ZU_2013_pediatr_1_finish.qxd 15.03.2013 17:59 Page 8



**Ю.В. Марушко,** д.м.н., професор, **К.І. Нагорна,** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Порушення мікроекології кишечнику дитини: досвід використання препаратів Bacillus clausii в педіатричній практиці

**На сучасному етапі розвитку медичної науки з'ясована і не викликає сумніву роль мікробіоценозу тіла людини в її здоров'ї. Нормальна мікрофлора є обов'язковим і незамінним учасником процесів травлення, виділення, дихання, метаболізму вуглеводів, жирів, білків. Без участі мікроорганізмів неможлива адекватна регуляція газового складу порожнин тіла, детоксикація екзо- і ендогенних субстратів і метаболітів (Е.А. Воропаева і співавт., 2006). Усі ділянки тіла людини, що контактують із зовнішнім середовищем, населені мікроорганізмами. Серед них віруси, найпростіші, гриби, але головна роль належить бактеріям, яких налічується понад 500 видів (Ю.О. Шульпекова, 2003). Отже, мікроорганізми являють собою окрему «екстракорпоральну» систему організму, яка має свої функції, показники нормального компонентного складу і функціонального стану (Е.А. Воропаева і співавт., 2006). Відомо, що індигенні мікроорганізми відіграють суттєву роль як у механізмах локальної опірності інфекції, так і в загальній неспецифічній імунній реактивності організму. Науково доведено, що порушення нормальної мікрофлори супроводжують переважну більшість інфекційних, запальних та соматичних захворювань. Також вони є відображенням і одним із патогенетичних механізмів захворювання (А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева 2006).**

Мікробіоценоз тіла людини, і особливо дитини, – надзвичайно динамічна і лабільна система, яка піддається постійним і досить швидким змінам під впливом як різних факторів внутрішнього середовища організму, так і зовнішніх чинників. Проте дослідниками виявлено низку характеристик нормального складу мікрофлори шкіри, ротової порожнини, шлунка, кишечнику тощо. Це перш за все співвідношення між аеробною і анаеробною мікрофлорою (для кишечнику), здатність виявлених мікроорганізмів до кислотоутворення, гемо- і плазмокоагуляції, інкапсуляції тощо. Вищеозначені показники у здорової людини є досить стабільними на відміну від даних щодо видової приналежності мікрофлори, отриманих при лабораторному дослідженні біологічних зразків (С.В. Николаева, 2009).

! Проблема корекції дисбіозів і підтримання нормальної мікрофлори різних біотопів організму належить до числа остаточно невирішених і досить складних. Широка практика застосування антибіотиків у медицині, промисловості й сільському господарстві, несприятливі соціальні та екологічні умови призводять до порушення створеного еволюцією стабільного мікрооточення людини. Відбувається збільшення частки нечутливих до антимікробних препаратів мікроорганізмів – вірусів і грибів, які прийшли на зміну звичайним для людини бактеріальним асоціаціям (В.А. Малов, Н.М. Гюлазян, 2007). Відображенням цього процесу в клініці, у тому числі дитячих хвороб, є прогресування захворювань із млявими, невиразними клінічними проявами, хронічним, рецидивуючим перебігом. Збільшилася кількість хвороб, викликаних умовно патогенною флорою, а також місцевих запальних процесів, результати лікування яких не є задовільними (Ю.О. Шульпекова, 2003). Відмічається чітка тенденція до зниження ефективності цілих груп антимікробних засобів, у тому числі антибіотиків. Отже, пошук засобів відновлення нормальної мікрофлори й ефективне включення їх до алгоритму лікування може стати наступним кроком у розвитку медичної науки і практики (G. Ciprandi et al., 2005).

**Мета роботи** – узагальнити дані літератури щодо мікробних ценозів у дітей та визначити можливості застосування у педіатричній практиці Bacillus clausii.

Мікрофлора шлунково-кишкового тракту, зокрема кишечнику, у дитини посідає особливе місце серед усіх біотопів тіла за різноманітністю і варіабельністю компонентного складу та за важливістю виконуваних функцій (А.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, 2009). Усі мікроорганізми, що персистують у кишечнику людини, умовно поділяють на три групи (А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева, 2006):

– облігатна (індигенна, резидентна) мікрофлора, переважно анаеробна, у дітей віком понад 1 рік і дорослих становить до 98% усіх мікроорганізмів товстої кишки. Вона представлена бактероїдами ($10^{5-12}$ на 1 г фекалій), лактобактеріями ($10^{5-7}$/г), біфідобактеріями ($10^{8-10}$/г). Аеробна облігатна мікрофлора у здорових осіб представлена кишковою паличкою ($10^{6-9}$/г) і ентерококом ($10^{3-9}$/г). У здорової дитини віком від місяця до року співвідношення між анаеробною і аеробною флорою аналогічне дорослим, однак превалює біфідофлора, що пояснюється характером харчування дітей до року;

– додаткова мікрофлора – стафілококи, гриби, у тому числі роду Candida;

– транзиторна мікрофлора – умовно патогенні організми (клебсієли, клостридії, стрептококи, протей).

