

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА “ДУОПІК” ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА “ДУОПІК” ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ – На підставі обстеження 79 хворих на гострі кишкові інфекції встановлено, що комплексне застосування комбінованого пробіотика “Дуопік” на фоні традиційної терапії (навіть із застосування пероральних фторхінолонів II покоління) дозволяє суттєво покращити результати лікування, порівняно з пацієнтами, які не отримували пробіотиків: швидше зникають клінічні прояви хвороби, макроскопічні ознаки запалення слизової оболонки прямої кишки, біохімічні маркери запалення кишечника (рівень i-FABP у сироватці крові та вміст лізоциму у випорожненнях), нормалізуються кількісний та видовий склад кишкової мікрофлори, а також імунологічні показники.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРОБИОТИКА “ДУОПИК” ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ – На основании обследования 79 больных острыми кишечными инфекциями установлено, что комплексное применение комбинированного пробиотика “Дуопик” на фоне традиционной терапии (даже с применением пероральных фторхинолонов II поколения) позволяет существенно улучшить результаты лечения, в сравнении с пациентами, не получавшими пробиотиков: быстрее исчезают клинические проявления болезни, макроскопические признаки воспаления слизистой оболочки прямой кишки, биохимические маркеры воспаления кишечника (уровень i-FABP в сыворотке крови и содержание лизоцима в испражнениях), нормализуются количественный и видовой состав кишечной микрофлоры, а также иммунологические показатели.

APPLICATION EXPERIENCE OF THE NEW COMBINED PROBIOTIC “DUOPIK” IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS – On the basis of inspection of 79 patients are set acute intestinal infections, that complex application of the combined probiotic “Duopik” on a background traditional therapy (even with the use of peroral fluorquinolones of II generation) allows substantially to improve the results of treatment by comparison to patients, not getting probiotics: the clinical displays of illness, macroscopic signs of inflammation of mucous membrane of rectum, biochemical markers of inflammation of bowels (level of i-FABP in the serum of blood and maintenance of lysocime in defecating), disappear quicker, normalized quantitative and specific composition of intestinal microflora, and also immunological indexes.

Ключові слова: кишкові інфекції, дисбактеріоз кишечника, дуопік, лікування.

Ключевые слова: кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника, дуопик, лечение.

Key words: intestinal infections, dysbacteriosis of bowels, duopik, treatment.

ВСТУП В останні роки в Україні захворюваність гострими кишковими інфекціями (ГКІ) не відзначається стабільністю. Інтенсивний показник відповідної захворюваності коливався від 104,65 на 100 тис. населення у 2009 р. до 160,93 у 2013 р. Однак необхідно врахувати, що фактичний рівень захворюваності значно перевищує офіційний. До того ж у південних і східних областях, промислово розвинутих, з високим рівнем забруднення довкілля і чисельним переважанням у демографічній структурі міського населення, хворих набагато більше, ніж у середньому по Україні. Досі реєструються як поодинокі випадки, так і спалахи з

ураженням сотень осіб. Рівень бактеріологічного підтвердження хвороби становить лише 50–60 % [1].

Зміни, яких зазнало суспільство в останні роки, суттєво вплинули на епідемічний процес і ріст захворюваності на ГКІ. Соціальні фактори, що створюють передумови для активізації і розвитку епідемічного процесу, відіграли при цьому одну з головних ролей. Суттєву роль відіграють фактори гіперурбанізації: забруднення води, ґрунтів; висока густина населення, від чого зазнає збитків фізіологічний, психологічний і соціальний комфорт міських популяцій. Проведене соціологічне дослідження показало, що тільки 7 % хворих на ГКІ мали вищу освіту, 39,5 % не здобули й середньої освіти. 33,6 % обстежених склали пенсіонери. Серед осіб працездатного віку 2/3 не мали постійної роботи, а серед постійно працюючих переважали особи, зайняті некваліфікованою працею (46,7 %) [2]. Отже, доведено переважаання серед хворих у сучасних умовах соціально незахищених осіб. Соціальне неблагополуччя цієї частини населення проявлялось не тільки в низькому матеріальному рівні, але й у значних психологічних особливостях, що стали наслідком психоемоційного стресу [3].

Не менш важливими обтяжливими факторами є тяжкий преморбідний фон (алкоголізм, неправильне харчування, імунодефіцит), а також діагностичні помилки, пізні звертання хворих за медичною допомогою, недостатня забезпеченість лікарень.

