

# Про особливості корекції дисбіозу кишечнику при хронічному панкреатиті (огляд літератури)

К. В. Ферфецька<sup>1</sup>, Д. О. Гонцарюк<sup>1</sup>, Л. О. Піц<sup>2</sup>, В. А. Піц<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна

<sup>3</sup>Обласна клінічна лікарня, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, дисбіоз, пробіотики, пребіотики, синбіотики, кишкова мікробіота

Мікробіологічна система організму — це дуже складний динамічний комплекс, який складається з різних за кількісними і якісними властивостями асоціацій мікроорганізмів та продуктів їх метаболізму в певному середовищі проживання. За своєю роллю у підтриманні гомеостазу кишкова мікрофлора не поступається життєво важливим органам.

Лікування дисбактеріозу передбачає комплексний підхід, спрямований на усунення надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, відновлення нормальної мікрофлори, поліпшення кишкового травлення і всмоктування, відновлення моторики кишечника і нормалізацію імунної відповіді. При цьому включається лікування головного захворювання або стану, відміна/заміна антибактеріального засобу (при антибіотикоасоційованій діареї), призначення пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків, метаболітів бактерій-симбіонтів, призначення відповідних антибактеріальних препаратів і бактеріофагів направленої спрямування (при тонкокишковому дисбіозі). Проводиться імунокорекція та вітамінотерапія.

На формування метаболічних порушень, виникнення дисбіозу впливають багато чинників і механізмів, серед яких певна роль відводиться імунній системі та її відповіді на різні подразники. Саме дисбіоз є важливим чинником, який визначає вираженість незавершеної імунної відповіді і впливає на розвиток системного запалення, на формування харчової поведінки. Це зумовлено тим, що мікробно-тканинний комплекс кишечника є єдиною системою, яка об'єднує кишкову мікрофлору, харчові волокна, слиз, глікокалікс, епітелій, клітинні елементи і компоненти міжклітинного матриксу строми слизової оболонки кишечника з кровоносними та лімфатичними судинами, лімфоїдними фолікулами, клітинами APUD-системи та закінченнями сплетень ентеральної нервової системи [17, 18].

Клінічна картина та асоціація високого рівня ендотоксину в крові при захворюваннях панкреатобілярної системи дозволяє розглядати варіанти впливу

мікробно-тканинного комплексу кишечника як безпечного методу метаболічної терапії при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту (ХП) із дисбактеріозом. Підтвердженням тому є достатня кількість праць, які засвідчують, що дисбіотичні порушення у багатьох випадках визначають формування та вираженість хронічного системного запального процесу також у підшлунковій залозі [13].

У свою чергу відновлення нормального функціонування мікробно-тканинного комплексу кишечника покращує толерантність до перорального навантаження глюкозою і зменшує вираженість стеатозу печінки та підшлункової залози. Такий процес відбувається завдяки стимуляції росту облигатної мікрофлори кишечника та пригнічення патогенної мікрофлори. До того ж, встановлений прямий кореляційний зв'язок між зменшенням кількості патогенних, умовно-патогенних бактерій у сліпій кишці та зниженням концентрації ліпополісахаридів у плазмі крові, а також зменшенням експресії матричної рибонуклеїнової кислоти кишкового фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) [13]. Тобто застосування препаратів, які впливають на нормалізацію еубіотичних та метаболічних порушень, на формування почуття голоду та основний обмін, є патогенетичним і обґрунтованим підходом до лікування метаболічного синдрому та ожиріння, особливо за коморбідності з ХП.

Сучасними підходами до модифікації кишкової мікробіоти є дієта, застосування пробіотиків, пребіотиків (лактоулоза, інулін), синбіотиків (про- та пребіотиків), антибіотиків (метронідазол, ванкоміцин, рифаксимін тощо), трансплантація фекальної мікрофлори.

Пробіотики покращують кишково-мікробний баланс господаря [9]. Більшість з них належить до роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*. Кисломолочні бактерії — звичайні мешканці мікрофлори кишечника людини, які частіше за все вважаються безпечними, вони непатогенні, грампозитивні, каталазонегативні, здебільшого не здатні утворювати спори. Вони включають

бактерії, що належать до кількох родів — *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc* та *Lactobacillus* [3]. Вважається, що до пробіотиків належать бактерії роду *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Saccharomyces cerevisiae* [7].

Позитивний вплив цих пробіотиків залежить від здатності модулювати проникність епітеліальних бар'єрів, змінювати запальний потенціал епітеліальних клітин, конкурувати з патогенами за колонізацію слизової оболонки чи безпосередньо змінювати активність імунних клітин [7]. Відповідно, взаємодія між імунною системою слизової оболонки та мікробіотою людини відіграє суттєву роль у підтримці її гомеостазу, тому терапевтичні підходи спрямовуються на модуляцію імунної системи слизової оболонки кишечника за допомогою пробіотиків, які можуть бути інструментами у разі різної імунної патології у людини. Доведено, що пробіотики можуть впливати на імунні функції різними шляхами, але механізм їхньої дії є **штамспецифічним** [10].