У нормі представники додаткової і транзиторної мікрофлори можуть бути присутні у випорожненнях у кількості до $10^5$/г і становити 1-4% мікроорганізмів кишечнику.

Представники резидентної мікрофлори мають низку властивостей, завдяки яким вони домінують у мікросередовищі здорового кишечнику, а саме (С.В. Николаева, 2009):

– У кишечнику займають пристінкове положення й існують у вигляді мікроколоній, фіксованих до поверхонь кишкового епітелію та в пристінковому слизі. Завдяки такій локалізації вони не надто швидко евакуюються моторикою кишки й здатні ефективно конкурувати з мікролокусами кишечнику.

– Мають ферментні системи, пристосовані до перетравлювання субстратів, які звичайно присутні в кишечнику. Завдяки цьому вони здійснюють конкуренцію у використанні поживних речовин. Численні дослідження вказують на залежність характеру флори кишечнику від характеру харчування (Ю.О. Шульпекова, 2003).

– Достатньо стійкі до дії соляної кислоти шлунка і деякі самі знижують рівень pH у просвіті кишки, лімітуючи розмноження інших бактерій.

– Продукують токсичні для інших мікроорганізмів метаболіти і ферменти.

– 1-4% персистуючої аеробної флори утилізує кисень, забезпечуючи ріст анаеробних штамів.

Перерозподіл компонентів кишкового біоценозу, зміну кількісного і якісного складу кишкової мікрофлори в бік зменшення резидентної флори і збільшення числа бактерій, які зазвичай відсутні або зустрічаються в малій кількості, називають дисбіозом кишечнику.

Термінологія щодо дисбіозу кишечнику лишається дискутабельною. Така нозологічна форма відсутня в МКХ-10 і не згадується в закордонній фаховій літературі. Деякі вітчизняні джерела пропонують шифрувати такі порушення: К63 – інші уточнені захворювання органів травлення, К58 – синдром подразненого кишечнику або А04 – інші бактеріальні кишкові інфекції (В.А. Малов, Н.М. Гюлазян, 2007). Інші автори вважають, що дисбіоз кишечнику не може сформуватись в організмі самостійно і є лише функціональним станом, що супроводжує гастроентерологічну або іншу патологію, яка має бути виявлена в якості діагнозу (Е.А. Воропаева і співавт., 2006). У будь-якому випадку термін «дисбіоз», або «дисбактеріоз», широко використовується клініцистами для характеристики стану мікрофлори кишечнику при гастроентерологічних та інших захворюваннях (Е.А. Воропаева і співавт., 2006).

Оскільки сама постановка діагнозу «дисбактеріоз» вважається на сучасному етапі розвитку медицини не зовсім коректною, закономірною є відсутність чіткого загальновизнаного стандарту лікування дисбіотичних порушень у кишечнику (С.В. Николаева, 2009). Це зумовлено також і тим, що існує безліч варіантів дисбіотичних порушень як за етіологією, клінічною формою, видом мікроорганізмів, що спричиняють дисбіоз, так і за ступенем тяжкості і компенсації (В.А. Малов, Н.М. Гюлазян, 2007). Тому, спираючись на дані літератури, можна підсумувати:

– раціональна тактика відновлення мікробіоценозу кишечнику має бути сформована для пацієнта індивідуально з урахуванням особливостей дисбіотичних порушень;

– корекція дисбіозу кишечнику має бути комбінованою і включати декілька послідовних етапів.

Принципи корекції дисбіозу такі (В.А. Малов, Н.М. Гюлазян, 2007):

А. Нормалізація роботи кишечнику – перший необхідний етап лікування. Дієтотерапія та фармацевтичні препарати на цьому етапі підбираються з урахуванням наявного розладу кишечнику (закреп чи пронос), найбільш вірогідної причини формування дисбіозу (екзо- або ендогенної) з усуненням її при можливості (С.В. Николаева, 2009). Для досягнення швидкого і більш повного ефекту має бути врахована наявність ферментативної недостатності, яка в переважній більшості випадків супроводжує дисбіоз.

