

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

## Порушення мікроекології кишечника дитини: досвід використання препаратів *Vacillus 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 *Vacillus clausii* до кларитроміцину і тинідазолу, а також їх здатність активно перешкоджати у вищезначених умовах розвитку дисбіотичних порушень кишечника.

Більш детальний аналіз взаємодії *Vacillus clausii* з клітинами тонкого кишечника був проведений під час мікрочіпування та ПЛР-дослідження біопатів дванадцятипалої кишки пацієнтів з езофагітом, лікованих протягом одного місяця езомепразолом (S. di Caro et al., 2005). У пацієнтів, яким призначали препарат *Vacillus 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. Фадеєнко і співавт., 2009). Автори дійшли висновку, що призначення Ентерожерміни сприяє більш швидкому купіруванню у пацієнтів швидкочисного 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 діарей 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 дитями контрольної групи.

Подібне дослідження проведено на базі інфекційного відділення ДМЛ № 3 м. Одеси (Н.Л. Аряєв 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 попередньому 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 кишечника штамми *Vacillus 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. Аряєв і співавт., 2012).

З'ясовано ефективність пробіотика Ентерожерміна у дітей грудного віку (1-6 міс) з порушенням мікробіоценозу кишечника (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 закрепю. При копрологічному дослідженні у обстежених виявлено дисбіотичні порушення II та III ступеня із заселенням кишечника 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 біфідобактериальної кишкової флори.

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 випорожнень, скороченню тривалості діареїного синдрому, більш швидкому клінічному одужанню у цих пацієнтів.

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

Відомо, що дисбаланс кишкової флори змінює імунну реактивність. При алергічних захворюваннях порушення з боку кишечника відіграють надзвичайну роль у формуванні і пролонгації алергічних реакцій уже з перших днів життя дитини (М.С. Urdaci et al., 2004). Це перш за все пов'язано з неадекватною бар'єрною функцією кишечника. При вивченні стану мікрофлори у дітей віком 4-14 років з atopією 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 малю 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 онкології

## Результати лікування гострої лімфобластної лейкемії (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.

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 лімфомми 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 в 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 безпідійне виживання пацієнтів (EFS) понад 7 років становило 70% (рис. 3), а безпідійне 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,

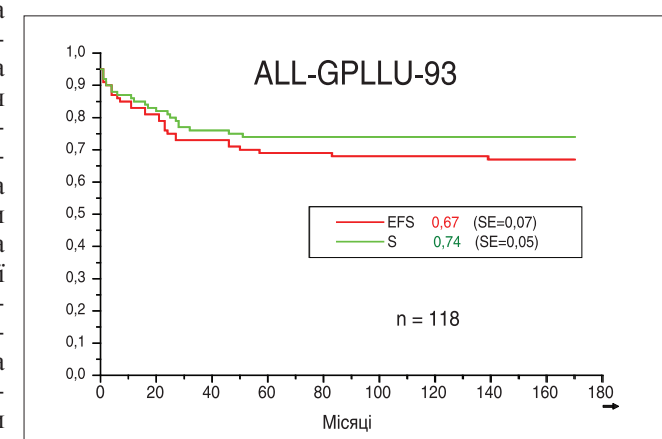


Рис. 1. Безпідійне виживання (EFS) та загальне виживання (S) пацієнтів дослідження ГЛЛ-ДГЛЛУ-93 (ALL-GPLLU-93)



у дитячій

онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

# рої лімфобластної лейкемії у дітей в Україні

таких як віднесення до тієї чи іншої групи ризику за захворюванням з метою оптимізації об'єму терапевтичного втручання; призначення більш чи менш інтенсивного режиму поліхіміотерапії та визначення показань до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. З роками все більшого значення для прогнозу захворювання набувають методи імуноцитології (визначення імунофенотипу лейкемічних клітин за допомогою проточної цитометрії), цитогенетичне і молекулярно-біологічне визначення специфічних хромосомних аномалій та експресії онкогенів.

З огляду на необхідність точної верифікації діагнозу в кожного окремого пацієнта та впровадження найсучасніших методів лабораторної діагностики у 2005 р. в Центрі дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку (Центр ДОГІТКМ) Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» була відкрита спеціалізована лабораторія. Цей підрозділ 2009 року набув статусу референс-лабораторії з діагностики

онкогематологічних захворювань, і сьогодні переважна більшість діагнозів гострих лейкемій, зокрема ГЛЛ, у дітей в Україні встановлюється саме в цій лабораторії.