Механізми штампспецифічності пов'язують з:

- модуляцією вродженої імунної відповіді за рахунок впливу на процеси дозрівання дендритних клітин (ДК) (як результат взаємодії певного штаму з ентероцитами кишечника та ДК);
- Th1/Th2-цитокіновим балансом та переважним посиленням Th1-хелперної імунної відповіді й потенційною можливістю зменшення Th2-хелперної імунної відповіді;
- проліферацією Т-регуляторних клітин та їхньою функціональною діяльністю.

Враховуючи те, що пробіотики у клінічній практиці застосовуються достатньо широко, необхідно дотримуватися певних вимог до них:

- пробіотики повинні позитивно впливати на організм хазяїна;
- не викликати побічних ефектів при тривалому застосуванні;
- володіти колонізаційним потенціалом (зберігатися у травному тракті до досягнення максимального позитивного результату — бути стійкими до кислотності шлункового вмісту, до жовчних кислот, антимікробних токсинів і ферментів, які продукує патогенна мікрофлора);
- володіти стабільною клінічною ефективністю, простою технологією виробництва;
- із метою корекції дисбіозу кишечника доцільно застосовувати багатокомпонентні лікарські засоби, які вміщують мікроорганізми з доведеною ефективністю.

**Пробіотики та вроджений імунітет.** Багато штамів пробіотиків можуть впливати на вроджені захисні механізми, такі як фагоцитоз та активність природних кілерних клітин [14]. Фагоцитоз підвищують *Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis Bb12*, *Bifidobacterium lactis HN019*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus rhamnosus HN001*, *Vacillus coagulans*. Активність природних кілерних клітин підвищують *Lactobacillus rhamnosus HN001*, *Bifidobacterium lactis HN019*, *Lactobacillus casei subsp. casei* + декстрин.

Взаємодія між штамми пробіотиків та ентероцитів відіграє важливу роль у контрольованій секреції цитокінів та хемокінів епітеліальними клітинами. Продемонстровано, що деякі з них можуть модулювати експресію про- та протизапальних молекул залежно від штаму. Наприклад, *Lactobacillus casei* індукує експресію інтерлейкіну (ІЛ)-1b, ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ , тоді як *Lactobacillus johnsonii* стимулює вироблення трансформуючого фактору росту  $\beta$  в Сасо-2-клітинах [6].

**Пробіотики та адаптивний імунітет.** Ключовою клітиною, яка бере участь в імунній відповіді під впливом пробіотиків, є ДК [10]. ДК кишечника локалізуються у спеціальній лімфоїдній тканині, асоційованій із кишечником (gut-associated lymphoid tissue — GALT) [7]. Це тип ембріональних клітин, які залучаються у ролі «датчиків» мікробних лігандів шляхом активації вроджених імунних рецепторів (рецепторів розпізнавання антигенних структур: pattern recognition receptors — PRR, toll-like receptors — TLR, С-тип рецепторів лектинів тощо).

Щодо пробіотичної сигналізації, одним із найбільш досліджених є toll-подібний рецептор TLR-2, який разом із TLR-1 або TLR-6 розпізнає пептидоглікан стінки клітини, ліпоейхоєву кислоту та ліпопептиди. Сигнальні шляхи, які активуються за участі бактеріальних молекул, дозволяють змінити фенотипи ДК та секрецію цитокінів. Це є основою інтеграції мікробного метаболізму, метаболізму хазяїна з імунними функціями. Так, антигени нитчастих бактерій індукують CD103<sup>+</sup> ДК кишечника і відіграють важливу роль для локальної індукції Th-17-лімфоцитів [5]. Капсульний полісахарид А з *Bacteroides fragilis* через TLR-2 безпосередньо взаємодіє з плазмоцитоїдними ДК, а також із секрецією молекул, які мають захисну функцію (пригнічують розвиток клітин шляхом стимуляції CD4<sup>+</sup>-клітини для секреції ІЛ-10) [11]. Екзополісахарид із *Vacillus subtilis* запобігає запаленню кишечника, що стимулюється *Citrobacter rodentium* і залежить від сигналізації TLR-4 та MyD88 [11].

Різні штами пробіотиків можуть впливати на секрецію різних профілів цитокінів із про- та протизапальною дією. Вважається, що всі кисломолочні бактерії, такі як *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, інгібують Th-2-імунну відповідь. Вони суттєво зменшують продукцію ІЛ-4, ІЛ-5 мононуклеарними клітинами периферичної крові [6].

У деяких дослідженнях зазначено, що пробіотики сприяють виробленню ІЛ-10 — цитокіну, який продукується багатьма клітинами, зокрема Th-2, ДК, моноцитами, В-клітинами, кератиноцитами та регуляторними Т-клітинами. ІЛ-10 має протизапальну дію та інгібує Th-1-імунні реакції [6].

Таким чином, пробіотичні препарати призначаються відповідно до принципу мікроекологічної адекватності, з її урахуванням, визначенням мікробіологічних порушень і клінічної картини основного захворювання або стану. Серед пробіотиків відповідне місце займають препарати на основі лактобактерій (зокрема селективні). Ці штами володіють високою адгезивною здатністю до епітелію кишечника, займаючи рецептори ентероцитів і захищаючи слизову оболонку від приєднання та впливу патогенів.