Б. Другий етап – санація кишечнику від надлишку умовно патогенної флори та створення умов для розвитку нормального мікробіоценозу в кишечнику.

Для лікування на цьому етапі сучасною фармацевтичною індустрією пропонується велика кількість препаратів. Найбільш дієві засоби у кожному окремому клінічному випадку лікар має обирати самостійно, виходячи із світового та власного досвіду.

Для елімінації патогенної і надлишку умовно патогенної флори використовуються такі групи препаратів (А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева, 2006):

• Бактеріофаги – препарати вірусів, здатних селективно потрапляти в бактеріальні клітини певних штамів і викликати їх лізис (літичні бактеріофаги) або перехід у стан лізогенії (вірусоносійства). Використовуються моно-, бі- і полівалентні бактеріофаги. Недоліком цих препаратів є їх вузька специфічність і необхідність суворо індивідуального підбору препарату.

• Антибактеріальні синтетичні засоби (кишкові антисептики) – нітроімідазоли, нітрофурани, комбіновані сульфаніламіди тощо.

• У складних випадках за відсутності ефекту лікування іншими препаратами використовують антибіотики.

Для забезпечення умов колонізації кишечнику нормальною мікрофлорою створено такі групи препаратів:

• Пребіотики – препарати речовин, які при потраплянні в кишечник стимулюють ріст і розвиток нормальної кишечної флори. Ці препарати містять олігосахариди (лактулоза, галактоолігосахариди), харчові волокна, мікробні або рослинні екстракти (дріжджів, часнику, чорносливу тощо), моносахариди, спирти, ферменти.

• Пробіотики – препарати спор та вегетативних форм живих бактерій, характерних для кишечнику здорової людини.

• Симбіотики, або синбіотики, – комбіновані препарати, які містять пребіотичні речовини і декілька різних штамів бактерій-пробіотиків.

В. Третій етап корекції дисбіозу – закріплення і підтримання відновленого мікробіоценозу кишечнику. Для стабілізації росту і розмноження резидентної флори кишечнику багато авторів вважає доцільним «пульсове» застосування препаратів, використаних на другому етапі лікування, укороченими курсами тривалістю до 6 міс (С.В. Николаева, 2009). На цьому етапі також є ефективним функціональне харчування та застосування біологічних добавок із вмістом пробіотичних культур (Е.А. Воропаева і співавт., 2006).

Таким чином, пробіотики посідають одне з ключових місць серед сучасних засобів корекції дисбіозу кишечнику. Асортимент цих препаратів на фармакологічному ринку України дуже широкий. Основна відмінність різних засобів – кількісний і якісний склад мікроорганізмів, які в них містяться. За цією ознакою пробіотики поділяють на такі (Е.А. Воропаева і співавт., 2006):

– Монокомпонентні (біфідовмісні, лактовмісні, колівмісні) – містять один штам бактерій – представників резидентної флори кишечнику.

– Полікомпонентні – препарати, що містять декілька штамів мікроорганізмів. Їх склад зазвичай імітує бактеріальні симбіози, притаманні кишечнику людини.

– Комбіновані пробіотики – синбіотики.

– Пробіотики-антагоністи (бацилярні, сахароміцетні) – препарати мікроорганізмів, що транзиторно заселяють кишечник та через деякий час – до 1-1,5 міс – самоелімінуються, створивши сприятливі умови для розвитку нормального кишкового мікробіоценозу.

До останніх лікарських засобів належить Ентерожерміна.

! Ентерожерміна – препарат, що містить спори Bacillus clausii. Ці мікроорганізми належать до транзиторної флори кишечнику. При потраплянні до шлунково-кишкового тракту вони завдяки кислотостійкості успішно долають шлунковий кислотний бар'єр, розмножуються та пригнічують ріст опортуністичної флори. Вегетативні форми Bacillus clausii персистують у кишечнику до одного місяця. Потім вони самоелімінуються, не колонізуючи кишечник.

Власник торгової ліцензії на препарат Ентерожерміна в Україні – ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Препарат виготовляється в Італії («Доппель Фармацеутіці С.Р.Л.» для «Санофі-Авентіс С.п.А») та у Великій Британії («Санофі-Синтелабо Лтд»). Ентерожерміна призначається у вигляді суспензії. Кожна доза препарату – 2 млрд колонієутворювальних одиниць – міститься в індивідуальному флаконі по 5 мл. Дозування: дітям від 28 діб до 1 року – по 1 флакону 1-2 рази на день, дітям від 1 до 18 років – по 1 флакону 2 рази на день, дітям старше 18 років – по 1 флакону 2-3 рази на день.

