

Використання пробіотиків у лікуванні діарейних захворювань



Г.В. Бекетова

Згідно з тезою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), зміна клімату, яка відбувається сьогодні, є фундаментальною загрозою для здоров'я людей. Один зі шкідливих наслідків глобального потепління – поширення діарейних захворювань. Це нозології, що займають ключові позиції у структурі інфекційної захворюваності; вирішення цієї проблеми – важливе завдання системи охорони здоров'я.

У лютому відбулася науково-практична конференція «XIV академічна школа з педіатрії», де взяли участь провідні спеціалісти з України, країн ЄС, Великої Британії, Ізраїлю та США. Член-кореспондент НАМН України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, професор кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова мала слово з доповіддю «Глобальне потепління та діарейні захворювання».

– Глобальне потепління, з яким має справу сучасне людство, впливає не лише на організм людини; воно зумовлює мутацію певних збудників, як-от вірус гепатиту А. Такий наслідок дії високої температури, як підвищена концентрація вуглекислого газу, збільшує частоту виникнення ротавірусної інфекції – найчастішої інфекції серед діарейних захворювань у дітей.

Щороку діарейні захворювання спричиняють ≈4 млн летальних наслідків (Walker C.L. et al., 2012). Причинами гострих діарей можуть бути інфекції – кишкові, позакишкові; лікарські засоби – антибіотики, протисні (в разі передозування); магнієвісмі антациди, метилксантини – кофеїн, теобромін, теофілін, еуфілін; харчова алергія; непереносимість компонентів їжі; порушення моторики кишечника – функціональна діарея, синдром подразненого кишечника з переваженням діарей.

Антибіотикоасоційована діарея (AAD) – найчастіша причина розвитку діарейних захворювань у пацієнтів у стаціонарі, яка значно підвищує вартість лікування і зумовлює високу смертність. ААД виникає у 2-29% пацієнтів, що приймають антибіотики. Найбільше через цю проблему страждає населення таких розвинених країн, як Канада, США, а також деякі країни ЄС.

ААД – це патологічний стан, за якого спостерігаються ≥3 епізоди водянистих випорожнень протягом ≥2 днів на тлі прийому антибіотиків або впродовж 8 тиж після їх відміни.

У дітей ААД найчастіше розвивається після прийому кліндаміцину (20-30%), амоксициліну/клавуланату (10-25%), ампіциліну (5-10%); серед інших груп антибіотиків – цефалоспорино (4-9%), макроліди (2-5%), фторхінолони (1-2%). Саме тому за наявності діареї у дитини важливо уточнити, чи отримувала вона антибіотики протягом останніх 2 міс.

Патогенез ААД пов'язаний зі зниженням кількості анаеробів і порушенням метаболічної функції мікробіому (порушення перетравлення, всмоктування вуглеводів, порушення деком'югації жовчних кислот, утворення надлишку холової та хенодесоксихолової кислот тощо). Водночас відбувається зниження колонізаційної резистентності, ослаблення конкуренції з патогенами за рецептори, зниження місцевого імунітету, посилення росту *C. difficile*, ушкодження слизової оболонки товстого кишечника токсинами А і В (Baron S., 2004).

До факторів ризику розвитку ААД належать використання антибіотиків широкого спектра дії, значна тривалість лікування (або повторне лікування), комбінація декількох антибіотиків, вік пацієнта <6 та >65 років, наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, тяжкий перебіг основного захворювання, імунodefіцит, довготривала госпіталізація, хірургічні втручання тощо. В рекомендаціях робочої групи ESPGHAN (Європейська спілка дитячих

гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів) щодо лікування ААД зазначено таке: за наявності факторів ризику необхідно використовувати пробіотики з 1-го дня антибіотикотерапії. Використання пробіотиків протягом усього курсу антибіотикотерапії зумовлює зниження ризику ААД на 44%, а також клостридіальної діареї на 71%.

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації гастроентерології (WGO), для профілактики ААД із 1-го дня лікування антибіотиками можуть застосовуватися *B. clausii* в дозі 2×10⁹ спор 2 р/день.