Лактобактерії беруть участь у гідролізі вуглеводів, утворюючи молочну кислоту, продукуючи лізоцим, лактоцидин, ацидофілін. Ферментативне утворення молочної кислоти не тільки забезпечує еубіоз, але і підкислює кишковий вміст, пригнічуючи гнилісну мікрофлору з розвитком корисної цукролітичної мікрофлори. Володіючи антагоністичною активністю, лактобактерії беруть участь у пригніченні розмноження синьогнійної палички, стафілококів, ешерихій, клебсієл, протея, деяких видів сальмонел, шигел, серацій, стрептококів та певних видів L-форм бактерій. Крім того, лактобактерії сприяють перетравленню харчових продуктів, беруть участь на кінцевих етапах метаболізму холестерину, перетворюють його в копростанол, який не всмоктується в товстій кишці, і жовчних кислот.

Існують певні вимоги до мікроорганізмів, які використовуються як основа того або іншого пробіотику. По-перше, вони повинні бути корисними для організму людини (це підтверджується завдяки лабораторному контролю при виготовленні препарату); не повинні викликати побічної дії при тривалому застосуванні, але повинні володіти мінімальною здатністю до транслокації з просвіту кишечника у внутрішні органи; обов'язково бути стійкими до низьких значень рН, впливу жовчних кислот, до антимікробних субстанцій, які продукуються індигенною мікрофлорою; добре адгезуватися до епітелію слизових оболонок; володіти високою швидкістю росту і розмноження в кишечнику; обов'язково мати чітке фізіологічне, біохімічне і генетичне маркування (з метою періодичного контролю ідентичності висхідних пробіотичних штамів та виробничих культур у процесі їх експлуатації).

Критеріями ефективності є пробіотичний ефект, доказаний у подвійних плацебо контрольованих дослідженнях. Таким вимогам відповідають *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Strepto(Enterococcus) faecium*, *Saccharomyces boulardii*. Вони є складовими багатьох пробіотиків.

Отже, для лікування дисбіозу кишечника на тлі ХП можна застосовувати пробіотики на основі різних бактерій. Наприклад, на основі *Bacillus coagulans* в Україні зареєстровано препарат Лактовіт Форте, в якому *Bacillus coagulans* міститься в комбінації з вітамінами В<sub>9</sub> (фолієва кислота), В<sub>12</sub> (ціанокобаламін).

Їх додавання сприяє росту та розмноженню даної бактерії, посиленню імуномодуючого ефекту та відновлювальної дії на слизову оболонку кишечника. Вітамін В<sub>12</sub> завдяки росту бактерицидної та опсонізуючої активності плазми крові, збільшення продукції антитіл, посилення фагоцитарної активності лейкоцитів, стимуляції утворення інтерферону гамма, підвищує протиінфекційну резистентність організму. Вітамін В<sub>9</sub> також впливає на імунну систему. У разі його дефіциту відзначено пригнічення CD8<sup>+</sup> і NK-клітин, що асоційоване зі зниженням резистентності до інфекцій, а також схильністю до запальних процесів інфекційного й аутоімунного генезу. Крім імуномодуючого ефекту, вітаміни В<sub>9</sub> та В<sub>12</sub> необхідні для кровотворення і профілактики анемії, для стимуляції репаративних процесів, що є показанням

для застосування при ХП із трофологічним синдромом. Підтвердженням значимості вітамінотерапії у комплексному лікуванні є дані Л. В. Ярошенко, що засвідчують вплив вітамінотерапії В<sub>6</sub> на зменшення феномену «ухилення» ферментів у кров, підвищення дебіту ліпази та трипсину при поєднанні ХП із синдромом надлишкового бактеріального росту. Показники фекальної еластази 1 після лікування з включенням Магне В6 стали суттєво вищими, ніж після лікування тільки базисними засобами. Це є підтвердженням значення вітамінів групи В при лікуванні та застосуванні медикаментозних засобів реабілітації таких пацієнтів.

Штами *Bacillus clausii* володіють імуномодуючими та антибактеріальними властивостями. Виділення антибактеріальних речовин відбувається під час стаціонарного росту і продовжується при спороутворенні. Бактерії цього штаму активні до *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Clostridium difficile*. Антимікробні речовини стійкі до хімотрипсину, субтилізину, протеїнази, але чутливі до дії пронази. Отже, штами *Bacillus clausii* володіють резистентністю до препаратів пеніцилінового ряду, цефалоспоринів, аміноглікозидів, макролідів, тетрациклінів, рифампіцину, лінкоміцину, ізоніазиду, циклосерину, налідиксової кислоти. Однак зберігають чутливість до карбапенемів, фторхінолонів, глікопептидів, стрептограмінів, ко-тримоксазолу. Слід зауважити, що *Bacillus clausii* високо резистентні до дії хімічних і фізичних факторів, тому легко долають бар'єр шлункового вмісту, жовчі і попадають у тонку кишку, де трансформуються у метаболічно активну форму вже через 2 години після прийому внутрішньо. У процесі трансформації спор у вегетативну форму відбувається інтенсивна продукція лізоциму, амінокислот, вітамінів групи В, протеолітичних ферментів, забезпечуючи оптимізацію травлення. Важливо, що вегетативні форми опосередковано впливають на вираженість запалення слизової оболонки, клітинного росту та диференціації, процесів апоптозу. Крім того, штами *Bacillus clausii* у вегетативній формі здатні індукувати активність NOS2 (синтази оксиду азоту II типу), підвищувати синтез інтерферону гамма та проліферацію CD4<sup>+</sup> Т-клітин. Розглядається питання про можливість використання *Bacillus clausii* як транспортного засобу для пероральних вакцин.

