

Пробіотики в неонатології. Результати національного мультицентрового дослідження.

Член-кор., д.мед.н. Шунько Є.Є., м.Київ

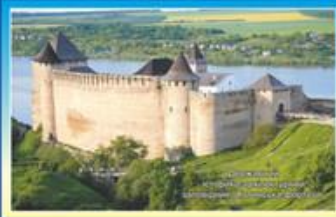
Проф., д.мед.н. Павлишин Г.А., м.Тернопіль

Проф., д.мед.н. **Ковальова О.М.**, м.Полтава

Учасники дослідження

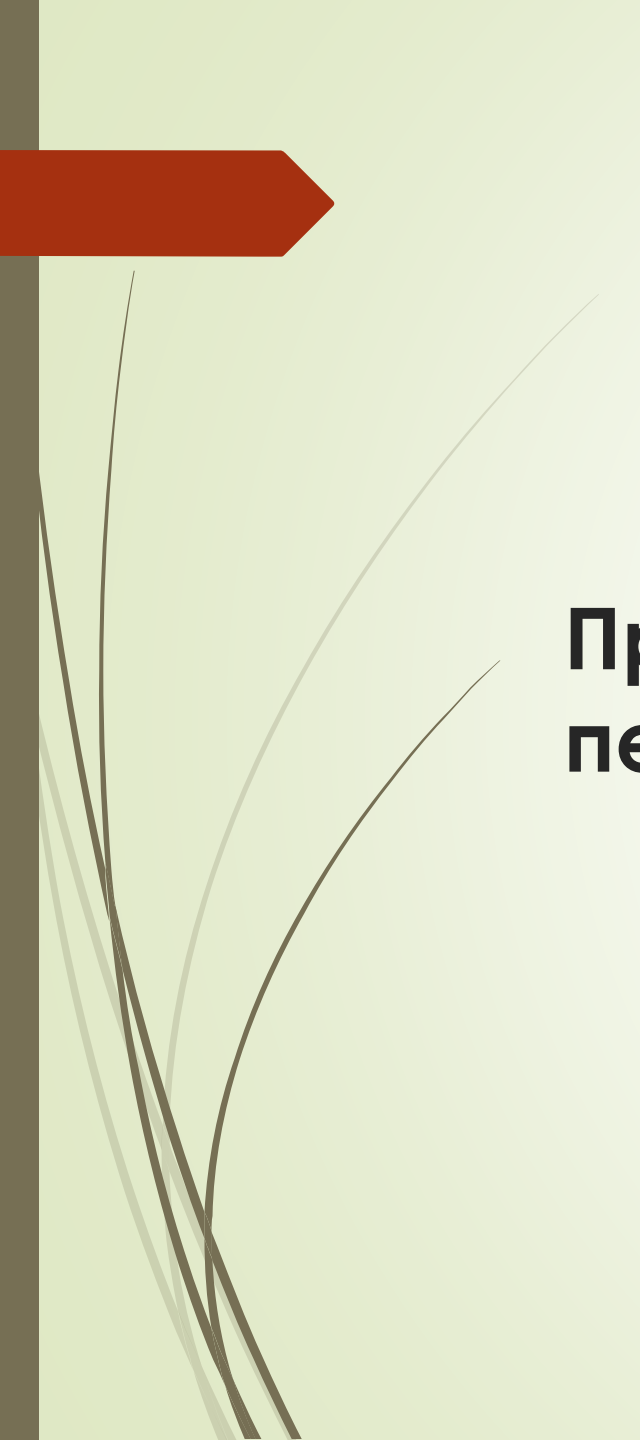
НАЗВАНІЕ ЛПУ/Центра	ФІО Контактного лица
Івано-Франківська ОДКЛ	Гулик Вікторія Ярославовна
Запорізька ОДКЛ	Анікін Іван Александрович
Хмельницький ОПЦ	Олексюк Вікторія Михайловна
КЗ КОР КОЦОЗМИД	Ахметова Неля Ісмаїловна
Полтавський ПЦ	Ковалева Єлена Михайловна
НДСЛ "ОХМАТДИТ" г. Київ	Орлова Тат'яна Александровна
НДСЛ "ОХМАТДИТ" г. Київ	Старенька Світлана Яковлевна
НДСЛ "ОХМАТДИТ" г. Київ	Максакова Ірина Сергеевна
Житомирський ОПЦ	Васьковська Вера Павловна
Рівненський ОПЦ	Ковалева Галина Семеновна
Тернопільський ОКПЦ	Павлишин Галина Андреевна
Дніпр ПЦ	Самохіна Ірина Івановна
Дніпр ПЦ	Верещак Єлена Ефимовна
Запоріж'є ПЦ	Анна Цымбал
Харківський ПЦ городской	Гребеник Ірина Володимирівна
Харківський ПЦ регіональний	Кузенков Роман

