

H. Szajewska, A. Guarino, I. Hojsak та ін.

Використання пробіотиків при гострому гастроентериті у дітей

Оновлені рекомендації ESPGHAN-2020

Робоча група (РГ) з питань пре- та пробіотиків Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) у 2020 році розробила оновлені рекомендації щодо застосування пробіотиків при гострому гастроентериті (ГГЕ) у раніше здорових немовлят і дітей. Ці рекомендації не стосуються дітей із хронічними захворюваннями та імунodefіцитними станами.

Методи

При розробленні рекомендацій використували дані систематичних оглядів та/або метааналізів, а також пізніше опубліковані результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за вересень 2013 – серпень 2019 р., у яких порівнювалися пробіотики у будь-якій лікарській формі та дозуванні з плацебо чи відсутністю лікування.

Учасниками досліджень були діти з клінічно діагностованим ГГЕ (незалежно від визначення патології, що застосовували дослідники), які лікувалися амбулаторно або у стаціонарі. У фокусі уваги експертів були діти, які проживали у Європі. Загалом увага експертів була сконцентрована на тривалості діареї, необхідності госпіталізації амбулаторних хворих або тривалості періоду госпіталізації стаціонарних пацієнтів, а також на частці дітей, котрі одужали протягом 48 год лікування (або наявності діареї на 2-й день лікування).

Враховуючи те, що виробники можуть змінювати склад та технологію виробництва власної продукції, РГ вирішила оцінювати лише пробіотичні штами, а не торгові марки. РГ усвідомлює, що різні виробники можуть постачати таксономічно еквівалентні пробіотичні мікроорганізми. Залежно від країни одні й ті самі пробіотики можуть бути доступні як харчові добавки чи входить до складу інших продуктів, що пов'язано з різними регуляторними процесами та контролем якості. Крім виробничого процесу, на характеристики та функціональність штаму може впливати матрикс. Таким чином, у цьому документі дані про таксономічно еквівалентні пробіотики об'єднані незалежно від виробника. Нежиттєздатні мікроорганізми, тобто ті, що не відповідають визначенню пробіотика [5], не розглядалися.

Ефективність пробіотиків LGG, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii* O/C, SIN, N/R i T, *L. helveticus* R0052 та *L. rhamnosus* R0011, *L. rhamnosus* 19070 та *L. reuteri* DSM 12246 була оцінена у 2 та більше РКД, тому створення рекомендацій щодо них було можливим.

Загальні положення

Пробіотики з рекомендацією

Нижче наведені пробіотики зі слабкою рекомендацією щодо застосування в клінічній практиці обговорюються у порядку зменшення кількості досліджень, у яких оцінюються штами (або штами; табл. 1). У разі прийняття рішення про включення пробіотика у схему лікування

дитини з ГГЕ його слід використовувати як допоміжну терапію разом з регідратацією та дієтотерапією, а не замість них.

Saccharomyces boulardii

Нещодавно був опублікований систематичний огляд з метааналізом 29 РКД, який загалом охопив 4217 пацієнтів, котрі були рандомізовані на досліджувану (n=2152) та контрольну (n=2065) групи [22]. Застосування пробіотика *S. boulardii* сприяє зменшенню тривалості діареї (23 РКД; n=3450; середня різниця – СР – 1,06 днів; 95% довірчий інтервал – ДІ – від -1,32 до -0,79), періоду госпіталізації (8 РКД; n=999; СР – 0,85 днів; 95% ДІ від -1,35 до -0,34), потребу в госпіталізації амбулаторних пацієнтів (2 РКД; n=233; коефіцієнт ризику – КР – 1,08; 95% ДІ 0,62-1,87) та ризик діареї уже на 2-й день лікування (2 РКД; n=463; КР – 0,75; 95% ДІ 0,67-0,84).

У 13 дослідженнях (n=1599) було використано штаму *S. boulardii* CNCM I-745, щодо решти 10 (n=1851) відомості про застосування конкретного штаму відсутні. Незалежно від призначеного штаму *S. boulardii*, тривалість діареї була зменшена: СР -0,99 днів; 95% ДІ від -1,27 до -0,70 проти -1,12 днів; 95% ДІ від 1,68 до -0,57 відповідно. Тест на різницю підгруп показав відсутність істотної різниці (p=0,66). У цьому дослідженні підтверджено ефективність *S. boulardii* (ретроспективно визначено як *S. boulardii* CMCM I-745) у зменшенні тривалості діареї при застосуванні пробіотика протягом 72 год після початку захворювання.