Представником цієї групи пробіотиків є препарат Ентерожерміна (Sanofi-Aventis), він вміщає 4 штами живої непатогенної спороутворюючої бактерії *Bacillus clausii*, які не зустрічаються в складі облігатної мікрофлори організму людини. Препарат відноситься до пробіотиків-біоентеросептиків, які здатні еліминувати патогенну мікрофлору. Антимікробна дія цього препарату пояснюється дією дипіколінової кислоти та інших антибіотикоподібних субстанцій — бактеріоцинів, органічних кислот і включенням в їхню структуру гена антибіотикорезистентності. При цьому відсутня передача гена антибіотикорезистентності до *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium*, які є філогенетично спорідненими, та до інших мікроорганізмів. Це дозволяє не позбуватися пробіотичних властивостей при одночасному

застосуванні антибіотикотерапії. Препарат продемонстрував добрий профіль безпеки, можливо завдяки відсутності баластних речовин, стабілізаторів, консервантів (є тільки чиста вода).

Позитивний досвід застосування було продемонстровано і в лікуванні системних захворювань сполучної тканини, цукрового діабету, дивертикулярної хвороби; для профілактики спонтанного бактеріального перитоніту у хворих із цирозом печінки, при гострому панкреатиті і ХП, також при НПЗП-ентеропатіях [1].

Роль інших мікроорганізмів у підтриманні нормофлори також є очевидною, що дозволяє їм мати свою нішу у лікуванні дисбактеріозу при панкреатиті з порушеннями мікробіоценозу, наприклад *L. plantarum*.

Роль кишкового дисбактеріозу в прогресуванні ХП заключається у підтриманні моторно-евакуаторної дисфункції, а кишкова дисфункція є фактором, який підтримує дисбіоз. Із метою корекції застосовуються пробіотичні препарати, які ідентичні штамам кишечнику людини. До таких відноситься *L. plantarum*, який присутній у ферментованих харчових продуктах рослинного походження. *L. plantarum 299v* знаходиться в слизовій оболонці кишечнику людини, сприяючи зниженню транслокації патогенної мікрофлори, поліпшенню імунологічного статусу слизової оболонки. Цей штам складає основу пробіотичного препарату Спазмолак. У препараті присутня жива бактерія *L. plantarum 299v*, яка інгібує прилипання патогенної кишкової палички до колоноцитів. Для цього штаму була встановлена манозно-специфічна адгезія, вона є високоспецифічною в процесі колонізації і такою, що не дозволяє витиснути її з займаної поверхні. Крім того, вона інгібує зростання таких бактерій, як *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* [20]. Інкубація *L. plantarum 299v* у кишечнику сприяє покращенню колонізаційної резистентності завдяки поліпшенню продукції та властивостей муцинів, які продукуються слизовою оболонкою товстої кишки. Застосування Спазмолаку попереджає підвищення проникності клітин, що викликається кишковою паличкою, і сприяє зменшенню всмоктування токсинів, знижує системну запальну відповідь. Тобто демонструє позитивну імуномодуючу активність шляхом підвищення синтезу ІЛ-10, зниження показників прозапальних цитокінів, підвищення концентрації імуноглобуліну А у сироватці крові не тільки щодо місцевого (кишкового), але й системного імунітету. За його застосування за тиждень значно збільшується кількість молочнокислих бактерій у фекальній мікрофлорі. Однією з важливих властивостей є здатність бути стійкою до шлункової секреції та дії жовчних кислот.

Отже, завдяки Спазмолаку можна відновити метаболізм, продукцію муцинів, колонізаційну резистентність, оптимізувати імунний компонент протекторної функції слизового бар'єру кишечнику, що зменшує абдомінальний больовий синдром та здуття у хворих із ХП.

