

**С.В. Зайков**, д.м.н., професор  
кафедра фтизіатрії і пульмонології  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»



Д.м.н., професор  
С.В. Зайков

## Імунотропні властивості пробіотиків, вітамінів та мікроелементів

Імунна система (ІС) людини є складно організованою багаторівневою структурою, що постійно реагує на численні екзогенні й ендогенні агенти, подразники, сигнали. Мікрофлора кишечника, вітаміни та мікроелементи представляють собою унікальну групу корисних мікроорганізмів та біологічно активних речовин, які в значній мірі визначають збалансоване функціонування ІС і загальний стан макроорганізму. Швидкий темп сучасного життя, стреси, надмірне фізичне та психічне навантаження, різноманітні соматичні та інфекційні захворювання, порушення харчування, функції кишечника, дисбаланс складу нормальної мікрофлори, дефіцит вітамінів, макро- та мікронутрієнтів та інше часто призводять до порушення функції ІС, що потребує проведення відповідної корекції.

Разом організм і мікрофлора становлять єдину екологічну систему, яка перебуває в стані гомеостатичної рівноваги або еубіозу. Найбільш важливими з представників мікрофлори є лактобактерії (*Lactobacillus acidophilus*) і біфідумбактерії (*Bifidobacterium bifidum*), що складають основу облігатної (індигенної) флори. До цієї ж групи належать бактеріоїди, клостридії, ентерококи і кишкова паличка. Видовий склад цих мікроорганізмів у людини генетично детермінований, і вміст їх у кишечнику є відносно постійним.

При народженні у людини в кишечнику відсутні *L. acidophilus*, але надалі відбувається колонізація і швидке зростання цих мікроорганізмів. *B. bifidum* першими

виявляються у новонароджених, що знаходяться на природному вигодовуванні, потрапляючи в стерильний кишечник з грудним молоком. Пізніше інші бактерії (*L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivares*, *L. brevis*) починають заселяти кишечник новонародженого в результаті його контакту з навколишнім середовищем.

На відміну від облігатної, склад факультативної флори кишечника змінюється в залежності від дії тих чи інших факторів зовнішнього середовища. Така факультативна флора представлена умовно-патогенними мікроорганізмами: стафілококами, стрептококами, клостридіями, протеєм, дріжджоподібними грибами та ін. При цьому неонатальне і постнатальне заселення нашого організму, особливо травного тракту (ТТ), мікробами визначає характер онтогенетичного розвитку мукозального (асоційованого зі слизовими оболонками) і системного імунітету, а також ефективність та адекватність протиінфекційної відповіді.

Слід підкреслити, що склад мікрофлори може бути нормальним тільки при фізіологічному стані організму, проте її склад і функції можуть легко порушуватися, що призводить до розвитку кількісних та/або якісних змін кишкового мікробіоценозу, а також появи мікроорганізмів у місцях, не властивих для їх проживання. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, від порушень мікробіоценозу кишечника в тій чи іншій мірі страждає 90% населення нашої планети, що пов'язано з нераціональним харчуванням, стресами, зниженням імунологічної реактивності організму, екологічними та фізико-хімічними

факторами зовнішнього середовища, невиправданим і безконтрольним вживанням лікарських препаратів (зокрема, антибактеріальних), які негативно впливають на мікрофлору організму. Наприклад, встановлено, що після перенесеної гострої кишкової інфекції при відсутності адекватної терапії дисбіотичні зміни в кишечнику зберігаються не менше 2–3 років. Особливо часто порушення мікробіоценозу кишечника спостерігається у дітей першого року життя (70–80%) і новонароджених (80–100%). У віці старше 1 року вони виявляються у 60–70% дітей і навіть у здорових дітей старше 3 років – у 30–50% випадків.

У зв'язку з різноманітністю функцій інтестинального мікробіома (мікробіоти) одним із важливих підходів у профілактиці та комплексному лікуванні при багатьох захворюваннях в даний час вважають застосування пробіотиків – препаратів (продуктів), що містять в адекватній кількості певні види живих мікроорганізмів, які викликають зміни мікрофлори (за допомогою імплантації або колонізації) організму і тим самим роблять благотворний вплив, включаючи скорочення тривалості інфекційних захворювань або зменшення чутливості до патогенів.

### Механізм дії пробіотиків

Надзвичайно важливим механізмом дії пробіотиків (третьій рівень: взаємодія «мікроб–ІС») є участь в активній захисних місцевих і загальних імунних реакцій, а також формування імунологічної толерантності макроорганізму.

Питання про можливість використання пробіотиків в якості імунотропних засобів можна вважати доведеним, оскільки отримані переконливі докази про еволюційно закріплену роль мікробіоти ТТ у регуляції імунного гомеостазу, а також можливість кількісно і якісно коригувати мікробіологічні та імунні показники при введенні симбіонтних бактерій *per os*. Дані щодо клінічно і експериментально доведених механізмів різної позитивної, в тому числі і на ІС, дії пробіотиків представлені в табл. 1.

**Також в останній час в клінічних умовах чітко доведені:**

- профілактика та/або зниження вираженості інфекцій респіраторного тракту та інших, у тому числі сезонних, інфекційних захворювань;
- профілактика та/або зниження вираженості проявів алергічних захворювань (АЗ) у дітей;
- зниження концентрації канцерогенних ензимів і/або гнильних (бактеріальних) метаболітів у кишечнику;
- профілактика та/або зниження вираженості та тривалості ротавірусної і антибіотикасоційованої діареї, а також зниження проявів непереносимості лактози;
- профілактика мікробних аберацій, запальних та інших проявів, пов'язаних із запальними шлунково-кишковими захворюваннями, надмірним зростанням бактерій, а також інфекцією, викликану *Helicobacter pylori*;
- профілактика післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих на колоректальний і біліарний рак;
- позитивні результати застосування пробіотиків при автоімунних захворюваннях (зокрема, при артритях).

