



# Кишкова мікробіота — важливий «гравець» у патогенезі захворювань людини

Десятого жовтня відбулася монотематична відеоконференція, присвячена всебічному розгляду ролі, яку, згідно із сучасними уявленнями, відіграє кишкова мікробіота в патогенезі різних захворювань людини. У рамках заходу відомі вітчизняні вчені представили цікаві та змістовні доповіді. Завдяки інтерактивному формату долучитися до телемосту змогли близько 800 лікарів (терапевтів, педіатрів, сімейних лікарів, гастроентерологів, інфекціоністів) із 17 міст. Учасники отримали змогу ознайомитися з останніми науковими даними щодо функцій кишкової мікробіоти та можливостей її пробіотичної корекції, а також поставити експертам актуальні практичні запитання.



**Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Володимир Володимирович Чернявський** висвітлює актуальні практичні аспекти вибору схем лікування захворювань, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori* (Hr).

– Гастроентерологи щодня призначають антибіотики у складі схем ерадикаційної терапії, мета якої – знищити зумовлену Hr інфекцію. Проте у сфері антихелікобактерної терапії (АХБТ) залишається ще до сить багато дискусійних питань (Diasonu S., 2017).

- Іноді Hr є випадковою знахідкою при інших супутніх захворюваннях. Чи потрібно лікувати таких хворих?
- Часто ерадикація призначається при «типових» станах (виразка дванадцятипалої кишки) без тесту на Hr або якщо Hr не виявлена доступними методами. Чи припустимо це?
- Як обрати вірну схему ерадикації за відсутності епідеміологічних даних щодо регіональної чутливості Hr до антибіотиків в Україні?
- Пацієнт відмовляється від лікування схемами 2-ї та 3-ї лінії. Як переконати його в необхідності терапії?
- Як забезпечити максимальну прихильність пацієнта до лікування?
- Як підвищити ефективність і переносимість ерадикаційної терапії?

Більшість цих проблем можна узагальнено розглянути на прикладі клінічного випадку. Пацієнт Н., 34 роки, українець, мешкає в США. Звернувся за альтернативною консультацією на клінічну базу кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, щоб отримати відповіді з приводу своїх сумнівів щодо необхідності й потенційних ризиків схеми ерадикації Hr, призначеної йому сімейним лікарем у США: пантопразол 40 мг 2 р/добу, кларитроміцин 500 мг 2 р/добу, амоксицилін 1000 мг 2 р/добу, тинідазол 500 мг 2 р/добу протягом 14 днів.

Має скарги на метеоризм, більше в другій половині дня; періодично – неоформлений кал (тип 5-6), випорожнення до 4 разів на добу (переважно зранку). З анамнезу відомо, що близько 7 років тому перебував під спостереженням гастроентеролога: було діагновано синдром подразненої кишки з діареєю. Консультований психіатром: соматоформний тривожний розлад середнього ступеня. Приймав есциталопрам, алпразолам. Наразі ліків не приймає, займається, за його словами, всебічним профілактичним обстеженням. <sup>13</sup>C-сечовинний дихальний тест на Hr негативний (2013, 2017). Тест на антиген Hr у калі позитивний (2017). У 2017 р. в США було визначено антитіла до Hr, на підставі чого й було призначено вищевикладене лікування.

Власне, вибір стартової схеми ерадикації Hr визначається популяційним рівнем його резистентності до ключових антибіотиків. При цьому на індивідуальному рівні будь-які анамнестичні відомості про попереднє використання будь-якого ключового антибіотика трактується як імовірна резистентність Hr до нього незалежно від популяційних даних (Malfetheriner P. et al., 2017).

Стартова схема ерадикації насамперед залежить від резистентності Hr до кларитроміцину, оскільки це основний антихелікобактерний антибіотик. При високій (>15%) резистентності до кларитроміцину та низькій резистентності до метронідазолу призначається схема на основі інгібіторів протонної помпи (ІПП), метронідазолу та амоксициліну. При низькій (<15%) подвійній резистентності до кларитроміцину та метронідазолу застосовують квадротерапію з вісмутом або невісмутомісну квадротерапію (ІПП, амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол). За наявності високої (>15%) подвійної резистентності до кларитроміцину та метронідазолу показана стартова квадротерапія з вісмутом (Malfetheriner P. et al., 2017).