ZU_2013_pediatr_1_finish.qxd 15.03.2013 17:59 Page 9



У Європі, а особливо в Італії, проведено значну кількість мікробіологічних досліджень Bacillus clausii, а також клінічних досліджень лікарських засобів, які містять ці мікроорганізми.

Італійськими вченими була вивчена здатність спор і вегетативних форм Bacillus clausii до проростання після проходження по шлунково-кишковому тракту. Відомо, що при проходженні через шлунок пробіотичні мікроорганізми, що містяться в багатьох препаратах-пробіотиках, гинуть від дії соляної кислоти шлунка. Нищівну дію на них також мають жовчні солі і кислоти. За даними деяких авторів, при транзиті через шлунково-кишковий тракт під дією шлункового соку і жовчі пробіотичні культури втрачають до 90% здатності до проростання до потрапляння в кишечник (А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева, 2006). У багатьох пробіотиках, зокрема в препаратах, які містять лакто- і біфідофлору, для подолання цього ефекту використовуються кислотостійкі капсули, що розчиняються лише у дванадцятипалій кишці. G. Genci і співавт. в лабораторних умовах змоделювали транзит через шлунково-кишковий тракт штамів Bacillus clausii, які застосовуються в лікарських засобах (G. Genci., 2006). З'ясовано, що спори Bacillus clausii стійкі до дії кислотного вмісту шлунка протягом двох годин (дійсно при pH 2-7, у середовищі зі зниженим умістом кисню), а також до дії жовчних кислот.

Значний досвід використання пробіотиків для лікування і профілактики різних захворювань переконує у безпечності та нешкідливості препаратів цієї групи. Однак деякі автори вказують на можливість побічних ефектів (В.А. Малов, Н.М. Гюлазян, 2007). Зокрема, вважається можливою передача генів пробіотичних мікроорганізмів та формування нових клонів бактеріальних клітин з експресією факторів патогенності. Дослідження італійських вчених показали, що чотири штами бацил, отриманих з препарату Ентерожерміна, характеризуються помітно низьким рівнем внутрішньовидової різноманітності генома (S. Senesi, 2001). Під час порівняння зразків оригінальних препаратів 1975, 1984 та 2001 років виявлено, що кожен штам лишався незмінним останні 25 років. Установлено нездатність штамів бацил, використаних у препараті, до передачі генетичного матеріалу.

! Bacillus clausii поліантибіотикорезистентні. Доведено резистентність їх до пеніцилінів, цефалоспоринів (P. Courvalin, 2006), аміноглікозидів: канаміцину, тобраміцину, амікацину (B. Bozdogan, 2004), макролідів, тетрациклінів, хлорамфеніколу, новобіоцину, тіамфеніколу, лінкоміцину, ізоніазиду, рифампіцину, налідиксової кислоти. Стійкість до антибіотиків дає змогу використовувати Ентерожерміну для профілактики порушень біоценозу кишечнику під час антибіотикотерапії й у разі сформованих антибіотикасоційованих дисбактеріозів.

При потраплянні в кишечник мікроколонії Bacillus clausii активно розмножуються і займають пристінкове положення, перешкоджаючи адгезії і колонізації мікроворсин кишечнику патогенною флорою. Вегетативні форми Bacillus clausii здатні синтезувати низку антибіотичних речовин, які забезпечують їх високу антагоністичну активність щодо патогенної і умовно патогенної флори. Виявлено антагонізм Bacillus clausii до Staphylococcus aureus, Clostridium difficile, Enterococcus faecium, гемолітичної Escherichia coli, Pseudomonas fluorescens, дріжджових грибів, рота- й аденовірусів.

Ферментні системи Bacillus clausii включають субтилізин, дипіколінову кислоту і каталазу. При виділенні в пристінкове середовище кишечнику ці речовини згубно діють на умовно патогенну флору, зокрема Staphylococcus aureus, Clostridium difficile. Крім того, вони ферментують наявні в кишечнику поживні речовини таким чином, що відбувається підкислення середовища та формування пулу харчових субстратів, що підходять для лакто- і біфідобактерій. Отже, завдяки Bacillus clausii здійснюється ще один механізм стимуляції росту нормальної мікрофлори кишечнику і пригнічення патогенної.

