

Ентерожерміна – ефективний пробіотик-біоентеросептик для лікування гострих та хронічних захворювань кишечника

Організм людини і навколишнє середовище представляють єдину екологічну систему, що перебуває в стані біологічної рівноваги. Зміна цієї тендітної рівноваги (внаслідок кишкових інфекцій, застосування антибактеріальних препаратів та інших причин) може призвести до стану дисбіозу, наслідки якого проявлятимуться на клінічному рівні. Для забезпечення фізіологічної захисної функції кишкової мікрофлори важливе негайне втручання з метою відновлення балансу екосистеми.

Пріоритетною метою стратегічного плану В 128/24, схваленого на 128-й сесії ВООЗ і розрахованого на 2008-2013 рр., є зменшення медико-санітарного, соціального та економічного тягаря інфекційних хвороб. Така увага до інфекційних захворювань не є випадковою, оскільки саме вони, зокрема – гострі кишкові інфекції (ГКІ), є найбільш частою причиною дитячої смертності. Серед збудників ГКІ особливу роль відіграють ротавіруси, які інфікують майже кожну дитину до 3-5-річного віку і є основною причиною розвитку тяжкої діареї з дегідратацією. Ротавірусні кишкові інфекції спричинюють близько 5% від усіх дитячих смертей у світі, а рівень смертності від ротавірусної ГКІ становить 86 на 100 тис. серед дітей віком до 5 років. За даними епідагляду щодо 35 країн світу в різних регіонах і з різними рівнями економічного розвитку, від 34 до 45% госпіталізацій з приводу діареї у дітей згаданої вікової групи пов'язано саме з ротавірусною інфекцією.

В Україні, за наявними на сьогодні даними, захворюваність на ротавірусну інфекцію (РІ) становить до 3,18 на 100 тис. населення, однак реальний показник значно вищий через обмеження вірусологічної діагностики. Ротавіруси є збудниками від 35 до 73% від усіх ГКІ. Для спалахів РІ у дітей раннього віку характерні тяжкі прояви. Головну небезпеку становить швидке зневоднення організму (ексикоз) через блювання й діарею. Особливо тяжко переносять зневоднення діти молодшого віку, в яких на цьому тлі можуть виникати судоми, порушення роботи серцево-судинної системи, гостра ниркова недостатність. За відсутності адекватного лікування стан може дуже швидко погіршуватися аж до летального кінця.

Ротавіруси найчастіше уражають зрілі ентероцити на верхівках ворсинок слизової тонкого кишеч-

ника, викликаючи найбільш поширену – гастроентеритичну – форму захворювання. Руйнування клітин знижує абсорбційні властивості ворсинок, що призводить до розвитку діареї. Зазвичай інкубаційний період становить 1-3 дні, після чого раптово піднімається температура тіла, починається блювання, а згодом з'являється профузна водяниста діарея, що супроводжується порушенням водно-електролітного балансу. За адекватної терапії шлунково-кишкові симптоми зазвичай зникають через 3-7 днів.

На сьогодні немає специфічної терапії РІ. Як і при інших діарейних захворюваннях, основою лікування є відновлення втрати рідини, запобігання водно-електролітним порушенням і введення препаратів, які зменшують тяжкість перебігу й тривалість нездужання.

Є дані обсерваційних досліджень щодо значного зниження частоти РІ і тяжкості перебігу захворювання завдяки застосуванню вакцинації. В Україні також ведеться робота щодо впровадження вакцин проти РІ в клінічну практику. Однак значна поширеність збудників і недосконалість профілактичних заходів роблять актуальним пошук ефективних і безпечних засобів для поліпшення ефективності терапії гострих діарей у дітей.

Оскільки основою патогенезу діареї при РІ є пошкодження вірусами кишкової мікробіоти, обґрунтованою є ентеропротекторна спрямованість терапії, яка має забезпечити відновлення втрачених функцій (так зване протезування) мікробіоти. Адекватне протезування ентеропротекторами стимулює гуморальну й клітинну ланки імунітету, забезпечує цитопротекцію і підвищення резистентності епітеліальних клітин, пригнічує ріст патогенів, забезпечує захоплення й виведення вірусів, відновлює гомеостаз приепітеліальної зони.

Одним із підходів до відновлення функцій кишкової мікрофлори є використання пробіотиків – живих мікроорганізмів, які, за визначенням ВООЗ (2002 р.), при застосуванні в адекватній кількості поліпшують здоров'я організму хазяїна. Основними шляхами дії пробіотиків є утворення бар'єру, який перешкоджає прикріпленню патогенів до слизової оболонки кишечника, і модуляція захисних сил організму. При інфекційній діарейі пробіотики чинять захисну дію проти патогенної флори шляхом як конкуренції за поживні речовини й ад-

гезію, так і пригнічення її росту завдяки продукції антибактеріальних речовин.