Підсумовуючи вищезазначені дані, можна стверджувати, що все це призвело до того, що в останні роки у вітчизняні та закордонні класифікації імунотропних засобів були включені пробіотики. Розглядаючи сучасні пробіотики як імунотропні препарати, слід виділити ряд феноменів, які характеризують ці препарати і відрізняють їх від інших засобів даної групи.

Таблиця 1. Механізми впливу пробіотиків на здоров'я людини (Ghosh A.R., 2012; Morrow L.E. et al., 2012)

Позитивний ефект	Механізми реалізації
Стійкість до кишкових інфекцій	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вплив на кишковий мікробіом</li> <li>• Адгезія до клітин слизової оболонки кишечника за конкурентним механізмом, який перешкоджає адгезії патогенів</li> <li>• Конкуренція за харчові субстрати з патогенними мікроорганізмами</li> <li>• Регенеруючий вплив на слизову оболонку кишечника (епітеліальний фактор росту, масляна кислота та ін.)</li> <li>• Стимуляція виробки муцину в кишечнику</li> <li>• Імуномодуляція шляхом впливу на систему прозапальних (фактор некрозу пухлини-<math>\alpha</math>; TNF-<math>\alpha</math>, інтерферон-<math>\gamma</math>) і протизапальних (IL-10) цитокінів</li> </ul>
Модулюючий вплив на місцевий (секреторний) імунітет	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Посилення неспецифічного захисту проти інфекцій і пухлин (підвищення продукції TNF-<math>\alpha</math>, IL-12)</li> <li>• Посилення антиген-специфічної імунної відповіді (ад'ювантний ефект підвищення імуногенності антигенів)</li> <li>• Підвищення продукції секреторного IgA (sIgA)</li> <li>• Кон'югована лінолева кислота стимулює фактор транскрипції PPAR<math>^{\ast}</math>-<math>\gamma</math>, який впливає на контроль канцерогенезу і запалення</li> </ul>
Зменшення алергічних реакцій	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модуляція імунної відповіді</li> <li>• Протидія потрапленню антигенів в системний кровообіг</li> </ul>
Стійкість до уrogenітальних інфекцій	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вплив на загальний та системний імунітет</li> <li>• Зниження адгезії патогенів в уrogenітальному тракті</li> </ul>
Ефект при захворюваннях, що викликані <i>H. pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продукція специфічних інгібіторів (молочна кислота, бактеріоцини, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</li> </ul>
Покращення засвоєння лактози	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виділення бактеріального ферменту лактази, який сприяє розщепленню лактози</li> <li>• Активація пристінкового травлення</li> </ul>
Ефект при печінковій енцефалопатії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пригнічення активності уреазопродукуючих кишкових бактерій</li> <li>• Підвищення екскреції солей жовчних кислот (декон'югація їх гідролазами)</li> </ul>
Антиканцерогенний вплив на товстий кишечник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антагонізм у відношенні кишкових мікроорганізмів, що виділяють канцерогенні аміни та ензими</li> <li>• Деактивація канцерогенів шляхом зв'язування мутагенів</li> </ul>
Вплив на рівень ліпідів крові, серцево-судинні захворювання	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антиоксидантний ефект</li> <li>• Асиміляція холестерину всередині бактеріальної клітини</li> <li>• Компоненти клітинної стінки пробіотиків діють як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту</li> </ul>

**Примітка:** \*PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) – рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами. Група ядерних рецепторів, що контролюють процес синтезу матричної РНК (фактор транскрипції).

По-перше, це стійкість імунотропної дії, що обумовлена власне пробіотичним ефектом. По-друге, симбіонтні бактерії, що входять до складу пробіотиків, передають не тільки сигнали, що активують протиінфекційний імунітет, але і сигнали толерантності до власних і чужорідних антигенів, за рахунок чого пробіотичні препарати знижують вірогідність розвитку алергічних і автоімунних захворювань.

**Отже, взаємодія фізіологічної мікрофлори та ІС відбувається в основному в наступних напрямках:**

- формування та подальше підтримання імунної системи слизових (MALT і GALT, зокрема шляхом

відновлення тісних межклітинних контактів, посилення експресії TLR на мембранах ентероцитів, активації синтезу sIgA);

- індукція процесу проліферації Т-регулюючих клітин (могутній природний механізм імуносупресивної дії, який сприяє профілактиці алергічних та аутоімунних захворювань);
- участь у перемиканні імунної системи з Th2 на Th1 (зниження потенції Th2-відповіді, що сприяє профілактиці АЗ);
- створення та підтримка толерантності до харчових і інфекційних антигенів (продукція sIgA та sIgG на території слизових оболонок для нейтралізації антигенів, пригнічення гіперчутливих реакцій проти нешкідливих субстанцій – оральна толерантність проти харчових алергенів та антигенів нормофлори, постнатальний розвиток мукозального імунного гомеостазу);
- управління прозапальними механізмами (інгібіція внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що приймають участь в процесі запалення);
- становлення ІС в онтогенетичному розвитку тощо.

### Застосування пробіотиків в профілактиці і лікуванні АЗ

В останні роки публікується все більше досліджень, присвячених ролі мікрофлори в розвитку АЗ, проте ефективність застосування пробіотиків з метою профілактики і лікування алергопатології все ще залишається дискусійною внаслідок суперечливих даних різних досліджень. Можливо, це пов'язано з відмінностями у складі мікрофлори пацієнтів різних вікових груп та особливостями впливу різних пробіотичних препаратів на ІС пацієнтів. Наприклад, у дітей перших 3–6 міс життя в кишковій мікрофлорі домінують біфідобактерії, а у дорослих домінуючою флорою в кишечнику є лакто- і біфідобактерії, непатогенні штами кишкової палички. При цьому також встановлено, що види біфідо- і лактофлори у дітей перших місяців життя відрізняються від біфідо- і лактобактерій дітей старшого віку, підлітків і дорослих.