Серед ферментів, які синтезують Bacillus clausii, є також бактеріальна амілаза й ліпаза. Виділення цих ферментів у кишечник сприяє покращенню процесів травлення, розлад яких завжди супроводжує дисбіоз кишечнику. Крім того, ці мікроорганізми в значній кількості синтезують вітамін $B_2$. Ця властивість є дуже важливою. Відомо, що дисбіоз кишечнику, а також прийом лікарських препаратів, основна маса яких знижує дію рибофлавіну, є одними з основних причин гіповітамінозу $B_2$.

Крім того, Bacillus clausii синтезують низку амінокислот, у тому числі незамінних, таких як аланін, валін, тирозин, гістидин, орнітин, глутамінова кислота, що покращує загальний метаболізм.

Лабораторними і клінічними дослідженнями доведено, що застосування препарату Ентерожерміна має імуномодулюючу дію. Цей ефект досягається за рахунок стимуляції регіонарних лімфовузлів тонкого кишечнику та підвищення активності клітин стінки кишечнику, відповідальних за синтез IgA. Ентерожерміна сприяє підвищенню активності лімфоцитів периферичної крові та макрофагальної активності, посиленню синтезу ендогенного інтерферону. Також багато авторів вказують на корекцію цитокінового балансу: зниження утворення TNF і, відповідно, апоптозу клітин кишкового епітелію (S. de Caro, 2005), підвищення синтезу ІЛ-10, TGF-β.

Чимало дослідників виявили дезактиваційну та детоксикаційну дію Bacillus clausii на організм. Ці мікроорганізми можуть зв'язувати солі важких металів, цезій і стронцій. За даними італійських учених, фармацевтичні штами Bacillus clausii здатні інгібувати дію потужного канцерогену 4-нітрохолін-1-оксиду (G. Caldini, 2002).

У наш час в Україні та інших країнах світу накопичено значний клінічний досвід використання препарату Ентерожерміна як у дорослих, так і у дітей.

Вітчизняними дослідниками на базі ХМАПО досліджено ефективність препарату Ентерожерміна у складі комплексної терапії у 51 дорослого пацієнта із синдромом подразненого кишечнику (СПК) з діареєю (Т.Д. Звягінцева, С.В. Гріднєва, 2009). Застосування препарату протягом 14-30 діб сприяло відновленню у хворих задовільного клінічного стану і значному покращенню показників мікробіоценозу кишечнику. Виходячи з отриманих результатів, використання Ентерожерміни у хворих із СПК є патогенетично і клінічно обґрунтованим.

Італійськими вченими проведено дослідження ефекту від застосування препарату Bacillus clausii у випадку антихелікобактерної терапії (E. Nista et al., 2004). За результатами дослідження, у пацієнтів, що під час антихелікобактерної ерадикаційної терапії отримували Ентерожерміну,

**Продовження на стор. 10.**

Капсули[1]:
Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу

Суспензія[2]:
Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу
Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу

**ЕНТЕРОЖЕРМІНА — СУЧАСНИЙ ПРОБІОТИК-БІОЕНТЕРОСЕПТИК подвійної дії, що очищує від патогенної та відновлює нормальну мікрофлору кишечника[1,2]**

- Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом[3]
- Має протимікробну та імуномодулюючу дії[4]
- Можна застосовувати одночасно з антибіотиками[1,2]

UA.ENT.12.11.11

[1] Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна капсули. Наказ МОЗ України № 596 від 16.09.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011.
[2] Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01 від 01.09.2010.
[3] Адаптовано Арцезе А. Пробиотическая активность Bacillus clausii при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169.
[4] Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ // Методичні рекомендації. — Харків. — 2012.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана скорочено.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама лікарського засобу.
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

ZU_2013_pediatr_1_finish.qxd 15.03.2013 17:59 Page 10



**Ю.В. Марушко,** д.м.н., професор, **К.І. Нагорна,** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Порушення мікроекології кишечнику дитини: досвід використання препаратів Bacillus clausii в педіатричній практиці

**Продовження. Початок на стр. 8.**

значно рідше виникали побічні явища від лікування. У цих пацієнтів рідше відмічалася діарея, нудота, біль в епігастральній ділянці. Отримані дані свідчать про стійкість при застосуванні in vivo фармацевтичних штамів Bacillus clausii до кларитроміцину і тинідазолу, а також їх здатність активно перешкоджати у вищеозначених умовах розвитку дисбіотичних порушень кишечнику.