Остання версія протоколу лікування дітей з ГЛЛ міжнародної групи BFM – ALL-IC-BFM-2009, – затверджена МОЗ України як галузевий стандарт у 2010 р., крім основного переліку діагностичних методів (морфоцитохімічна характеристика лейкемічних клітин, визначення їх імунофенотипу, аналіз наявності або відсутності хромосомних аномалій та експресії прогностично важливих онкогенів), передбачає стратифікацію пацієнтів за моніторингом відповіді на перший етап хіміотерапії. Ця методика має назву імуноцитологічного визначення мінімальної залишкової – резидуальної – пухлини – FC-MRD; саме на цьому дослідженні базується віднесення більшості пацієнтів до тієї чи іншої групи ризику. Так, за результатами визначення на 15-й день лікувального протоколу методом

проточної цитометрії <0,1% лейкемічних клітин серед загальної кількості нуклеюваних клітин кісткового мозку пацієнт може бути віднесений до групи стандартного ризику (SR) і з огляду на це отримуватиме мінімальний об'єм поліхіміотерапії. Натомість пацієнт, у якого має місце наявність  $\geq 10\%$  лейкемічних клітин серед нуклеюваних клітин кісткового мозку, має бути віднесений до групи високого ризику з найбільш суттєвим об'ємом поліхіміотерапії (рис. 5). Таким чином, впровадження такого моніторингу дозволяє більш індивідуалізовано підходити до терапії кожного окремого пацієнта і поліпшити загальний результат його лікування.

Починаючи з 2010 р. в референс-лабораторії Центру ДОГІТКМ НДСЛ «ОХМАТДИТ» це дослідження виконується для пацієнтів з усіх профільних відділень країни, і кількість хворих, яким стратифікація за групою ризику проведена за результатами цього дослідження, постійно зростає (табл.). Це, у свою чергу, дозволяє впровадити стандартизований протокол лікування ГЛЛ у дітей у більшості профільних відділень України у його найсучаснішій версії.



С.Б. Донська

За результатами останнього аналізу безпідійного виживання (EFS) дітей з ГЛЛ (n=763), які лікувалися в центрах Кооперативної групи за протоколами ALL IC-BFM-2002 та ALL IC-BFM-2009, загальний рівень одужання становив 71%. Однак подальше провадження сучасного моніторингу резидуальної пухлини методом проточної цитометрії, визначення інших прогностично несприятливих факторів цитогенетичними (метафазна цитогенетика та FISH) і молекулярно-біологічними (PCR) методами у переважній більшості хворих безумовно дозволить поліпшити результати лікування як кожного окремого пацієнта, так і цієї групи хворих в цілому.

Таблиця. Кількість досліджень FC-MRD у референс-лабораторії Центру ДОГІТКМ і стратифікація пацієнтів за групами ризику

Рік	Загалом діагностовано випадків ГЛЛ	Направлено на визначення FC-MRD	Кількість інформативних результатів	Стратифікація за FC-MRD серед усіх хворих на ГЛЛ
2010	199	115	104	52%
2011	220	152	137	62%
Січень – вересень 2012	204	156	143	70%

Метою діяльності Центру ДОГІТКМ і його референс-лабораторії, а також усіх профільних дитячих гематологічних стаціонарів країни є подальше удосконалення медичної допомоги дітям з ГЛЛ та іншими видами онкогематологічних захворювань, зокрема досягнення рівня одужання пацієнтів з ГЛЛ понад 80%.

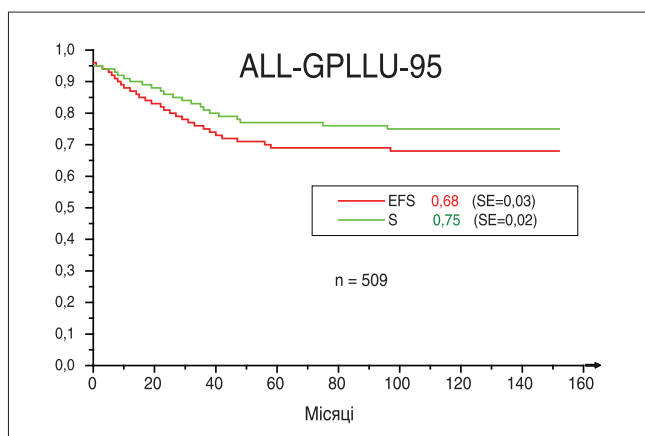


Рис. 2. Безпідійне виживання (EFS) та загальне виживання (S) пацієнтів дослідження ГЛЛ-ДГЛЛУ-95 (ALL-GPLLU-95)

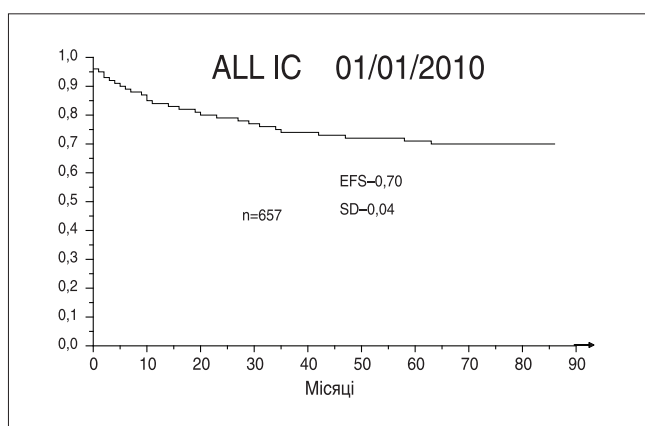


Рис. 3. Загальне безпідійне виживання (EFS) пацієнтів дослідження ALL-IC-BFM-2002