Lactobacillus rhamnosus GG в Україні



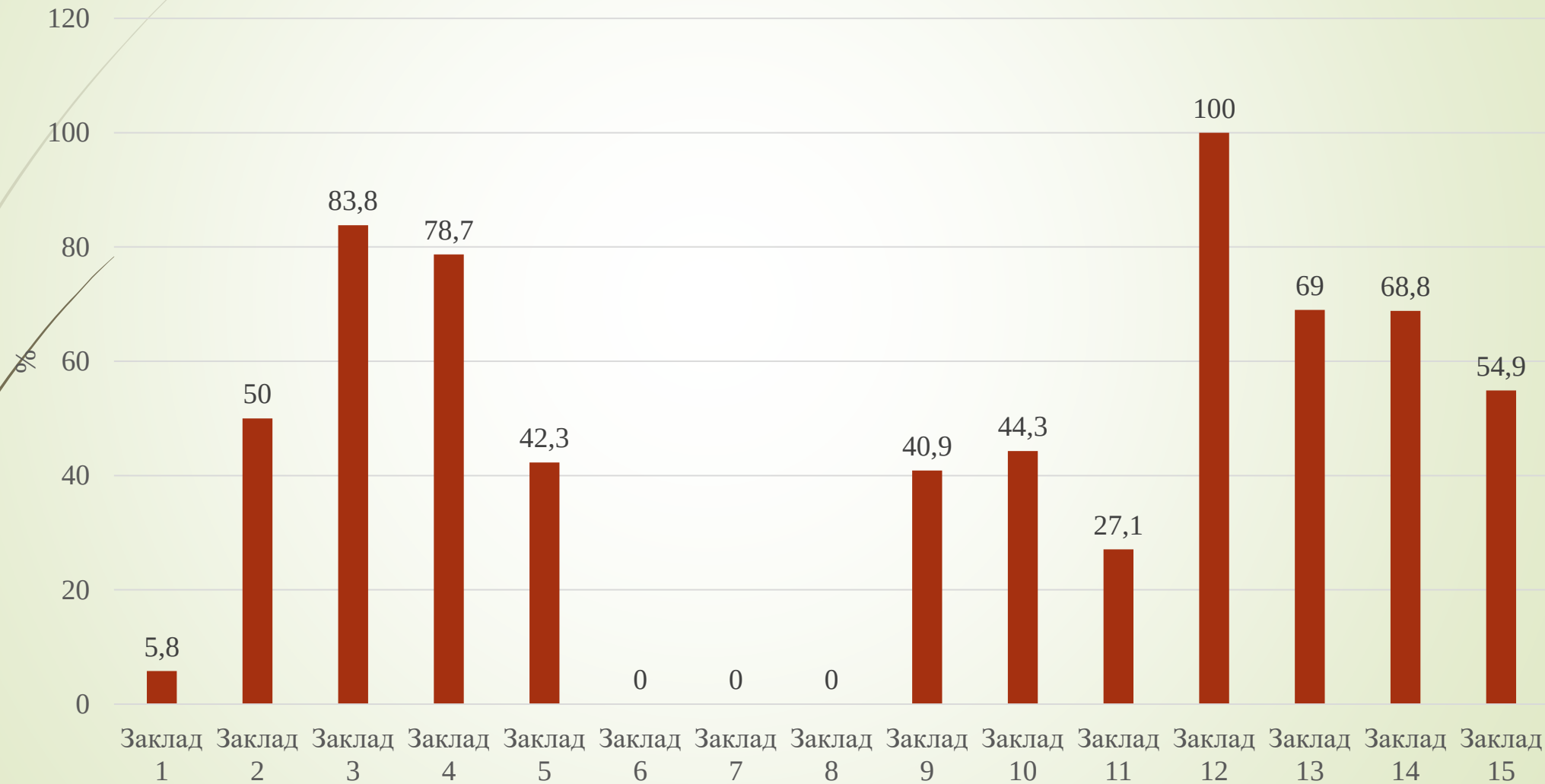
Базова характеристика обстежених дітей

Показники	
Усього дітей	821
Гестаційний вік	
✓ до 28 тижнів	289 (35,2%)
✓ 28-32 тижні	540 (65,8%)
Маса	
✓ 500-749 г	68 (8,3%)
✓ 750-999	149 (18,1%)
✓ 1000-1249 г	128 (15,6%)
✓ 1249-1500 г	199 (24,2%)
✓ Більше 1500 г	277 (33,7%)
Респіраторна підтримка	
✓ ВЧВ	5 (0,6%)
✓ ШВЛ	201 (24,5%)
✓ пШВЛ	40 (4,9%)
✓ Шкала Апгар на 1 хв.	
0-3 бали	135 (16,4%)
4 бали	108 (13,2%)
5 балів	150 (18,3%)
6 балів	166 (20,2%)
7 балів та більше	262 (31,9%)



**Призначати чи не призначати пробіотики
передчасно народженим дітям?**

Частота призначення пробіотиків передчасно народженим дітям у закладах, включених у дослідження



Глобальні практичні рекомендації Всесвітньої Гастроентерологічної Організації (WGO) «Пробіотики и пребіотики»

© Всесвітня Гастроентерологічна Організація, лютий 2017

Автори огляду ВГО:

Francisco Guarner (Председатель, Испания),
Mary Ellen Sanders (Сопредседатель, США),
Rami Eliakim (Израиль),
Richard Fedorak (Канада), Alfred Gangl
(Австрия),
James Garisch (Южная Африка),
Pedro Kaufmann (Уругвай), Tarkan Karakan
(Турция),
Aamir G. Khan (Пакистан), Nayoung Kim
(Южная Корея),
Juan Andrés De Paula (Аргентина),
Balakrishnan Ramakrishna (Индия),
Fergus Shanahan (Ирландия), Hania Szajewska
(Польша), Alan Thomson (Канада),
Anton Le Mair (Нидерланды)

Запрошені експерти:

Dan Merenstein (США),
Seppo Salminen (Финляндия)



Probiotics in very low birth weight infants

Metaanalyses

- Hammerman C & Kaplan M, *Curr Opin Infect Dis* 2006
- Deshpande G et al, *Lancet* 2007 (update: *Pediatrics* 2010)
- Barclay AR et al, *JPGN* 2007
- Guthmann F et al, *Klin Pädiatr* 2010 (update: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011)
- Mihatsch WA, *Monatsschr Kinderh* 2008 (update: *Kinder- u. Jugendmed* 2010)
- Alfaleh K et al, *Cochrane* 2008 (update: *Neonatology* 2010, *Cochrane* 2011, 2014)
- Wang Q et al, *J Pediatr Surg* 2012
- Bernardo WM et al, *J Pediatr (Rio J)* 2013
- Lau CS, Chamberlain RS. *J Pediatr Surg* 2015
- Agarwal S. *Value Health* 2015
- Aceti A et al, *Ital J Pediatr* 2015 (extension: *Nutrients* 2016, 2017)
- Olsen R et al, *Neonatology* 2016
- Embleton ND et al, *Curr Opin Infect Dis* 2016
- Rao SC et al, *Pediatrics* 2016
- Sawh SC et al, *Peer J* 2016
- Olsen R et al, *Neonatology* 2016
- Thomas JP et al, *Acta Paediatr* 2017
- Yu W et al, *Medicine* 2017
- Chang H-Y et al, *PLoS One* 2017
- Sun J et al, *Adv Nutr* 2017

США



Заява комісара FDA Скотта Готтліба про розвиток наукових даних та регулювання продуктів, що містять живі мікроорганізми, які використовуються для профілактики, лікування або виліковування захворювань у людини



Заява комісара FDA Скотта Готтліба про розвиток наукових даних та регулювання продуктів, що містять живі мікроорганізми, які використовуються для профілактики, лікування або виліковування захворювань у людини

- ✓ Дані, зібрані дотепер у недоношених дітей, важко інтерпретувати, оскільки вивчалися різні пробіотичні препарати, часто у поєднанні з іншими втручаннями.
- ✓ Важливим є розуміння того, чи може застосування пробіотиків для недоношених дітей мати клінічно значущий позитивний ефект, і які типи пробіотиків можуть бути найбільш ефективними, оскільки серйозні побічні ефекти були зареєстровані при застосуванні вказаних пробіотиків у цій популяції.
- ✓ Ми дуже стурбовані цими потенційними ризиками і активно контролюємо їх використання. Ці ризики підкреслюють необхідність отримання більш чітких доказів, що свідчать про користь запобігання серйозним захворюванням. Ми повинні переконатися, що ці препарати надають переваги, які виправдовують будь-які потенційні ризики. Це особливо важливо, оскільки ці препарати використовуються у вразливих пацієнтів.
- ✓ **Не рекомендують рутинно використовувати пробіотики**