Вряді робіт з вивчення кишкової мікрофлори дітей з АЗ і без них продемонстровано суттєві відмінності в її видовому складі. Особливо показові відмінності у складі мікрофлори у дітей з atopічним дерматитом (АД) і без нього. Так, у дітей з АД має місце переважання в мікрофлорі ешерихій, лактобацил, бактероїдів, зниження рівня біфідобактерій і їх адгезивних властивостей, а в структурі біфідобактерій у дітей раннього віку з АД переважали види, характерні для дітей старших вікових груп.

Однак, слід констатувати, що концепція, згідно з якою рання профілактика АД, що є першим етапом формування atopічного маршу, за допомогою пробіотиків може запобігти розвитку інших АЗ (бронхіальна астма, алергічний риніт), досі потребує серйозної доказової бази. На жаль, практично в жодному дослідженні не показано сприятливого впливу пробіотиків на рівень чутливості до причинно-значущих алергенів при проведенні шкірного тестування ними. В узагальненому вигляді доступні результати РКД ефективності застосування пробіотиків для профілактики розвитку АД, а також їх терапевтичної ефективності при АЗ наведені в табл. 2, 3.

Таблиця 2. Результати РКД\* профілактичної ефективності пробіотиків при АД

Автори дослідження	Число пацієнтів	Вид пробіотика	Результати
Kalliomaki M. et al. [22]	159	<i>L. rhamnosus GG</i>	↓ захворюваності на АД
Kukonen K. et al. [29]	1 223	<i>L. rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, B. breve Bd99, P. freudenreichii</i>	↓ захворюваності на АД
Abrahamsson T.R. et al. [5]	232	<i>L. reuteri</i>	↓ захворюваності на ІgE-асоційований АД
Taylor A.L. et al. [46]	226	<i>L. achidophilus</i>	Вплив на частоту захворюваності на АД відсутній
Kopp M.V. et al. [27]	105	<i>L. rhamnosus GG</i>	Вплив на частоту захворюваності на АД відсутній
Wickens K. et al. [51]	474	<i>L. rhamnosus HN, B. animalis lactis HN</i>	↓ захворюваності на АД
Niers L. et al. [33]	156	<i>B. bifidum W23, B. lactis W52, Lc. lactis W58</i>	↓ захворюваності на АД
Soh S.E. et al. [43]	253	<i>B. longum BL999, L. rhamnosus LPR</i>	Вплив на частоту захворюваності на АД відсутній
Kim J.Y. et al. [25]	112	<i>B. bifidum BGN4, B. lactis AD011, L. achidophilus AD031</i>	↓ захворюваності на АД

Примітка: \*РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.

Таблиця 3. Результати РКД терапевтичної ефективності пробіотиків при АЗ

Автори дослідження	Число пацієнтів	Вид пробіотика	Результати
Rosenfeldt V. et al. [40]	41	<i>L. rhamnosus, L. reuteri</i>	Позитивний вплив на перебіг АД у дітей 1–13 років
Passeron T. et al. [37]	48	<i>L. rhamnosus</i>	Позитивний вплив на перебіг АД у дітей старше 2 років
Giovannini M. et al. [14]	187	<i>L. casei</i>	Позитивний вплив на перебіг алергічного риніту у дітей 2–5 років
Gromert N., Axelsson I. [15]	50	<i>L. reuteri</i>	Зменшення площини ураження шкіри при АД, вираженості свербіжжю, порушення сну, зниження шкірної чутливості до алергену арахісу, рівня загального ІgE крові
Abrahamsson T.R. et al. [5]	188	<i>L. reuteri</i>	Зниження шкірної чутливості до харчових алергенів
Miniello V.L. et al. [32]	51	<i>L. reuteri</i>	Збільшення продукції інтерферону-γ, зниження рівня ІL-4, позитивні зміни співвідношення Th2/Th1
Weston S. et al. [50]	56	<i>L. fermentum VRI-033</i>	Значне зниження індексу тяжкості АД (SCORAD)

Як уже зазначалося вище, факторами, що пояснюють такі неоднорідні результати застосування пробіотиків з метою профілактики і лікування АЗ, є видові і штамові відмінності між пробіотичними бактеріями. До сприятливих штам-специфічних факторів пробіотичних штамів, що впливають на попередження розвитку АЗ, відносяться: модуляція мікробіоценозу, зміцнення епітеліального бар'єру, збільшення Т-супресорів і пригнічення активації Th2. Ймовірно, найбільш ефективними як для профілактики, так і для лікування АЗ можуть стати ті пробіотики, які в меншій мірі здатні стимулювати продукцію прозапальних цитокінів. До таких пробіотичних культур відносяться *L. reuteri*, *B. bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*. Можливо також, що біфідобактерії, характерні для раннього дитячого віку, здатні пригнічувати продукцію гістаміну та експресію H1 рецепторів до гістаміну. Іншими факторами, що сприяють успішності клінічних результатів застосування пробіотиків з профілактичною та терапевтичною метою, є високі рівні колонізації пробіотичних бактерій і початок призначення пробіотичних препаратів на останньому етапі вагітності.

Крім того, слід відмітити, що завдяки толерантним властивостям пробіотиків при їх застосуванні мінімізований ризик гіперстимуляції ІС, що може призводити до розвитку алергічних і аутоімунних захворювань. Також слід зазначити еволюційно закріплені механізми передачі сигналів стимуляції протиінфекційного захисту і толерантності до власних і чужорідних антигенів з ТТ в інші біотопи організму, зокрема в слизові респіраторного тракту і сечостатевої системи, що отримало назву «іммунна солідарність слизових». При цьому пробіотичні препарати повторюють природний шлях регуляції системних імунних реакцій, обумовлений циркуляцією бактеріальних компонентів і продуктів, а також імунних медіаторів і клітин з ТТ в інші органи і тканини організму, що найбільш фізіологічно і безпечно.

