовлені прямою антимікробною дією по відношенню до широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (*Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* тощо), пригніченням здатності бактерій до утворення токсинів, здатністю до їх нейтралізації за рахунок прямої дії на ряд токсичних речовин специфічних протеаз та порушенням їх зв'язування з рецепторами клітин. Зменшення утворення в клітинах кишечника циклічного аденозинмонофосфату зумовлює зменшення секреції води та натрію в просвіт кишечника, що забезпечує протидіарейну активність мікроорганізму.

Серед особливостей дії *Saccharomyces boulardi* – підвищення місцевого імунного захисту внаслідок стимуляції продукції IgA та інших імуноглобулінів ентероцитами тонкої кишки.

Мікроорганізм має місцеву трофічну дію на слизову оболонку кишечника за рахунок посилення синтезу поліамінів. Крім того, *Saccharomyces boulardi* відрізняється природною стійкістю до агресивних факторів шлункового соку та антибіотиків.

Ефективність сахароміцетів була доведена в подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях при різних клінічних спостереженнях: профілактиці антибіотико-асоційованої діареї; діареї, викликаній *Clostridium difficile*; діареї мандрівників; гострій інфекційній діареї; загостренні хронічної інфекційної діареї; діареї при ВІЛ-інфекції; діареї, пов'язаної з ентеральним харчуванням [3, 11, 12]. Застосування *Saccharomyces boulardi* в лікуванні ХЗЗК сприяло зниженню активності запалення та попереджало рецидивування хвороби [9, 10].

Единственная в Украине комбинация Сахароміцет Буларди и 3 видов пробиотических бактерий



Lacto™



Saccharomyces boulardii

Lactobacillus sporogenes

Lactobacillus rhamnosus

Bifidobacterium longum



Официальный представитель в Украине: Прогрессфарм,
67668, Одесская обл., Беляевский р-н, с. В. Дальник,
ул. Південна, 59; т/ф. (048) 740-13-53 (54);
e-mail: info@progresspharma.com.ua

Вместе – Мы Сила!

Таблиця 1. Стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника у досліджуваних групах в динаміці лікування

Досліджувані групи	Динаміка лікування	Загальна кількість	Кількість хворих з еубіозом		Кількість хворих з дисбіозом							
					Всього		I ступеня		II ступеня		III ступеня	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	До лікування	28	0	0	28	100,0	5	17,8	11	39,3	12	42,9
	Після лікування		7	25,0	21	75,0	12	57,1	7	33,4	2	9,5
II	До лікування	23	0	0	23	100,0	4	17,4	10	43,5	9	39,1
	Після лікування		0	0	23	100,0	5	21,7	12	52,2	6	26,1

Таблиця 2. Кількість хворих зі зміненою концентрацією мікроорганізмів та їх середні показники вмісту у товстій кишці в досліджуваних групах в динаміці лікування

Мікроорганізми (показники концентрації)	Динаміка лікування	Кількість хворих з виявленими порушеннями, %		Середні показники концентрації, КУО/г (M±m)		
		Перша група	Друга група	Перша група	Друга група	Нормальні значення
<i>Bifidobacterium</i> (<lg 8,0 КУО/г)	До лікування	64,2	65,2	6,29±0,38*	5,75±0,61*	9,58±0,57
	Після лікування	28,6	47,8	7,86 ± 0,26**	6,39 ± 0,50	
<i>Lactobacillus</i> (<lg 6,0 КУО/г)	До лікування	85,7	82,6	3,61±0,32*	3,80±0,46*	6,93±0,29
	Після лікування	28,6	69,6	5,30±0,27**	4,51±0,26	
<i>Candida</i> (≥lg 4,0 КУО/г)	До лікування	39,3	34,8	5,06±0,29*	4,84±0,22*	3,2±0,3
	Після лікування	14,3	26,1	4,67±0,32	4,73±0,15	
УПЕ (≥lg 7,0 КУО/г)	До лікування	32,1	34,8	7,61±0,25*	7,82±0,16*	4,3±0,3
	Після лікування	17,9	26,1	7,16±0,23	7,50±0,32	

Примітки: УПЕ – умовно-патогенні ентеробактерії; * – $p < 0,05$ – вірогідність між показниками першої та другої груп та нормальними значеннями; ** – $p < 0,05$ – вірогідність змін до та після лікування.