Україн актуальним нині є питання належної тривалості АХБТ. У Маастрихтському консенсусі IV зазначалося, що подовження терміну застосування схеми до 10-14 днів підвищує ймовірність успіху на 5%. Водночас Маастрихтський консенсус V однозначно рекомендує продовжувати АХБТ 1-ї лінії до 14 днів. При цьому зазначається, що збільшення дози ІПП додатково підвищує ефективність лікування. Зрозуміло, що збільшення тривалості АХБТ закономірно викликає занепокоєння щодо можливого негативного впливу на мікробіоту.

У Маастрихтському консенсусі V вказується, що ерадикаційна терапія може впливати на здорову мікробіоту кишечника, що призводить до нетривалих клінічних наслідків (рівень доказів 2, клас рекомендацій В). Проте в клінічній практиці ми часто бачимо пацієнтів, у яких такі наслідки зберігаються набагато довше. Ерадикаційна терапія має проводитися з обережністю у випадку нестабільної або недорозвинутої мікробіоти кишечника з метою уникнення тривалих клінічних наслідків (рівень доказів 2, клас рекомендацій В). Наявні дані вказують, що ці наслідки залежать від схем лікування, які застосовувалися.

**Одним з найбільш відомих, небезпечних і дискомфортних для пацієнта ускладнень антибіотикотерапії, зокрема АХБТ, є антибіотик-асоційована діарея (ААД). На сьогодні ААД визначається як ≥3 епізоди неоформлених випорожнень протягом ≥2 послідовних днів, що розвинулися на фоні антибіотикотерапії, а також упродовж 2 міс після її завершення.**

Основна причина розвитку ААД – надмірний ріст умовно-патогенної флори (*Clostridium difficile*, *Candida*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacteriodes fragilis*, *Staphylococcus aureus* тощо), стійкої до антибіотика, який застосовувався. ААД зустрічається в 5-39% пацієнтів, які лікуються антибактеріальними засобами. При цьому частка *C. difficile* в етіологічній структурі ААД дорівнює лише 10-25% (Giannelli F.R., 2017).

Повертаючись до аналізу вищевикладеного клінічного випадку, пацієнту були рекомендовані консультація психіатра та проведення відеоезофагогастродуоденоскопії з гістологічними дослідженнями біоптатів для визначення наявності чітких показань до ерадикації Hr. Ендоскопічно була виявлена еритематозна гастропатія, гістологічно – хронічний неатрофічний антральний гастрит, OLGA – 0; Hr – у невеликій кількості (класичні форми). Було призначено 10-денну потрійну схему АХБТ: пантопразол 40 мг по 1 таблетці 2 р/добу, кларитроміцин 500 мг 2 р/добу, метронідазол 500 мг 3 р/добу. Як ад'ювантна пробіотична терапія була призначена Ентерожерміна® по 1 капсулі 3 р/добу.

**Включення препарату Ентерожерміна®, що містить спори *Bacillus clausii*, до складу схеми лікування пояснюється в першу чергу тим, що цей монопробіотик має доведені антагоністичні властивості щодо умовно-патогенної та патогенної мікрофлори і підтвердив свою ефективність у зарубіжних і вітчизняних клінічних дослідженнях (Скряпник І.Н., Маслова А.С., 2009).**

Спори *B. clausii* не інактивуються в шлунку та мають стійкість до більшості антибіотиків при поєднаному застосуванні. Протягом 2 год після прийому препарату Ентерожерміна® 90% спор *B. clausii* переходять у вегетативну форму. *B. clausii* синтезують амілазу та ліпазу, амінокислоти, в тому числі незамінні (треонін, глутамінову кислоту, аланін, валін, тирозин, гістидин, орнітин та ін.), вітаміни групи В, а також близько 200 антибіотичних речовин, що забезпечує широку антимікробну активність, у тому числі (in vitro) проти Hr. Встановлено, що препарат на основі *B. clausii* підвищує ефективність ерадикації Hr (Фадєєнко Г.Д., 2009). Також для *B. clausii* доведено антагонізм щодо *S. aureus*, *E. faecium*, адено- та ротавірусів. Бактерії роду *Bacillus* синтезують субтилізін

та каталазу, що активує ріст *Lactobacillus*, нормалізуючи внутрішнє середовище в кишечнику. Доведено протекторний ефект *B. clausii* щодо розвитку ААД (Nista E.C., Candelli M., 2008). Важливо, що самостійна елімінація *B. clausii* зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відбувається протягом 30 днів з останнього прийому.