Вважається, що кращим ефектом володіють ті пробіотики, які мають здатність пригнічувати

умовно-патогенну та патогенну мікрофлору кишечнику, створювати умови для відновлення свого унікального мікробного пейзажу. Такими якостями володіє пробіотик Ентерол 250 (Біокодекс, Франція). Це самоелімінуючий пробіотик, кожна капсула якого вміщує 250 мг ліофілізованих клітин селекційного штаму лікувальних дріжджів, які отримують із тропічної рослини ліхеї (Індокитай) — *Saccharomyces boulardii*. Слід відзначити, що прийом препарату нормалізує склад мікрофлори, він є прямим антагоністом до різних патогенних, умовно патогенних мікроорганізмів та грибів. Для нього є характерною анти-токсична дія щодо цитотоксину А *Clostridium difficile*; антисекреторна дія, завдяки якій виникає зниження утворення цАМФ у ентероцитах. *Saccharomyces boulardii* через підвищення продукції ІgА та секреторних компонентів інших Іg посилює неспецифічний імунний захист, ферментативну активність, яка зумовлюється підвищенням активності дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази тощо), нормалізує трофічний ефект слизової оболонки тонкої кишки (завдяки вивільненню сперміну, спермідину).

Мікроорганізми *Saccharomyces boulardii* стійкі до дії шлункового соку, для цього мікроорганізму не є характерним швидке розмноження, тому його перебування в кишечнику є нетривалим. Важливою властивістю є стійкість до дії антибактеріальних засобів, що надає можливості їх одночасного застосування.

Експерти ВООЗ (McFarland, 2010) у журналі «World Journal of Gastroenterology» назвали Ентерол пробіотиком із рівнем доказовості А, він зареєстрований в Інституті Пастера в м. Парижі і має багаточисельні докази безпеки. Отже, його механізми вивчені достатньо і можуть бути використаними у широкій медичній практиці. Препарат попереджає ріст і сприяє елімінації широкого спектра патогенних мікроорганізмів, грибів (*Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida crusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholera*, *Entamoeba histolytica*, *Enterovirus*, *Rotavirus*). Він поліпшує імунний захист і чинить протизапальну дію (регулює сигнальні шляхи протизапальної відповіді), захищає і відновлює ентероцити, відновлює слизову оболонку кишечнику, нормалізує проникність стінки кишки та зберігаючи щільні контакти слизової оболонки.

Вживання Ентеролу в дозі 250 мг 2 рази на добу впродовж 14 діб забезпечує високу клінічну та мікробіологічну ефективність при лікуванні дисбактеріозу та синдрому надлишкового бактеріального росту. При цьому зменшується інтенсивність больового синдрому, здуття та інші ознаки кишкового дискомфорту. До того ж зменшується необхідність у спазмолітичній терапії. Важливим є можливість застосовувати препарат як при діареї, так і при запорах.

З метою корекції дисбактеріозу широко застосовуються ліофілізовані пробіотичні препарати, але кращий ефект досягається при їх поєднанні з пребіотичними препаратами. Пребіотичні препарати складаються з некрохмальних поліцукрів та олігоцукрів, які

погано перетравлюються ферментами людського організму. Вони позитивно впливають на стан мікробіоценозу, покращують життєздатність та відповідні умови для необхідної мікрофлори людини. До них відносять лактулозу, інулін, галактоолігоцукри, олігоцукри грудного молока [4].

На фармацевтичному ринку України існує препарат Еліміналь гель (Орісіл-Фарм, Україна). Це комбінований препарат, до складу якого входять високоактивний кремнієвий сорбент та лактулоза. Вони посилюють дію одне одного. Високодисперсний діоксид кремнію діє як адсорбент, є протимікробним, дезінтоксикаційним, бактеріостатичним і бактерицидним за своїми властивостями, зокрема і до грибів роду *Candida*. Діоксид кремнію елімінує із організму бактеріальні токсини, алергени, токсичні продукти, які утворюються при газоутворенні в кишечнику. Лактулоза як пребіотик сприяє швидкій колонізації кишечника біфідо- та лактобактеріями, сприяючи зростанню захисної мікрофлори в ньому. Відтак, ферментація лактулози змінює середовище кишечника в кислий бік. Це забезпечує гальмування зростання патогенної та умовно-патогенної мікрофлори й оптимальну дію харчових ферментів. Завдяки утворенню коротколанцюгових жирних кислот лактулоза забезпечує захист та регенерацію слизової оболонки кишечника, відновлюючи попередній стан проникності. Тобто препарат нівелює основні клінічні прояви дисбактеріозу, є безпечним і може застосовуватися в широкій медичній практиці.

Особливої уваги заслуговує оригінальний колонопротектор Зафакол, який є синбіотиком [2]. До складу цього препарату входять кальцію бутират 307 мг (це еквівалентно 250 мг масляної кислоти), інулін (фруктоолігосахарид) – 100 мг, *Bifidobacterium bifidum* – 800 млн, *Bifidobacterium lactis* – 220 млн (сумарно  $1,02 \cdot 10^9$  КУО) в 1 таблетці.

Масляна кислота (кальцію бутират) належить до коротколанцюгових жирних кислот і є продуктом ферментації вуглеводів анаеробними бактеріями (вони домінують у складі кишкової мікрофлори). Продукують бутират анаеробні бактерії таких видів, як *Eubacterium rectal*, *E. ramulus*, *E. hali*, *Roseburia faecalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Coprococcus*, а також фузобактерії, непатогенні види клостридій.