Більш детальний аналіз взаємодії Bacillus clausii з клітинами тонкого кишечнику був проведений під час мікрочіпування та ПЛР-дослідження біоптатів дванадцятипалої кишки пацієнтів з езофагітом, лікованих протягом одного місяця езомепразолом (S. di Caro et al., 2005). У пацієнтів, яким призначали препарат Bacillus clausii, виявлено пригнічення експресії 158 з 265 генів, відповідальних за імунну відповідь, запалення, апоптоз і клітинний ріст та диференціювання, сигнал транскрипції і трансдукції. Отже, прийом препарату забезпечив протизапальну, імуномодулюючу дію на епітелій стінки дванадцятипалої кишки.

**!** В Україні ефективність додаткового призначення Ентерожерміни в складі стандартної антихелікобактерної терапії досліджено в Інституті терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України в м. Харкові (Г.Д. Фадеенко і співавт., 2009). Автори дійшли висновку, що призначення Ентерожерміни сприяє більш швидкому купіруванню у пацієнтів диспепсичного синдрому, відновленню нормальної мікрофлори товстої кишки. Рівень ерадикації Helicobacter pylori при цьому лишається задовільним (90,3%). Лікування з використанням Ентерожерміни добре переносилося і не мало побічних ефектів.

Препарат Ентерожерміна успішно застосовувався у дітей різного віку з різноманітними патологіями. Зокрема, на сьогодні накопичено позитивний досвід застосування препарату при антибіотикасоційованій діареї у дітей.

На базі інфекційного відділення Харківської обласної клінічної лікарні було вивчено ефективність Ентерожерміни у 50 дітей віком від 2 міс до 3 років (А.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, 2009). Хворі отримували цефалоспорини, захищені пеніциліни, макроліди. У випадку розвитку антибіотикасоційованої діареї дітям основної групи призначалася Ентерожерміна в дозі 1 питна ампула 1 раз на день пацієнтам до 1 року та 2 рази на день – пацієнтам віком 1-3 роки протягом двох тижнів. У дітей, які отримували Ентерожерміну, частота випорожнень зменшилася до 4 разів на добу в середньому на другий день лікування порівняно з 4-5-м днем у разі використання інших пробіотиків. Також, за результатами копрограми, на 14-й день лікування відмічено достовірно кращу перетравлювальну функцію шлунково-кишкового тракту у дітей, що отримували Ентерожерміну, порівняно з дітьми контрольної групи.

Подібне дослідження проведено на базі інфекційного відділення ДМЛ № 3 м. Одеси (Н.Л. Аряев і співавт., 2012). Об'єктом дослідження були 63 дитини віком від 2 міс до 3 років, що проходили лікування в стаціонарі з приводу гострих респіраторних інфекцій (бронхіт, бронхіоліт, пневмонія) та страждали від діареї внаслідок застосування антибіотиків. Дози та тривалість прийому препарату аналогічні попередньо згаданому дослідженню. Наведені авторами результати обґрунтовують перевагу лікування ідіоматичної антибіотикасоційованої діареї у дітей з використанням Ентерожерміни перед іншими пробіотиками. Застосування препарату, за даними авторів, сприяє найбільш швидкому усуненню клінічної симптоматики, нормалізації частоти і консистенції випорожнень, покращує копрологічні показники. Важливим аспектом дослідження можна вважати анкетування матерів пацієнтів через місяць після лікування з метою з'ясування стану травного тракту у обстежених дітей. При опитуванні порушень травлення у пацієнтів не виявлено. Це можна вважати свідченням ефективності та безпеки препарату щодо колонізації кишечнику штамами Bacillus clausii у дітей молодшого віку.

Отже, пробіотик Ентерожерміна може бути успішно застосований в терапії антибіотикасоційованої діареї у дітей, у тому числі молодшого віку (Н.Л. Аряев і співавт., 2012).

З'ясовано ефективність пробіотика Ентерожерміна у дітей грудного віку (1-6 міс) з порушенням мікробіоценозу кишечнику (С.В. Малолетняя і співавт., 2010). У дослідженні брали участь 70 дітей з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту та порушенням моторики як у вигляді діареї, так і закрепу. При копрологічному дослідженні у обстежених виявлено дисбіотичні порушення II та III ступеня із заселенням кишечнику різноманітними мікробними асоціаціями, у тому числі з наявністю стафілокока, ентерокока, клебсієл, протея, грибів роду Candida. Прийом Ентерожерміни у цих пацієнтів забезпечив зменшення частоти й інтенсивності абдомінального синдрому вже з 5-7-го дня застосування, нормалізацію моторики як у дітей з діареєю, так і з закрепом, зменшення алергічних проявів, нормалізацію показників лакто- і біфідофлори кишечнику.