Препарат Ентерожерміна® можна застосовувати як для лікування, так і для профілактики ААД. При цьому варто пам'ятати, що використання пробіотиків зменшує ризик виникнення ААД на 50% лише в тому разі, якщо вони були призначені в перші 72 год від початку застосування антибіотиків (Скряпник І.Н., Маслова А.С., 2009). Що стосується включення *B. clausii* до складу комплексного лікування пацієнтів із Hr-інфекцією, то в Маастрихтському консенсусі V підкреслюється, що стосовно застосування *B. clausii* як ад'ювантної терапії отримані позитивні результати в подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях. *B. clausii* показали свою ефективність у вигляді зменшення побічних ефектів ерадикаційної терапії і підвищення її ефективності. *B. clausii* також включені до рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної асоціації (WGO, 2017), що регламентують показання до призначення пробіотиків у гастроентерології.

Таким чином, раціональне лікування Hr-асоційованих захворювань потребує чіткого визначення показань до ерадикації, аналізу ризиків лікування, а також ухвалення індивідуальних рішень з позиції співвідношення «користь/ризик» відносно вибору схеми ерадикації Hr та ад'ювантної терапії, моніторингу лікування, оцінки його ефективності та, за потреби, застосування резервних схем. Схема ерадикаційної терапії, призначена пацієнту в наведеному клінічному випадку, виявилася ефективною: контрольний тест на Hr дав негативний результат.



**Завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олександр Євгенович Абагуров** докладно розповів про механізми впливу пробіотичної терапії на імунну систему людини.

– Мікробіота й організм людини – єдина система. Геном людського організму та геном його бактерій (метагеном) разом утворюють так званий гологеном. Мікробіота травного тракту людини є надскладною біологічною екосистемою, організованою різними бактеріями, кількість яких сягає 10<sup>13</sup>-10<sup>14</sup> (Vaiserman A.M. et al., 2017). Бактеріальне представництво в організмі людини в 10 разів перевищує кількість його власних клітин, а розмір спільного геному мікробіоти перевищує такий людини більш ніж у 150 разів. За попередньою оцінкою, спільний геном мікробіоти містить близько 3,3 млн мікробних генів (Qin J., 2010).

У мікробіоті співіснують щонайменше 1800 родів і приблизно 15-36 тис. видів бактерій. Переважна більшість (>99%) мікробіоти представлена такими основними родами бактерій (Qin J., 2010): *Firmicutes*, переважно клостридії й еубактерії (64%); *Bacteroides* (23%); *Proteobacteria* (8%); *Actinobacteria* (3%); *Fusobacteria* (<2%); *Verrucomicrobia* (<1%). Близько 80% бактерій мікробіоти травного тракту людини не ростуть на поживних середовищах, тому не можуть бути ідентифіковані звичайними культуральними методами (Morgan X.C., Huttenhower C., 2014). Більш того, останні дослідження із застосуванням методів біосеквенування показали, що навіть найстерильніші середовища заселені бактеріями.

М. Arumugam і співавт., які представляють Європейську молекулярну біологічну лабораторію (EMBL) м. Гайдельберга (Німеччина), виокремили 3 основні ентєротипи мікробіоти травного тракту, асоційовані з домінуванням одного з родів мікроорганізмів – *Bacteroides*, *Ruminococcus* або *Prevotella* (Arumugam M. et al., 2011). Зокрема, ентєротип 1 характеризується високим умістом представників філіуму *Bacteroides*, асоційованих із бактеріями родів *Parabacteroides*, *Clostridiales* і *Catenibacterium*. Бактерії цього ентєротипу мікробіоти травного тракту вирізняються високим цукро- і протеїнолітичним потенціалом за рахунок високого вмісту генів, що кодують такі ферменти, як галактозидази, гексозамінідази, протеази. В осіб з ентєротипом 1 відзначається більш високий уміст бактеріальної 5-гідроксиізоурат-гідролази (K07127), яка бере участь у метаболізмі сечової кислоти. Ентєротип 2 характеризується значним представництвом анаеробних



