

Синбіотики: міфи та факти щодо застосування у педіатричній практиці

В останні роки проблема порушення якісного та кількісного складу нормальної мікрофлори кишечника та її відновлення при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), тривалій антибіотикотерапії, зміні режиму та якості харчування активно обговорюється науковцями. У рамках IV академічного симпозіуму з педіатрії, що відбувся 4-6 березня у м. Трускавець, тему застосування про- та пребіотиків у педіатричній практиці висвітлив 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, який у своїй доповіді розвіяв основні міфи щодо використання синбіотиків у дітей і дорослих.

За визначеннями комітету експертів Продовольчої та сільськогосподарської організації (Food and Agriculture Organization)/Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization, 2002) та Міжнародної наукової організації з пробіотиків та пребіотиків (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, 2014), пробіотики — це живі мікроорганізми, застосування яких в адекватних дозах сприяє покращенню здоров'я організму-хазяїна (С. Hill et al., 2014). Сьогодні застосування пробіотиків — реальний шлях підтримання оптимального балансу кишкової мікрофлори через механізми модуляції її складу, впливу на епітеліальний бар'єр та імунну систему людини (J. Plaza-Diaz et al., 2019). У разі розвитку дисбіозу спостерігається порушення щільних контактів між ентероцитами, ушкодження епітелію та зниження секреції слизу, що супроводжується зміною функціонування кишкового бар'єра та мікрофлори кишечника (М.Е. Mejia-Leon et al., 2015). Тому збереження та відновлення здорового складу кишкового мікробіому є основною метою терапії у дітей із функціональними порушеннями ШКТ. Проте у повсякденній клінічній практиці педіатри неодноразово стикаються із численними суперечностями та неправдивою інформацією щодо застосування про-, пре- та синбіотиків з метою відновлення нормальної мікрофлори кишечника при антибіотикасоційованій діарей та функціональних розладах кишечника у дітей. Тому розвінчання низки міфів допоможе краще зрозуміти основні принципи терапії пробіотиками та ефективно їх застосовувати у педіатричних пацієнтів.

Міф № 1. Всі пробіотики однакові.

Факт. В останні роки кількість наукових досліджень щодо ефективності пробіотиків значно зросла. Серед найбільш вивчених бактерій розрізняють *Lactobacillus reuteri* та *Lactobacillus rhamnosus*. Ефективність *L. reuteri* була продемонстрована у 240 клінічних дослідженнях за участю 20 700 осіб різних вікових груп (45 досліджень були проведені у новонароджених і дітей до 3 років). При цьому встановлено, що *L. reuteri* є складовою частиною автохтонної мікробіоти людини (грудного молока, ротової порожнини, шлунка, тонкої та товстої кишки, піхви). Іншим добре вивченим штамом є *L. rhamnosus*, який завдяки наявності ворсин-пілі забезпечує високу адгезивність до клітин кишкового епітелію, а також володіє здатністю продукувати молочну кислоту, що забезпечує бактерицидний і бактериостатичний ефекти.

Міф № 2. Основна дія пробіотиків — пригнічення патогенів.

Факт. Багато з пробіотиків (не всі) впливають на розмноження патогенів. *L. reuteri* DSM 12246 та *L. rhamnosus* 19070-2 виробляють молочну, оцтову та масляну кислоти, синтезують речовини з антибактеріальною активністю, такі як реутерин, перекис водню, бактеріюцини, а також знижують рН у кишечнику, забезпечуючи пригнічення росту патогенних бактерій. Проте фізіологічна дія пробіотиків насправді не обмежена тільки впливом на шкідливу мікрофлору, адже корисні штами мікроорганізмів також позитивно впливають на стан епітелію кишечника та забезпечення взаємодії з імунними клітинами (при алергічних реакціях та інфекціях).

Міф № 3. Пробіотики надовго приживаються в кишечнику.

Факт. Усі пробіотики з часом елімінуються з організму. У результаті 2-тижневого спостереження пацієнтів, які приймали пробіотики у дозі 70 млрд колонієутворювальних одиниць (КУО) та 7 млрд КУО, було виявлено, що більший вміст клітин бактерій у пробіотиках дає змогу довше виділяти штам і є ознакою швидшої та стабільнішої тимчасової колонізації кишечника. Крім того, результати дослідження доводять, що штами, які належать до різних таксонів, можна поєднувати в одному лікарському засобі та селективно визначати їхню кількість після прийому.