Врахуймо, що найближчим часом у нашій країні не можна буде очікувати кардинального поліпшення соціально-економічного та екологічного стану. На особливу увагу заслуговують спалахи, спричинені поліантибіотикорезистентними ентеробактеріями. У цьому аспекті слід враховувати потенційну небезпеку ГКІ як внутрішньолікарняної інфекції для осіб усіх вікових груп при значних порушеннях реактивності організму, можливість групових захворювань при споживанні забруднених харчових продуктів, питної води або у зв'язку з реалізацією контактної шляху передачі в закритих колективах.

Крім цього, у сучасних соціально-економічних умовах діє повний набір причин, що викликають гострі й хронічні дисбіози: екологічне неблагополуччя, зростання стресових впливів, масове безконтрольне використання антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів, підвищений радіаційний фон і неповноцінне харчування. Широке розповсюдження дисбактеріозів є одним з найважливіших факторів, що зумовлюють підвищення частоти й тяжкості гострих і хронічних захворювань [4].

Відомо, що у гострому періоді ГКІ зміни кишкової мікрофлори виникають у 50–95 % випадків і зберігаються в 75 % реконвалесцентів. Згідно з сучасними уявленнями, дисбіоценоз кишків є одним з важливих компонентів патогенезу кишкових інфекцій, а тривале його утримування в реконвалесценції сприяє зат-

римці репаративних процесів у кишечнику, зтяжню-му перебігу хвороби, формуванню хронічних процесів. Є численні повідомлення про те, що пригнічення нормальної мікрофлори кишечника і зростання кількості патогенних мікроорганізмів призводять до підвищення активності у випорожненнях ряду кишкових ферментів, активації автоімунних зсувів у хворих на ГКІ. Інтерес до цих досліджень полягає ще в тому, що етіотропні середники, які застосовують для лікування, поглиблюють дисбактеріоз кишечника. Утворені при дисбактеріозі мікробні асоціації часто відзначаються високою токсигенністю [5, 6].

Таким чином, наведені дані літературних джерел свідчать про те, що жоден з існуючих методів етіотропного лікування не може бути застосований без критичної оцінки.

Відтак патогенетично обґрунтованим є застосування біологічних препаратів із живих культур представників нормальної мікрофлори кишечника людини і/чи бацил, що мають вибірково антагоністичну активність стосовно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Вони є висушеними живими культурами виробничих штамів, ретельно вивчених і відібраних за сукупністю корисних біологічних властивостей бактерій, що входять до складу пробіотиків.

На сьогодні вже не підлягає сумніву, що усі ГКІ порушують баланс кишкової мікрофлори. Необхідно відзначити, що й самі вони радше виникають на фоні недостатньої захищеності глікокаліксу нормофлорою. Однак досі у більшості випадків кишкових інфекцій, особливо в умовах спалахів і при тяжкому ступені, широко застосовують препарати, що впливають на мікробіоценоз кишечника дуже негативно [7]. Тому розробка ефективних схем лікування хворих на ГКІ, спрямованих на максимально щадний вплив на кишковий біоценоз, є актуальним завданням сьогодення [8]. До того ж зовсім не з'ясовані "мікробіологічні висліди" перенесених ГКІ, що диктує необхідність поглибленого вивчення особливостей відновлення нормобіоценозу в період реконвалесценції та можливо-го активного втручання у цей процес.

Метою дослідження було вивчити ефективність дуопіку для ентерального використання у хворих на ГКІ, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням було 79 хворих із ентероколітною формою ГКІ середнього ступеня тяжкості, спричинені УПМ, віком 19–69 років.

В усіх обстежуваних осіб діагноз підтверджено бактеріологічно шляхом отримання копрокультури умовно-патогенних ентеробактерій у концентрації, що перевищує 10^6 в 1 г випорожнень, а також позитивною реакцією аглютинації з автоштамом.

Критеріями ефективності лікування були: терміни згасання основних клінічних проявів ГКІ, стан слизової оболонки товстої кишки за даними ректороманоскопії, тривалість повторного виділення УПМ, частота розвитку і глибина дисбіозу кишків, рівень лізоциму у випорожненнях та активність маркера пошкодження слизової оболонки товстої кишки – і-FABP, а також ряд імунологічних показників – кількість лізоциму сироватки крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), вміст імуноглобулінів класів А, М, G, рівень В-, D-, Т-лімфоцитів (Е-РУК) та їх субпопуляцій (хелперів, супресорів).

Наявність дисбіозу та його ступінь визначали на основі мікробіологічного дослідження випорожнень за допомогою загальноприйнятих методик [9].

З метою визначення протеїну кишечника, що зв'язує жирні кислоти (і-FABP – intestine-type fatty acid binding protein), досліджено 36 сироваток крові, отриманих в динаміці недуги від 22 хворих на гострі кишкові інфекції, спричинені УПМ (клебсіелою, протеєм, цитробактером). FABP є малими внутрішньоклітинними протеїнами з високим ступенем тканинної специфічності. Ішемічне пошкодження клітин гістологічно характеризується відсутністю або низьким рівнем FABP у місцях, де є значна кількість уражених клітин, та появою їх у крові. Відтак рівень FABP у сироватці крові свідчить про ступінь пошкодження тонкої кишки при ішемії, інфекційному запаленні тощо [10, 11].