### Застосування пробіотиків в профілактиці і лікуванні гострих респіраторних захворювань (ГРЗ)

В останні роки отримані цікаві дані про ефективність використання пробіотиків у профілактиці та лікуванні ГРЗ. Так, у дослідженні M. de Vrese при використанні комплексу пробіотичних бактерій (*Lactobacillus gasseri PA 16/8*, *Bifidobacterium longum SP 07/3*, *B. bifidum MF 20/5*) відзначено істотне зниження вираженості основних симптомів ГРЗ, зокрема лихоманки, і середньої тривалості захворювання. При цьому провідним механізмом отриманих позитивних ефектів стала біоценоз-опосередкована активація клітинного імунітету, яка пов'язана з підвищенням рівня цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+) і Т-хелперів (CD4+).

В ході іншого дослідження (De Vrese M. et al., 2005) прийом мультипробіотичного комплексу (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*) супроводжувався зниженням числа потенційно патогенних бактерій на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів. Дані досліджень С.А. Шишловой (2006) також свідчать про те, що нормалізація складу облигатної мікрофлори запускає комплекс імунітопосередкованих реакцій, спрямованих на забезпечення повноцінного функціонування ІС і формування адекватної імунологічної відповіді проти бактеріальних і вірусних патогенів. Крім того, позитивний вплив

лакто-і біфідофлори на проліферацію Т-регулюючих клітин сприяє відновленню балансу Th1-/Th2-хелперів, обумовлюючи становлення адекватної імунної відповіді і попереджаючи розвиток хронічних запальних, аутоімунних і алергічних захворювань.

Рецензенти Кокрановської співпраці (Hattori M., Taylor T.D., 2009) проаналізували результати 10 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участю 3 451 людини, у тому числі дітей різного віку та дорослих у віці близько 40 років. При цьому було встановлено, що пробіотики мають перевагу перед плацебо за наступними критеріями: число учасників, які перенесли хоча б один епізод гострої респіраторної інфекції (ГРІ), в групі осіб, що отримували пробіотики, було менше на 42%; перенесли >3 епізодів – менше на 47% порівняно з контрольною групою. Також особам, які приймали пробіотики, істотно рідше (на 33%) доводилося вдаватися до антибіотикотерапії при лікуванні ГРІ, і у них в цілому на 12% рідше спостерігалися ГРІ. Автори дійшли висновку, що застосування пробіотиків приносить істотну користь у плані профілактики ГРІ.

Питання про застосування пробіотичних культур у дітей, які відвідують дитячі дошкільні установи, на думку Е.Н. Охотникової (2012), заслуговує окремої уваги, оскільки останнім часом отримано докази того, що пробіотики надають у них позитивний профілактичний ефект. Так, в 2010 р. були опубліковані результати пацієнт-орієнтованого подвійного сліпого кластер-рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження DRINK (Decrease the Rate of Illness in Kids), згідно з даними якого тривале (протягом 90 днів) вживання пробіотиків дітьми у віці 3–6 років, які відвідували школу або дитячий садок (n=638), призвело до зниження захворюваності їх на інфекційну патологію на 19% порівняно з плацебо (Merenstein D. et al., 2010).

В табл. 4 наведені результати досліджень з достатньою доказовою базою, переважна більшість з яких продемонстрували ефективність і безпечність використання пробіотиків при респіраторних інфекціях та інфекціях ЛОР-органів у пацієнтів дорослого та дитячого віку. Хоча слід відмітити, що дослідження в цьому напрямку необхідно продовжувати.

### Застосування пробіотично-вітамінно-мінеральних комплексів в клінічній практиці

Оскільки в останні роки було доведено, що біологічні властивості і функції пробіотичних бактерій істотно різняться, то з їх загальної маси були виділені штами, які мають досить суттєві відмінності у механізмах дії і низку спрямованих функцій. Все це дозволило підійти до розробки, створення і впровадження в практику нових пробіотичних препаратів для диференційованої терапії різних захворювань. В даний час для лікування захворювань, у патогенезі яких провідна роль відводиться порушенням функції ІС, використовуються пробіотичні штами, що діють на третьому рівні, здатні модулювати як локальні, так і системні імунні реакції, до яких відносяться, перш за все, певні штами лакто- і біфідобактерій.

На сьогодні експертами FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) і WHO (Всесвітня організація охорони здоров'я) чітко сформульовані сучасні вимоги до пробіотиків, що дозволяють достовірно визначити їх ефективність та безпечність:

- відсутність патогенності та токсичності;

Таблиця 4. Результати застосування пробіотиків для профілактики та лікування інфекційних хвороб