Пробіотичний препарат Ентерожерміна містить чотири штами грамозитивної аеробної ендоспороутворювальної бактерії *Bacillus clausii*, яким притаманний широкий спектр антибактеріальної резистентності. *B. clausii* характеризується унікальною здатністю спорових і вегетативних форм до розмноження, виживання та функціонально-метаболическої активності в шлунково-кишковому тракті. Бактерії стійкі до дії агресивного вмісту верхніх відділів травного каналу – хлористоводневої кислоти, пепсину, жовчних кислот. Потрапляючи в тонкий кишечник, вони адгезують до клітин кишкового епітелію, запобігаючи цим адгезії патогенних мікробів, і починають інтенсивно рости. Результатом метаболическої активації бактерій є синтез протеолітичних ферментів, які активізують ріст лактобацил, а антибактеріальні субстанції, які при цьому виділяються, пригнічують ріст умовно патогенної і патогенної мікрофлори, адено- і ротавірусів. *B. clausii* стимулюють клітинний і гуморальний імунітет, що особливо важливо у випадку кишкових інфекцій; синтезують вітаміни й амінокислоти.

Імуномодулювальний ефект Ентерожерміна здійснюється за рахунок стимуляції імункомпетентних клітин через Toll-рецептори з подальшою активацією продукції цито- і лімфокінів, секреторного імуноглобуліну А, а також активацією імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами 1-го типу і Т-регуляторними клітинами при зниженні активності Т-хелперів 2-го типу. Крім того, відбувається активний експорт специфічних імуноглобулінів, протеолітичних, пектинолітичних, ліполітичних і целюлолітичних метаболітів, які активно стимулюють обмін речовин і травлення, а також опосередковано впливають на вираженість запальної реакції, процеси апоптозу, клітинного росту і диференціації, трансдукції і транскрипції.

Надходження Ентерожерміна в кишечник у дозі 1-10 млрд життєздатних клітин гарантує вміст у 1 мл секрету 10^6 - 10^7 колонієутворювальних одиниць життєздатних бацил, що достатньо для ефективного інгібування патогенної мікрофлори, зокрема рота- і аденовірусів.

Багаторічний досвід застосування пробіотика Ентерожерміна дає змогу зробити висновок про високий профіль безпеки препарату. З моменту початку успішного клінічного використання його у світовій практиці (середина 60-х років ХХ ст.) й дотепер даних про виникнення побічних дій внаслідок застосування *B. clausii* не надходило. Причинами доброї переносимості препарату є його природне походження і відсутність будь-яких баластних речовин, стабілізаторів і консервантів в його складі. Єдиною допоміжною речовиною в складі Ентерожерміна є високоочищена вода – природне середовище проживання бацил.

Хороші клінічні результати використання Ентерожерміна при ротавірусній інфекції підтверджуються багаторічним європейським досвідом вико-

ристання препарату в педіатричній практиці загалом – як при ГКІ та дисбіозі кишечника, так і для емпіричної терапії на прийомі у педіатра. Споривий пробіотеросептик Ентерожерміна має переконливу доказову базу, що включає 19 рандомізованих досліджень. Можливості Ентерожерміна як пробіотеросептика зумовлені антагоністичним впливом бацил на патогенні бактерії і віруси, а також його здатністю до безпечного протезування широкого спектра імунних функцій мікробіоти людини, що переконливо доведено в багатьох рандомізованих дослідженнях.

Результати нещодавніх вітчизняних та проведених у країнах СНД досліджень підтверджують ефективність застосування Ентерожерміна при лікуванні дітей із РКІ.

Проспективне лонгітудинальне дослідження на базі Одеського державного медичного університету за участю 160 дітей із ротавірусною інфекцією (2013 р.) дало змогу диференціювати підходи до ентеропротекторної терапії, що включала пробіотеросептик Ентерожерміна або інші про- чи пребіотичні препарати, виходячи з клінічної ситуації та коморбідного фону.

Метою декількох робіт, проведених в Республіці Білорусь, було вивчення ефективності Ентерожерміна у дітей із ротавірусною інфекцією. Застосування препарату сприяло швидкому зменшенню кратності випорожнень, тривалості діареї і більш швидкому клінічному одужанню. Автори також вказують, що позитивний ефект при використанні Ентерожерміна відзначався у дітей із дисбіозом кишечника, зумовленим золотистим стафілококом і клостридіями. Доцільність такого підходу базується на доведеній антагоністичній активності *B. clausii* щодо цих мікроорганізмів.

Метою дослідження, проведеного на базі Дніпропетровської державної медичної академії (О.Є. Абатуров та співавт., 2010 р.), було встановити клінічну ефективність раннього призначення препарату Ентерожерміна у комплексній схемі лікування дітей із ГКІ ротавірусної етіології.