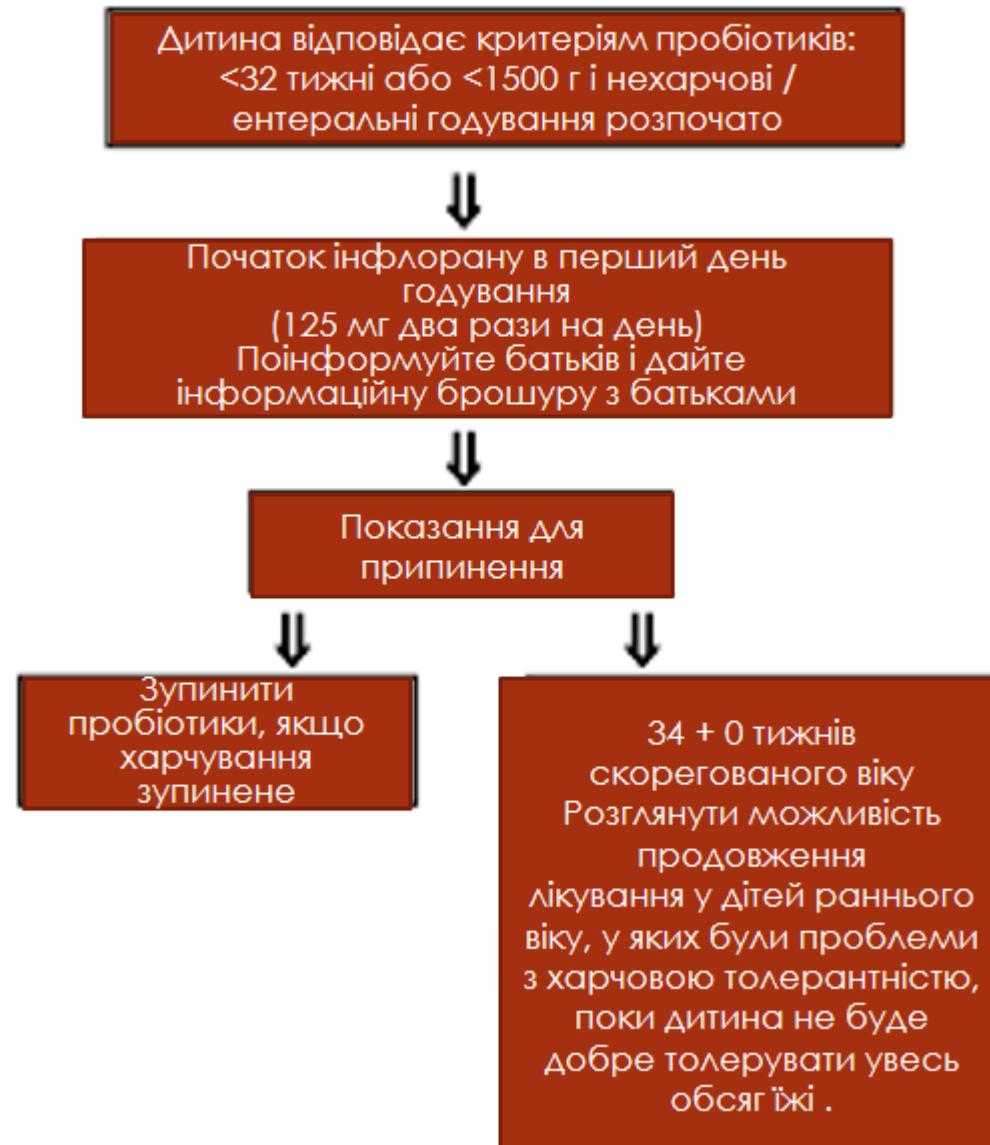


Новозеландські протоколи.

Показання

- 1) недоношені новонароджені <32 тижні вагітності або **<1800 г ваги** при народженні: для профілактики НЕК, пізнього сепсису, смертності та зменшення тривалості лікування
- 2) **Малі для гестаційного віку недоношені новонароджені** з аномальним пуповинним кровотоком за даними доплерометрії - для запобігання НЕК і скорочення часу для досягнення повного харчування.
- 3) Безпека та ефективність для інших популяцій немовлят з ризиком виникнення НЕК, сепсису харчової інтолерантності, включаючи немовлят з асфіксією, ОЗПК, абдомінальними хірургічними проблемами і вродженими вадами серця не були оцінені в клінічних дослідженнях

PROBIOTICS FLOWCHART





Германія

- ✓ Використання пробіотиків *Lactobacillus acidophilus* / *Bifidobacterium infantis* знижує ризики виникнення захворювань шлунково-кишкового тракту, але не сепсису у дітей з дуже низькою вагою.
- ✓ Більшість дослідних центрів застосовують *Lactobacillus acidophilus* / *Bifidobacterium infantis* новонародженим VLBW (1 × 1 капсула / день або 2 × 1/2 капсули / день) з 2-го або 3-го дня життя протягом 14 днів або до повного ентерального харчування (150 мл / кг / г).
- ✓ Деякі центри обмежували профілактичне застосування пробіотиків немовлятам з вагою при народженні <1000 г. J
- ✓ Prophylactic use of *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics and outcome in very low birth weight infants. *Pediatr.* 2014 Aug;165(2):285-289.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.029. Epub 2014 May 29.



Польща

Утручання з доведеною ефективністю у зниженні ризику НЕК

- запобігання патологічній колонізації шлунково-кишкового тракту (пробіотики).
- Стандарти медичної допомоги новонародженим в Польщі. Головний редактор: проф., др. габ. мед. наук Марія Катажина Боршевська-Корнацка

Format: Abstract ▾

Send to ▾

Curr Opin Pediatr. 2019 Apr;31(2):188-194. doi: 10.1097/MOP.0000000000000732.

Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention.

Underwood MA¹.

Author information

1 Division of Neonatology, University of California Davis School of Medicine, California, USA.

Abstract

PURPOSE OF REVIEW: Probiotic administration to premature infants for the purpose of prevention of necrotizing enterocolitis is common in many parts of the world but uncommon in the United States. The present review will emphasize recent findings in support of routine administration of probiotics to this highly vulnerable population.

RECENT FINDINGS: Additional evidence from animal models describing mechanisms of protection of probiotics in the immature gut and updated meta-analyses of randomized placebo-controlled trials and observational cohorts are presented (now including more than 40 000 premature infants from countries across the globe).

SUMMARY: The preponderance of evidence suggests that probiotic administration to premature infants is well tolerated and decreases the risk of death, necrotizing enterocolitis, and sepsis. Further comparisons of probiotic administration to placebo are not likely to alter these conclusions. Rather, future work should focus on assurance of high-quality products with demonstrated purity and viability of probiotic microbes, and future clinical trials should focus on comparisons between high-quality products and doses.