Автори дослідження	Учасники	Тип(и) пробіотиків	Тривалість (тип дослідження)	Результати дослідження
<b>Захворювання респіраторного тракту</b>				
De Vrese et al., 2005	479 дорослих	Суміш <i>L. gasseri</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>	3–5,5 міс (Р, ПС, ПК)	Зменшення тривалості (на 1,9 дня). Частота захворювань без змін. Менше днів з лихоманкою (54%). Зменшення симптомів
Winkler et al., 2005	477 дорослих	Суміш <i>L. gasseri</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>	3–5,5 міс (Р, ПС, ПК)	Зменшення симптомів. Менше днів з лихоманкою (54%). Тривалість без змін. Майже вірогідне зменшення частоти захворювань (14%)
Cox et al., 2008	20 дорослих спортсменів	<i>L. fermentum</i>	30 днів (ПС, ПК, перехресне)	Зниження кількості днів (>50%). Майже вірогідне зменшення симптомів
Weizman et al., 2005	201 дорослий	<i>B. animalis</i> або <i>L. reuteri</i>	12 тиж (Р, ПС, ПК)	Зменшення частоти лихоманки. Зменшення частоти й тривалості діареї. Симптоми з боку респіраторного тракту без змін
Marseglia et al., 2007	80 дітей	<i>B. clausii</i>	90 днів (Р, НС, К)	Зменшення тривалості під час лікування (на 2,7 дня) та періоду спостереження (на 4,3 дня)
<b>ЛОР-інфекції</b>				
Hatakka et al., 2007	309 дітей, схильних до отиту	Суміш <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> 99, <i>P. freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS	6 міс (Р, ПС, ПК)	Частота захворювань і тривалість без змін. Збільшення присутності <i>M. catarrhalis</i>
Roos et al., 2001	108 дітей, схильних до отиту	Суміш <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> (назальний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (22 vs 42%)
Roos et al., 1993	36 дорослих із рецидивуючим тонзилітом	Суміш <i>S. sanguis</i> і <i>S. mitis</i> (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (0 vs 7%)
Roos et al., 1996	112 дорослих із рецидивуючим тонзилітом	Суміш <i>S. sanguis</i> і <i>S. mitis</i> (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (2 vs 23%)
Falck et al., 1999	342 дорослих і дітей із рецидивуючим тонзилітом	Суміш <i>S. sanguis</i> і <i>S. mitis</i> (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Частота ранніх рецидивів без змін, пізніх – зменшилася

**Примітка:** НС – напівсліпе дослідження; ПК – плацебо-контрольоване дослідження; ПС – подвійне сліпе дослідження; Р – рандомізоване дослідження.

- здатність виживати в кишечнику;
- здатність зберігати стабільність складу і життєздатність протягом усього терміну зберігання;
- пробіотики повинні складатися з живих клітин, які володіють високою адгезивною та антагоністичною здатністю до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів;
- вони повинні мати генетичний паспорт (повну розшифровку геному мікроорганізму) і докази генетичної стабільності.

Однією з умов реалізації ефективної імунної відповіді стосовно різних патогенів є надходження в організм достатньої кількості життєво важливих вітамінів і мінералів. Тому включення до складу пробіотичних препаратів вітамінів (А, С, Е та ін.) і мінералів (цинк, селен, залізо та ін.) забезпечує необхідний фундамент для адекватного протиінфекційного захисту, у тому числі для реалізації імунотропних ефектів симбіотичних бактерій. З іншого боку, нормалізація кількісних і якісних показників мікробіоти збільшує біодоступність мінералів і вітамінів. Отже, у функціонуванні та підтримці нормального стану ІС важливу роль відіграють певні вітаміни, макро- та мікроелементи. Так, виділяють декілька основних механізмів дії вітамінів, зокрема:

- **імунотропну дію** (безпосередній вплив на перебіг імунологічних процесів):
  - **вітамін А** стимулює клітинний цикл і проліферацію Т-клітин шляхом збільшення секреції ІЛ-2; він, як і вітамін Е, приймає участь в утворенні антитіл проти інфекційних патогенів, регулює рост та диференціювання клітин ІС;
  - **вітамін D** стимулює проліферацію циркулюючих моноцитів;
  - **вітамін С** призводить до підвищення вмісту в плазмі крові ІgА, ІgМ і компонентів системи комплементу, посилює фагоцитарну активність макрофагів проти інфекційних агентів;
  - **вітамін Е** бере участь в утворенні CD4, ІЛ-2, протівірусних антитіл, сприяє проліферації Т-клітин;
  - переважна більшість **вітамінів групи В** підвищують здатність організму до антигілоутворення проти інфекційних патогенів, стимулюють фагоцитарну активність нейтрофілів та ін.;
- **антиоксидантну дію**:
  - збереження клітинних структур і підтримання їх біологічної активності;
  - попередження перекисного окислення ліпідів (окислювальна деградація) і структур сполучної тканини;

- попередження розвитку утворення каскаду вільних радикалів та ін.

Не менш важливою є й роль мінералів у підтримці нормальної функції ІС, оскільки вони також володіють як імунотропною, так і антиоксидантною активністю. Так, для забезпечення імуномодуючого ефекту організму життєво необхідні такі основні з них, як залізо, йод, мідь, цинк, кобальт, хром, молібден, селен, марганець, оскільки їх імунотропна дія пов'язана з наступними властивостями мікроелементів:

- **залізо** — необхідний учасник окислювально-відновлювальних процесів в організмі, важливий мікроелемент для стимуляції процесів кровотворення, є есенціальним фактором клітинної диференціації і кофактором ферментів, необхідних для нормального функціонування імунокомпетентних клітин, недостатність якого призводить до зниження бактерицидної активності макрофагів і активності мієлопероксидази нейтрофілів, а також кількості Т-лімфоцитів та їх функціональної активності;
- **йод** володіє бактерицидною активністю проти мікробних, грибкових та вірусних клітин, регулює роботу імунної системи;
- **мідь** — один з найважливіших незамінних мікроелементів для імунної системи, приймає участь у кровотворенні, активує синтез гемоглобіну та дозрівання еритроцитів, антиоксидантний захист, разом з вітаміном С підвищує антиінфекційний захист організму;
- **цинк** необхідний для утворення і реалізації функції В- і Т-клітин, зокрема Т-супресорів, антитілоутворення, синтезу інтерферону- $\gamma$ , підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів;
- **кобальт** приймає участь у процесах кровотворення, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів;
- **хром** позитивно впливає на фактори природної резистентності, особливо в умовах підвищеного фізичного та психічного навантаження, інфекцій або травм, при хронічній втомлюваності, ожирінні, цукровому діабеті та підвищеному вмісті холестерину;
- **молібден** приймає участь в тканинному диханні, нормалізує кількісний та якісний склад мікрофлори кишечника, поліпшує засвоєння та утилізацію заліза;
- **селен** бере участь у функціонуванні факторів неспецифічного захисту, реакціях клітинного та гуморального імунітету, регулює стабільність клітинних мембран, разом з вітаміном Е стимулює утворення антитіл, підсилюючи імунний захист організму;
- **марганець** відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи, приймає участь у кровотворенні та майже всіх обмінних процесах в організмі, є синергістом міді та кальцію, задіяний в обміні інших вітамінів (С, Е, В) та мікроелементів, стимулює процеси кровотворення;
- **кальцій** захищає клітини від проникнення в них різноманітних патогенів, приймає активну участь у формуванні нормальної імунної відповіді;
- **калій** приймає участь у роботі майже всіх ферментів, а також у функціонуванні імунної системи;
- **магній** має кардіопротекторний та антистресорний ефекти, позитивно впливає на функціонування імунної системи.