Lactobacillus rhamnosus GG

Від 2014 р. був проведений один систематичний огляд 18 РКД (n=4208), який стосувався лише LGG [18]. Застосування пробіотика асоціювалося зі зменшенням тривалості діареї (16 РКД; n=3949; СР – 0,83 днів; 95% ДІ від -1,13 до -0,53). Вища ефективність пробіотика була в країнах Європи, ніж у неєвропейських країнах. Слід зазначити, що аналіз 5 РКД (n=2409), які мали низький ризик упередженості, показав, що порівняно з контролем пробіотик LGG не впливав на тривалість діареї (СР -0,68 днів; 95% ДІ від -1,82 до 0,45). Метааналіз 5 РКД (n=1790) продемонстрував зменшення тривалості госпіталізації серед пацієнтів, які приймали LGG, порівняно з контрольною групою (СР -1,22 днів; 95% ДІ від -2,33 до -0,10). Однак аналіз 3 РКД (n=1328) з низьким ризиком упередженості не виявив впливу на тривалість госпіталізації (СР -1,68 днів; 95% ДІ від -4,62

до 1,26). Обмежені дані засвідчили, що порівняно з плацебо пробіотик LGG знижував ризик діареї на 2-й день (1 РКД; n=36; КР 0,37; 95% ДІ 0,17-0,84). Однак зазначений результат не враховувався у цих рекомендаціях.

Lactobacillus reuteri DSM 17938

Крім опублікованих раніше результатів 2 РКД, які стосувалися *L. reuteri* DSM 17938 [30, 31], стали доступні дані ще 2 РКД [32, 33]. Усі вони увійшли до нещодавно проведеного метааналізу [24]. Так, результати 4 РКД (n=347) показали зменшення тривалості діареї на 0,87 днів (95% ДІ від -1,43 до -0,31) у пацієнтів, які отримували *L. reuteri* DSM 17938, порівняно з плацебо. Застосування пробіотика сприяло зменшенню тривалості госпіталізації порівняно з контрольною групою, однак різниця мала пограничну статистичну значимість (3 РКД; n=284; СР -0,54 днів; 95% ДІ від -1,09 до 0). Застосування пробіотика також супроводжувалося пришвидшенням одужання уже на 2-й день терапії (3 РКД; n=256; КР 4,54; 95% ДІ 2,02-10,18).

L. rhamnosus 19070-2

та *L. reuteri* DSM 12246

Рекомендація про застосування цієї комбінації ґрунтується на результатах лише 2 РКД [34, 35], проведених у Данії, з невеликою вибіркою пацієнтів (n=112), тому вона з найбільшою ймовірністю може бути переглянута при отриманні нових даних. Зведений аналіз 2 РКД показав, що застосування комбінації *L. rhamnosus* 19070-2 та *L. reuteri* DSM 12246 по 2x10¹⁰ колонієутворювальних одиниць (КУО) протягом 5 днів зменшує тривалість діареї (СР -0,97 днів; 95% ДІ від -1,72 до -0,22). У госпіталізованих дітей, які приймали пробіотики, тривалість

госпіталізації була на 1 день коротшою, ніж у контрольній групі (1 РКД; n=69; СР -1,10 днів, 95% ДІ від -1,82 до -0,38).

Безпека пробіотиків

Як правило, застосування пробіотиків є безпечним у здорових осіб [52]. До факторів ризику виникнення побічних явищ, таких як бактеріємія або грибова хвороба, належать критичні захворювання, імуносупресія, недоношеність, органічна патологія серця, госпіталізація, наявність центрального венозного катетера та потенціалу транслокації пробіотиків через стінку кишечника [54, 55]. Наслідки тривалого прийому пробіотиків залишаються невідомими. При ГГЕ пробіотики застосовуються протягом короткого часу.

У таблиці 2 представлені рекомендації РГ з питань пре- та пробіотиків ESPGHAN щодо застосування пробіотиків у дітей з ГГЕ (перелік подано у порядку зменшення кількості досліджень).