грамнегативних бактерій *Prevotella* та *Desulfovibrio*. З ентеротипом 2 також асоційовані бактерії родів *Lactobacillus*, *Dorea* та *Coprococcus*. Ферменти бактерій *Prevotella* та *Desulfovibrio* можуть синергічно брати участь у деградації муцинових глікопротеїнів, присутніх у слизовому шарі кишечника. Специфічною ознакою цього ентеротипу є відсутність ферментів пентозофосфатного шляху перетворення глюкози. Ентеротип 2 пов'язаний із підвищеним умістом транспортних систем для глутатіону, деяких цукрів й амінокислот із розгалуженим ланцюгом (лейцину, ізолейцину та валіну), що, ймовірно, забезпечує високий рівень ефективності поглинання поживних речовин із позаклітинного середовища. В осіб з ентеротипом 2 відзначається підвищена схильність до розвитку ожиріння та подагри. Ентеротипу 3 притаманні високий рівень умісту представників роду *Ruminococcus* та наявність супутніх їм бактерій родів *Akkermansia*, *Gordonibacter*, *Ruminococcaceae*, *Staphylococcus*, *Marvinbryantia*, *Symbiobacterium* і *Dialister*. Бактеріальні представники роду *Ruminococcus* та *Akkermansia* здатні руйнувати муцин. Деякі бактерії цього роду беруть участь у розщепленні полісахаридів (крохмалю) і целюлози, тому підвищується рівень всмоктування вуглеводів. Це може спричинити розвиток цукрового діабету.

В організмі людини немає такої системи і таких функцій, на які б не впливали бактерії. Пробиотичні бактерії беруть участь у роботі практично всіх функціональних систем організму, зокрема в перетравленні їжі, біоконверсії, продукції біологічно активних речовин; вступають в антагонізм з інфектами та перешкоджають їх взаємодії з рецепторами; підвищують активність щільних контактів, тим самим змінюючи парацелюлярну проникність слизової оболонки; мають протизапальну активність (Isokrehi R.D. et al., 2017).

**На сьогодні доведено, що всі пробиотичні бактерії активно впливають на імунну систему, зокрема на функціональну здатність імунітетів (Wan L.Y. et al., 2016). Найчутливішими до дії пробиотиків клітинами є макрофаги, В- та Т-лімфоцити.**

Однією з найбільш вивчених пробиотичних бактерій є спороутворююча *B. clausii*. Тенденція останніх 25 років демонструє постійне та значне збільшення кількості публікацій, обраних за ключовими словами «*Bacillus*» + «probiotic» (Elshaghabe F.M., 2017), що свідчить про неймовірне зростання зацікавленості вчених. Наразі повністю вивчений не тільки геном *B. clausii*, а й її метаболізм і метаболіти; також показано, що серед них немає активних речовин, які б істотно впливали на функції макроорганізму чи завдавали шкоди його клітинам. Тому сьогодні цей пробиотик є одним з найбільш безпечних. Було показано, що гени, які беруть участь в імунній і запальній відповідях ентероцитів (понад 200), є чутливими до *B. clausii* (Di Caro S. et al., 2005). *B. clausii* регулює активність генів таких протеїнів, як інтерлейкін (ІЛ) 1β, ІЛ-6, ІЛ-13, Hsp40, протеоглікан 2, сіалофорин, катепсин S, β-дефензин 126, Н-фактор 1, рецептор фактора некрозу пухлини (ФНП), рецептор ІЛ-15, соматомедин С, активатор плазміногену тощо.

Встановлено, що *B. clausii* чинить вплив на експресію toll-подібних рецепторів (toll-like receptor – TLR) (Pradhan B., 2016), зокрема підвищують експресію TLR9, які відповідають за розпізнавання ДНК патогенних бактерій. У ранній період після стимуляції макрофагів прийом *B. clausii* сприяє продукції інтерферону (ІФН) 1 типу, а вплив *B. clausii* на TLR5 у більш пізній період зменшує синтез прозапальних цитокінів. Уведення бактерій *B. clausii* сприяє зниженню рівня концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП-γ та ФНП-α, а також підвищенню рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, який перешкоджає розвитку запального процесу, у тому числі при хронічних запальних захворюваннях ШКТ (Dar H.Y. et al., 2018).

