

Українсько-польський досвід застосування пробіотиків у педіатричній практиці

Невід’ємною умовою розвитку медичної науки та впровадження її досягнень у лікарську практику є взаємний обмін досвідом та знаннями між спеціалістами різних країн. 2-4 жовтня за підтримки компанії-виробника та дослідницького центру BioCare Copenhagen (Данія) у м. Львові відбулася партнерська конференція брендів Оптілакт® (Acino, Україна) та Oslonka (Apotex Polska Sp. Z.o.o., Польща). У рамках І Польсько-української конференції з пробіотиків вітчизняні та іноземні спікери представили найновіші наукові дані, які стосуються критеріїв якості сучасних пробіотиків, ролі пробіотичних штамів у комплексному лікуванні захворювань. Чудовим доповненням до традиційної наукової програми конференції стали воркшопи, де учасники детально обговорили ефективність пробіотичних засобів у веденні педіатричних пацієнтів з atopічним дерматитом, кишковою колькою, синдромом подразненого кишечника (СПК), поділилися досвідом використання пробіотиків у комплексному лікуванні дітей з різними захворюваннями (зокрема гострими респіраторними вірусними інфекціями).

Сьогодні відкрилися нові горизонти для застосування пробіотиків, не лише для профілактики розвитку антибіотикасоційованої діареї, а й у складі комплексного лікування СПК, кишкової кольки, інших позакишкових захворювань. Перспективними напрямками досліджень є вивчення конкретних механізмів впливу мікробіоти на когнітивні функції людини, розвиток серцево-судинних, метаболічних, аутоімунних, алергічних захворювань.

З доповіддю «Де ми є і куди ми прямуємо у світі пробіотиків?» виступила професор Інституту охорони здоров’я дітей (Варшава, Польща) Божена Цукровська.



— XXI століття у медичному світі ознаменувалося ерою пробіотиків, про що свідчить збільшення кількості наукових публікацій на цю тему. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров’я, пробіотики — це живі мікроорганізми, застосування яких в адекватних дозах сприяє покращенню здоров’я хазяїна. Найдетальніше вивчені пробіотичні штами належать до родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*.

Механізм дії пробіотиків включає три складові: модуляцію складу кишкової мікробіоти (завдяки продукції бактеріоцинів, зниженню рівня рН, активації продукції секреторного IgA, дефензинів і слизу), безпосередній вплив бактерій на епітеліальний бар’єр кишечника (підтримка цілості та живлення епітелію, зниження його проникності, створення зв’язків між епітеліоцитами) та імунну систему (розвиток і дозрівання імунної системи, регулювання профілю Th1/Th2/Th17, індукція толерантності — Treg).

Сьогодні доступний широкий перелік результатів досліджень, які демонструють можливість сучасних пробіотиків у комплексному лікуванні кишкових та позакишкових захворювань:

- у систематичному огляді та метааналізі 20 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) виявлено, що застосування пробіотиків асоційоване зі скороченням тривалості гострої діареї у дітей і дорослих (S. King et al., 2014);
- метааналіз РКД за участю дітей від народження до 18 років показав, що використання пробіотиків сприяє зниженню ризику виникнення гострих інфекцій дихальних шляхів (Y.H. Wang et al., 2016);
- у ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження виявлено, що пробіотики запобігають пошкодженню слизової оболонки тонкої кишки на тлі тривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів (H. Endo et al., 2011);
- у метааналізах підтверджено, що прийом пробіотиків (синбіотиків) у пренатальний та/або постнатальний період знижує захворюваність на atopічний дерматит у дітей віком від 2 років (Dang et al., 2013), зменшує прояви алергії

та знижує рівень IgE, однак не впливає на розвиток астми (Elazab et al., 2013).

Професор Божена Цукровська також проаналізувала роль пробіотиків у профілактиці виникнення побічних явищ, пов’язаних із прийомом антибіотиків, зокрема антибіотикасоційованої діареї (AAD). Спікер зазначила, що за рекомендаціями ESPGHAN застосування пробіотика разом з антибіотиком дозволяє у 2 рази знизити середній ризик розвитку AAD (відносний ризик 0,49; 95% довірчий інтервал 0,32-0,74), інфекції *C. difficile* — на 64%.

Президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін розповів про сучасні вимоги до пробіотиків, які дозволені до застосування у дитячому віці.