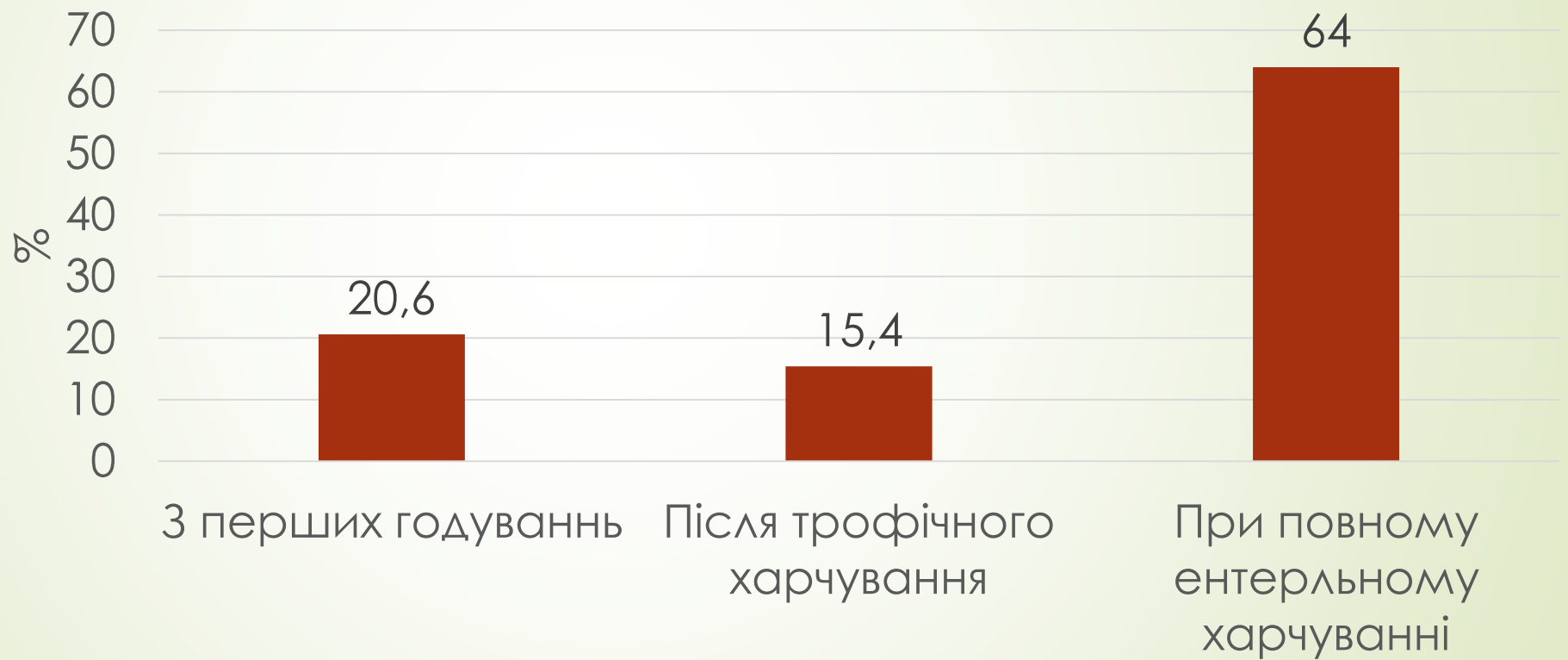
Висновок

- ✓ Переважна кількість доказів свідчить про те, що введення пробіотиків недоношеним дітям добре переноситься і знижує ризик смерті, некротичного ентероколіту і сепсису.
- ✓ Подальші порівняння введення пробіотиків з плацебо навряд чи змінять ці висновки.
- ✓ Майбутні клінічні випробування повинні зосереджуватися на порівнянні між високоякісними препаратами і дозами.



Коли розпочинати пробіотики?

Час призначення пробіотиків



Новозеландські протоколи

- Оральне введення Infloran (Lactobacillus acidophilus 10^9 та Bifidobacterium infantis 109 colony-forming units)
- Намагайтесь дати з першим годуванням після **згоди батьків**.
- Змішайте зі зцідженим молоком або сумішшю і введіть негайно. Альтернативно Infloran можна змішувати зі стерильною водою на додаток до першого живлення, якщо об'єм зцідженого молока є недостатнім. Змішати з 0,5-1 мл зцідженого грудного молока (або стерильної води) і дати як болюс через НГЗ
- Немовлята з малим одноразовим ентеральним об'ємом можуть отримувати дозу розділивши її на декілька послідовних кормів, якщо це необхідно.
- Не додавати при постійному введенні їжі.
- Інфлоран дається до 36 тижнів гестаційного віку або до виписки, залежно від того, що перше.



США

- Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. Janvier A1, Malo J1, Barrington KJ2. J Pediatr. 2014 May;164(5):980-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.025. Epub 2014 Jan 7.
- Даємо 0,5 г суміші з 4 біфідобактерій (*Bifidobacterium breve*, *bifidum*, *infantis* і *longum*) і *Lactobacillus rhamnosus* (2×10^9) колонієутворюючих одиниць) на добу, **починаючи з першого годування**, поки дитина не досягне 34 тижнів.
- Препарат, який легко доступний у Північній Америці, який має відмінний контроль якості і містить штами, подібні до тих, що були ефективні в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Застосування його суттєво зменшило частоту НЕК у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.



Який пробіотик призначати?

РКД щодо ефективності монокомпонентних пробіотиків

Джере ло	Рік	ГВ	Маса	N	М/О	НЕК $\geq$ II, %			Смертність, %			Тривалість лікування, %		
						Основна	Контроль	$P < 0.05$	Основна	Контроль	$P < 0.05$	Основна	Контроль	$P < 0.05$
Xu et al	2016	30-37	1500-2500	125	<i>S. boulardii</i>	0	0	Hi	-	-	-	7.8	12.2	Hi
Costelo e et al	2016	23-30	-	1310	<i>B. breve</i>	9.4	10.0	Hi	8.3	8.5	Hi	11.2	11.7	Hi
Patole et al	2014	< 33	-	159	<i>B. breve</i>	0	1.3	Hi	0	0	Hi	22	16	Hi
Totsu et al	2014	-	< 1500	283	<i>B. bifidum</i>	0	0	Hi	1.3	0	Hi	8.5	13.1	Hi
Oncel et al	2014	≤ 32	≤ 1500	454	<i>L. reuteri</i>	4.0	5.0	Hi	7.5	10	Hi	6.5	12.5	Так
Serce et al	2013	≤ 32	≤ 1500	208	<i>S. boulardii</i>	6.7	6.7	Hi	3.8	4.8	Hi	24.3	18.3	Hi
Demirel et al	2013	≤ 32	≤ 1500	271	<i>S. boulardii</i>	4.4	5.1	Hi	3.7	3.6	Hi	14.9	15.4	Hi
Rojas et al	2012		≤ 2000	750	<i>L. reuteri</i>	2.4	4.0	Hi	5.9	7.4	Hi	9.1	10.6	Hi
Sari et al	2011	< 33	< 1500	221	<i>L. sporogenes</i>	6.5	9	Hi	2.7	3.6	Hi	26.4	23.4	Hi
Mihatsh et al	2010	< 30	< 1500	183	<i>B. lactis</i>	2.2	4.5	Hi	2.2	1.1	Hi	-	-	-
Dani et al	2002	< 33	< 1500	585	<i>L. rhamnosus</i>	1.4	2.8	Hi	-	-	-	4.7	4.1	Hi