До важливих функцій масляної кислоти належить зниження проникності кишкового бар'єру та попередження транслокації бактерій з просвіту кишечника у кровоносне русло завдяки посиленню зв'язків між колоноцитами. Бутират є джерелом енергії для колоноцитів (70% використовується клітиною з енергетичною метою, а 30% іде на синтез фосfolіпідів клітинних мембран). Завдяки підвищенню продукції фагоцитів та колоноцитами антимікробних пептидів LL-37 та CAP-18, які попереджають інвазію бактерій через слизову оболонку травного тракту, знижується інтенсивність інтоксикаційного синдрому, суттєво допомагають цьому *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis*.

Бутират має протизапальні механізми через вплив на цитокінову ланку імунної відповіді, знижує активність товстокишкової мієлопероксидази, активність

оксидативного стресу через відновлення функції глутатіонової ланки антиоксидантного захисту та посилення активності глутатіон-S-трансферази в клітинах HT-29, а також підвищення активності каталази у гладком'язових клітинах.

Механізмом протизапального ефекту бутирату є посилення експресії кишкового фактора ТТФ (фактора трилісника), що забезпечує в'язкоеластичні властивості слизу, затримку міграції запальних клітин у слизову оболонку; зниження секреції прозапальних медіаторів (ФНП- $\alpha$ , оксиду азоту, інтерферону гамма, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-12, підвищення вивільнення протизапального ІЛ-10 із моноцитів, інгібування адгезії ендотеліальних лейкоцитів за допомогою модуляції експресії ФМА-1 і МАСЕ-1, активації ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) [15]. При цьому зберігається нормальний фенотип колоноцитів (завдяки регуляції апоптозу), посилення процесів ДНК-регуляції, проапоптозичної дії ФНП- $\alpha$ , інгібування ЦОГ-2-активності клітин пухлин, затримується їхня проліферація.

Масляна кислота стимулює синтез муцину та секрецію слизу шляхом посилення експресії гена *MUC2*, нормалізує вісцеральну гіперчутливість, знижує продукцію прозапальних цитокінів [19]. Застосування Зафаколу в дозі 250 мг/добу в комплексному лікуванні синдрому подразненого кишечника впродовж 4 тижнів сприяє зменшенню вираженості больового синдрому, відчуття дискомфорту в животі, нормалізації консистенції калу, підвищенню якості життя [16].

Інулін, який входить у склад Зафаколу, вважається природним добре розчинним харчовим волокном і водночас пребіотичним фактором для мікрофлори товстої кишки. Він проходить через шлунок та тонку кишку без змін і реабсорбції. При попаданні до товстої кишки він стимулює скорочувальну функцію стінки кишечника, зростання відповідних бактерій, які ферментують інулін і сприяють утворенню ендогенної масляної кислоти. Частина інуліну виводиться без змін, зв'язуючи кристали холестерину, жирні кислоти, токсичні та хімічні з'єднання, які потрапили в організм із продуктами харчування або які утворилися у процесі діяльності патогенної мікробіоти. Це є дуже важливим при поєднанні ХП із ішемічною хворобою серця, ожирінням, оскільки посилює детоксикаційну дію, колонізаційну резистентність організму, здатність мікрофлори підтримувати всі види обміну речовин, особливо вуглеводний і ліпідний метаболізм, та впливає на імунomodulatory й антиоксидантні властивості організму. Інулін знижує ризик виникнення остеопорозу завдяки підвищенню всмоктування кальцію в товстій кишці та підвищує стійкість до атеросклеротичних процесів [12].

Наявність у Зафаколі біфідобактерій *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis* забезпечує антитоксичну дію, обмежує розмноження патогенних і гнильних бактерій (шигели, сальмонели, золотистий стафілокок, протей, клібсієла), зменшує побічні ефекти трьохкомпонентної та чотирикомпонентної ерадикаційної терапії *H. pylori*. Крім того, у високій концентрації біфідобактерії активізують пристінкове травлення кишечника, синтез вітамінів,

амінокислот, збільшують швидкість регенерації слизової оболонки кишечника та значно поліпшують функцію печінки [8].

Отже, зважаючи на достатньо широке коло позитивних впливів, препарат Зафакол доцільно рекомендувати в комплексному лікуванні ХП за його поліморбдності не тільки з гастроентерологічними захворюваннями, але й з ішемічною хворобою серця та ожирінням, які перебігають із синдромом дисбіозу.

Таким чином, відновлення мікробіоти кишечника суттєво впливає на ефективність терапії коморбідних

захворювань, зокрема і ХП, особливо у випадках синдрому надлишкового бактеріального росту. Оскільки пробіотики застосовуються достатньо широко у клінічній практиці, важливо правильно підібрати ефективний препарат, який володіє стабільною клінічною ефективністю, не викликає побічних ефектів при тривалому застосуванні, володіє колонізаційним потенціалом. Доцільно застосовувати багатокомпонентні лікарські засоби, які вміщують мікроорганізми з достатнім рівнем доказовості, а також враховувати супутні захворювання.