У структурі діарей чільне місце посідає вірусна діарея. Якщо в дорослих найчастіше інфекційну діарею спричиняє норовірус, то в дітей – ротавіруси, які є причиною >40% госпіталізацій.

Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, в 2017 р. зареєстровано ≈120,5 тис. випадків гострої діареї. Серед етіологічних чинників переважають ротавіруси та сальмонели (згідно з даними глобальної мережі епідемічного нагляду за ротавірусною інфекцією в Україні серед дітей). Україна належить до координованої ВООЗ глобальної мережі епідемічного нагляду за ротавірусною інфекцією. В дітей віком <5 років із гострою діареєю ротавірус у фекаліях виявляється в 34% випадків.

Ротавірус має високу стійкість. Він може зберігати життєздатність протягом 2 міс у хлорованій водопровідній воді, декілька днів – у слабкому розчині хлорного вапна, 6 міс – при заморожуванні, 1 міс – на поверхні овочів і фруктів, 1,5 міс – на одязі, 10 днів – на гладких поверхнях, що регулярно оброблюються слабкими дезінфекційними розчинами. Має низьку інфікувальну дозу (10⁹-10¹² вірусних частинок у 1 г фекалій; тривалість виділення складає ≈1 тиж, може затягуватися на декілька тижнів). Для ротавірусу характерне безсимптомне носійство. Діти всіх вікових груп мають високу сприйнятливості до ротавірусної інфекції (Gómez-Rial J. et al., 2018).

При ротавірусній інфекції відбувається взаємодія між організмом господаря, мікробіомом і вірусом (експресія гістогруп крові в епітелії, імунна відповідь через ІФН-шілях). Кишковий мікробіом і метаболіти впливають на перебіг ротавірусної інфекції через взаємодію між комменсалами та патогеном. Білки VP4, VP7 генотипів G та P ротавірусу, а також ентеротоксин NSP1 відіграють важливу роль у прикріпленні вірусу до клітин, інтерналізації та розвитку інфекції з дисфункцією іонних і водних каналів (аквапоринів).

Основний підхід у лікуванні діарей – проведення регідратації та активна терапія ентеросорбентами / пробіотиками для зменшення тривалості й тяжкості захворювання (Guarino A. et al., 2014). Пробиотики, що використовуються в лікуванні діарей, мають бути живими мікроорганізмами. Найвивченішими пробіотичними організмами є бактерії, що належать до родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Для досягнення ефекту необхідно досить високе дозування пробіотика. Водночас рекомендована ефективна доза має бути клінічно обґрунтованою. Під час обрання пробіотиків слід переконаватися, що вони чинять позитивний вплив на стан здоров'я господаря. Сприятливий вплив різних пробіотиків є штамспецифічним і не може розглядатися як загальний для різних видів пробіотиків.

На сьогодні не викликає сумніву ефективність пробіотиків за низки інфекційних та неінфекційних захворювань. Основні показання для застосування пробіотиків із позиції доказової медицини представлено на сайті WGO (Guarner F. et al., 2023).

Слід зауважити, що некоректно говорити про ефективність пробіотиків узагалі: необхідним є проведення доказових досліджень біологічних і клінічних ефектів кожного певного штаму. Крім видоспецифічності, кожен пробіотичний штам повинен мати розшифрований геном (генетичний паспорт) і розшифрований метаболом (важливо розуміти, які саме метаболіти реалізують ті чи інші позитивні потенції штаму). Це надає можливість оцінити безпеку для пробіотичних мікроорганізмів, надати їм статус безпеки ЄС (QPS – кваліфікована презумпція безпеки) та США (GRAS – загальноновизнаний як безпечний). Для отримання статусу QPS і GRAS про використання живих мікроорганізмів необхідно продемонструвати, що культура є ретельно ідентифікованою та вивченою, непатогенною, нетоксигенною та не містить елементів горизонтальної трансмісії генів стійкості до антибіотиків іншим мікроорганізмам.

Таким вимогам відповідає *Bacillus clausii* UBBC-07 (*B. clausii* UBBC-07). На українському ринку пробіотик представлений засобами Пробізіс® DUO і Пробізіс® kids – суспензіями оральними для регулювання мікрофлори кишечника (у флаконах по 5 мл).