Джерело	Рік	ГВ	Маса	N	М/О	НЕК $\geq$ II, %			Смертність, %			Тривалість лікування, %		
						Основна	Контроль	$P < 0.05$	Основна	Контроль	$P < 0.05$	Основна	Контроль	$P < 0.05$
Shashidhar et al[	2017	-	750-1499	104	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. longum</i> and <i>S. boulardii</i>	4.1	12.5	Hi	1.9	5.7	Hi	-	-	-
Güney-Varal et al	2017	≤ 32	≤ 1500	110	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> and <i>B. animalis</i>	0	10	Так	1.4	22.5	Так	17.1	35	Hi
Hays et al	2016	25-31	700-1600	199	<i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> and <i>B. longum</i> .	5.5	5.8	Hi	-	-	-	-	-	-
Benor et al	2014	-	≤ 1500	58	<i>L. acidophilus</i> and <i>B. lactis</i>	4	18.2	Hi	1	2	Hi	24	18	Hi
Jacobs et al	2013	< 32	< 1500	1099	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> , and <i>B. lactis</i>	2.0	4.4	Так	4.9	5.1	Hi	14.2	16.5	Hi
Fernández-Carrocerá et al	2013	-	< 1500	150	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. infantis</i> and <i>S. thermophilus</i>	8.0	16.0	Hi	1.3	9.3	Hi	-	-	-
Al-Hosni et al	2012	-	501-1000	101	<i>L. rhamnosus</i> and <i>B. infantis</i>	6.0	7.8	Hi	6	7.8	Hi	26.0	31.4	Hi
Braga et al	2011	-	750-1499	231	<i>B. breve</i> and <i>L. casei</i>	0	3.6	Так	21.8	24.1	Hi	33.6	37.5	Hi
Samanta et al	2009	< 32	< 1500	274	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> and <i>L. acidophilus</i>	5.5	15.8	Так	4.4	14.7	Так	14.3	19.5	Так
Lin et al	2008	< 34	< 1500	434	<i>B. bifidum</i> and <i>L. acidophilus</i>	1.8	6.5	Так	0.9	4.1	Hi	19.8	11.5	Hi
Lin et al	2005	-	< 1500	367	<i>L. acidophilus</i> and <i>B. infantis</i>	1.1	5.3	Так	3.9	10.7	Так	12.3	19.3	Так
Bin-Nun et al	2005	-	≤ 1500	145	<i>B. infantis</i> , <i>S.</i>	4	16.4	Так	0	20.5	Так	-	-	-

Co nowego w 2019?

Stanowisko ESPGHAN

[CoN & Working Group on Probiotics]

8:10

Tak

LGG

1×10^9 CFU do 6×10^9 CFU

B infantis Bb-02, *B lactis* Bb-12, *Str therm* TH-4
 3.5×10^8 CFU (każdy szczep)

?

L reuteri DSM 17938

B bifidum NCDO 1453 & *L acidoph* NCDO 1748

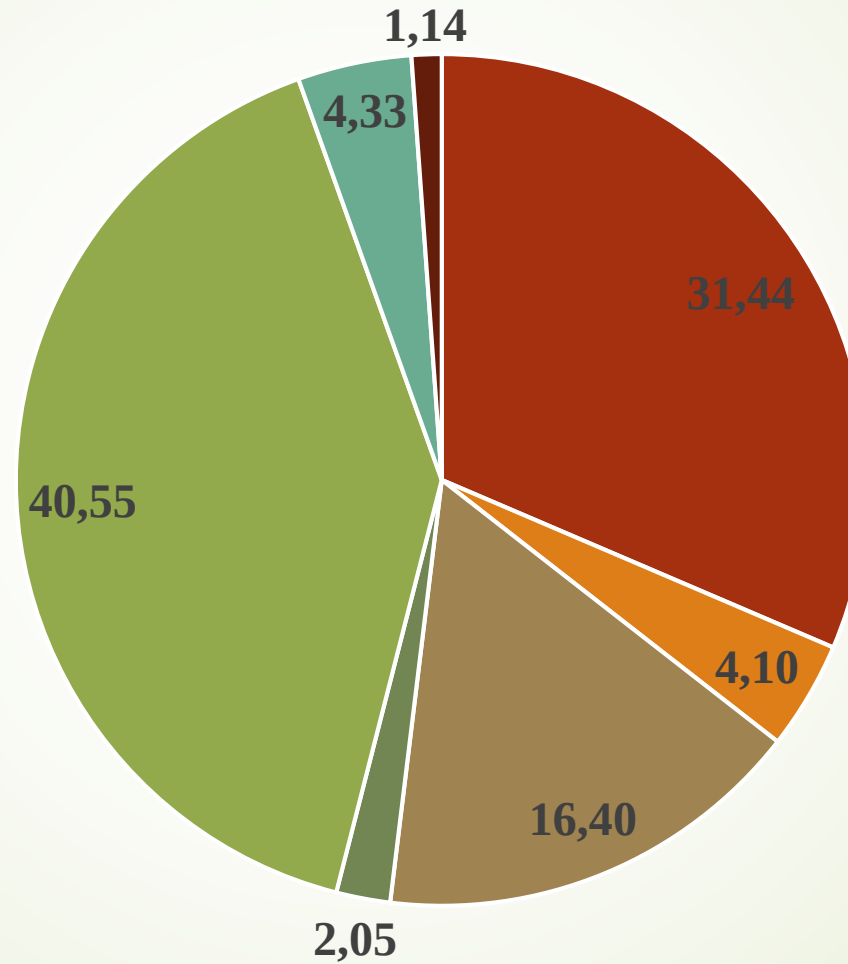
Nie

B breve BBG-001

S boulardii

ESPGHAN WG on Probiotics, & CoN. Van den Akker et al. Submitted.

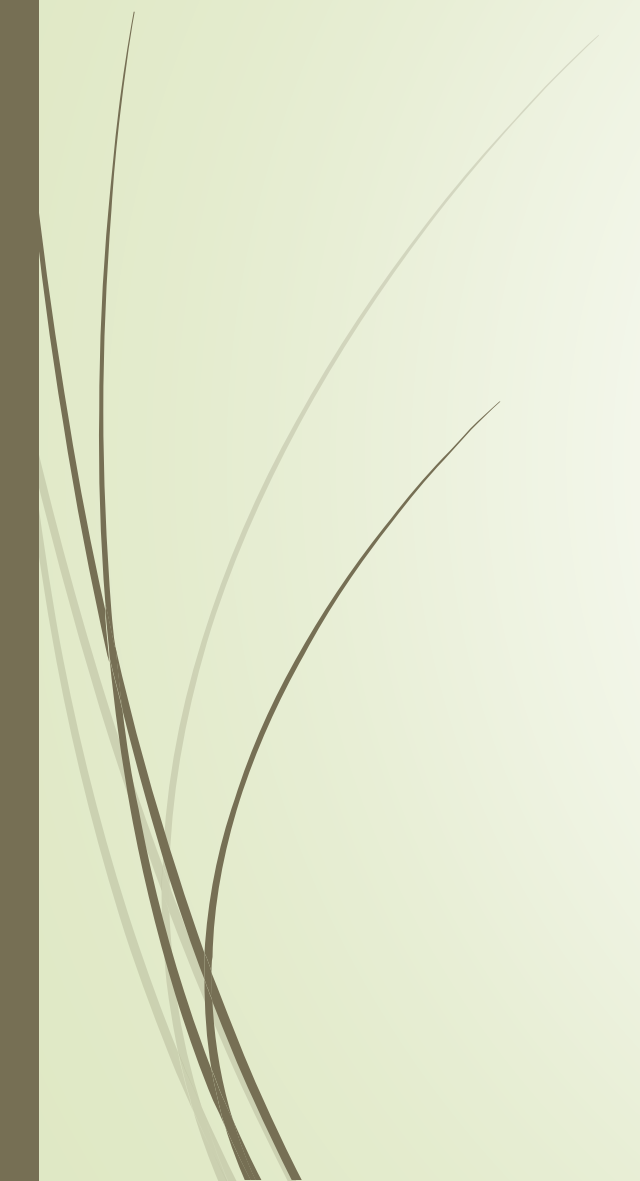
Структура пробіотиків, що призначалися передчасно народженим дітям