Для встановлення активності запального процесу в кишечнику за допомогою ELISA-аналізу визначали кількість лізоциму у випорожненнях 38 хворих із ентероколітною формою ГКІ, спричинених УПМ.

З імунологічних показників у сироватці крові визначали: кількість лізоциму турбодиметричним способом з *Micrococcus lysodeicticus* за методом Х. Я. Гранта та співавт. [12], циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [13]; вміст імуноглобулінів класів А, М, G – біохімічним методом за Badin, Kongsselet у модифікації Е. Г. Лоренко і Н. П. Кравченко; Т- (розеткоутворювальні клітини з еритроцитами барана, або Е-РУК), В- (клітини з приєднанням комплексу зимозан-комплемент), D- (з приєднанням обох індикаторів) клітин методом комбінованого розеткоутворення за Mendes et al. (1974) у модифікації Т. І. Гришиної та І. С. Мюллера (1978), субпопуляцій теофілінмодульованих Е-РУК (хелперів, супресорів) – за S. Limatibul et al. (1978) [12].

19 пацієнтів отримували тільки традиційну терапію з використанням інтестопану чи антибіотиків групи фторхінолонів (офлоксацин чи ципрофлоксацин) та симптоматичних середників (група контролю), решта (досліджувана група) – таке ж лікування з додатковим включенням пробіотика "Дуопік" перорально по 1 пакету (1500 мг) 1 раз на добу, за 20–30 хв до споживання їжі (розводили вміст одного пакета в 50 мл теплої (не вище 37 °С) води до отримання суспензії).

Обидві групи хворих були сформовані методом випадкової ознаки. Відтак пацієнтів зіставили за статтю, віком, тяжкістю недуги, умовами довілля, термінами початку лікування від моменту захворювання.

Отримані результати досліджень були піддані статистичній обробці у програмі Statgraf і MS Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Зіставлення термінів зникнення загального нездужання, гарячки, болю в животі, проносу, спазмованої сигмоподібної кишки та патологічних домішок у калі показало тенденцію до вкорочення їх у хворих досліджуваної групи (комплексне використання дуопіку), порівняно з контролем (тільки загальноприйнята терапія без використання пробіотиків, $p > 0,05$).

Важливо, що попри швидку позитивну динаміку інтоксикаційного і диспепсичного симптомів в обох групах реконвалесцентів репарація слизової оболонки термінального відділу товстої кишки відбувалася значно повільніше. Такий висновок дозволило зробити ректороманоскопічне обстеження.

Так, тільки у (18,8±9,8) % реконвалесцентів ГКІ контрольної групи через 7–10 днів ректороманоскопічна картина нормалізувалася. Натомість майже у кожного другого представника досліджуваної групи – (43,8±7,2) % – жодних макроскопічних ознак запалення слизової оболонки прямої кишки не було (p<0,05).

Кращими були результати комплексного лікування з включенням дуопіку і за таким критерієм: у (56,2±7,2) % таких людей у зазначений період виявили ознаки слабо вираженого катарального проктосигмоїдиту. Це було достовірно менше, ніж в контрольній групі осіб – (81,2±9,8) % (p<0,05). Проявів геморагічного, ерозивного чи виразкового запалення слизової оболонки кишки через 7–10 днів не спостерігали ні у кого.

Відомо, що на підставі тільки клінічних і копрологічних досліджень відносно нескладно відрізнити симптоми ентериту від коліту. Значно важче встановити змішану - ентероколітну клінічну форму хвороби.

Тому для більш аргументованого підтвердження запалення слизової оболонки тонкої кишки використали специфічний біохімічний маркер ентериту – i-FABP. Його визначали в період розпалу ГКІ (2–3 доба недуги) і під час ранньої реконвалесценції – при стиханні клінічних проявів (7–10 доба хвороби). Хронічної патології органів травлення у досліджуваних осіб не було.

Встановили, що в період розпалу захворювання у 100,0 % осіб з ГКІ, спричиненими УПМ, рівень i-FABP перевищував пороговий (20 нг/л, табл. 1). Медіана вмісту i-FABP у сироватці крові під час розпалу недуги становила 220,33 нг/л. Поряд з чіткими клінічними і копрологічними ознаками коліту це було вагомою підставою для діагностики ентероколітної форми ГКІ в усіх досліджуваних хворих.

