

ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИКІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ НЕКРОТИЗУЮЧОМУ ЕНТЕРОКОЛІТІ

Воробйова О.В.,

д.мед.н.,

провідний науковий спеціаліст

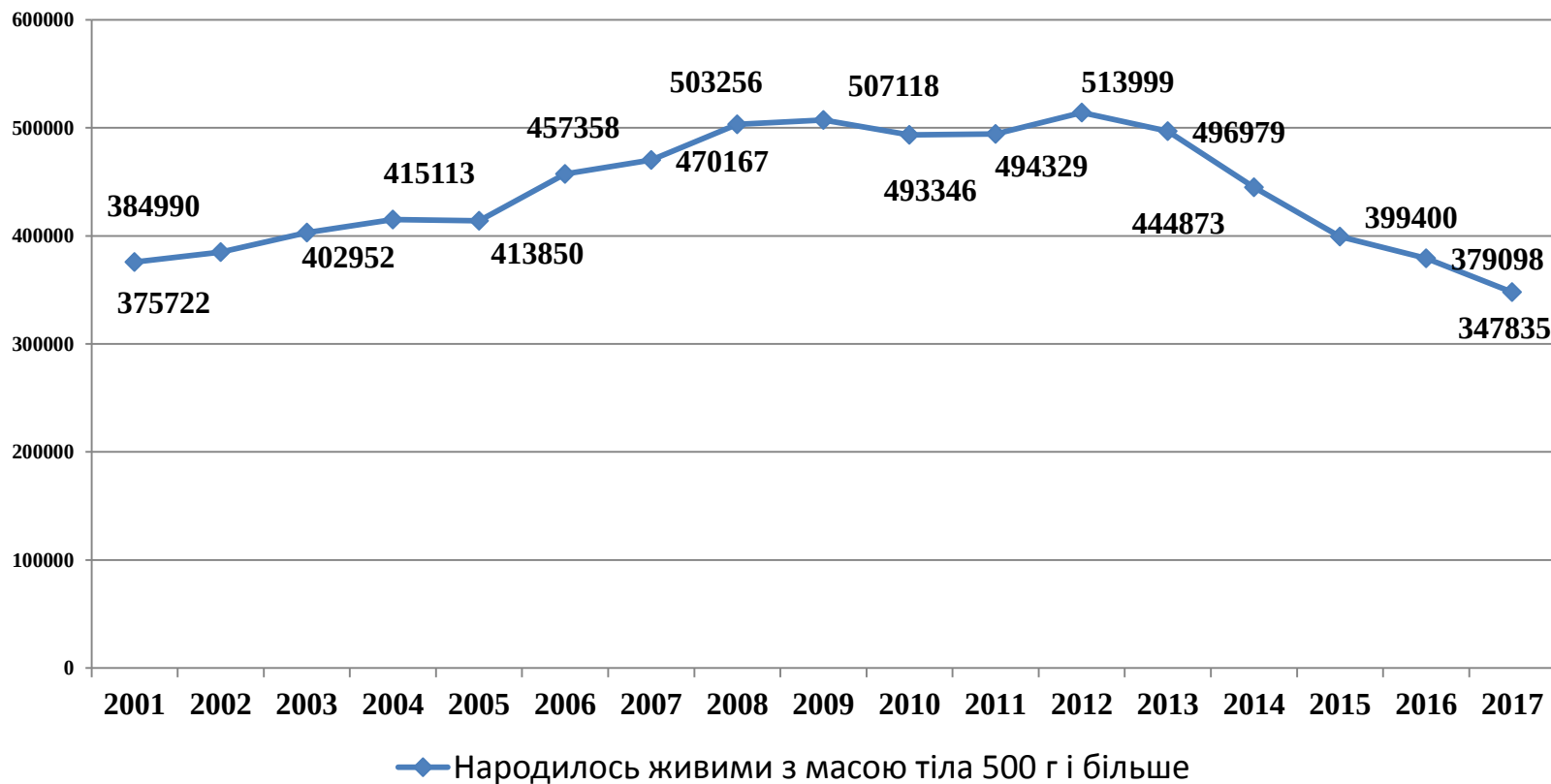
відділення неонатології

16 квітня, 2018

м. Київ

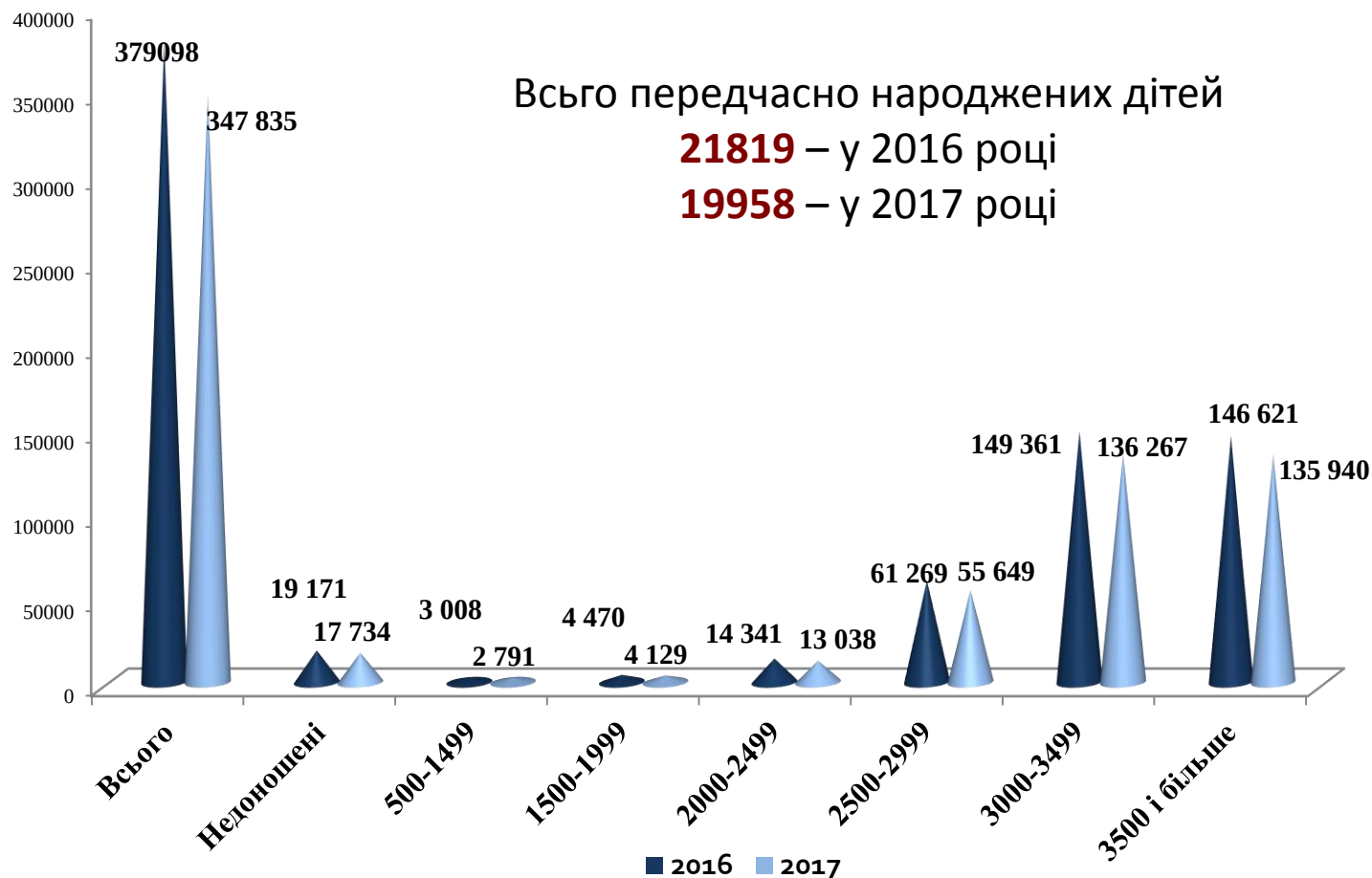
Динаміка народжуваності дітей в Україні

(за даними ДУ ДЕЦ МОЗ України)



Розподіл новонароджених по масі тіла при народженні, 2016-2017 роки

(за даними ДУ ДЕЦ МОЗ України)



Визначення

- **Некротизуючий ентероколіт (P77)**

тяжке поліетіологічне ураження кишечника, що виникає внаслідок ішемічних, запальних і некротичних процесів, які розвиваються переважно у незрілому травному каналі і зазвичай виявляються після початку ентерального харчування.

Актуальність

Незважаючи на досягнення в області інтенсивної терапії новонароджених за останні 20 років, частота некротизуючих ентероколітів (НЕК) у передчасно народжених новонароджених істотно не змінилася.