## Література

1. Дядик А. И., Чубенко С. С., Гайдуков В. О. Дисбиоз кишечника і принципи його корекції. *Новости медицины и фармации*. 2012. № 11. С. 11–12.
2. Звягинцева Т. Д., Гриднева С. В. Колонопротекція в гастроентерології. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 3 (89). С. 47–56.
3. Няньковський С. Л., Івахненко О. С. Роль і місце пробіотиків у профілактиці й лікуванні алергії у дітей. *Дитячий лікар*. 2013. № 4. С. 24–31.
4. Фадеенко Г. Д., Чирва О. В. Синдром подразненого кишечника и возможности его коррекции. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 2 (70). С. 39–44.
5. Dasgupta S., Erturk-Hasdemir D., Ochoa-Reparaz J., Reinecker H.-C., Kasper D. L. Plasmacytoid dendritic cells mediate anti-inflammatory responses to a gut commensal molecule via both innate and adaptive mechanisms. *Cell Host. Microbe*. 2014. Vol. 15, No 4. P. 413–423.
6. Delcenserie V., Martel D., Lamoureux M., Amiot J., Boutin Y., Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2008. Vol. 10, No 1–2. P. 37–54.
7. Dongarrà M. L., Rizzello V., Muccio L., Fries W., Cascio A., Bonaccorsi I., Ferlazzo G. Mucosal immunology and probiotics. *Cur. Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13, No 1. P. 19–26.
8. Fang H. R., Zhang G. Q., Cheng J. Y., Li Z. Y. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pediatr.* 2019. Vol. 178, No 1. P. 7–16.
9. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., Ahn K., Al-Hammadi S., Agarwal A., Beyer K., Burks W., Canonica G. W., Ebisawa M., Gandhi S. World allergy organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ. J.* 2015. Vol. 8, No 1. P. 4.
10. Frei R., Akdis M., O'Mahoni L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experiment data and clinical evidence. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 31, No 2. P. 153–158.
11. Jhones S. E., Paynich M. L., Kearns D. B., Knight K. L. Protection from intestinal inflammation by bacterial exopolysaccharides. *J. Immunol.* 2014. Vol. 192, No 10. P. 4813–4820.
12. Louis P., Young P., Holtrop G., Flint H. J. Diversity of human colonic butyrate producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environ. Microbiol.* 2010. Vol. 12, No 2. P. 304–314.
13. Membrez M., Blancher F., Jaquet M., Bibiloni R., Cani P. D., Burcelin R. G., Corthesy I., Mace K., Chou C. J. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J.* 2008. Vol. 22, No 7. P. 2416–2426.
14. Rizzello V., Bonaccorsi I., Dongarra M. L., Fink L. N., Ferlazzo G. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. P. 473.
15. Sabatino A. D., Morera R., Ciccocioppo R., Cazzola P., Gotti S., Tinozzi F. P., Tinozzi S., Corazza G. R. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22, No 9. P. 789–794.
16. Tarnowski W., Borycka-Kiciak K., Kiciak A. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome — preliminary report. *Gastroenterol. Prakt.* 2011. Vol. 1. P. 43–48.
17. Tilg H., Moschen A. R., Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136, No 5. P. 1476–1483.
18. Tsukumo D. M., Carvalho B. M., Carvalho-Filho M. A., Saad M. J. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. Vol. 53, No 2. P. 139–144.
19. Vanhoutvin S. A. L. W., Troost F. J., Brummer R. J., Venema K., Hamer H. M., Jonkers D. M. Butyrate as a medicament to improve visceral perception in humans. *WO-2009154463-A2*, 23.12.2009.
20. Vedantam G., Hecht D. W. Antibiotics and anaerobes of gut origin. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. Vol. 6, No 5. P. 457–461.

## UA Про особливості корекції дисбіозу кишечника при хронічному панкреатиті (огляд літератури)

К. В. Ферфецька<sup>1</sup>, Д. О. Гонцарюк<sup>1</sup>, Л. О. Піц<sup>2</sup>, В. А. Піц<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна

<sup>3</sup>Обласна клінічна лікарня, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, дисбіоз, пробіотики, пребіотики, синбіотики, кишкова мікробіота

Метою огляду літератури було проаналізувати сучасний підхід до корекції дисбіозу кишечника у хворих на хронічний панкреатит, зокрема за поєднання з метаболічним синдромом, ішемічною хворобою серця, особливо із синдромом надлишкового бактеріального росту.

Особлива увага приділена характеристикам медикаментозної терапії, фармакотерапевтичним механізмам впливу різних груп про-, пре- та синбіотиків на стан кишечника, ланки імунітету, а також на запальні процеси. Розглянуто вимоги до правильного підбору препаратів. По-перше, вони повинні бути корисними для організму людини; не повинні викликати побічної дії при тривалому застосуванні, але повинні володіти мінімальною здатністю до транслокації з просвіту кишечника у внутрішні органи; обов'язково бути стійкими до низьких значень рН, впливу жовчних кислот, антимікробних субстанцій, які продукуються індигенною мікрофлорою; добре адгезуватися до епітелію слизової оболонки; володіти високою швидкістю росту і розмноження в кишечнику; обов'язково мати чітке фізіологічне, біохімічне і генетичне маркування. Критерієм ефективності є пробіотичний ефект, доказаний у подвійних плацебо контрольованих дослідженнях. Таким вимогам відповідають *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Strepto(Enterococcus) faecium*, *Saccharomyces boulardii*. Вони є складовими багатьох пробіотиків.