Після традиційного лікування без використання пробіотиків (7–10 доба хвороби) рівень i-FABP у сироватці крові перевищував пороговий у (72,2±10,6) % реконвалесцентів. У разі додаткового застосування

пробіотика “Дуопік” частка таких пацієнтів була суттєво меншою – (10,9±4,2) % (p<0,001).

Концентрація лізоциму у випорожненнях під час розпалу недуги досягала (1921,3±333,3) мкг/л, що суттєво перевищувало значення здорових осіб (p<0,05, табл. 2).

Після традиційного лікування без використання пробіотиків (7–10 доба хвороби) рівень лізоциму у випорожненнях знижувався до (1235,5±230,6) мкг/л, що не засвідчило статистично достовірної різниці, порівняно з розпалом недуги (p>0,05), і все ще суттєво перевищувало рівень здорових людей (p<0,05).

В цей же період вміст лізоциму у випорожненнях реконвалесцентів, які отримували традиційне лікування з дуопіком, практично нормалізувався – (576,7±99,5) мкг/л, достовірно відрізняючись від показника у розпал хвороби (p<0,05).

Таким чином, біохімічна ознака ентериту (за рівнем i-FABP у сироватці крові), а також маркер запалення кишечника (підвищений рівень лізоциму у випорожненнях) характеризуються швидкою позитивною динамікою при комплексному лікуванні із застосуванням дуопіку, ніж при традиційній терапії без використання пробіотиків.

Аналіз результатів досліджень мікробного обсіменіння випорожнень хворих різних груп залежно від методу лікування показав наступне.

У розпал недуги кількість ентерококів у товстій кишці перевищила фізіологічні показники в 10–100 разів. Недуга призвела не тільки до дисбалансу в нормофлорі, але й до заселення товстої кишки УПМ. Так, у цих хворих виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність епідермального стафілокока. Крім цього, у них знаходили одного з найагресивніших представників УПМ – *S. aureus*. У більшості захворілих кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* перевищувала фізіологічний показник у 10–100 разів. Важливо відзначити, що надмірний ріст дріжджопо-

Таблиця 1. Рівень i-FABP у хворих на ГКІ при різних методах лікування (M±m)

Група пацієнтів	Число осіб	Рівень i-FABP			
		субпороговий		вище порогового	
		абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %
У розпал хвороби					
Досліджувана	57	0	0,0±0,0	57	100,0±0,0
Контрольна	19	0	0,0±0,0	19	100,0±0,0
У період клінічного одужання (через 7–10 днів)					
Досліджувана	55	49	89,1±4,2 ^{1*}	6	10,9±4,2 ^{2**}
Контрольна	18	5	27,8±10,6 ^{2**}	13	72,2±10,6 ^{2**}

Примітки: 1) * – достовірна (p<0,001) різниця порівняно з контрольною групою;

2) ** – з відповідним показником у розпал хвороби (p<0,05–0,001).

Таблиця 2. Концентрація лізоциму у випорожненнях хворих на ГКІ при різних методах лікування (M±m)

Група пацієнтів	Число осіб	Концентрація лізоциму, мкг/л
У розпал хвороби		
Досліджувана	58	1825,6±288,4 ^{1*}
Контрольна	19	1921,3±333,3 ^{1*}
У період клінічного одужання (через 7–10 днів)		
Досліджувана	54	576,7±99,5 ^{2**}
Контрольна	18	1235,5±230,6 ^{2**}
Здорові особи	10	340,5±136,2

Примітки: 1) * – достовірна різниця порівняно зі значенням здорових осіб (p<0,05);

2) ** – з відповідним показником у розпал хвороби (p<0,05).

дібних грибів спостерігався при дефіциті біфідофлори, тоді як при нормальному вмісті біфідобактерій (10^9 КУО/г) гриби роду *Candida* виявлялися лише у 8,1 % хворих у кількості не більше 10^3 КУО/г.

Виявлене статистично достовірне збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*. У випорожненнях пацієнтів цієї групи, як правило, виявляли ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*).

Розбалансованість екосистеми кишечника знайшла своє відображення в появі мікробних асоціацій УПМ в усіх хворих: з двох, трьох і, навіть, чотирьох видів. Асоціації складалі: *E. coli* гемолітична, гриби роду *Candida*, *S. aureus* і *Proteus spp.* або *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна і *Klebsiella spp.* або *Enterobacter spp.* чи *Citrobacter spp.*

Достовірно нижчими, ніж у здорових осіб були передусім кількісні показники анаеробної мікрофлори - *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* ($p < 0,01$).

Аналіз результатів досліджень мікробного обміненія випорожнень хворих різних груп залежно від методу лікування через 10 діб після терапії показав наступне.