Смертність (приблизно від **20** до **25%**) та захворюваність, більш за II стадію НЕК, пов'язані:

- з тривалою госпіталізацією
- з синдромом короткої кишки
- з тривалим періодом неврологічних порушень (NDI), особливо у дітей з надзвичайно низькою масою при народженні, які потребують та/або перенесли операцію з приводу НЕК

Смертність досягає майже **100%** у дітей з обширним і повним некрозом кишечника.

1. Lin PW, Stoll BJ: Necrotising enterocolitis. Lancet 2006, 368:1271-1283.

2. Cotten CM, Oh W, McDonald S: Prolonged hospital stay for extremely premature infants: risk factors, center differences, and the impact of mortality on selecting a best-performing center. J Perinatol 2005, 25:650-655. Page 10 of 13

3. Wales PW, Christison-Lagay ER: Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. Semin Pediatr Surg 2010, 19:3-9.

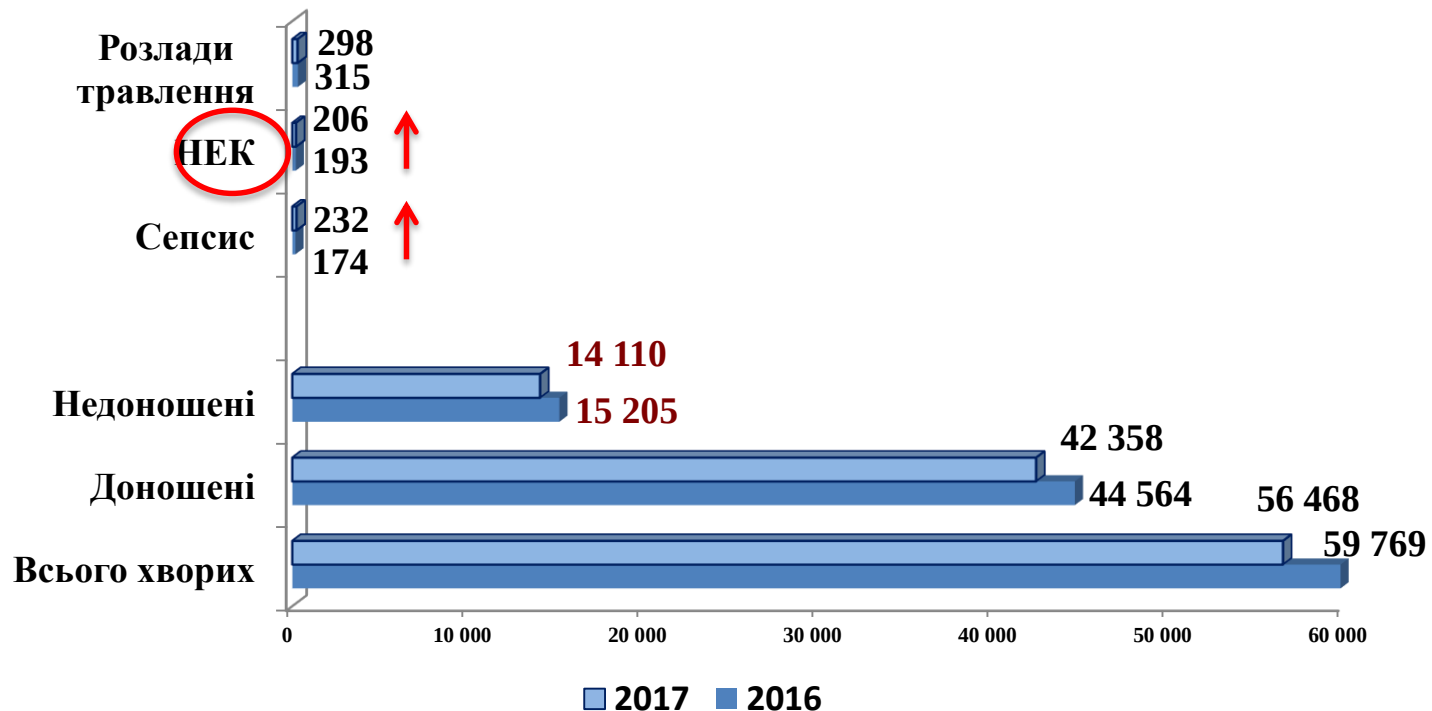
Епідеміологія

- В цілому НЕК виявляють в **0,3-2,4%** всіх новонароджених.
- Діагноз підтверджується в **4-13%** усіх новонароджених, які лікувались у ВІТН, **70-90%** з них є діти **з масою тіла при народженні < 1500 г**, а **5-25%** – **доношені** новонароджені.

1. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health* 2001;37:1-4.

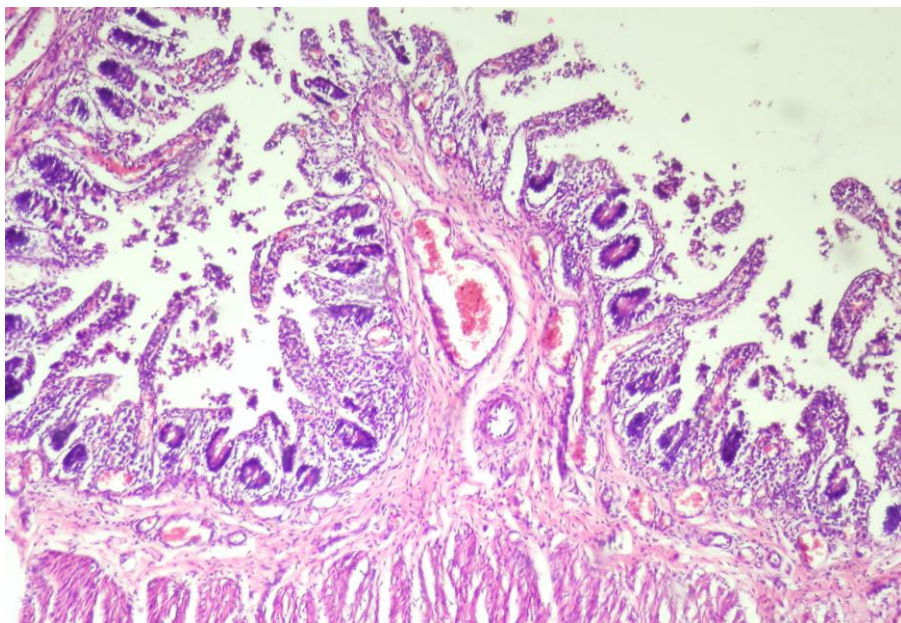
2. Parravicini E, Fromm F. Necrotizing enterocolitis. In: Buonocore G (red.). Neonatology. A practical Approach to Neonatal Disease. Springer Verlag 2012;724

Епідеміологія



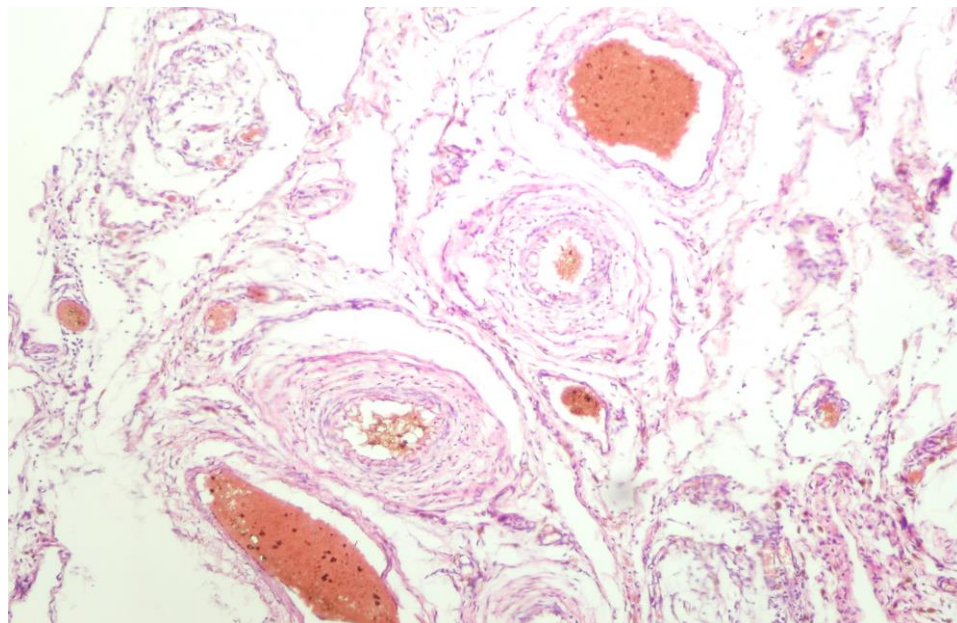
- В Україні НЕК діагностувався у 2016 році – у **0,32%** новонароджених, в 2017 році – у **0,36%** дітей.
- Серед доношених новонароджених у 2016 році – **26%**, у 2017 році – **30%**; у передчасно народжених дітей – **74 – 70%** відповідно.