■ Актив Флора ■ Біфідумбактерін ■ Линекс ■ Лактіале ■ Біогая ■ Йогурт ■ Ацидолак

Характеристика пробіотиків, які призначались дітям

Назва препарату	Актив флора	Ацидолак	Лінекс	Йогурт	Биогая	ЛАКТИАЛЕ GG
Вид мікроорганізму та титр	Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103 не менее 1×10 ⁹ КОЕ/г.	<i>Bifidobacterium</i> BB-12	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> BB-12 1 пакет містить 1×10 ⁹ КОЕ/г	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , Lactobacillus rhamnosus , Streptococcus thermophilus , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. Bulgaricus	не менше 108 КУО життєздатних бактерій <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938; у 5 крап	7 штаммов : <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , Lactobacillus bulgaricus
Інші речовини	аскорбилпальмитат	фруктоолигосахариды (ФОС), мальтодекстрин, кремния диоксид	масло сонячнекове, сахароза, мальтодекстрін, антиоксиданти: натрія аскорбат, DL-альфа-токоферол, кислота лимонна		ТГ каприловые, агент антикомкователь: диоксид кремния аморфный	фруктоолигосахариды, стеарат магния (Е470).
Країна	Польща	Польща	Словенія	Канада	Швеція	Україна
Рекомендації вказані в інструкції	З народження, 1 крп в сутки	С 1 міс. Соше	До 6 кр. один раз на добу під час їжі	Дітям від 1 місяця	по 5 крапель 1 раз на добу з народження	Дітям віком від 2 років
Ціна	5 мл (100 доз) 155 грн.	4 шт. 170 грн.	8 мл -308 грн.	№32 91 грн.	5 мл – 304 грн	10 пакет – 125 грн



Вплив на захворювання

Захворюваність в обстежених групах

	Пробіотики + n=408	Пробіотики - n=413	ВШ 95% ДІ	p
Сепсис	45 (11,0)	34 (8,2)	0,81 (0,49-1,3)	0,226
ВШК тяжкі	12 (2,9)	25 (6,1)	2,12 (1,00-4,71)	0,02
БЛД	23 (5,6)	16 (3,9)	0,53 (0,24-1,13)	0,089
НЕК	16 (3,9)	37 (9,0)	2,41 (1,28-4,71)	0,0041
Тривалість лікування	37,2	31,8		0,563

Захворюваність в обстежених групах

	Актив флора + n=138	Пробіотик 1	Пробіотик 2	Без пробіотиків n=413
Сепсис	22 (15,9)	17 (9,55)	3 (4,1)	34 (8,2)
ВШК тяжкі	0	12 (6,74)	1 (1,36)	25 (6,1)
БЛД	15 (10,86)	6 (3,37)	1 (1,36)	16 (3,9)
НЕК	0 (0)	13 (7,3)	1 (1,36)	37 (9,0)

Канада

- ✓ Застосування донорського молока (у разі відсутності материнського молока) у немовлят з групи високого ризику, разом з **рутинним** застосуванням пробіотиків, привело до відсутності жодного підтвердженого випадку НЕК у ВІН протягом року [Taylor RS. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis: Too cheap and easy? Paediatr Child Health. 2014;19:351–352.]



Японія

- ✓ **Рутинне** застосування пробіотиків у недоношених привело до набагато нижчої частоти HEK [Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, Shah PS Canadian Neonatal Network; Neonatal Research Network of Japan. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. Pediatrics. 2012;130:e957–e965.].



Турція

- Safety of Lactobacillus GG Probiotic in Infants with Very Low Birth Weight: Twelve Years of Experience. Raakel Luoto Erika Isolauri Liisa Lehtonen. Clinical Infectious Diseases, Volume 50, Issue 9, 1 May 2010, Pages 1327–1328, <https://doi.org/10.1086/651694>
- ✓ Наведено 12-річний досвід профілактичного використання пробіотичних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG; ATCC 53103), у недоношених дітей з масою тіла менше за 1500 г.
- ✓ Кожному новонародженому новонародженому з дуже низькою масою тіла призначається 6×10^9 колонієутворюючих одиниць один раз на день до виписки з лікарні

NCBI Resources ▾ How To ▾

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed ▾

Advanced

Format: Abstract ▾ Send to ▾

Adv Nutr. 2017 Sep 15;8(5):749-763. doi: 10.3945/an.116.014605. Print 2017 Sep.

Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis.

Sun J^{1,2}, Marwah G¹, Westgarth M¹, Buys N², Ellwood D^{1,2,3}, Gray PH^{4,5}.

⊕ Author information

Висновок

- ✓ У групі дітей, які отримували пробіотики, частота:
 - НЕК зменшилася на 37% (95% CI: 0,51%, 0,78%),
 - сепсису на 37% (95% CI: 0,72%, 0,97%),
 - смертність на 20% (95%). CI: 0,67%, 0,95%)
 - тривалість перебування в стаціонарі на 3,77 д (95% CI: -5,94, -1,60 д).
- ✓ Пробіотики є більш ефективними при прийомі в грудному молоці, вводяться з дозуванням <109 КУО / д, і містять кілька штамів.
- ✓ Пробіотики не ефективні у зниженні частоти ВШК у вкрай недоношених немовлят.

J Pediatr. 2018 Apr;195:73-79.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.055.

Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants.

Kane AF¹, Bhatia AD², Denning PW¹, Shane AL¹, Patel RM³.

Author information

- 1 Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA; Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA.
- 2 Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA; Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA; Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, AL.
- 3 Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA; Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA. Electronic address: rmpatel@emory.edu.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate if routine supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) is associated with a decreased risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight (VLBW) infants.