Дослідники з м. Мінська констатують успішне застосування Ентерожерміни у разі лікування ротавірусної інфекції у дітей віком 1-10 років (Г.М. Лагір і співавт., 2012). У дослідженні взяли участь 50 дітей з лабораторно верифікованою ротавірусною інфекцією. Прийом Ентерожерміни сприяв швидкому зменшенню кратності випорожнення, скороченню тривалості діарейного синдрому, більш швидкому клінічному одужанню у цих пацієнтів.

Цікавими є закордонні дослідження щодо застосування Ентерожерміни у дітей з частими респіраторними інфекціями та дітей з атопічними захворюваннями.

Відомо, що дисбаланс кишкової флори змінює імунну реактивність. При алергічних захворюваннях порушення з боку кишечнику відіграють надзвичайну роль у формуванні і пролонгації алергічних реакцій уже з перших днів життя дитини (M.C. Urdaci et al., 2004). Це перш за все пов'язано з неадекватною бар'єрною функцією кишечнику. При вивченні стану мікрофлори у дітей віком 4-14 років з атопією у всіх обстежених виявлені значні порушення кишкової флори (M. Candela et al., 2012). Призначення Ентерожерміни дорослим та дітям з різними проявами алергії, у тому числі алергічного риніту, у вікових дозах протягом 4 тиж мало виражену імуномодулюючу дію (G. Ciprandi et al., 2005).

Проведено дослідження ефективності та безпеки прийому препарату Ентерожерміна протягом 3 міс практично здоровими дітьми, що відвідували дитячий садок (G.L. Marseglia et al., 2007). У 40 дітей, які приймали препарат, протягом наступних 3 міс після курсу лікування виявлено значно нижчу захворюваність на респіраторні інфекції та меншу тривалість хвороби, ніж у контрольній групі. Прийом препарату добре переносився і не мав побічної дії, що важливо, зважаючи на тривалість його застосування в проведеному дослідженні.

**Таким чином, Ентерожерміна в багатьох клінічних і лабораторних дослідженнях зарекомендувала себе як дієвий, високобезпечний, зручний у застосуванні препарат, який призначається починаючи з другого місяця життя.**

Список літератури знаходиться в редакції.

UA.BCL.13.02.07

**С.Б. Донська,** к.м.н., завідувач Центру дитячої онкогемат

# Результати лікування гострої лім

**Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) є найбільш поширеним онкологічним захворюванням дитячого віку – у 30% усіх випадків онкопатології встановлюється саме цей діагноз. Саме тому лікування цієї групи хворих є дуже важливим у боротьбі з онкологічними захворюваннями дитячого віку, а результати цієї боротьби є маркером оцінки стану дитячої онкології в будь-якій країні світу.**

Оптимальні програми використання набору протипухлинних медикаментів у лікуванні ГЛЛ почали розвиватись у світі з 1950-х рр.: перший успішний протокол лікування дітей із цим захворюванням був розроблений у США Д. Пінкелем у 1960-х рр. і дозволив досягти довготривалої ремісії хвороби у 50% хворих. (Підтримання останньої протягом 5 років дозволяє говорити про повне одужання пацієнта.) Цей прорив був першим успіхом такого рівня в онкології: стало очевидним, що для хіміочутливої злоякісної пухлини можливо підібрати таку комбінацію протипухлинних препаратів і такий режим їх введення, які дозволять досягти практично повного знищення новоутворення. Це, у свою чергу, стимулювало створення численних протоколів для терапії як онкогематологічних захворювань, так і злоякісних пухлин іншого гістогенезу.

Перший успіх у лікуванні став приводом для організації багатьох професійних груп: BFM (Німеччина), CCG, POG (США), діяльність яких пов'язана з розробкою нових діагностично-лікувальних протоколів. Велика увага із самого початку приділялася не тільки елементам власне лікувального протоколу і терміну його виконання, але й вичлененню тих прогностичних факторів (факторів ризику), які під час первинної діагностики або на етапах лікування дозволили б спрогнозувати кінцеву відповідь на терапію, тобто шанси конкретного пацієнта на досягнення довготривалої ремісії та одужання. Таким чином, лікувальні протоколи почали змінюватися і поділятися на стратифікаційні лінії (для різних груп ризику); причому для пацієнтів групи високого ризику стали впроваджуватися більш інтенсивні елементи поліхіміотерапії та оцінюватися показання до проведення трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (трансплантації кісткового мозку) вже в рамках лікування первинного захворювання (1-ї лінії терапії).