У дослідженні спостерігали за 44 дітьми, хворими на ротавірусний гастроентерит, віком від 6 міс. до 3 років. Перебіг захворювання був середньотяжким у 28 (63,6%) дітей, тяжким – у 16 (36,4%). Незалежно від тяжкості захворювання, майже в усіх дітей були прояви інтоксикаційного (42 дитини, 95,5%) і діарейного (41 дитина, 93,2%) синдромів. Особливості перебігу захворювання наведено у **таблиці 1**.

Усі діти отримували базисне лікування: дієтотерапію, оральну та/або інфузійну регідратацію, сорбенти, ферментні препарати та антидіарейний мікробний препарат Ентерожерміна у вікових дозах.

Залежно від терміну початку прийому пробіотика дітей розподілили на дві порівнянні за віком і тяжкістю перебігу РІ групи: у I групі (23 дитини) прийом Ентерожерміна починали вже з першого дня лікування, у II (21 дитина) групі – з 3-4-го дня.

Таблиця 1. Характер захворювання на гостру ротавірусну інфекцію у дітей в дослідженні О.Є. Абатурова та співавт., 2010

Перебіг хвороби	Середньотяжкий	Тяжкий
Кількість дітей (%)	28 (63,6%)	16 (36,4%)
Тривалість проявів інтоксикації, дні (M ± m)	4-6 (4,40 ± 0,65)	5-9 (5,75 ± 0,44)
Тривалість діарейного синдрому, дні (M ± m)	3-8 (5,20 ± 0,57)	4-10 (6,67 ± 0,35)*

* Значуще відрізняється від показника при середньотяжкому перебігу, $p < 0,05$.

Отримані результати показали, що раннє включення пробіотика в схему терапії сприяло більш швидкому зменшенню вираженості проявів інтоксикації та діареї (табл. 2).

У дітей I групи вже на 3-4-у добу лікування було суттєво менше патологічних домішок у випорожненнях (слиз, піна, неперетравлені грудочки).

Загалом результати дослідження підтверджують доцільність використання пробіотичного препарату Ентерожерміна при лікуванні дітей із ГКІ ротавірусної природи. Застосування пробіотика сприяло більш швидкому одужанню і скороченню перебування пацієнтів у стаціонарі.

Поява в Україні імуноферментних тест-систем для діагностики ротавірусу дає змогу навіть у невеликих районних центрах поліпшити визначення патогена і оцінити ефективність пробіотичної терапії. У ході невеликої, але добре організованої роботи, проведеної лікарями інфекційного відділення Лисичанської міської дитячої лікарні, були проаналізовані 48 історій хвороби дітей, які перебували на лікуванні з приводу ротавірусної інфекції. Метою моніторингу була клінічна оцінка ефективності ентеропротекторної терапії.

20 пацієнтам після отримання позитивних результатів дослідження калу на ротавіруси призначили Ентерожермін у відповідній віковій дозі, 18 дітей отримували інші пробіотичні препарати. Клінічне одужання (нормалізація температури, випорожнень, загального стану) на тлі застосування Ентерожерміна у 15 (75%) хворих наставало протягом перших 5 днів перебування в стаціонарі.

У другій групі протягом 5 днів одужання спостерігалося лише у 3 (12%) пацієнтів. На тлі прийому Ентерожерміна до 7 днів включно одужали 18 (98%) хворих, в контрольній групі – 9 дітей (50%). Середній термін лікування дітей, які отримували Ентерожермін, становив $4,5 \pm 1,2$ днів ($p \geq 0,05$), а в контрольній групі – $6,5 \pm 0,9$ ($p \geq 0,05$) (рівень відмінності за тестом Манна – Вітні $> 95\%$; $p = 0,04$). Тобто застосування Ентерожерміна значуще впливає на терміни лікування дітей із ротавірусною інфекцією, а відсутність будь-яких побічних явищ, пов'язаних із прийомом препарату, сприяє прихильності до такої терапії.

Серед факторів, які відіграють значну роль у формуванні, прогресуванні та клінічних проявах хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК), найбільш широко обговорюється роль порушень кишкової мікрофлори як одного зі стимулів, що призводить до ініціації запального процесу через активацію синтезу макрофагами первинних медіаторів запалення. Подальший розвиток запальних реакцій трапляється через порушення бар'єрної функції кишечника, слиноутворення; метаболічні та дизрегуляторні розлади; хронічну інтоксикацію.