Міф № 4. «Працюють» тільки ті пробіотики, що зареєстровані як лікарські засоби.

Факт. Ні. Майже всі пробіотики в країнах Європи та США мають статус дієтичних добавок.

Міф № 5. Використовувати краще 10 штамів бактерій, ніж 1.

Факт. Вчені досі сперечаються, що краще — моно- чи полікомпонентні пробіотики. Насправді важливі якісний склад, наявність доказової бази, підсилення ефекту за рахунок пребіотика, технологія доставки та захисту наявних бактерій.

Міф № 6. Пробіотики діють тільки в гастроентерології.

Факт. Застосування пробіотиків у клінічній практиці не обмежується лікуванням функціональних порушень ШКТ.

Ефективність комбінації штамів *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 була продемонстрована у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні у дітей з гострою діареєю. Скорочення тривалості проносу (80 год у групі лікування проти 130 год у контрольній групі; $p=0,003$) та часу госпіталізації на 48% (3,5 проти 1,7 дня; $p=0,03$) було виявлено у групі пацієнтів у разі раннього призначення пробіотиків (<60 год до початку лікування). Крім того, наприкінці лікування комбінацією штамів *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 було виявлено достовірне зменшення екскреції ротавірусного антигену порівняно з контрольною групою ($p=0,02$; V. Rosenfeldt et al., 2002).

Результати метааналізу Y.H. Wang та співавт. (2016) за участю дітей віком від народження до 18 років показали, що вживання пробіотиків значно знизило ризик виникнення гострих інфекцій дихальних шляхів (проведено 17 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 4513 дітей; розрахунковий відносний ризик — ВР — 0,89; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,82-0,96; $p=0,004$). У дітей, які приймали пробіотики, відмічалось зменшення кількості днів захворювання (проведено 6 РКД за участю 2067 дітей; різниця середніх значень (mean difference, MD) -0,16; 95% ДІ 0,29-0,02; $p=0,03$) та кількості пропущених днів у дитячому садку/школі (8 РКД; 1499 дітей; MD -0,94; 95% ДІ від -1,72 до -0,15; $p=0,02$) порівняно з дітьми, які приймали плацебо. Отже, використання пробіотиків сприяє зниженню ризику виникнення гострих інфекцій дихальних шляхів і зменшенню тривалості захворювання у дітей.

У іншому дослідженні при 2-тижневому прийомі пробіотиків дітьми дошкільного віку, у яких один із членів сім'ї був хворий на гостру респіраторну вірусну інфекцію, не відмічалось зменшення кількості випадків захворювання, але було встановлено скорочення тривалості його перебігу (S.V. Gerasimov et al., 2016).

Отже, розвіявши основні міфи та отримавши належні факти щодо застосування пробіотиків у педіатричній практиці, залишається розглянути ще одне важливе питання, пов'язане із призначення штамів мікроорганізмів з метою нівелювання наслідків антибіотикотерапії.

Антибіотикасоційована діарея — діарея, викликана прийомом антибіотиків, виникає в 11-40% пацієнтів від початку антибіотикотерапії до 2 місяців після її закінчення. Етіологічний чинник невідомий. Часто причиною розвитку тяжкої форми антибіотикасоційованої діареї (у тому числі псевдомембранозного коліту) є *Clostridium difficile*.

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, 2016), застосування пробіотиків у комбінації з антибіотиками дозволяє у 2 рази знизити середній ризик розвитку антибіотикасоційованої діареї

(ВР 0,49; 95% ДІ 0,32-0,74) та на 64% зменшити можливість інфікування *C. difficile*.

Крім того, протягом 7 місяців прийому дітьми штаму *L. rhamnosus* було відмічено зменшення частоти використання антибіотиків, таких як макроліди (ВР 0,68; 95% ДІ 0,46-1,02) та ко-тримоксазол (ВР 0,6; 95% ДІ 0,36-0,99), протягом наступних 3 років спостереження цих педіатричних пацієнтів (K. Korpela et al., 2016).