Антагоністична активність пробіотика «Lacto» щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів та утворення сприятливих умов для розвитку корисної мікрофлори кишечника посилюється дією *Bacillus coagulans* за рахунок продукції бактеріоцинів та підвищення активності дисахаридаз тонкого кишечника.

Так звані «природні кишкові антисептики», що входять до складу препарату, доповнені представниками нормальної мікрофлори. *Lactobacillus rhamnosus* та *Bifidobacterium longum* конкурують за рецептори ентероцитів з патогенними, умовно-патогенними бактеріями та грибами, ферментують лактозу та інші вуглеводи в кишечнику, продукують антибіотичні субстанції та синтезують ряд вітамінів.

Отже, складові препарату «Lacto» забезпечують відновлення нормальної мікрофлори кишечника у два етапи:

- 1-й етап складається з пригнічення розвитку та активності умовно-патогенних бактерій за рахунок антибіотикоподібних речовин та підвищення рівня молочної кислоти в результаті життєдіяльності *Saccharomyces boulardii* та *Bacillus coagulans*;
- на 2-му етапі відбувається заселення кишечника представниками нормальної мікрофлори, а саме *Lactobacillus rhamnosus* та *Bifidobacterium longum*.

Таким чином, комплекс корисної мікрофлори, яка входить до складу препарату «Lacto», чинить протидіарейний, протимік-

робний ефекти, відновлює нормальну кишкову мікрофлору та підвищує місцевий імунний захист кишечника.

Метою дослідження було вивчити дію пробіотика «Lacto» в корекції дисбіозу кишечника в комплексній терапії пацієнтів з ХЗЗК.

Матеріали та методи дослідження

Загальна кількість досліджуваних хворих – 51 особа. Першу (дослідну) групу склали 28 пацієнтів (16 – з НВК, 12 – з ХК), до складу комплексної терапії яких був залучений пробіотик «Lacto» в дозі 2 капсули двічі на добу впродовж 3–4 тижнів. До другої (контрольної) групи включено 23 хворих (15 – з НВК та 8 – з ХК), які отримували базисну терапію (препарати месалазину, кортикостероїди) без додаткового призначення пробіотиків. Вивчення стану мікрофлори кишечника проводилося до початку та після лікування.

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень

(10–1–10–9) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Оцінку ефективності проведеної терапії проводили шляхом порівняння глибини дисбіотичних порушень, виявлених до і після лікування, використовуючи градацію за ступенями, яка свідчить про амплітуду відхилень мікробіоценозу товстої кишки: відсутність відхилень – еубіоз; наявність відхилень – дисбактеріоз (I ступеня – компенсований, легкий; II ступеня – субкомпенсований, середній; III ступеня – декомпенсований, тяжкий).

Результати та їх обговорення

При вивченні стану мікрофлори ТК до початку лікування встановлено, що всі хворі, залучені до дослідження, мали дисбіотичні розлади різного ступеня вираженості, а саме: дисбіоз I ступеня спостерігався у 17,8% пацієнтів першої групи та у 17,4% – другої групи, дисбіоз II ступеня – у 39,3% та 43,5% пацієнтів, III ступеня – у 42,9% та 39,1% пацієнтів відповідно по групах.

Дисбаланс мікрофлори ТК, в основному, був зумовлений зниженням концентрації основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу біфідо- і лактобактерій (зниження їх у вмісті ТК мало вірогідний характер); також спостерігали зменшення або збіль-

шення рівня *Escherichia coli*, збільшення концентрації її гемолітичних біоварів (*E. coli Hly**), появу умовно-патогенних мікроорганізмів родів *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus* у концентрації $\geq 10^7$ КУО/г; підвищення вмісту дріжджоподібних грибів *Candida albicans* у концентрації $> 10^4$ КУО/г.

На фоні комплексного лікування у групі хворих, що отримували пробіотик «Lacto», швидше зменшувалися явища кишкової диспепсії, спостерігалася тенденція до нормалізації випорожнень кишечника, знижувалася клінічна активність захворювання.

Поряд з покращенням клінічної симптоматики спостерігалися значні позитивні зміни якісного та кількісного складу мікрофлори ТК. При цьому повне відновлення мікрофлори – досягнення еубіозу – спостерігалася у 7 (25,0%) хворих, тоді як в контрольній групі після лікування еубіозу у пацієнтів виявлено не було (табл. 1).