ПАТОМОРФОЗ КИШЕЧНИКА ПРИ НЕК ІІБ



У слизовій оболонці:

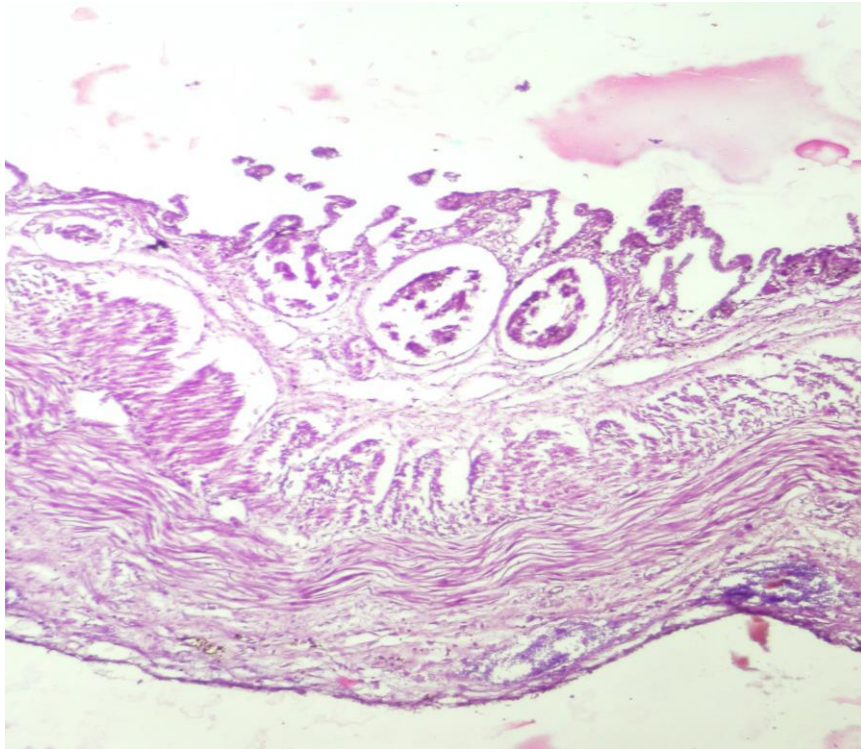
- порушення МЦР
- деструкція епітелію
- десквамація ворсин



У підслизовій оболонці:

- венозне повнокров'я
- спазм артерій
- розширення вен
- набряк

ПАТОМОРФОЗ КИШЕЧНИКА ПРИ НЕК ІІІ



У слизовій оболонці:

- виражене порушення МЦР
- повна деструкція епітелію
- десквамація ворсин

скупчення мікроорганізмів



У підслизовій оболонці:

- венозне повнокров'я
- спазм артерій
- розширення вен
- набряк при слабкому запаленні
- апоптоз і некроз клітин

Патогенез некротизуючого ентероколіту

Етіопатогенез НЕК не є повністю вивченим. Основними чинниками ризику розвитку НЕК є **ішемія кишечника + реперфузія ± інфекція** (гіпоксія, ацидоз, гіпотензія, дія вільних кисневих радикалів).

Додаткові чинники ризику:

- незрілість дитини (< 32 тиж вагітності; < 1500 г),
- гіпотрофія,
- поліцитемія,
- штучне годування, агресивне ентеральне харчування,
- хірургічні втручання,
- інфекційні захворювання (цитокіни: інтерлейкіни [IL]-1,6, фактор некрозу пухлин),
- гіпоальбумінемія,
- катетеризація пупкової артерії,
- метаболічні порушення,
- патологічна бактеріальна колонізація (*Clostridium perfringens/ butiricum/ difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*),
- середовище відділення інтенсивної терапії (ризик інфікування патогенною флорою).

1. Dimmitt RA et al. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *NeoReviews* 2001;2: 110-117
2. Parravicini E, Fromm F. Necrotizing enterocolitis. In: Buonocore G (red.). Neonatology. A practical Approach to Neonatal Disease. Springer Verlag 2012;724

Додаткові чинники з боку ШКТ, які збільшують ризик розвитку некротизуючого ентероколіту (1)

Передчасно народжені діти, особливо новонароджені з VLBW, знаходяться в невідгідному становищі, коли мова йде про розвиток здорового мікробіома

- Незрілість морфологічної структури і функції слизової оболонки кишечника у передчасно народжених дітей.
- Зміна рухливості та періоди голодування кишечника.
- Знижена модулююча імунна система кишечника у передчасно народжених дітей (наприклад, TLR₄ рецептор, ядерний фактор-В, запальні цитокіни).
- Вплив препаратів, що модифікують кишечник, таких як H₂ блокатори, нестероїдні протизапальні та інш.

1. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. Microbiome (2014) 2:38.
2. 26. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature (2012) 486:222–

Додаткові чинники з боку ШКТ, які збільшують ризик розвитку некротизуючого ентероколіту (2)

- Передчасні новонароджені часто затримують і аберрантно набувають нормальну кишкову мікрофлору через обмеження ентерального харчування, зменшення впливу грудного молока і частого застосування антибіотиків.

Huh et al. (2012), Blustein et al. (2013), Kalliomaki et al. (2008), Pandey et al. (2012)

- Превалює патологічна бактеріальна колонізація (*Clostridium perfringens/ butiricum/ difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*) над здоровою мікробіомою.

¹. Schanler RJ. Probiotics and necrotising enterocolitis in premature neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(6): F395–F397

². Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol. 2008; 32(2):127–137

Додаткові чинники з боку ШКТ, які збільшують ризик розвитку некротизуючого ентероколіту (3)

- **Мікробіома** кишки недоношеної дитини знижує мікробну різноманітність у поєднанні з збільшенням колонізації з патогенними організмами.
- **Мікробіома** кишечника передчасно народжених дітей менш стабільна порівняно з доношеними, має місце затримка при переході до зразка колонізації дорослих.

Рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей

Враховуючи унікальні властивості **пробіотиків** та в результаті багаторічних досліджень було доведено, що

- **Пробіотики** можуть запобігти НЕК, сприяючи колонізації кишечника корисними організмами, запобігаючи колонізації збудниками, поліпшуючи зрілість і функцію слизової оболонки кишечника та модулюючи імунну систему (наприклад, TLR4 рецептор, ядерний фактор-В, запальні цитокіни).

1. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45(5):569–576
2. 5Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1):CD005496
3. Stockman JA 3rd. Newborn: probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birth-weight—a systematic review of randomised controlled trials. In: Deshpande G, Rao S, Patole S, eds. Yearbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2009: 441– 443

Рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей



- Системний огляд та метааналіз всіх типів досліджень щодо ефективності пробіотиків у недоношених новонароджених вагою <1500 г.
- Включено 30 рандомізованих досліджень (понад 8000 недоношених немовлят) та 14 обсерваційних досліджень (більш ніж 13 000 недоношених)
- Критерії включення: діти з ДММТ(<34 тижні ГВ, менше 1500 г) та ентеральним введенням пробіотиків протягом 10 днів.

Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, Zhang T, The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. Neonatology 2017;112:9-23