*B. clausii* посилюють продукцію макрофагами ІФН-α2, який сприяє синтезу речовин із противірусною активністю, що пояснює противірусну дію цього пробиотичного штаму (Honda K. et al., 2006; Pradhan B., 2016). *B. clausii* також впливають на експресію макрофагами хемокінів: при цьому спочатку активуються хемокіни, що стимулюють міграцію плазмодитів у вогнище запалення, а в кінці захворювання, навпаки, знижується активність рекрутингу клітин, які зумовлюють повторну активацію запалення (Pradhan B., 2016).

**Таким чином, одразу після застосування *B. clausii* відбувається підвищення, а з плином часу – інгібування активності імунних механізмів. Індукція прозапальної реакції в ранньому періоді дії й активація протизапальних механізмів у більш пізні моменти відповідають фазам запального процесу, спричиненого патогенними агентами (Dar H.Y. et al., 2018), і роблять *B. clausii* оптимальним пробиотиком для застосування в комплексній терапії та профілактиці різноманітних інфекційних захворювань.**



**Професор кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Андрій Володимирович Бондаренко** зосередився на практичних аспектах клінічного використання пробиотиків при гострих кишкових інфекціях (ГКІ):

– Головною характеристикою всіх ГКІ є розвиток діарейного

синдрому, який швидко призводить до дегідратації організму, що становить реальну загрозу для життя пацієнта. За даними ВООЗ, у світі щороку реєструється до 1-1,5 млрд випадків діареї. У глобальному масштабі діарейні захворювання спричиняють до 4 млн летальних наслідків щороку та займають 2-ге місце (після захворювань серцево-судинної системи) в структурі причин смерті, що настає протягом 2-3 днів. Мікробіологічне виділення й ідентифікація збудників діарейного захворювання займають понад 48 год, отже, результати бактеріологічних досліджень не дають своєчасної діагностичної інформації щодо ведення пацієнта, тому вибір тактики емпіричної терапії залежить від конкретної клінічної ситуації. Насамперед слід визначитися, до якої з основних патогенетичних груп належить діарейне захворювання в конкретного пацієнта: харчові токсикоінфекції (ХТІ), водянисті чи інвазійні діареї (Парфьонов А.І., 2015).

ХТІ – це захворювання, зумовлені не стільки самими патогенними мікроорганізмами, скільки їх екзотоксинами, тому провідним у їх клінічній картині є виражений диспепсичний синдром, а не діарея. Базисним заходом у лікуванні ХТІ є промивання шлунка, воно забезпечує видалення токсинів та перешкоджає їх всмоктуванню в кровоток (у легких випадках цим вичерпується весь обсяг медичної допомоги). В інших ситуаціях можуть знадобитися ентеросорбенти, які поглинають екзо- й ендотоксини та фіксують на своїй поверхні бактерії і віруси.

Провідними збудниками водянистої діареї, в разі якої в пацієнтів переважають явища ентериту або гастро-ентериту, виступають віруси (рота-, ентеро-, адено-, корона-, астро-, рео-, каліцивіруси). Крім того, водянисту діарею також можуть спричинити бактерії (*V. cholerae* O1 та O139, умовно-патогенні *E. coli* O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O115, O148, O159 та ін.) та найпростіші (*Cryptosporidium spp.*). На перше місце в лікуванні пацієнтів з осмотичною діареєю виходить замісна терапія (протоє-, ліпо-, амілолігічні ферменти), із секреторною діареєю – регідраційна терапія (оральна чи інфузійна регідрація залежно від ступеня зневоднення). За відсутності запального процесу в кишечнику можливе застосування антидіарейних препаратів, зокрема лоперамід.