Корекція дисбіотичних порушень при хронічних запальних захворюваннях кишечника є складною проблемою, оскільки використання кишкових антисептиків, антибіотиків як засобів базисної терапії, поглиблює дисбаланс у складі кишкової мікрофлори. Застосування біоентеросептиків, дія яких зумовлена антагоністичною активністю до умовно патогенних бактерій, є одним із найбільш фізіологічних методів корекції дисбактеріозу кишечника. Препаратом вибору є пробіотик-ентеросептик Ентерожермін. Біологічно активні речовини, які продукуються *B. clausii*, мають антибактеріальну активність щодо більшості патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, створюючи оптимальні умови для існування основної мікрофлори кишечника. Виділення унікального антисептика – дипіколінової кислоти – забезпечує протизапальну активність препарату. Антибіотикорезистентність штамів бактерій, які входять до складу препарату, дає змогу використовувати Ентерожермін під час вживання антибактеріальних засобів.

Таблиця 2. Включення пробіотика Ентерожерміна в схему лікування дітей із ротавірусною кишковою інфекцією з першого дня сприяє швидкому одужанню (О.Є. Абатуров та співавт., 2010)

Клінічні прояви	I група, Ентерожерміна з 1-го дня	II група, Ентерожерміна з 3-4-го дня	Переваги раннього включення Ентерожерміна в схему лікування
Нормалізація температури тіла	За 2,5 доби	За 4 доби	На 60% швидша
Тривалість діарейного синдрому	$4,23 \pm 0,59$ доби	$5,88 \pm 0,39^*$ доби	На 39% менша
Кратність випорожнень у перші дні захворювання	$6,53 \pm 0,82$ разу на добу	$7,56 \pm 0,65^*$ разу на добу	На 16% менша

* Значуще відрізняється від показника для I групи, $p < 0,05$.

У дослідженні, проведеному на базі Інституту гастроентерології НАМНУ, м. Київ (2009 р.), доведено, що призначення Ентерожерміни протягом 10 днів на фоні базисної терапії хронічних запальних захворювань кишечника дає змогу прискорити поліпшення стану хворих, зменшити термін до досягнення ремісії. Внаслідок лікування спостерігалося зменшення індексу активності хвороби ($p < 0,05$); достовірно відновлювався склад кишкової мікрофлори у 85,0% хворих ($p < 0,05$), підвищилася кількість хворих з еубіозом (на 40,0%) та значно зменшилося число хворих із дисбіозом III ступеня (на 41,6%); зменшилася частота ендогенної інтоксикації, нівелювалися побічні ефекти від використання антибіотиків. Повторні курси прийому Ентерожерміни сприяли подовженню терміну ремісії захворювання від 1 до 6 місяців ($p < 0,05$).

Застосування препарату Ентерожерміна у схемі базисної терапії у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника поліпшує клінічний перебіг хвороби, зменшує кількість ускладнень, підвищує якість життя пацієнтів, що дає змогу рекомендувати такий спосіб лікування для практичного використання.

Слід наголосити, що препарат можна призначати дітям раннього віку. Ентерожерміна – суспензія у питних флаконах, вже готова до вживання, без барвників та консервантів, на основі високоочищеної води, з простою схемою вживання: дітям з першого місяця життя – 1 флакон 1-2 рази на добу та дорослим – 1 флакон 2-3 рази на добу.

Постулат «Не заселяти товстий кишечник людини чужорідної флорою, а стимулювати розвиток власної, відновлюючи симбіотичну рівновагу в системі "господар-мікробіота"» повністю відповідає механізму дії Ентерожерміни і є надзвичайно важливим для осмислення сучасними лікарями, особливо дитячої практики.

Література

1. Лагир Г.М., Кондрашова Л.Н., Мильников Р.Г., Дулик Л.В. Новый пробиотик Энтерожермина в лечении ОКИ у детей с ротавирусной инфекцией // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 3 (21). – С. 105-108.
2. Гриневиц В.Б., Захаренко С.М., Осипов Г.А. Принципы коррекции дисбиозов кишечника. Октябрь, 2008. <http://medi.ru/doc/1951118.htm>
3. Ткачева М.Ю., Криворучко М.Е., Черноусова С.Н., Михайленко Е.П. Безопасная и эффективная энтеропротекторная терапия ротавирусной инфекции у детей // Современная педиатрия. – 2013. – № 7 (55). – С. 109-114.
4. Абатуров О.Е., Кривуша О.Л., Гірина І.О., Руденко О.Б., Олійник В.В. Доцільність раннього призначення пробіотиків при лікуванні ротавірусних гастроентеритів у дітей. Матеріали 12-го з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» 12-14 жовтня 2010 р., м. Київ, С. 9-10.
5. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Спосіб корекції дисбіотичних порушень у хворих на хронічні запальні захворювання кишок. Установи-розробники: ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ, Укрмедпатентінформ МОЗ України. 2009 р.

Ⓟ