— Сьогодні термін «пробіотики» часто використовують для позначення фармакологічних препаратів або біологічно активних добавок, що містять штами нормальної мікрофлори людини або мікробні метаболіти, які позитивно впливають на організм. Проте сучасному лікарю важливо розрізняти такі терміни, як «пробіотик» (живі мікроорганізми, застосування яких в адекватних кількостях сприяє здоров’ю людини), «пробіотик» (субстрат для вибіркової стимуляції росту і метаболічної активності бактерій, що заселяють товсту кишку), «синбіотик» (комплексний препарат, що містить пре- і пробіотики) та «симбіотик» (комбінація декількох пробіотичних видів бактерій).

У рамках Всесвітнього саміту «Кишкова мікробіота для здоров’я» (Gut Microbiota for Health, 2014) експертним консенсусом визначені рамки застосування терміна «пробіотик» для широкого загалу. Згідно з цими рекомендаціями, пробіотики мають включати мікробні види, ефективність яких була продемонстрована належним чином у контрольованих дослідженнях. Живі культури, традиційно пов’язані з ферментованими продуктами і для яких немає доказів користі для здоров’я, невизначені фекальні трансплантати мікробіоти потрібно винести за рамки пробіотиків.

Кожен пробіотичний штам має бути визначений за ознакою роду, виду і штаму з номером у музейній колекції (наприклад, *Lactobacillus Rhamnosus* 19070-2). Про безпечність пробіотиків для людини свідчить присвоєння штаму мікроорганізму статусу GRAS (англ. generally recognized as a safe — визнані безпечними) Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та статусу QPS (англ. qualified presumption of safety — квалі-



фікована презумпція безпеки) Європейським агентством з безпеки продуктів харчування в Європі. Критеріями GRAS є таксономічна ідентифікація, відсутність токсичності, патогенності для людини, а також елементів горизонтальної трансмісії генів стійкості до антибіотиків іншим мікроорганізмам. Основними критеріями отримання статусу QPS є таксономічна ідентичність, доступний обсяг доказів для встановлення безпеки штаму, прогнозоване використання має бути чітко описане та доведене.

Усім сучасним вимогам відповідає комбінація *L. reuteri* DSM 12246 та *L. rhamnosus* 19070-2, представлена пробіотиком Оптілакт® (Acino, Україна) та Oslonka (Apotex Polska Sp. Z.o.o., Польща).

L. reuteri DSM 12246 — це компонент автохтонної мікробіоти людини (грудного молока, ротової порожнини, шлунка, тонкої та товстої кишки, піхви), який захищає від шкідливої дії мікробіологічних, хімічних і фізичних стресорів, модулює імунну відповідь (IgA) та покращує регенерацію тканин кишечника. Ефективність штаму продемонстрована у 240 клінічних випробуваннях, у яких взяли участь понад 20 700 осіб різного віку (з них 45 — за участю дітей від народження до 3 років).

L. rhamnosus 19070-2 — це пробіотична бактерія з імуномодулювальними властивостями, який індуктує активацію Т-клітин і продукцію цитокинів, що пояснює важливу роль штаму у комплексному лікуванні інфекційних захворювань, алергічної патології. До складу засобу Оптілакт® також входить найбільш вивчений запатентований пробіотик Actilight®, який посилює позитивний вплив пробіотика.

У ході вивчення властивостей 47 штамів *Lactobacillus* spp. на базі Дослідницького центру Bio Care (Копенгаген, Данія) *L. rhamnosus* 19070-2, *L. reuteri* DSM 12246 і *L. rhamnosus* LGG продемонстрували найкращі результати за такими показниками: адгезія бактерії до слизової оболонки, стійкість до жовчних кислот, протимікробна дія щодо патогенів і профіль резистентності до антибіотиків.

L. rhamnosus 19070-2 та *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 є компонентами пробіотика Оптілакт Малюк®, який застосовується у дітей з 1 міс. У ході клінічних досліджень виявлено, що включення засобу у схему комплексного лікування atopічного дерматиту супроводжувалося зменшенням екзemi у 56% пацієнтів та значним зниженням частоти розладів з боку шлунково-кишкового тракту (V. Rosenfeldt et al., 2004).

Кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Сергій Вікторович Герасимов представив результати

проспективного багатоцентрового РКД з вивчення ефективності комбінації *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 (входять до складу Оптілакт Малюк®) при кишкової кольки у немовлят (S. Gerasimov, J. Gantzel et al., 2018).

— Кожна п’ята дитина страждає від кишкової кольки, основною ознакою якої є невгамовний плач (M. Wake et al., 2006). За Римськими критеріями IV, кишкова колька виникає у дітей віком до 5 міс та супроводжується повторними та затяжними епізодами плачу, неспокою, дратівливості без видимої причини, яким неможливо запобігти або вгамувати, за відсутності ознак гіпотрофії, лихоманки чи іншого захворювання.

