

Чи все ми знаємо про кишкову паличку?

Можливості *Escherichia coli* Nissle 1917 у лікуванні патології кишечника

Кишечник – це унікальний орган людського організму зі своїм неповторним мікросвітом. Завдяки новітнім технологіям людству відкрилися нові знання щодо видового розмаїття мікробіоти шлунково-кишкового тракту, його впливу на розвиток захворювань кишечника. Водночас кишковий мікробіотом є ще однією мішенню для лікування багатьох хвороб. Симптоми, які супроводжують патологію кишечника (включаючи як запальні захворювання, так і функціональні розлади), істотно знижують якість життя пацієнтів. Враховуючи сучасні тенденції світової медицини, важливим напрямком лікарської діяльності є підвищення якості життя пацієнта, а не тільки усунення патології. Сьогодні нормальна кишкова мікрофлора розглядається як важливий аспект забезпечення здоров'я всього макроорганізму, а окремі непатогенні компоненти мікробіоти можуть бути використані як ефективні та безпечні засоби лікування при запальних і функціональних захворюваннях кишечника.

Функціональні гастроінтестинальні розлади – це проблема, навколо якої досі тривають дискусії провідних гастроентерологів сучасності. Симптоми, які виникають при цих порушеннях, відомі людству уже давно, проте і сьогодні виникає безліч питань щодо термінології функціональних розладів, їх етіології, патогенезу, діагностики й ефективних методів лікування. Після заснування професорами А. Торсолі й Е. Корразіарі (Італія) та Б. Томпсоном (Канада) громадської організації «Римський фонд» активно вивчається патофізіологія цих порушень, розробляються та удосконалюються класифікації, діагностичні критерії й алгоритми ведення хворих, що стало підставою для створення так званих Римських критеріїв. Результатами роботи «Римського фонду» були 4 версії цих критеріїв (1994, 1999–2000, 2006 та 2016). При цьому найбільш довгоочікуваною подією для всієї медичної спільноти стала офіційна презентація Римських критеріїв IV, яка відбулася у рамках 52-го Американського тижня гастроентерології (м. Сан-Дієго, США). Приводом до оприлюднення нових Римських критеріїв стали результати останніх наукових досліджень, які змінюють уявлення про етіопатогенез функціональних розладів і відкривають нові можливості для їх ефективного лікування.

Найбільш значущим визначенням Римських критеріїв IV стало трактування патогенезу синдрому подразненого кишечника, функціонального запору та функціональної діареї як складного багатоконпонентного механізму, що включає генетичні фактори, порушення вісцеральної чутливості, розлади моторики кишечника, дисрегуляцію центральної нервової системи, порушення бар'єрної функції, постінфекційне запалення та імунну дисфункцію, зміни кишкового мікробіому. Всі ці ланки з'єднані між собою єдиною віссю «головний мозок – кишечник», яка є цілісною нервово-анатомічною та нейрофізіологічною системою. Проте цей ланцюг можна доповнити ще одним компонентом – мікробіомом. Багато вчених погоджуються з тим, що мікробіоту кишечника слід розглядати як самостійний орган травної системи. Знання, отримані за допомогою сучасних методів секвенування, генних досліджень, метаболічного профілювання, зробили доступними нові точки впливу в лікуванні функціональних розладів кишечника, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Відомо, що мікрофлора кишечника має важливе значення у функціонуванні організму-хазяїна, проте встановити, який саме мікроорганізм відіграє ключову роль, поки не вдалося.

Одним із найбільших відкриттів за останні 10 років стало підтвердження того факту, що при захворюваннях кишечника змінюється видовий склад його мікробіоти у бік зростання кількості патогенних мікроорганізмів. Проте існує деяка відмінність навіть у межах одного виду бактерій. Наприклад, одні штами *Escherichia coli* (*E. coli*) асоціюються із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) та колоректальним раком, а інші можуть бути використані як пробіотики.