У представників контрольної групи після стихання клінічних проявів недуги кількість облигатної та факультативної мікрофлори відповідала I ступеню дисбіозу (варіант норми) лише у ($15,8 \pm 8,4$) % реконвалесцентів порівняно з ($40,0 \pm 6,3$) % пацієнтів досліджуваної групи (різниця статистично вагома – $p < 0,05$). Причому тільки у тих осіб, які отримували дуопік, рівень біфідо-, лактобактерій та *E. coli* з нормальною ферментативною активністю, порівняно з контрольною групою, зріс достовірно ($p < 0,05$).

На відміну від контрольної групи у реконвалесцентів після застосування дуопіку показники *S. aureus*, *Candida albicans* та інших УПМ суттєво знижувалися. Не властива для нормоценозу кишечника гемолітична *E. coli* у хворих контрольної групи виділялася практично в такій же кількості, як і в розпал недуги ($p > 0,05$). У досліджуваній групі кількість усіх УПМ зменшувалась у 10–100 разів, а *E. coli* гемолітична та коагулазонегативні стафілококи зовсім не виявлялися.

У період розпалу ГКІ виявлено значні зміни показників імунограми. Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів була знижена ($p < 0,05-0,01$), а от рівень Т-супресорів знижувався несуттєво ($p > 0,05$). Відзначено затримку і порушення в диференціюванні лімфоцитів. Частота виявлення нульових і неповних Т-клітин була підвищена – ($40,00 \pm 2,10$) і ($40,50 \pm 2,50$) %, що суттєво перевищувало значення здорових осіб ($p < 0,01$). Однак знизився рівень субпопуляції “активних” Т-клітин ($p < 0,05$), що свідчить про зміну функціональної активності лімфоцитів на початку імунної відповіді. Число D-клітин не відрізнялось від значення у здорових осіб.

Імунорегуляторний індекс (ІРІ) коливався від 1,72 до 2,70, дорівнюючи в середньому $2,27 \pm 0,33$.

У період ранньої реконвалесценції (10–14 доба хвороби) рівень нульових лімфоцитів достовірно зменшився в обох групах пацієнтів, однак тільки на фоні застосування пробіотика “Дуопік” він наблизився до нормального рівня, а у контрольній групі – все ж суттєво перевищував значення здорових осіб – ($26,70 \pm 2,70$) % ($p < 0,01$). Подібним чином рівень загальних Т-лімфоцитів наближався до норми тільки у групі пацієнтів, які отримували зазначений пробіотик – ($50,30 \pm 2,18$) %, а у групі контролю залишався суттєво зниженим – ($47,93 \pm 2,47$) % порівняно з нормою. Така ж динаміка була притаманною для Т “активних” клітин: у дослідній групі достовірно не відрізнялася від значень у здорових людей, а в контрольній – була суттєво нижчою – ($20,52 \pm 1,75$) % ($p < 0,05$). Натомість рівень Т неповних лімфоцитів у реконвалесцентів групи контролю залишався достовірно вищим – ($20,43 \pm 2,11$) % ($p < 0,05$), а у разі додаткового застосування дуопіку – майже нормальним – ($16,33 \pm 2,27$) % ($p > 0,05$).

Вміст Т-хелперів нормалізувався в обох групах. Кількість Т-супресорів, D- і В-лімфоцитів у зазначений період суттєво не змінювалася. Середні показники ІРІ мали тенденцію до підвищення – відповідно $2,33 \pm 0,51$ і $2,42 \pm 0,32$.

У гострий період хвороби кількість В-клітин була суттєво меншою ($p < 0,05-0,01$), однак зі зникненням гострих проявів хвороби нормалізувалась в обох групах реконвалесцентів (рис. 1).