STUDY DESIGN: Retrospective observational cohort study of VLBW (<1500 g) infants at a single center from 2008 to 2016. LGG supplementation with Culturelle at a dose of 2.5 to 5 × 10⁹ CFU/day began in 2014. We used multivariable logistic regression to evaluate the association between LGG supplementation and necrotizing enterocolitis (modified Bell stage IIA or greater), after adjusting for potential confounders. We also compared changes in necrotizing enterocolitis incidence before and after implementation of LGG using a statistical process control chart.

RESULTS: We evaluated 640 VLBW infants with a median gestational age of 28.7 weeks (IQR 26.3-30.6); 78 (12%) developed necrotizing enterocolitis. The median age at first dose of LGG was 6 days (IQR 3-10), and duration of supplementation was 32 days (IQR 18-45). The incidence of necrotizing enterocolitis in the epoch before LGG implementation was 10.2% compared with 16.8% after implementation. In multivariable analysis, LGG supplementation was associated with a higher risk of necrotizing enterocolitis (aOR 2.10, 95 % CI 1.25-3.54, P = .005). We found no special cause variation in necrotizing enterocolitis after implementation of LGG supplementation. There were no episodes of *Lactobacillus* sepsis during 5558 infant days of LGG supplementation.

CONCLUSIONS: In this study, routine LGG supplementation was not associated with a decreased risk of necrotizing enterocolitis. Our findings do not support the use of the most common probiotic preparation currently supplemented to VLBW infants in the US.

Format: Abstract ▾

Send to ▾

Semin Pediatr Surg. 2018 Feb;27(1):39-46. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.008. Epub 2017 Nov 6.**Probiotics and necrotizing enterocolitis.**Patel RM¹, Underwood MA².

+ Author information

Abstract

In this review, we summarize existing knowledge regarding the effects of probiotics on necrotizing enterocolitis (NEC). We review the role of the microbiome in NEC and pre-clinical data on mechanisms of probiotic action. Next, we summarize existing randomized controlled trials and observational studies of probiotics to prevent NEC. We also summarize findings from several recent meta-analyses and report a new cumulative meta-analysis of probiotic trials. Finally, we review data from cohorts routinely using commercially available probiotics. Our goal is to inform clinicians about the risks and benefits of probiotics, which may be helpful for those considering use in preterm infants to prevent NEC, death, or sepsis.

- ✓ Незважаючи на клінічну гетерогенність дослідних груп, лікування пробіотиками зменшило частоту НЕК (середня оцінка ефекту лікування, відносний ризик: 0,53; 95% ДІ: 0,42-0,66).
- ✓ Наша мета - інформувати клініцистів про ризики та переваги пробіотиків, які можуть бути корисними для тих, хто розглядає можливість використання у недоношених дітей для запобігання НЕК, смерті або сепсису.

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Advanced

Format: Abstract Send to

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Jul;67(1):103-122. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897.

Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis.

van den Akker CHP¹, van Goudoever JB^{1,2}, Szajewska H³, Embleton ND⁴, Hojsak I⁵, Reid D⁶, Shamir R⁷; ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition.

+ Collaborators (9)

- Author information

- 1 Department of Paediatrics, Emma Children's Hospital-AMC.
- 2 Department of Paediatrics, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.
- 3 Department of Paediatrics, The Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.
- 4 Newcastle Neonatal Service, Newcastle Hospitals NHS Trust and Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK.
- 5 Children's Hospital Zagreb, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia.
- 6 Department of Epidemiology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands.
- 7 Institute for Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, Schneider Children's Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.

Висновок

- ✓ Показано ефективність у зниженні смертності та захворюваності тільки деяких досліджуваних штамів або їх комбінацій, що може бути пов'язано з недостатнім числом або розміром РКД або зі справжньою відсутністю ефекту для певних видів.
- ✓ ***Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium lactis Bb-12* / *B94*** виявилися ефективними у зниженні НЕК.
- ✓ Потрібно більш точно визначити оптимальні стратегії лікування до прийняття рішення щодо рутинного клінічного застосування пробіотиків у недоношених дітей для профілактики НЕК.

У той же час останні дослідження свідчать

 NCBI Resources ☒ How To ☒

 PubMed

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Format: Abstract

[Nutrients](#). 2019 Feb 21;11(2). pii: E448. doi: 10.3390/nu11020448.

In Vitro Antimicrobial Activity and Probiotic Potential of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* against Species of *Clostridium*.

[Monteiro CRAV^{1,2}](#), [do Carmo MS^{3,4}](#), [Melo BO⁵](#), [Alves MS⁶](#), [Dos Santos CI⁷](#), [Monteiro SG^{8,9}](#), [Bomfim MRQ¹⁰](#), [Fernandes ES¹¹](#), [Monteiro-Neto V^{12,13}](#).

Abstract

Many *Clostridium* species are found as commensal members of the intestinal microbiota. However, imbalances of the microbiota may lead to certain infections caused by these microorganisms, mainly *Clostridium butyricum*, *Clostridium difficile*, and *Clostridium perfringens*. In many cases, infection recurrence can occur after antibiotics, indicating the need for novel therapeutic options that act on the pathogens and also restore the microbiota. Herein, the in vitro antimicrobial activity and probiotic potential of clinical and reference strains of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* were investigated against *Clostridium* species. Antimicrobial activity was evaluated by the agar spot test and inhibition of gas production. Then, the probiotic potential of selected strains was assessed by analyzing their coaggregation ability, adhesive properties to host cells and mucin, tolerance to acidic pH and bile salts, and antimicrobial susceptibility profiles. *Lactobacillus plantarum* ATCC 8014 was the most promising strain based on its inhibitory activity against *Clostridium* spp. Also, this strain met criteria to be considered a probiotic based

Багато видів *Clostridium* зустрічаються як комменсальні члени кишкової мікробіоти. Однак дисбаланси мікробіоти можуть призвести до певних інфекцій, викликаних цими мікроорганізмами, переважно *Clostridium butyricum*, *Clostridium difficile* і *Clostridium perfringens*. У багатьох випадках рецидив інфекції може відбуватися після антибіотиків, що вказує на необхідність нових терапевтичних варіантів, які впливають на патогени, а також відновлення мікробіоти. Штамп *L.plantarum* демонструє пробіотичний потенціал для контролю інфекцій, викликаних Клострідіями, і повинні далі вивчатися в експериментальних моделях

Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103

Доведені і перевірені властивості бактерії **Lactobacillus rhamnosus GG**:

- 💧 **Агрегаційна здатність LGG.** Бактерія має унікальні гнучкими волосками-шипиками, що дає їй можливість закріпитися, і досить довго проіснувати в кишечнику для необхідного ефекту
- 💧 **Вироблення в просвіті кишечника активних субстанцій** та конкуренція за поживні речовини з патогенною флорою. Це перешкоджає розмноженню патогенних мікроорганізмів
- 💧 **Зниження** пошкодження клітин кишкового епітелію, яке виникає через патогенних мікроорганізмів
- 💧 **Активація вироблення імуноглобулінів і лімфоцитів**, знижує проникність кишкової стінки для токсинів
- 💧 **Своєчасний вихід з кишечника**, що дає можливість розмноження і росту власним мікроорганізмам людини





Актив Флора бебі

Призначений для новонароджених, немовлят, дітей і дорослих. Можна використовувати у недоношених і маловагих новонароджених дітей з народження. Призначений для збільшення кількості корисних бактерій в шлунково-кишковому тракті



Активна діюча речовина: містить живі культури бактерій **Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103 (LGG)**. Ефективність та безпечність **LGG** є доведеним у багатьох клінічних дослідженнях. 1 крапля містять 1×10^9 КУО / CFU.