Пробіотики у новонароджених з ДММТ

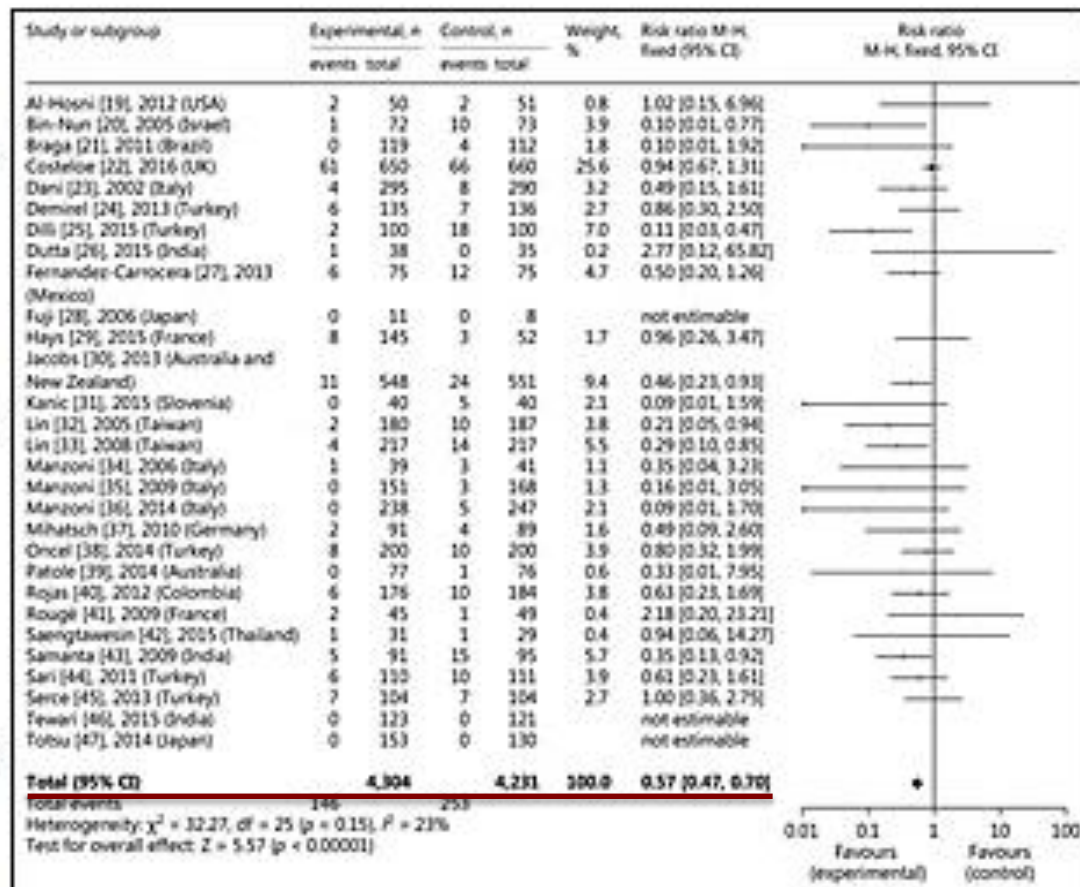
Вплив на НЕК (II-III ст). Дані РКД.

29 досліджень

(4 304 дитини
отримували пробіотики,
4,231 - група контролю)

Введення пробіотиків
значно знижує частоту
тяжкого НЕК (на 45%)
(0.57 RR, 95% ДІ 0.47-0.70, $p < 0.00001$)

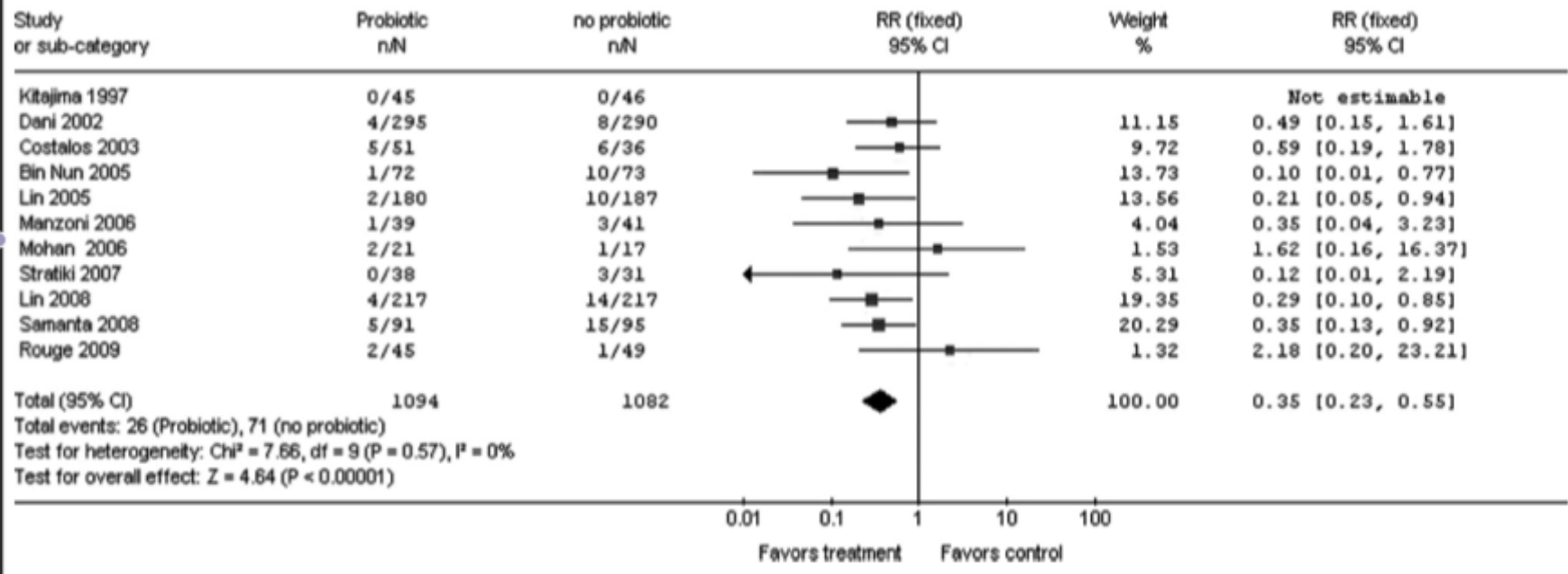
Domiyahli S, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu Q, Gong X, Zhang T. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology* 2017;112:9-25



Дослідження пробіотиків у передчасно народжених дітей з НЕК II-III ст.