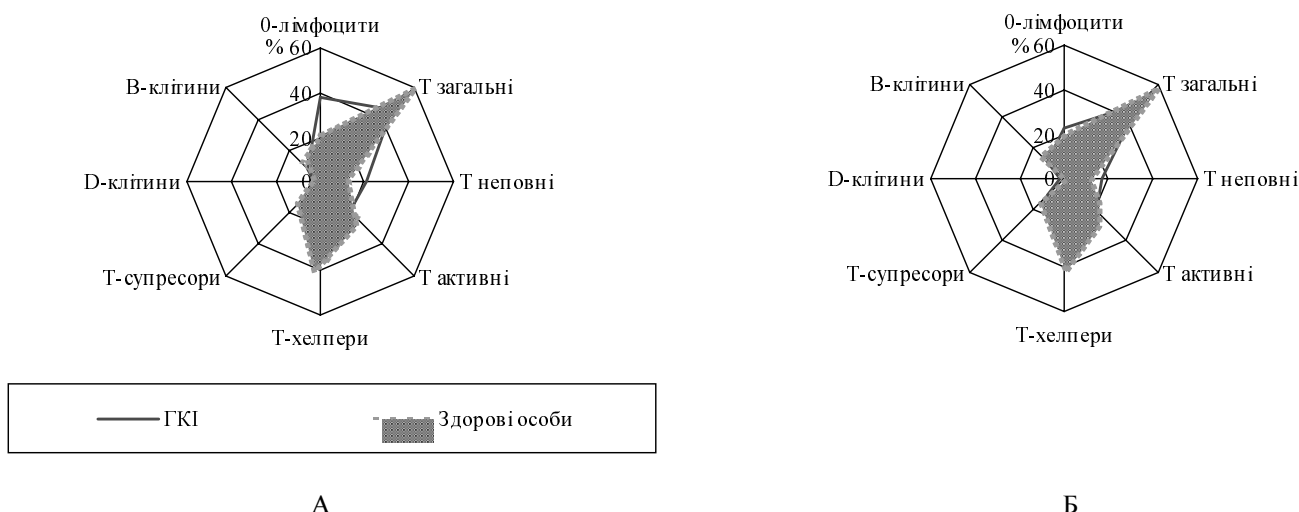


Рис. 1. Показники клітинного імунітету в розпал ГКІ (А) і в ранній реконвалесценції (Б).

Змін рівня IgA не виявлено, вміст IgM та IgG був помірно підвищеним, причому в реконвалесцентів ГКІ, які отримували тільки тардиційне лікування без пробіотиків, рівень IgM залишався таким протягом усієї хвороби ($p < 0,01$), а от в осіб дослідної групи наблизився до нормального значення – $(2,97 \pm 0,72)$ г/л ($p > 0,05$). Важливо, що у гострому періоді вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) значно перевищував їх рівень у здорових осіб ($p < 0,001$). У період реконвалесценції, незалежно від способу лікування, середня концентрація їх знижувалась, наближаючись до нормальних значень.

Вміст лізоциму мав тенденцію до зменшення, однак статистично достовірних змін цей параметр не зазнав.

Є чимало робіт, присвячених вивченню різних аспектів імунітету при ГКІ [14–17].

Проведені нами дослідження виявили розвиток вторинного структурного імунодефіциту, що проявлялось значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів й “активних” Т-клітин, а також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. У хворих старших 60 років усі параметри клітинного й гуморального імунітету були більш монотонними, ніж у представників молодшого віку, а імуноглобуліни класів М, G і ЦІК протягом усієї хвороби суттєво не змінювалися. Тільки у старшій віковій групі кількість неповних та “активних” Т-клітин суттєво перевищувала норму навіть при зникненні клінічних ознак хвороби ($p < 0,05$ – $0,001$). Не було виявлено залежності показників імунітету від виду ГКІ.

Можна припустити, що одним із варіантів адаптаційних можливостей імунних функцій є використання антагоністичного механізму хелперної і супресорної активності тимусзалежних лімфоцитів, які є стандартною захисною реакцією організму. У хворих похилого і старечого віку настають більш дезінтегровані порушення клітинного імунітету, що стосуються як хелперної, так і супресорної функцій лімфоцитів [4]. На це ж вказують й інші автори [18, 19]. Зокрема, Ю. О. Сухов (2000) в осіб старечого і похилого віку знайшов чіткі ознаки вікового імунодефіциту, про що свідчили зниження загального числа Т-лімфоцитів (CD11) у крові до 31 %, Т-хелперів (CD4) – до 21 %, концентрації імуноглобулінів класів А, М, G та підвищення вмісту ЦІК (до 4,87 г/л) [20].

Відзначені закономірності імунного статусу хворих вказують на формування в ході розвитку ГКІ імунного дисбалансу, що є, очевидно, важливим патогенетичним чинником при цій патології.

На нашу думку, зазначені модифікації клітинної та гуморальної ланок імунітету суворо індивідуальні, залежать від ступеня тяжкості недуги, віку хворих й, очевидно, біологічної активності збудників ГКІ та інших чинників макро- і мікроорганізмів.

За даними інших науковців, інфекційні ураження травного каналу характеризуються поліетіологічністю, значною варіабельністю антигенного складу збудників і тривалістю антигенної стимуляції, різною роллю мікроорганізмів та їх токсинів у патогенезі захворювання, можливістю зміни збудника. Внаслідок цього імунна система підлягає постійній і посиленій дії різноманітних мікробних продуктів, передусім факторів патогенності [21].