E. coli – це бактерія, яка сьогодні перебуває в центрі уваги багатьох досліджень. Зокрема, увагу вчених привертає особливий штамп *E. coli* – Nissle 1917 (EcN). Історія вивчення цієї унікальної бактерії сягає часів Першої світової війни. Німецький вчений та лікар Alfred Nissle виділив EcN із фекалій єдиного у підрозділі здорового солдата, який не «підхопив» дизентерію. Це неабияк зацікавило лікаря та стало приводом для подальших досліджень щодо ролі цього штаму у розвитку кишкових захворювань. У 1916 р. Alfred Nissle помітив, що деякі штами *E. coli* інгібують ріст *Salmonella enterica*. Аналогічний ефект спостерігався і у відношенні інших бактерій (*Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* та ін.). Цей феномен вчений назвав антагонізмом, а для кількісної оцінки ефекту використовував антагоністичний індекс – співвідношення колоній патогенних бактерій на 100 колоній *E. coli*. Згодом Alfred Nissle вивчав ефективність EcN у лікуванні кишкових захворювань, проводячи дослідження на добровольцях. У публікаціях Alfred Nissle за 1916 р. описано 11 результатів успішного застосування капсул із вмістом EcN.

Минуло 100 років після першої згадки про EcN, проте тільки у кінці ХХ – на початку ХХІ ст. вдалося відкрити нові можливості застосування цієї бактерії. Перше велике дослідження, у якому вивчали ефективність застосування препарату із вмістом EcN, було проведено у 1989 р. У ньому взяло участь 1074 пацієнти із функціональними розладами кишечника та ЗЗК. За результатами дослідження, 84% хворих із функціональними розладами та 78% із ЗЗК відмітили значне покращення самопочуття (E. Schütz, 1989). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому вивчали ефективність пробіотика з вмістом EcN у хворих із синдромом подразненого кишечника, було встановлено, що через 10–11 тижнів його застосування відбувається значне покращення стану пацієнтів порівняно із групою плацебо (W. Kruis et al., 2012).

Висока ефективність пробіотика EcN виявлена при лікуванні осіб із хронічним запором, що підтверджено результатами проведеного подвійного плацебо-контрольованого дослідження, у якому взяло участь 70 хворих із цією патологією. У кінці 4-го тижня лікування частота дефекації у пацієнтів, які отримували препарат EcN, була значно вища (4,9) порівняно із такою у групі плацебо (2,6; $p < 0,001$). Через 8 тижнів лікування препаратом EcN частота дефекації становила 6 разів на тиждень, у той час, як у групі плацебо цей показник зменшився до 1,9 (M. Möllenbrink, E. Bruckschen, 1994).

На українському фармацевтичному ринку та у світі штамп EcN представлений пробіотиком Мутафлор (виробник «Ардейфарм ГмбХ», Німеччина). Мутафлор – оригінальний німецький пробіотик, зареєстрований як рецептурний лікарський засіб. Препарат випускається у формі капсул, які містять $2,5-25 \times 10^9$ живих бактеріальних клітин EcN. Ці споріднені з організмом людини бактерії володіють відмінними властивостями. Зокрема, за допомогою

спеціальних адгезивних органел і джгутиків вони прикріплюються до слизової оболонки товстої кишки та утворюють біоплівки. Протимікробний ефект досягається завдяки формуванню спеціальної протимікробної субстанції (мікроцинів), які відповідають за прямий антагонізм щодо патогенів. Пробіотик Мутафлор інгібує ріст ентероінвазивних та ентеротоксигенних *E. coli* у товстій кишці. На фоні застосування препарату стабілізується бар'єрна функція слизової оболонки. Пробіотик володіє вираженими імунomodulatory властивостями, що відрізняє його від інших представників цієї фармакологічної групи. Тому окрім функціональних розладів кишечника, а саме хронічного запору, препарат можна використовувати при ЗЗК, зокрема з метою підтримання ремісії у хворих на виразковий коліт (ВК). ЗЗК характеризуються мультифакторною природою, що істотно ускладнює індивідуальний підхід у лікуванні таких пацієнтів. Проте модуляція мікробіоти кишечника спостерігається у всіх пацієнтів із ЗЗК, що доведено у багатьох клінічних дослідженнях і на сьогодні вважається одним із найбільших досягнень у вивченні ЗЗК. Зважаючи на антагоністичні властивості препарату Мутафлор щодо кишкових