РГ не надає жодних рекомендацій за чи проти застосування інших пробіотичних штамів. У країнах з обмеженою доступністю пробіотиків із позитивною рекомендацією медичні працівники можуть розглядати застосування інших пробіотиків за наявності доказів щонайменше в одному дослідженні про їх ефективність та безпеку у лікуванні дітей з ГГЕ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Orel R., Salvatore S., Shamir R., van Goudoever J.B., Vandenplas Y., Weizman Z., Zalewski B.M. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children. An Update. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002751.

Переклала з англ. у скороченні
Ілона Цюпа



Таблиця 1. Пробиотики для лікування ГГЕ у дітей				
Результати	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	LGG	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 та <i>L. reuteri</i> DSM 12246
Тривалість діареї (днів)	-1,06	-0,83	-0,87	-0,97
Частка дітей, яким необхідна госпіталізація (%)	8% (важливо вжити протягом 72 год від початку захворювання)	Не оцінювалася	Не оцінювалася	Не оцінювалася
Зменшення тривалості госпіталізації (днів)	-0,85	-1,22	-0,54	-1,10
Відсутність діареї на 2-й день (дитина одужала протягом 48 год)	Значно зменшує діарею на 2-й день	Тільки 1 РКД – недостатньо даних для аналізу	Значно зменшує діарею на 2-й день	Не оцінювалася

Таблиця 2. Рекомендації ESPGHAN щодо застосування пробіотиків при ГГЕ у дітей	
Слабка рекомендація	
<i>S. boulardii</i> у дозі 250-750 мг/добу протягом 5-7 днів (низька та дуже низька достовірність доказів) - LGG у дозі $\geq 10^{10}$ КУО на добу, як правило, упродовж 5-7 днів (дуже низька достовірність доказів) <i>L. reuteri</i> DSM 17938 у дозі 1×10^8-4×10^8 КУО протягом 5 днів (низька та дуже низька достовірність доказів) <i>L. rhamnosus</i> 19070-2 і <i>L. reuteri</i> DSM 12246 у дозі 2×10^{10} КУО для кожного штаму впродовж 5 днів (низька та дуже низька достовірність доказів)	
Настійна рекомендація проти	
<i>L. helveticus</i> R0052 та <i>L. rhamnosus</i> R0011 (помірна достовірність доказів)	
Слабка рекомендація проти	
<i>Bacillus clausii</i> штамі O/C, SIN, N/R i T (дуже низька достовірність доказів)	

ентерол

Сахароміцети буларді **CNCM I-745**

ПРИ ДІАРЕЇ

ПРИЙМІТЬ ЕНТЕРОЛ!



Ентерол 250 капсули РП, МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. Ентерол 250 порошок для орального застосування РП, МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. Діюча речовина: 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (поверховані клітини) 250 мг, ліжаско фенко. Капсули порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група: Антидіарейні мікроби препарати. Код АТХ A07B A02. ВІСЮДЕКС. Країнина джерела: Франція. Адреса виробництва: Франція, 7, Avenue Gallieni, 94250 Gentilly – France. Адреса виробництва: Італія, Б'єла П'яцца, 65020 Б'єла, Франція. Адреса: Вілла Рісаль, 60070 В'єлла Рісаль, Італія. Показання для застосування: профілактика та лікування коліт і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдром подразненого кишечника; діарея мандрівника; повідомлені випадки коліт та заварювання, зумовлені. Складові частини: діарея, пов'язана з довготривалим харчуванням. Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти з встановленим центральним введенням катетерів. Побічні реакції: В однієї з індивідуально-непереносимості до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, викликані шкірні висипання, свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактичні реакції та ін. Спосіб застосування і дози: Нормозахисники не більше 1 пакетики на добу під час лікування діареї, дітям віком до 6 років. Товарики 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років – по 1-2 капсули/пакетики 1-2 рази на день. Гостра діарея: 3-5 дб. Лікування дисбіозу, хронічного діареїного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 дб. Протипоказання та лікування антибіотико-асоційованої діареї і повідомлені випадки коліт: Ентерол 250 приймають в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулу/пакетику на добу протягом усього подорожі; зазначені застосування у день прибуття з країни відвідування подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку після їди. Максимальне застосування – 30 днів. Капсули рекомендують заживити водою. Вміст пакетики змивати з молоком або водою. Категорія відпуску: Без рецепта.

Інформація про лінійний засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розширення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «ВІСЮДЕКС УКРАЇНА» Київ, Україна, 04073. Бізнес-центр СП Хол, поверх 8, пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г). Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

ВІСЮДЕКС