При цьому слід відмітити, що задовольнити добову потребу організму в мінералах за допомогою харчового раціону та фармацевтичних засобів значно важче, ніж потребу у вітамінах. Це пов'язано, перш за все, з тим, що слід розраховувати не лише кількість відповідних компонентів, але й характер їх взаємодії у організмі. Так, встановлено, що:

- для засвоєння селену необхідні вітаміни С і А;
- для засвоєння цинку необхідний вітамін А;
- вітамін Е «охороняє» селен від руйнування;
- вітамін С відновлює радикальні форми вітамінів А і Е;
- вітамін Е відновлює радикальну форму вітаміну А;
- існує синергізм дії при вживанні комплексу вітамінів (С, А, Е) і мінералів (цинк, мідь, селен).

Необхідно підкреслити, що крім раціонального підбору складових для комплексного препарату, який би складався з пробіотичних штамів мікроорганізмів, вітамінів та мікроелементів, слід забезпечити максимальну біодоступність його компонентів і захист симбіотичних бактерій для їх доставки живими в необхідні відділи ТТ. Питання життєздатності пробіотичних штамів зачіпає не тільки аспекти їх захисту при проходженні шлунка і верхніх відділів тонкої кишки, а й аспекти, пов'язані з особливостями виробництва і зберігання готових лікарських форм препарату.

Прикладом успішної роботи зі створення комплексного засобу, що складається з пробіотичних штамів мікроорганізмів, вітамінів та мікроелементів, в якому враховані всі вищеперелічені аспекти, може служити розробка компанією Merck KGaA (Німеччина) комплексу Біон® 3, який на фармацевтичному ринку України представляє відома компанія Dr. Reddy's Laboratories. Біон® 3 включає в себе ексклюзивну комбінацію (Tribion Harmonis™) трьох ретельно підібраних штамів симбіотичних бактерій людського походження: *Lactobacillus gasseri PA 16/8*, *Bifidobacterium bifidum MF 20/5* та *Bifidobacterium longum SP 07/3*.

Важливо, що всі ці пробіотичні штами включені в міжнародний класифікатор мікробіологічних культур, визнані безпечними FS FDA та мають статус GRAS (Generally recognized as safe), а характеристики штамів описані в керівництві Європейської організації по контролю за харчовими продуктами. До складу Біон® 3 також входять пребіотик інулін, 12 вітамінів і 12 мікроелементів, необхідних для повноцінного функціонування імунної системи, що вказувалося вище. При цьому дозування кожного з компонентів наближено до європейських рекомендацій і становить близько 50–80% добової норми, що виключає передозування активних речовин даного засобу.

Таким чином, крім комбінації трьох скрупульозно селекційонованих симбіотичних штамів мікроорганізмів, вітамінів і мікроелементів, важливою перевагою ефективності Біон® 3 є запатентована технологія таблетування: оригінальна тришарова таблетка, в якій всі активні компоненти містяться в різних шарах, що вкрита захисною оболонкою, яка гарантує доставку пробіотичних культур в нижні відділи ТТ живими і високу біодоступність інших компонентів, що входять до його складу. Завдяки зазначеним властивостям Біон® 3 добре зарекомендував себе не тільки як засіб для підтримки здорового балансу мікробіоти ТТ, але і як імуномодулятор з клінічно і лабораторно доведеною ефективністю.

Вплив Біон® 3 на імунологічні показники крові, мікробіоценоз кишечника, частоту і вираженість ГРІ був доведений в декількох клінічних дослідженнях із сучасною доказовою базою. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Німеччині за участі 477 здорових добровольців (De Vrese M., 2005), було показано, що у пацієнтів, які приймали щодня по 1 таблетці Біон® 3 в зимовий або зимово-весняний період, в порівнянні з особами, які отримували плацебо, істотно знижувалися число випадків простудних захворювань, загальна кількість днів з лихоманкою, тяжкість простудних захворювань, в тому числі зменшувалося число проявів міалгії, головного болю, проявів кон'юнктивіту і випадків втрати апетиту. Крім того, дослідниками була виявлена виражена тенденція до скорочення тривалості епізодів простудних захворювань, зменшення кількості випадків грипу та числа назальних, фарингеальних і бронхопульмональних симптомів.

Не менш важливими для підтвердження імуноотропної активності комплексу були продемонстровані в цьому дослідженні позитивні зміни лабораторних імунологічних показників крові, викликані прийомом Біону® 3. Так, у крові добровольців, які отримували Біон® 3, на відміну від осіб, які приймали плацебо, через 2 тиж збільшувалося число всіх лейкоцитів, гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів, в основному за рахунок Т-клітин (CD3+), у тому числі цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+) і Т-хелперів/регуляторів (CD4+), що можна було трактувати як одночасну системну активацію вродженого і адаптивного, в першу чергу клітинного, імунітету.