патогенів, а також його протизапальну та імунomodulatory активність, цей лікарський засіб може стати достойною альтернативою 5-аміносаліцилатам для лікування ВК у стадії ремісії.

З урахуванням патофізіологічного зв'язку ВК і мікробіоти кишечника було проведено дослідження, метою якого стало вивчення ефективності пробіотика EcN у підтриманні ремісії. У дослідженні взяли участь 120 пацієнтів із неактивним ВК, які були розділені на дві групи. Пацієнти першої групи отримували стандартну терапію месалазином у дозі 500 мг, пацієнти другої групи – препарат EcN. Через 12 тижнів терапії в обох групах були виявлені аналогічні показники частоти рецидивів (W. Kruis et al., 1997).

Отже, препарат Мутафлор – це пробіотичний засіб з унікальним складом, ефективність і безпечність якого неодноразово підтверджувалися результатами клінічних досліджень у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника як із діареєю, так із запорами, а також у пацієнтів із ВК для досягнення та підтримки ремісії. Водночас його терапевтичний потенціал до кінця ще не розкритий, і EcN має великі перспективи до розширення сфер застосування у сучасній клінічній практиці. Так, окрім обґрунтованого з позицій доказової медицини використання цього пробіотика для лікування функціональних розладів кишечника та ВК у стадії ремісії, сьогодні тривають дослідження щодо можливості застосування EcN як транспортерів хімотерапевтичних препаратів безпосередньо до пухлини при злоякісних новоутвореннях кишечника.

Підготувала Ілона Цюпа



Мутафлор®

Escherichia coli штам NISSLE 1917
гастрорезистентні капсули № 20 2,5-25 x 10⁹ КУО

Показаний при закрепах
Рекомендований при неспецифічному виразковому коліті у стадії ремісії

Мутафлор

Мутафлор рекомендований:
для підтримання ремісії при ВК

- Австрійським товариством гастроентерології та гепатології¹
- Всесвітньою гастроентерологічною організацією

Мутафлор рекомендований:
Австрійським товариством гастроентерології та гепатології при закрепах під час вагітності²

1. H. Fachkollegium Nahrung und Ernährung der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für die Arbeitsgruppe für Funktionsdiagnostik und Psychoenterik am 20.03.2014 Chronische Obstipation im Erwachsenen-Alter
2. Heinz J. Hammer, Wolfgang Mihaljevic, Johanna Pfeifer für die Arbeitsgruppe für Funktionsdiagnostik und Psychoenterik am 20.03.2014 Chronische Obstipation im Erwachsenen-Alter

МУТАФЛОР (капсули) інструкція наведена у скороченому варіанті.
Склад: 1 капсула - *E. coli* штам NISSLE 1917 - $2,5-25 \times 10^9$ КУО. Показання: хронічні закрепи, неспецифічний виразковий коліт у стадії ремісії.
Противопоказання: гіперчутливість до інгредієнтів препарату. Побічна дія: Препарат добре переноситься. Можливі подібні запалення.
Важливо: Мутафлор не слід приймати одночасно з антибіотиками. З боку ШКТ на початку терапії - здригання, що не справляє впливу на ефективність лікування.
Уважно зберігати: при температурі 2-8°C. Категорично відсутня: за рідкозем.

За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «Бі-фарма» т/ф: (044) 501 69 79, e-mail: info@b-pharma.com.ua

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, саєтінгух з медичної тематики.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції з медичного застосування.