Додаткові інгредієнти: оливкова олія; антиоксиданти: аскорбілпальмітат.



Форма випуску: оральні краплі 5 мл



Додаткова інформація: Не містить алергенні речовини, такі як молочний білок, лактоза, сахароза. Без глютену.



Режим дозування. Рекомендована добова доза. Немовлята і діти у віці до 3 років - 1 крапля в день під час їжі. Діти у віці від 3 до 12 років - 6 крапель на добу. Діти старше 12 років й дорослі - 12 крапель в день.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ LGG (Актив Флора **беби**) У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG (LGG) знижує частоту і тяжкість болів у животі у дітей с IBS (СПК, синдром подразненого кишечника).

Ефект є стійким й може приводити до покращення кишечного бар'єру (значне зменшення кількості пацієнтів з патологічними результатами тесу на кишкову проникність ($P < 0.03$)⁴.



⁴ Francvillia, R.; Miniello, V.; Magistà, AM.; De Canio, A.; Bucci, N.; Gagliardi, F.; Lionetti, E.; Castellaneta, S.; et al. (December 2010). "A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain". Pediatrics.

LGG у недоношених дітей з низькою масою тіла знижує ризик колонізації Candida. В групі **LGG** колонізація Candida була **майже на 50%** меншою, ніж в групі плацебо **(23,1% vs 48,8%)**. **LGG** виявився найбільш ефективним у недоношених дітей з масою тіла 1001-1500 g⁶.

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG (LGG) ЗНИЖУЄ НЕСПОКІЙ ПОВ'ЯЗАНИЙ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ШКТ У НЕМОВЛЯТ ⁵.

⁵ P. Manzoni, M. Mostert, L. Leonessa, C. Priolo, D. Farina, C. Monetti, M.A. Latino, G. Gomirato "Oral supplementation with the Lactobacillus rhamnosus strain prevents colonization of the prey by Candida."; Clinical Infectious Diseases 2016; 42.

Отже, на сьогодні

- ✓ Доступна велика кількість комерційних пробіотичних препаратів використовувалася в різних клінічних умовах і які не були добре вивчені.
- ✓ Викликає занепокоєння якість пробіотиків та клінічні випадки сепсису, пов'язані із застосуванням пробіотиків. Наприклад, нещодавно повідомлялося про збільшення частоти НЕК, пов'язаної з рутинним введенням конкретного пробіотичного препарату, Infloran™, у надзвичайно недоношених дітей. У цьому обсерваційному дослідженні рутинне застосування пробіотиків було впроваджено в 2008 році в одному НЦ. Немовлята, які народилися у віці <28 тижнів гестаційного віку, були проспективно обстежені та порівняні з історичним контролем. Рутинне застосування Infloran™ у немовлят було пов'язано зі збільшенням стадії II або вище НЕК (13,3% проти 5,9%, $P = 0,010$). Хірургічний НЕК становив 12,1% проти 5,9% ($P = 0,029$). Корекція дії вмішуючих факторів (стать, гестаційний вік, антенатальні стероїди та людське молоко) не змінило цих тенденцій ($P = 0,019$).
- ➡ Escribano E, Zozaya C, Madero R, Sánchez L, van Goudoever J, Rodríguez JM, de Pipaon MS. Increased incidence of necrotizing enterocolitis associated with routine administration of Infloran™ in extremely preterm infants. *Benef Microbes*. 2018;9:683–690.

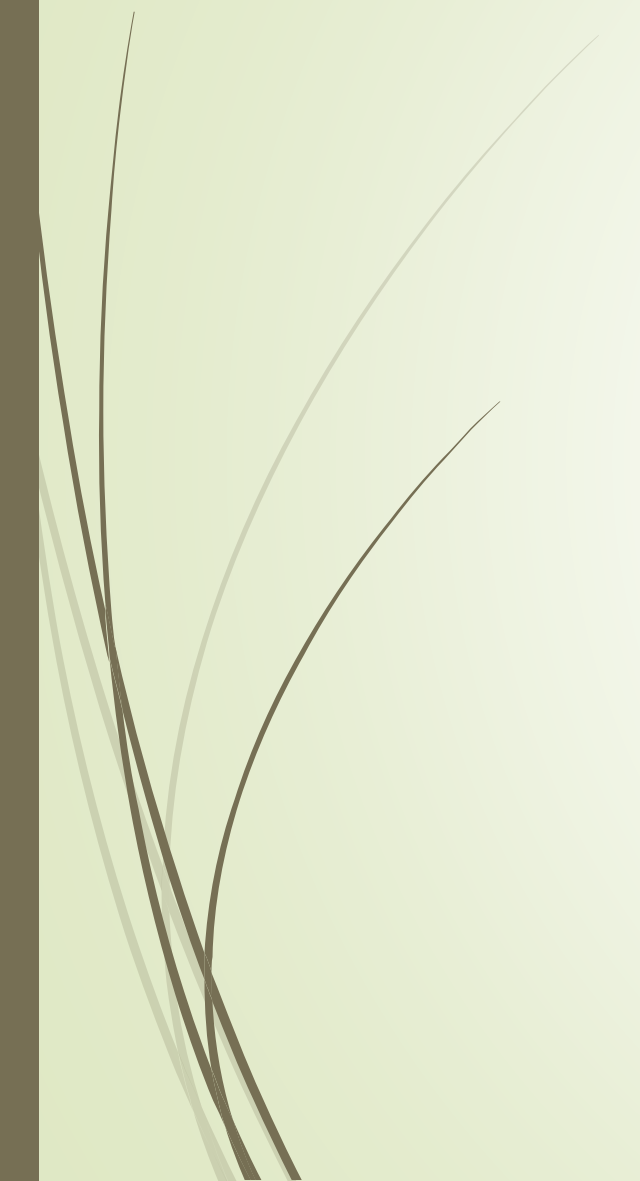


Тому

- Деякі експерти пропонують, щоб перед прийняттям рішення щодо рутинного призначення пробіотика у ВІН, треба підвищувати якість пробіотика з точки зору оцінювання бажаного ефекту пробіотиків на виникнення НЕК та оцінити їх безпеку
- Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2018;27:39–46.

Висновок

- ✓ Пробіотики не ліки, тому вони строго не регламентуються.
- ✓ На сьогодні є сильні аргументи для рутинного використання пробіотиків у всіх недоношених дітей під час їх перебування у ВІТН:
 - тяжкі наслідки НЕК
 - низька вартість пробіотиків
 - наявні дані щодо безпеки пробіотиків, яка доведена дослідженнями на значній кількості дітей.



Дякую за увагу!