В іншому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні, виконаному в Німеччині за участі 479 здорових добровольців (Gruenwald J. et al., 2002), підтверджена здатність Біон® 3 при використанні в зимово-весняний період більш ефективно коригувати імунологічні показники, вкорочувати тривалість епізодів простудних захворювань і знижувати тяжкість їх симптомів у порівнянні з контрольною групою, в якій пацієнти приймали аналогічний мультивітамін-мульти-мінеральний комплекс, але без пробіотичних бактерій. Дане дослідження доводить, що провідну роль в досягненні позитивної дії на імунітет при прийомі Біон® 3 відіграють пробіотичні штами, що входять до його складу, а значення мікронутрієнтів в цьому відношенні полягає, головним чином, у створенні сприятливих умов для реалізації імуноотропних ефектів симбіотичних бактерій. Таким чином, у двох великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях переконливо доведено ефективність Біону® 3 як надійного засобу для профілактики респіраторних інфекцій у здорових осіб.

Дослідження ефективності та безпечності Біон® 3 у пацієнтів з ГРІ проводилися і в Україні. Так, на кафедрі клінічної імунології та алергології НМАПО ім. П. Л. Шупика (Кузнецова Л.В. та співавт., 2014) визначали вплив додавання до стандартної терапії ГРІ комплексу Біон® 3. В якості критеріїв дослідження авторами були обрані оцінка клінічної динаміки ГРІ, вплив лікування на показники еозинофільного катіонного білку (ЕКБ) в плазмі крові, а також на рівні цитокінів (IL-1 $\beta$ , -4, TNF- $\alpha$ ), концентрацію циркулюючих імунних комплексів і функціональну активність моноцитів.

В результаті проведеної терапії автори спостерігали позитивну динаміку ряду симптомів, асоційованих

з наявністю основної патології (порушення носового дихання, гіперемія і розрихленість зівя, кашель). Клінічне поліпшення стану пацієнтів при застосуванні комплексу Біон® 3 супроводжувалося і поліпшенням лабораторних показників крові. Так, позитивна динаміка спостерігалася у всіх вказаних ланках імунного захисту: з боку фагоцитарної активності, Т-клітинної ланки імунітету, що свідчило про тенденцію до нормалізації функції ІС. Також звертає на себе увагу той факт, що на тлі застосування даного комплексу відзначалося зниження рівня ЕКБ до норми, що свідчило про протизапальний ефект комплексу Біон® 3.

Після закінчення курсу лікування у пацієнтів, які отримували комплекс Біон® 3, в подальшому була достовірно зниженою частота ГРІ, кратність і тяжкість перебігу епізодів захворювання, частота ускладнень і потреба в застосуванні антибактеріальних препаратів. Це свідчило про високу ефективність комплексу Біон® 3 у профілактиці і лікуванні ГРІ, що було зумовлено його імуномодуючими і протизапальними властивостями.

В іншому дослідженні (Феклісова Л.В., 2013) вивчалася ефективність та безпека дитячої форми вказаного препарату – Біон® 3 Кід. У відкритому проспективному рандомізованому дослідженні ефективності та безпеки комплексу Біон® 3 Кід в якості імунокоригуючого засобу для профілактики респіраторних інфекцій взяли участь 70 часто хворюючих дітей у віці 7–8 років, у яких на момент включення в дослідження були відсутні ознаки ГРІ.

У всіх дітей, які брали участь у даному дослідженні, при імунологічному лабораторному дослідженні крові реєстрували значні порушення на всіх етапах фагоцитарного процесу – важливої ланки природженого імунітету – і низькі резервні можливості фагоцитів поглинати і перетравлювати чужорідні агенти (зниження фагоцитарної активності (фагоцитарний індекс) і абсолютного числа фагоцитуючих нейтрофілів, що супроводжувалося істотним дефіцитом їх поглинальної і перетравлюючої здібності). Крім того, за даними імунограми крові спостерігалася зниження вмісту Т-хелперів (CD4+) і підвищення – Т-цитотоксичних клітин (CD8+) щодо референсних значень, що свідчило про функціональний дисбаланс імунного реагування. ІРІ (співвідношення CD4+-Т-хелперів і CD8+-Т-цитотоксичних лімфоцитів) перебував на нижній межі референсного інтервалу. Таким чином, порушення імунітету у обстежених підтверджували наявність дисбалансу імунних реакцій, їх напруженість з активацією В-клітинної ланки і природних кілерів у відповідь на часті вірусні інфекції. При цьому суттєві порушення імунітету у даної категорії дітей зберігалися навіть у міжморбідний період.

Важливим моментом було також виявлення автором дослідження у обстежених дітей суттєвих порушень мукозального імунітету слизової оболонки ротоглотки. Так, підвищений вміст IgG виявлено у 98%, дефіцит sIgA – у більше ніж половини дітей. Синтез секреторного компонента в середньому був підвищений, проте у 13,1% учасників виявлено повну його відсутність. Виявлені порушення вказували на те, що у даної категорії пацієнтів в умовах дефіциту місцевого секреторного імунітету наявні персистенція вірусних та/або бактеріальних патогенів на слизовій оболонці ротоглотки.

Слід відмітити, що на тлі застосування вітамінно-мінерального комплексу з пробіотиками для дітей Біон® 3 Кід автор дослідження спостерігала позитивну динаміку ряду симптомів, асоційованих з наявністю супутньої патології, які були діагностовані при включенні дітей в дослідження. При цьому клінічне поліпшення при застосуванні комплексу Біон® 3 Кід супроводжувалося поліпшенням лабораторних показників. Так, їх позитивна динаміка була виявлена у всіх обстежених і у всіх ланках імунного захисту: фагоцитарної активності нейтрофілів, Т-клітинної ланки і мукозального захисту.