У розвинених країнах широке застосування у дітей з ГЛЛ такої лікувальної тактики разом з удосконаленням лікувального протоколу та більш точним визначенням груп ризику дозволило вже в 1990-х рр. досягти рівня одужання понад 80%.

В Україні стандартизовані протоколи з діагностики та лікування дітей з ГЛЛ почали впроваджуватися ще в 1990 р. в декількох дитячих гематологічних відділеннях (лікарня «ОХМАТДИТ» у м. Києві, Республіканська дитяча лікарня АР Крим у м. Сімферополі, спеціалізована обласна дитяча лікарня у м. Львові та ін.). За сприяння німецьких колег (професора Гюнтера Шеллонга з Університетської клініки м. Мюнстера та доктора Альфреда Рейтера з Вищої медичної школи м. Ганновера) у 1993 р. була організована Кооперативна група «Дитячі лейкемії та лімфоми України», учасниками якої стали 6 профільних відділень країни з різних регіонів (АР Крим, Київська, Львівська, Одеська, Тернопільська та Харківська області). Результатом впровадження уніфікованих принципів діагностики ГЛЛ та використання у центрах Кооперативної групи модифікованої версії тогочасного німецького Протоколу ALL-BFM-90 – ГЛЛ-ДГЛЛУ-93 – став перший в Україні документований у межах контрольованого дослідження результат лікування 118 пацієнтів з рівнем одужання 67% (рис. 1).

Подальше поширення принципів протокольного лікування хворих на ГЛЛ у центрах України та приєднання ще 2 профільних відділень (з Полтавської та Черкаської областей) дозволили впровадити більш сучасну версію модифікованого лікувального протоколу Групи BFM – ГЛЛ-ДГЛЛУ-95 – та провести адекватну діагностику й терапію значно більшої кількості дітей: на час закриття у жовтні 2002 р. в межах дослідження було проліковано понад 500 дітей з рівнем довготривалого виживання (понад 5 років), що розцінюється як одужання, у 68% пацієнтів (рис. 2).

Завдяки накопиченому досвіду і розвитку професійних міжнародних контактів наступна робота ГДЛЛУ стала частиною міжнародного дослідження ALL IC-BFM-2002, у якому взяли участь загалом 15 країн світу. Це терапевтичне дослідження передбачало також проведення рандомізації пацієнтів з метою порівняльної оцінки ефективності та токсичності низки нових елементів лікувального протоколу. Незважаючи на перший досвід рандомізації в рамках мультицентрового дослідження в профільних дитячих гематологічних відділеннях країни і приєднання нових центрів-учасників (до учасників попередньої роботи долучилися профільні стаціонари Житомирської, Сумської, Хмельницької та Чернівецької областей), загальний результат лікування групи пацієнтів покращився порівняно з попередніми: загальне безподійне виживання пацієнтів (EFS) понад 7 років становило 70% (рис. 3), а безподійне виживання хворих за 3 групами ризику (стандартного – SR, середнього – MR, високого – HR) становило відповідно 83, 70% та 53% (рис. 4).

Поступове вдосконалення методів діагностики лейкемії дозволило на сьогодні визначити перелік методів, необхідних для уточнення варіанту ГЛЛ. Багаторічний досвід контрольованих досліджень лікування ГЛЛ у дітей в різних країнах визначив значення окремих діагностичних методик для стратифікації пацієнтів,

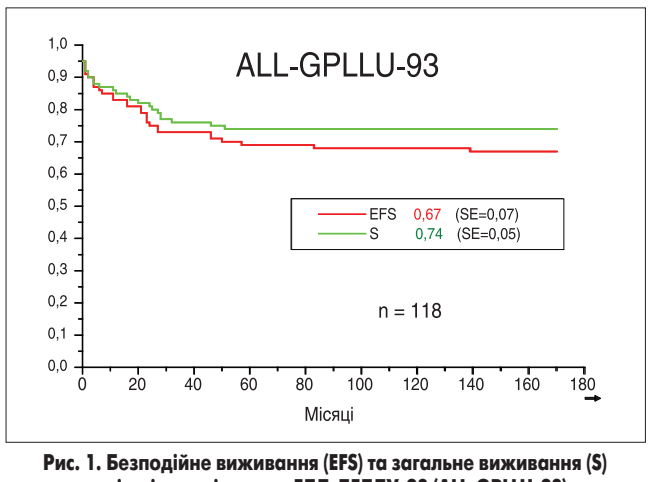


**Рис. 1. Безподійне виживання (EFS) та загальне виживання (S) пацієнтів дослідження ГЛЛ-ДГЛЛУ-93 (ALL-GPLLU-93)**