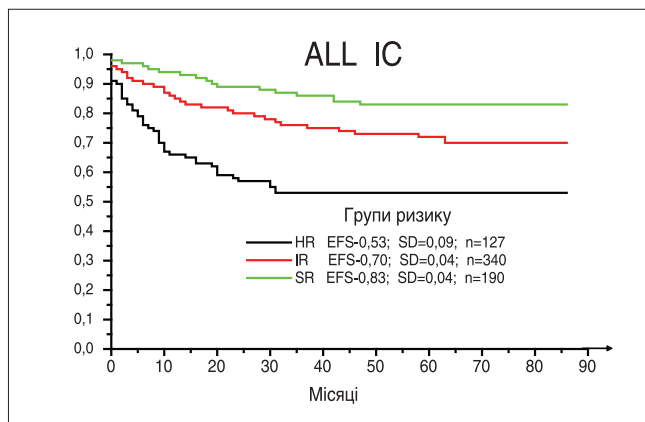


Рис. 4. Безпідійне виживання (EFS) пацієнтів дослідження ALL-IC-BFM-2002 відповідно до груп ризику

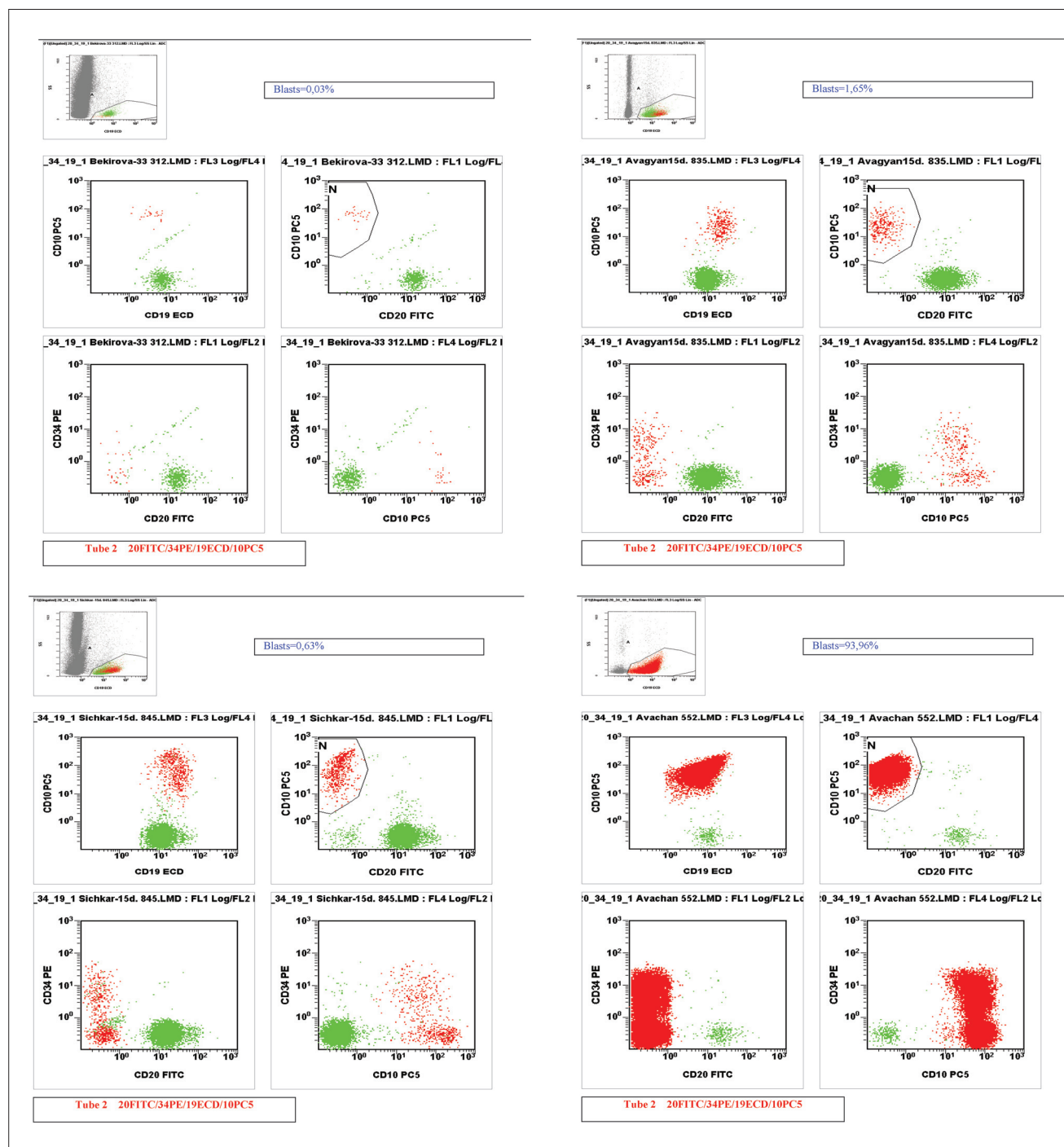


Рис. 5. Імуноцитограми пацієнтів на момент первинного встановлення діагнозу: кількість лейкемічних клітин