Відомо, що дуопік – комбінований пробіотик (синбіотик), який містить 2 види біфідобактерій (*Bifidobacterium bifidum* і *Bifidobacterium adolescentis*) та 4 види лактобактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus sakei*), пребіотичні компоненти (лактозу і пектин), а також вітаміни (С, В₁, В₂, В₆). Біологічні ефекти препарату забезпечуються синергетичною взаємодією його компонентів. Біфідобактерії є основними представниками мікрофлори людини (близько 90 %). Вони виконують ряд важливих метаболічних функцій: беруть участь у процесі травлення (в тому числі сприяють засвоєнню речовин, для розщеплення яких людина не має власних ферментів), синтезують біологічно активні речовини (в тому числі життєво важливі вітаміни). Біфідобактерії сприяють утилізації ряду ендогенних токсинів, що утворюються в кишечнику. Антагоністичні властивості біфідобактерій відносно умовно-патогенних, гнильних мікроорганізмів та збудників гострих кишкових інфекцій виявляються у зниженні рН вмісту кишечника, в результаті чого утворюються несприятливі для розвитку патогенних мікроорганізмів умови.

Лактобактерії складають близько 9 % нормальної кишкової мікрофлори. Вони найбільш активно пригнічують ріст умовно-патогенних мікроорганізмів. Лактобактерії виробляють органічні речовини, перекис водню, ряд антибіотикоподібних речовин – бактеріоцинів, які безпосередньо пригнічують умовно-патогенну мікрофлору. Дуже важливою є природня імуномодулююча функція лактобактерій, яка склалася в процесі спільної еволюції їх та людини: компоненти клітинної стінки та продукти метаболізму лактобактерій забезпечують постійну фізіологічну стимуляцію лімфоїдного апарату кишечника та підтримують тонус імунної системи організму.

Пребіотичні компоненти, що включені до складу препарату “Дуопік” (лактоза, пектин), стимулюють розвиток бактерій, що вводяться. Ці вуглеводи не засвоюються ані умовно-патогенною мікрофлорою, ані самою людиною, тому вони є селективним живильним середовищем для бактерій, що вводяться. Лакто- і біфідобактерії отримують перевагу над іншими мікроорганізмами кишечника, що забезпечує його швидку колонізацію.

Як відомо, нормальна мікрофлора кишечника є ще й одним з джерел ряду вітамінів. Людина не здатна самостійно синтезувати їх, вона має отримувати вітаміни з довілля. Тому дисбіотичні зміни часто супроводжуються ознаками вітамінної недостатності. Включені до складу препарату вітаміни частково компенсують вітамінну недостатність до моменту, доки введені бактерії не почнуть самостійний синтез вітамінів. Ключові параметри ефективності препарату “Дуопік” пов’язані із застосуванням ряду рішень:

- широкий спектр видів бактерій, що вводяться (6 видів) дозволяє максимально збільшити вірогідність успішної колонізації ними кишечника;

- висока концентрація бактерій (10^{10} КУО/г) дозволяє ефективно використовувати препарат безпосередньо під час курсу антибіотикотерапії, а не лише після його завершення;

- біотехнологія іммобілізації бактерій, що вводяться, на рослинних біополімерах, забезпечує їх захист від впливу шлункового соку і жовчі. Біотехнологія іммобі-

лізації забезпечується фіксацією бактерій на волокнах високомолекулярних сполук – рослинних біополімерів (пектині й целюлозі). При потраплянні у водне середовище рослинні біополімери утримують воду навколо себе і бактерій. Гелеподібна оболонка, що формується, і забезпечує захисний ефект для іммобілізованих бактерій. Також відомо, що і сама фіксація лакто- і біфідобактерій на тверде середовище підвищує їхню життєздатність і швидкість колонізації кишечника;

– комбінація в одному препараті біфідо- і лактобактерій та селективного живильного середовища для них (лактоза і пектин). Бактерійні компоненти прийнято називати пробіотиками, а компоненти, що стимулюють розвиток бактерій – пребіотиками. Комбінація пробіотика і пребіотика в одному препараті отримала назву синбіотик. Саме синбіотики демонструють найбільш високу ефективність серед засобів для нормалізації мікрофлори кишечника.

Тому дуопік рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування – джерело лактобактерій, біфідобактерій та вітамінів.

ВИСНОВКИ Комплексне застосування дуопіку на фоні традиційної терапії (навіть із застосування пероральних фторхінолонів II покоління) хворих на ГКІ, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, дозволяє суттєво покращити результати лікування, порівняно з хворими, які не отримували пробіотиків: тенденція до вкорочення клінічних симптомів недуги у хворих досліджуваної групи; швидше минають макроскопічні ознаки запалення слизової оболонки прямої кишки.

Біохімічна ознака ентериту (за рівнем i-FABP у сироватці крові), а також маркер запалення кишечника (підвищений рівень лізоциму у випорожненнях) характеризуються достовірно швидшою позитивною динамікою при комплексному лікуванні із застосуванням дуопіку, ніж при традиційній терапії без використання пробіотиків.