Для підтримання нормальної мікрофлори кишечника важлива не тільки наявність живих мікроорганізмів, а й субстрату для росту та метаболічної активності бактерій. Таким поживним середовищем для корисних штамів є пребіотики. Вони не містять живих бактерій, а є неперетравлюваними компонентами їжі, які здатна ферментувати тільки корисна мікрофлора кишечника. Пребіотики не знають гідролізу травними ензимами та не абсорбуються у верхніх відділах травної системи. Крім того, вони є субстратом для вибіркової стимуляції росту та метаболічної активності бактерій (зокрема, біфідо- і лактобактерій), які заселяють товсту кишку. До найбільш відомих пребіотиків належать такі низькомолекулярні вуглеводи, як фрукто- і галактоолігосахариди, інулін, лактулоза, лактитол.

Саме комплексне застосування про- та пребіотика у складі синбіотика дозволяє нормалізувати мікрофлору кишечника та забезпечити максимально швидку перемогу над інфекцією. На фармацевтичному ринку України представлений датський синбіотик **Оптілакт Малюк®** (фармацевтична компанія Asino), рекомендований дітям від 1 місяця до 3 років. Цей синбіотик в одній дозі (6 крапель) містить ліофілізовані молочнокислі бактерії *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 у кількості 250 млн КУО життєздатних бактерій. Крім того, до складу синбіотика **Оптілакт Малюк®** входять натуральні коротколанцюгові харчові волокна з цукрового буряка — фруктоолігосахариди Actilight, які ферментуються бактеріями з виділенням коротколанцюгових жирних кислот, необхідних для підтримання здорової мікрофлори кишечника. **Оптілакт Малюк®** також містить 400 МО вітаміну D, потрібного для кращого засвоєння кальцію організмом дитини та потенціювання впливу про- та пребіотиків. Добова доза синбіотика **Оптілакт Малюк®** для дітей раннього віку складає 6 крапель на один прийом. Препарат необхідно капати безпосередньо у рот дитини або додавати до молока чи води.

У портфелі фармацевтичної компанії Asino є ще один синбіотик із Данії — **Оптілакт®** — для дітей віком від 3 років. До його складу входять штами мікроорганізмів (*L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 у загальній кількості не менше 5 млрд КУО/г життєздатних бактерій в одній дозі) та пребіотик Actilight. Для дорослих і дітей старше 12 років пропонується **Оптілакт Плюс®**, який містить *Bifidobacterium lactis* (3×10^8), *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 (3×10^8), *Streptococcus thermophilus* ($2,5 \times 10^8$), *Bifidobacterium bifidum* ($7,5 \times 10^7$), *Bifidobacterium longum* ($7,5 \times 10^7$) та пребіотик Actilight. Загальна кількість життєздатних бактерій у складі комбінованого синбіотика становить не менше 1×10^9 КУО/г*.

«Західний» спосіб життя сучасної людини, вживання їжі тваринного походження, у виробництві якої застосовують протимікробні препарати, оброблення овочів і фруктів антисептичними засобами також чинять негативний вплив на стан мікробіому кишечника та в цілому на здоров'я людини. Тому використання синбіотиків Оптілакт Малюк®, Оптілакт® і Оптілакт Плюс® (фармацевтична компанія Asino) забезпечує колонізацію кишечника корисними бактеріями та створює необхідний субстрат для росту та метаболічної активності мікроорганізмів при функціональних розладах ШКТ, антибіотикасоційованій діарей у дорослих і дітей раннього віку.



О.Г. Шадрін

* Бактерії захищені від дії шлункового соку технологією Cryo Protection від Bioscare Copenhagen. Вона дає змогу забезпечити виживаність до 90% бактерій.

СИНБІОТИК № 1 У ДАНІЇ¹



ОПТІЛАКТ

ЛАКТОБАКТЕРІЇ РЕТЕЛЬНО ВІДБРАНИХ 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 — Оптілакт) за 2018 рік, лист від компанії DLI MI від 23.04.2019. ² Патент виробника штамів US66530062B1, виробничі сертифікати.
³ Листок-вкладиш дієтичних добавок Оптілакт®, Оптілакт Малюк®, Оптілакт Плюс®.

Діючі речовини: Оптілакт Малюк® 2,5×10⁸ КУО/г корисних бактерій L. Rhamnosus, L. Reuteri + FOS + Вітамін D3; Оптілакт® 5×10⁹ КУО/г корисних бактерій L. Rhamnosus, L. Reuteri + FOS; Оптілакт Плюс® 1×10⁹ 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 Оптілакт. 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, симпозиумах 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-OPH-OPH-072019-042