Однією з гіпотез виникнення кишкової кольки є бактеріологічна, згідно з якою у мікрофлорі кишечника дітей збільшується частка газотворних та протеолітичних бактерій (F. Savino et al., 2009; C. de Weerth et al., 2013). Тому введення у шлунково-кишковий тракт малюка лактобактерій з антагоністичними властивостями до умовно-патогенної флори володіє потенціалом щодо усунення патології, це і стало підставою для проведення дослідження.

До клінічного випробування було відібрано 172 немовлят (168 з них продовжили участь у дослідженні) віком 1-3 міс, які перебували винятково на грудному вигодовуванні та мали симптоми кольки (плач/вередування >3 год щонайменше протягом 3 днів за останній тиждень). Пацієнти основної групи (n=84) отримували комбінацію *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 і краплі з умістом соняшникової олії та вітаміну D; пацієнти контрольної групи (n=84) — лише соняшникову олію та вітамін D. Тривалість дослідження становила 28 днів. Інформацію про динаміку стану дитини при застосуванні комбінації *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 заносили у спеціальний щоденник (Baby’s Day Diary).

Перед включенням у дослідження середня тривалість плачу/вередування була порівнянною: в основній групі — 305 (81) хв, у контрольній групі — 315 (90) хв (P=0,450). На 28-й день дослідження різниця стала статистично достовірною: в основній групі — 142 (89) хв, у контрольній — 199 (72) хв (P<0,05). Середня зміна тривалості плачу/вередування від початку дослідження до 28-го дня становила 163 (99) хв та 116 (94) хв відповідно (P=0,019). Повне усунення кольки відбулося швидше в основній групі (Cox’s F-test, P<0,05). Загальна тривалість сну у малюків на початку дослідження в основній групі становила 770 (87) хв, у контрольній групі — 773 (112) хв. На 28-й день тривалість сну склала 795 (104) хв та 805 (82) хв відповідно (P>0,05).

Таким чином, при включенні у дієту немовлят, які страждають від кишкової кольки та перебувають лише на грудному вигодовуванні, штамів лактобактерій *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246, що входять до складу Оптілакт Малюк®, на 50% зменшується тривалість плачу і вередування та достовірно прискорюється одужання.

Незважаючи на те що пробіотики знайшли своє широке застосування у педіатричній практиці як важлива складова комплексного лікування при багатьох захворюваннях, у лікарів залишається багато запитань стосовно стійкості бактерій до кислого середовища шлунка, антибіотиків, доказів щодо їх ефективності тощо. На ці та інші питання у своєму виступі відповіла завідувачка кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Леся Василівна Беш.

Підготувала Ілона Цюпа



СИНБІОТИК № 1 У ДАНІЇ¹



ОПТИЛАКТ

ЛАКТОБАКТЕРІЇ РЕТЕЛЬНО ВІДІБРАНИХ ШТАМІВ



СИНБІОТИК: ПРОБІОТИКИ + ПРЕБІОТИК Actilight®



**ПРИ ДИСБАЛАНСІ
КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ³**



**ПІД ЧАС
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ³**



**ДЛЯ ЗМІЦНЕННЯ
ІМУНІТЕТУ³**

¹ Інформація для ринку Данії щодо сукупної частки бренду Lactocare (TM в Україні — Оптилакт) за 2018 рік, лист від компанії DLI MI від 23.04.2019. ² Патент виробника штамів US6653006B1, виробничі сертифікати. ³ Листок-вкладиш дієтичних добавок Оптилакт®, Оптилакт Малюк®, Оптилакт Плюс®.

Діючі речовини: Оптилакт Малюк® 2,5×10⁸ КУО/г корисних бактерій L. Rhamnosus, L. Reuteri + FOS + Вітамін D3; Оптилакт® 5×10⁸ КУО/г корисних бактерій L. Rhamnosus, L. Reuteri + FOS; Оптилакт Плюс® 1×10⁸ КУО/г B. Lactis, L. Acidophilus, S. Thermophilus, B. Bifidum, B. Longum + FOS. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЄЕ №602-123-20-2/23909 від 26.07.2017. Повна інформація знаходиться на листку-вкладиші. Категорія відпуску: без рецепта.

Реклама дієтичної добавки Оптилакт. Перед застосуванням ознайомтесь з листком-вкладишем. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник BioCare Copenhagen A/S, Данія. Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Асіно Україна», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

UA-OPTI-ORI-072019-042