У динаміці спостерігалось збільшення числа нейтрофілів, що вступили в фагоцитоз, хоча абсолютна їх кількість суттєво не змінилася. Достовірне підвищення здатності фагоцитів поглинати і перетравлювати бактерії, яке було виявлено в основній групі, свідчило про більш високу їх функціональну активність. На момент закінчення дослідження в групі дітей, які отримували даний препарат, вдалося досягти стійкого поліпшення показників фагоцитозу, хоча повного відновлення функцій фагоцитозу не відбулося, оскільки референсні значення показників не були досягнуті.

При аналізі показників клітинного імунітету було виявлено наростання відносного і абсолютного вмісту Т-хелперів, NK-клітин і NK-Т-лімфоцитів, а також відбулася нормалізація числа цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD3+, CD8+), проте їх зміст все одно перевищував референсні значення. При цьому в групі дітей, які приймали Біон® 3 Кід, відбувалося зменшення підвищеного числа В-клітин, тоді як в контрольній групі воно зросло. Це могло свідчити про те, що при вживанні комплексу Біон® 3 Кід не відбувалося подальшої стимуляції утворення В-лімфоцитів у відповідь на вірусну інфекцію, що співпадало з менш частою реєстрацією у них випадків ГРІ. Імуно-регуляторний індекс залишався в межах референсних значень, але тим не менш зростав, що також свідчило про тенденцію до нормалізації функцій ІС. Спостерігалось достовірне збільшення концентрації sIgA на слизовій оболонці ротоглотки у дітей, які отримували вітамінно-мінеральний комплекс з пробіотиками.

При катанестичному спостереженні за дітьми, які отримували комплекс Біон® 3 Кід в рамках даного дослідження, протягом 3 міс після його закінчення була достовірно зниженою частота ГРЗ, кратність і тяжкість перебігу захворювання, частота ускладнень і потреба в застосуванні антибактеріальних препаратів. Це свідчило про ефективність Біону® 3 Кід щодо профілактики ГРЗ завдяки значному поліпшенню стану системного та місцевого імунітету.

Отже, можна стверджувати, що вітамінно-мінеральні комплекси з пробіотиками Біон® 3 та Біон® 3 Кід володіють подвійним (імуномодуючим і протизапальним) механізмом дії, що дозволяє рекомендувати їх для лікування і профілактики ГРІ та нормалізації імунологічної реактивності організму. При цьому унікальна технологія виробництва забезпечує бездоганну якість і доставку компонентів препарату в цільні місця призначення організму та їх оптимальну взаємодію між собою. Також наявність двох форм випуску препарату (жувальні таблетки Біон® 3 Кід для дітей і унікальна тришарова таблетка Біон® 3) дозволяє застосовувати його у пацієнтів різного (від 4 років до дорослого віку) віку, забезпечуючи таким чином обширне охоплення різних категорій пацієнтів, які потребують подібної імунореабілітації.

Таблиця 5. Показання для застосування пробіотично-вітамінно-мінерального комплексу та очікуванні при цьому результати

Нозологія/стан	Механізм дії/тривалість терапії	Очікувані результати
Грип та інші ГРІ	Імуномодуючий (біоценоз-опосередкована активація імунітету) Протизапальний 30 днів, починаючи з 1-го дня захворювання	↓ тривалості лихоманки ↓ тривалості катаральних симптомів ↓ потреби у антибіотиках Нормалізація показників імунітету
Часті рецидивуючі ГРІ	Імуномодуючий Протизапальний 30 днів двічі на рік	↓ частоти рецидивів ГРІ Відсутність порушень показників імунітету
Інфекції ТТ, діарея	Антимікробний (колонізаційна резистентність) Імуномодуючий Ферментативний Травний З 1-го дня діареї і до 4-6 тиж після її припинення	↓ частоти і тривалості інфекційної діареї ↓ частоти і тривалості антибіотикасоційованої діареї
Прийом антибіотиків	Антимікробний (колонізаційна резистентність) З 1-го дня діареї і до 4-6 тиж після закінчення прийому антибіотика	Профілактика антибіотикасоційованої діареї ↓ частоти і тривалості антибіотикасоційованої діареї
Контакт з хворим на ГРІ	Імуномодуючий 30 днів, починаючи з 1-го дня контакту	Відсутність розвитку захворювання
Наявність ознак вторинної імунної недостатності	Імуномодуючий 30 днів двічі на рік	Відсутність розвитку рецидивів захворювань Нормалізація показників імунітету

Для зручності в табл. 5 було зведено найбільш часті показання та режими використання у клініці комплексів Біон® 3 та Біон® 3 Кід.

Пробіотичні препарати на основі лакто- та біфідобактерій, особливо у комплексі з життєво необхідними вітамінами, макро- і мікроелементами, доведеними імунотропною активністю, клінічною ефективністю і безпекою, а також вивченими механізмами дії є засобом вибору для профілактики і корекції мікробіоценозу та вторинної імунної недостатності, зокрема для запобігання інфекцій органів дихання і ТТ, алергічних та аутоімунних захворювань, а також пов'язаних з ними ускладнень.

Отже, мікробна флора та ІС знаходяться в дуже тісному взаємозв'язку і «ведуть постійну розмову» між собою, в процесі якої формуються індивідуальна мікроекологія організму і адекватна імунна відповідь. Приймати рішення про втручання в ці «інтимні» процеси слід обдуманно і обережно. Комбінація пробіотиків, вітамінів і мікроелементів забезпечує їх природну взаємодію (синергізм) в організмі для підтримки функції ІС. І хоча рівень наших знань про взаємодію вітамінів, мінералів, пробіотиків поки що подібний видимій частині айсберга, перспективи їх застосування в сучасній медицині безсумнівні.

Список літератури – у редакції

Ⓟ