Таксономічна ідентифікація цього штаму ратифікована Інститутом Пастера (м. Париж, Франція), повністю розшифрований геном і метаболом (опубліковано в березні 2005 р.: <http://wishart.biology.ualberta.ca/BacMap>). *B. clausii* UBBC-07 – алкаліфільна грамполозитивна бактерія, убіквітарна (розповсюджена всюди, непатогенна), що утворює високорезистентні до фізичних і хімічних факторів спори.

Дослідження показали, що *B. clausii* UBBC-07 має метаболічну активність і клінічну ефективність при діарей (Lippolis R. et al., 2013). Цей штам надає прямиї антимікробний ефект, синтезує клаузин, β-дефензини та дипіколінову кислоту (ентеросептичну речовину), має противірусну, антиоксидантну, протизапальну й протиалергічну дію. Крім того, він залишається стабільним протягом 30 років (Vuotto S. et al., 2014; Wang S. et al., 2015), має генетичну резистентність до пеніцилінів, цефалоспориноів, аміноглікозидів, макролідів, тетрациклінів, хлорамфеніколу, рифампіцину та не має ризику перенесення генів антибіотикорезистентності (Courvalin P., 2006).

B. clausii UBBC-07 достовірно зменшує частоту дефекацій і тривалість діареї, поліпшує консистенцію випорожнень. Дослідження ефективності цього штаму в дітей віком <5 років показало, що необхідність застосування оральної регідратації була тривалішою в групі плацебо порівняно із хворими, які приймали пробіотик, що містить *B. clausii* UBBC-07. Також було продемонстровано, що цей штам не колонізує слизової оболонки кишечника, виводиться із травного тракту та не має генів токсичності (Sudha M.R. et al., 2019).

Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) *B. clausii* UBBC-07 визнано безпечними та присвоєно їм статус GRAS. Цей пробіотик рекомендовано використовувати для профілактики й у комплексній терапії алергічних та діарейних захворювань, у т. ч. ротавірусної інфекції.

Підготував Олександр Соловйов

Пробізіс® DUO



Bacillus clausii UBBC-07 пробиотик вибору при діарей¹

- Пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті¹
- Має антимікробну активність відносно *Clostridium difficile*²

BACILLUS CLAUSII РЕКОМЕНДОВАНО:

- ✓ для полегшення симптомів діареї³
- ✓ у випадках порушення мікрофлори кишечника³
- ✓ при синдромі подразненого кишечника⁴

ДОРΟΣЛІ
ТА ДІТІ*
з 28+
ДНЯ



Спосіб вживання:*
по 1 флакону
1-2 рази на день

* Детальну інформацію див. у листках-вкладках до «Пробізіс® kids» та «Пробізіс® DUO»

ORGANOSYN

¹ Guarino A., Sacha R., M. *Bacillus clausii* – the probiotic of choice in the treatment of diarrhea // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015; 50(4): 481-487.
² Almir JJ, Kashiher MS, Madempudi RS. Survival and Germination of *Bacillus clausii* UBBC-07 Spores in vivo Human Gastrointestinal Tract Simulation Model and Evaluation of Clauzin Production. Front Microbiol. 2020; 10: 1386779. doi: 10.3389/fmicb.2020.10.1386779. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33025989.
³ Guarino A., Sacha R., M. *Bacillus clausii* UBBC-07 as a safe and effective probiotic // Paediatric Reports. 2017; 14(1): 62-71. doi: 10.1007/s12687-016-0280-1.
⁴ Lakshmi S. B. et al. Safety assessment of *Bacillus clausii* UBBC-07 as an adjunctive treatment for acute community-acquired diarrhea among Filipino children: a large-scale, multicenter, open-label study (COOLLE). Trop Dis Travel Med Vaccines. 5, 11 (2018).
Інформація для розуміння: у спеціалізованих виданнях, призначених для медичного персоналу, зазначається, що *B. clausii* UBBC-07 є штамом, який не може розглядатися як загальний для різних видів пробіотиків.