Вже у період ранньої реконвалесценції (10 доба недуги) нормалізується кількісний та видовий склад кишкової мікрофлори тільки у тих пацієнтів, яким традиційна терапія була доповнена комбінованим пробіотиком “Дуопік” перорально по 1 пакету (1500 мг) 1 раз на добу за 20–30 хвилин до споживання їжі.

У період розпаду ГКІ виявлено значні зміни показників клітинного і гуморального імунітету: достовірно знижувалась загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів, відзначено затримку і порушення в диференціюванні лімфоцитів, що свідчить про зміну функціональної активності цих клітин на початку імунної відповіді. Доповнення традиційної терапії хворих на ГКІ пробіотиком “Дуопік” вже у період ранньої реконвалесценції (10–14 доба хвороби) забезпечує нормалізацію більшості імунологічних показників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Марієвський В. Ф. Кишкові інфекції та їх вплив на здоров'я населення / В. Ф. Марієвський // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
2. Ставицкая Е. Л. Социальная характеристика больных дизентерией в Санкт-Петербурге / Е. Л. Ставицкая, А. Т. Журкин // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 4. – С. 49–51.
3. Горелов А. В. Изучение острых кишечных инфекций у детей / А. В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 41–45.

4. Андрейчин М. А. Шигельоз / М. А. Андрейчин, В. М. Козько, В. С. Копча. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – 362 с.

5. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение) : руководство для врачей / Ю. В. Лобзин, В. Г. Макарова, Е. Р. Корвякова, С. М. Захаренко. – СПб. : ООО “Издательство ФОЛИАНТ”, 2003. – 256 с.

6. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. / Б. А. Шендеров. – М.: Медицина, 2008. – Т. II. – 414 с.

7. DuPont H. L. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology / H. L. DuPont // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 92. – P. 1962–1975.

8. Cheney C. P. Acute infectious diarrhea / С. P. Cheney, R. K. Wong // Med. Clin. N. Am. – 2002. – Vol. 77. – P. 1169–1196.

9. Мікробіологічна діагностика дисбактеріозів : методичні рекомендації МОЗ України / [В. А. Знаменський, Н. Г. Дегтяр, С. Н. Кузьмінський та ін.]. – Київ, 1986. – 27 с.

10. Fatty acid binding protein: the advent of a unique marker for the early detection of intestines ischemia patients / K. Kapetanios, C. Pitsavos, K. Vassiliadou [et al.] // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 608.

11. Wu A. Role of heart fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / A. Wu, L. Graff // Clin. Chem. – 2000. – Vol. 46. – P. 718–719.

12. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. - Киев : Здоров'я, 1978. - 196 с.

13. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферов // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.

14. Грищенко В. І. Інформативність деяких біохімічних та імунологічних показників для оцінки тяжкості перебігу кишкових інфекцій у дітей / В. І. Грищенко, Т. М. Пахольчук // Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб : матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18–19 травня 2010 р., Львів). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 93–94.

15. Интерферон при острых кишечных инфекциях / С. О. Крамарев, О. П. Мощич, Л. О. Палатна, І. В. Фільчаков // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 3. – С. 81–83.

16. Циркулюючі імунні комплекси при тяжкому перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку / Т. М. Пахольчук, Є. А. Сіліна, С. Ф. Стафурін, В. О. Григорьев // Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани: Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (16–17 травня 2012 р., Дніпропетровськ). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. – С. 174–175.

17. Иммунологические расстройства и их коррекция в инфекционной патологии / [В. Е. Рычнев, Ю. Г. Питулина, Г. А. Усков и др.] // Современные методы профилактики. – М., 2010. – Т. 3. – С. 43.

18. Islam D. Disease-dependent changes in T-cell populations in patients with shigellosis / D. Islam // A.P.M.I.S. – 2010. – Vol. 108, N 4. – P. 251–260.

19. Diarrheal deaths in the United States, 2006 through 2009: a special problem for the elderly / J. F. Lew, W. Glass, R. E. Gangarosa [et al.] // J.A.M.A. – 2011. – Vol. 265. – P. 3280–3284.

20. Сухов Ю. О. Особливості клінічного перебігу і лікування шигельозів у хворих похилого та старечого віку / Сухов Ю. О. // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 3. – С. 73–74.

21. Дьяченко А. Г. Особенности иммунного ответа при острых кишечных инфекциях, вызванных патогенными энтеробактериями / А. Г. Дьяченко, В. В. Липовская, П. А. Дьяченко // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2001. – № 5. – С. 108–113.

Отримано 21.08.14