Інвазивні діареї клінічно характеризуються колітом і наявністю домішок крові в калі. Збудниками інвазивної (кров'янистої) діареї зазвичай стають бактерії (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, ентероінвазивна кишкова паличка (*E. coli* O124, O151), ентерогеморрагічна кишкова паличка (*E. coli* O157: H7), *Yersinia spp.*, *C. difficile*, *C. perfringens* тип 3, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* та ін.) і найпростіші (*Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Giardia lamblia*). Виходячи з патогенетичних механізмів розвитку інвазивної діареї, застосовується весь арсенал доступних засобів: дієтотерапія, оральна регідрація, замісна ферментотерапія, ентеросорбція. Вирішується питання про призначення етіотропної антибіотикотерапії або альтернативних етіотропних засобів, що зберігають мікробіоценоз, – пробиотиків і бактеріофагів.

Застосування пробиотиків при ГКІ має відповідну доказову базу. Встановлено, що пробиотики відновлюють домінуючу нормальну кишкову мікрофлору, підтримують цілісність слизової оболонки кишечника, нормалізують електролітний баланс, а також знижують тривалість діарейного синдрому.

Встановлено, що дисбіоз кишечника розвивається у 80-100% пацієнтів із ГКІ вже в перші дні захворювання; він призводить до порушення імунних, метаболічних і регуляторних функцій макроорганізму (Lloed-Price J. et al., 2016). Лікар має ставити за терапевтичну мету відновлення мікрофлори кишечника хворого або ж проведення такого лікування, яке принаймні не чинить негативного впливу на звичайний склад і локалізацію основних представників нормальної мікрофлори. При цьому застосування пробиотичних препаратів, що містять лактобацили та біфідобактерії, при ГКІ може бути не показаним (Андреева І.В., 2006; Яковенко Е.П. і соавт., 2011). Так, при вторинній недостатності лактази, що розвивається практично у всіх випадках вірусних ентеритів, лактобацили протипоказані (може розвинути так званий D-лактацидоз, особливо в дітей). Крім того, слід урахувати вузький спектр дисбіотичних корекцій цих препаратів і пряму залежність їхнього ефекту від кількості життєздатних клітин. Відзначається також швидка елімінація

лакто- та біфідобактерій при їх уведенні в агресивне середовище кишечника. На сьогодні є публікації, які вказують на те, що деякі лакто- та біфідобактерії можуть спричинити випадки ендокартиту, менінгітів, пневмоній і сепсису в ослаблених хворих за рахунок транслокації бактерій і потрапляння їх у кровоток.

Згідно з рекомендаціями FAO/ВООЗ (2002), пробиотик повинен:

- бути життєздатним – зберігатися при проходженні через ШКТ (резистентність до дії жовчних кислот, соляної кислоти та панкреатичних ферментів), швидко розмножуватися в агресивному середовищі;
- бути безпечним – мати натуральне походження, стійкий генотип, авірулентність й атоксигенність;
- виявляти антагонізм до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів;
- не чинити впливу на нормальну мікрофлору кишечника;
- мати широкий спектр метаболічної активності;
- індукувати фактори неспецифічного захисту;
- бути стабільним при зберіганні.

**Цим вимогам цілком відповідає *B. clausii*. Геном *B. clausii* був повністю розшифрований у 2005 р., а таксономічна ідентифікація штаму ратифікована Інститутом Пастера (Франція). *B. clausii* визнані безпечними Європейським агентством з безпеки продуктів харчування (EFSA) та входять в Рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO, 2017).**

На фармацевтичному ринку України пробиотик на основі *B. clausii* представлений у вигляді препарату Ентерожерміна®, який має 2 різні форми випуску (капсули, суспензія оральна). Початок пробиотичної дії препарату Ентерожерміна® відзначається вже через 2 год після перорального прийому. *B. clausii* не колонізують слизову оболонку ШКТ і самостійно елімінуються з нього протягом 30 днів.