Крім того, в першій групі було виявлено більший відсоток пацієнтів з покращенням стану мікрофлори ТК. Так, на 33,4% зменшилася частота виявлення дисбіозу III ступеня, на 5,9% – II ступеня, а максимальна кількість (57,1%) хворих після лікування мала компенсовану форму (I ступінь) дисбіозу. В контрольній групі амплітуда позитивних змін була значно меншою. Після лікування домінувало виявлення дисбіозу II ступеня (52,2% пацієнтів), а кількість хворих з декомпенсованою формою дисбіозу знизилася лише на 13,0%.

Нормалізація мікробіоценозу ТК, в першу чергу, відбувалася за рахунок відновлення популяційного рівня біфідо- і лактобактерій, причому в групі хворих, які отримували пробіотик «Lacto», зростання їх концентрації мало вірогідний характер (табл. 2).

Так, у першій групі після лікування частота виявлення хворих зі зниженою концентрацією біфідобактерій зменшилася на 35,6%, зі зниженою концентрацією лактобактерій – на 57,1%, тоді як у другій групі ці показники знизилися лише на 17,4% та 13,0% відповідно.

У хворих першої групи також спостерігалася більш виражене зниження рівня умовно-патогенних ентеробактерій та дріжджоподібних грибів у вмісті ТК порівняно з пацієнтами другої групи.

Висновки

Таким чином, застосування комплексного пробіотика «Lacto» в лікуванні хворих на ХЗК виявилася високоефективним, що дозволено відновленням дисбалансу кишкової мікрофлори, покращенням клінічної симптоматики, зниженням активності запалення.

Перспективою подальших досліджень є вивчення механізму дії та ефективності пробіотичних препаратів при різних варіантах хвороби залежно від локалізації, тяжкості перебігу, наявності позакишкових проявів.

Література

1. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // Журн. микробиол. – 2004. – №1. – С. 84–92.
2. Бондаренко В.М. Дисбиотические состояния и лечебные мероприятия при них / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева // Вестн. РАМН. – 2005. – №12. – С. 23–29.
3. Волосовец А.П. Профилактические и терапевтические аспекты клинического применения *Saccharomyces boulardii* в современной педиатрии: доказательная база / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов // Здоровье ребенка. – 2008. – №2 (11). – С. 48–53.
4. Дорофеев А.Э. Заболевания кишечника / А.Э. Дорофеев, Т.Д. Звягинцева, Н.В. Харченко. – Горлівка: Ліхтар, 2010. – 532 с.
5. Особливості мікробіоценозу товстої кишки у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника / Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, Л.В. Тропко [та ін.] // Збірник наукових праць «Проблеми військової охорони здоров'я» за матеріалами науково-практичної конференції [«Патологія внутрішніх органів. Сучасний погляд на проблему»]. – К., 2008. – Вип. 23. – С. 43–49.
6. Секачева М.И. Проблемы терапии воспалительных заболеваний кишечника и пути их решения / М.И. Секачева // Consilium Medicum (Гастроэнтерология). – 2004. – Т. 6, №2. – С. 32–37.
7. Халиф И.Л. Воспалительное заболевание кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская – М.: Миколош, 2004. – 88 с.
8. Шифрин О.С. Лекарственная терапия язвенного колита и ее возможные осложнения / О.С. Шифрин // Consilium Medicum (Справочник поликлинического врача). – 2006. – Т. 4, №6. – С. 27–29.
9. Guslandi M. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis / M. Guslandi, G. Mezzi, M. Sorghi M. // Eur. J. of Gastroenterol Hepatol. – 2003 – Vol. 15 (6) – P. 697–698.
10. Guslandi M. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohns disease / M. Guslandi, P. Giollo, P.A. Testoni // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45 (7) – P. 1462–1464.
11. Kotowska M. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children: randomized double-blind placebo-controlled trial / M. Kotowska, P. Albrecht, H. Szajewska // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21 (5). – P. 583–590.
12. Kollaritschet H.H. Prevention of traveler diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparation / H.H. Kollaritschet, P. Kremsner, G. Wiedermann et al. // Travel Medicine International. – 1989. – Vol. 49. – P. 17–20.