Подана цікава інформація про пробіотик із рівнем доказовості А, експерти ВОЗ так назвали Ентерол — це самоелімінуючий пробіотик, кожна капсула якого вміщує 250 мг ліофілізованих клітин селекційного штаму лікувальних дріжджів — *Saccharomyces boulardii*. Важливим є те, що препарат попереджає ріст і сприяє виведенню широкого спектра патогенних мікроорганізмів, грибів (*Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida crusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholera*, *Entamoeba histolytica*, *Enterovirus*, *Rotavirus*).

## RU Об особенностях коррекции дисбиоза кишечника при хроническом панкреатите (обзор литературы)

К. В. Ферфецкая<sup>1</sup>, Д. А. Гонцарюк<sup>1</sup>, Л. О. Пиц<sup>2</sup>, В. А. Пиц<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

<sup>2</sup>Черновицкий медицинский профессиональный колледж, Черновцы, Украина

<sup>3</sup>Областная клиническая больница, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, дисбиоз, пробиотики, пребиотики, синбиотики, кишечная микробиота

Целью обзора литературы было проанализировать современный подход к коррекции дисбиоза кишечника у больных хроническим панкреатитом, в том числе при сочетании с метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца, особенно с синдромом избыточного бактериального роста.

Особое внимание уделено особенностям медикаментозной терапии, фармакотерапевтическим механизмам воздействия различных групп про-, пре- и синбиотиков на состояние кишечника, звенья иммунитета, а также воспалительные процессы. Рассмотрены требования к правильному подбору препаратов. Во-первых, они должны быть полезны для организма человека; не должны вызывать побочного действия при длительном применении, но должны обладать минимальной способностью к транслокации из просвета кишечника во внутренние органы; обязательно быть устойчивыми к низким значениям рН, воздействию желчных кислот, антимикробных субстанций, продуцируемых индигенной микрофлорой; хорошо адгезироваться к эпителию слизистой оболочки, обладать высокой скоростью роста и размножения в кишечнике; обязательно иметь четкую физиологическую, биохимическую и генетическую маркировку. Критерием эффективности является пробиотический эффект, доказанный в двойных плацебо контролируемых исследованиях. Таким требованиям отвечают *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Strepto(Enterococcus) faecium*, *Saccharomyces boulardii*. Они являются составляющими многих пробиотиков.

Представлена интересная информация о пробиотике с уровнем доказательности А, эксперты ВОЗ так назвали Энтерол — это самоэлиминирующийся пробиотик, каждая капсула которого содержит 250 мг лиофилизированных клеток селекционного штамма лечебных дрожжей — *Saccharomyces boulardii*. Важно то, что препарат предупреждает рост и способствует элиминации широкого спектра патогенных микроорганизмов, грибов (*Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida crusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholera*, *Entamoeba histolytica*, *Enterovirus*, *Rotavirus*).

## EN On the features of the correction of intestinal dysbiosis in chronic pancreatitis (literature review)

**K. V. Ferfetska<sup>1</sup>, D. O. Hontsaryuk<sup>1</sup>, L. O. Pits<sup>2</sup>, V. A. Pits<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Chernivtsi Medical Applied College, Chernivtsi, Ukraine

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, dysbiosis, probiotics, prebiotics, synbiotics, intestinal microbiota

The aim of the literature review was to analyze the modern approach to the correction of intestinal dysbiosis in patients with chronic pancreatitis, including the one combined with metabolic syndrome, coronary heart disease, and especially bacterial overgrowth syndrome.

Particular attention is paid to the peculiarities of drug therapy and the pharmacotherapeutic mechanisms of influence of various groups of pro-, pre- and synbiotics on the condition of the intestine, immunity, and inflammatory processes. The requirements for an adequate selection of drugs are considered. They must be useful for the human body; should not cause side effects during long-term use, but should have a minimal ability to translocate from the lumen of the intestine to internal

organs; must be resistant to low pH values, the influence of bile acids, and antimicrobial substances produced by endogenous microflora; adhere well to the epithelium of mucous membranes; have a high rate of growth and reproduction in the intestines; and must have a clear physiological, biochemical, and genetic marking. Efficacy criteria are the probiotic effect proven in double-blind placebo-controlled studies. These requirements are met by *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Strepto(Enterococcus) faecium*, *Saccharomyces boulardii*, which are components of many probiotics.

Interesting information is provided about the probiotic with level A evidence, called Enterol by the WHO experts: it is a self-eliminating probiotic, each capsule of which contains 250 mg of lyophilized cells of a selective strain of medicinal yeast, *Saccharomyces boulardii*. It is crucial that the drug prevents the growth of a wide range of pathogenic microorganisms and fungi and promotes their elimination (*Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida crusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholera*, *Entamoeba histolytica*, *Enterovirus*, *Rotavirus*).