Потрапляючи в ШКТ, *B. clausii* створюють захисний мікробіологічний бар'єр завдяки синтезу каталази та субтілізину, конкурентному блокуванню специфічних локусів, а також синтезу бактеріоцинів і дипіколінової кислоти (Urdaci M.C. et al., 2004). Завдяки цьому прийом *B. clausii* сприяє відновленню нормальної мікрофлори кишечника. *B. clausii* також інгібують низку патогенних мікроорганізмів: *S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *Peptoclostridium difficile*, *Micrococcus spp.*, *Lactococcus lactis*, *Candida albicans*, рота- й аденовіруси. Активність щодо останніх обґрунтовує доцільність застосування препарату на основі *B. clausii* при вірусних гастроентеритах. *B. clausii* здатні «протезувати» метаболічну активність мікробіоти, активувати детоксикаційну активність кишечника та підвищувати активність процесів травлення (Urdaci M.C. et al., 2004).

*B. clausii* модулюють активність імунної відповіді за рахунок реалізації таких механізмів:

- переспрямування імунної Th2-відповіді на більш фізіологічну Th1;
- стимулювання проліферації Т-клітин (CD4+)
- підвищення активності лімфоцитів і синтезу sIgA в перероєх бляшках;
- IgA-стимуляція макрофагальної активності;
- зниження утворення ФНП-α та пов'язаного з ним апоптозу колоноцитів;
- стимуляція продукції ендогенного ІФН.

Україн важливим з практичного погляду є те, що, на відміну від багатьох інших пробиотиків, спори *B. clausii* мають хромосомну природну резистентність до антибіотиків і будуть дійсно ефективні в тому випадку, якщо пацієнту з ГКІ необхідне призначення антибактеріальних препаратів.

Після завершення виступів була організована інтелектуальна вікторина, під час якої учасники з різних міст відповідали на 6 запитань щодо мікрофлори кишечника людини й особливостей клінічного застосування препарату Ентерожерміна®. Показник залучення до брейн-рингу сягнув майже 100%, лідерами у швидкому наданні правильних відповідей стали лікарі з Одеси, Дніпра, Харкова, Тернополя, Запоріжжя та Херсона, утім, розрив між переможцями і рештою учасників був символічним – лише декілька балів. Крім того, від аудиторії до спікерів конференції надійшло багато цікавих запитань практичного змісту, що стосувалися безпеки пробиотиків у різних категоріях пацієнтів, тривалості антихелікобактерної та пробиотичної терапії в пацієнтів із Нр-інфекцією, переваг застосування біоантисептика Ентерожерміна® в пацієнтів з ААД, нюансів призначення пробиотиків на тлі антибактеріальної та проти-грибової терапії, особливостей емпіричного лікування ГКІ тощо.



# Ентерожерміна® Форте

Відновлює мікрофлору  
кишечника!<sup>1,6</sup>



**З першого дня  
прийому  
антибіотиків!<sup>1</sup>**

для запобігання діареї,  
болю в животі та нудоти<sup>2</sup>

**Широка  
протимікробна дія  
вже через 2 години**

(зокрема *C.difficile*)<sup>3</sup>

**Імуномодулююча  
дія<sup>4</sup>**

**Протизапальна  
дія<sup>5</sup>**



**SANOFI** 

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® Форте суспензія для перорального застосування. Р.П. МОЗ України №UA/15608/01/01. Наказ МОЗ України № 1275 від 24.11.2016. 2. Діарея, біль в животі та нудота як симптоми порушення мікрофлори внаслідок прийому антибіотиків. Nista E.C., et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Nov;20(10):1181-8. 3. Скрыпник И.Н. Маслова А.С. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике//Сучасна гастроентерологія.- 2009. - №3(47). - С.81-90. Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий *Bacillus* можно считать время попадания в желудочно-кишечный тракт. В течение первых двух часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B2, около 200 антибиотиков, дипиколиновая кислота). 4. Ciprandi C et al. *Pediatric Allergy and Immunology* 2004; 15:148-151. 5. Caruso A et al. Expression of activation markers on peripheral-blood lymphocytes following oral administration of *Bacillus subtilis* spores. *International Journal of Immunopharmacology* [1993, 15(2):87-92]. 6. Ghelardi E. et al. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. *Journal of Applied Microbiology*. 2015;119:552-559.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ТОВ "Санofi-Авентіс Україна", Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.:+38 (044) 35420 00, факс:+38 (044) 345 20 01 (вартість дзвінків згідно тарифів вашого оператора зв'язку). [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua). SAUA.BCL.19.11.0803. [www.enterogermina.ua](http://www.enterogermina.ua)