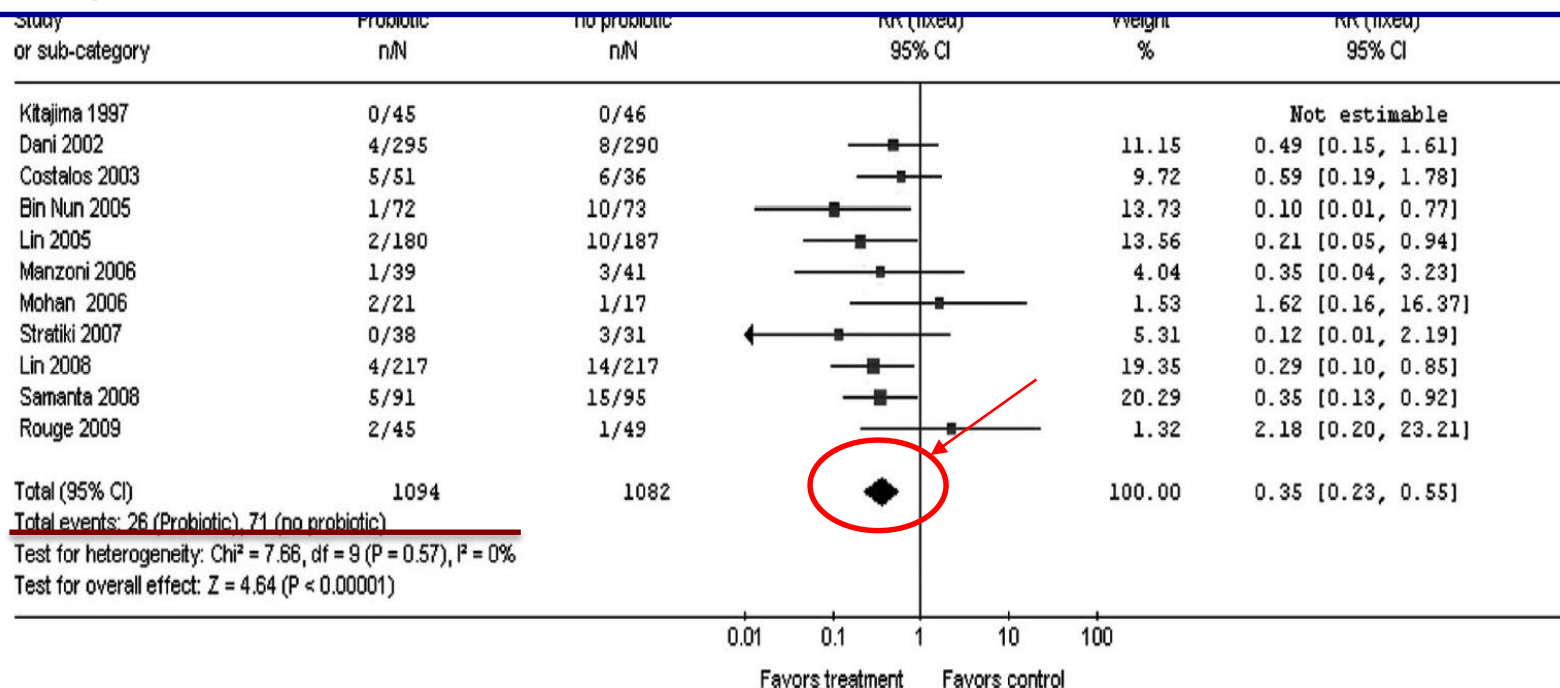
- **11 досліджень** за участю **2176** новонароджених.
- Більше висока доля новороджених в контрольній групі (без пробіотиків) розвинула певний НЕК порівняно з групою пробіотиків (**71** [6,56%] з 1082 проти **26** [2,37%] з 1094).

Review: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis
Comparison: 01 NEC
Outcome: 01 Definite NEC



Дослідження пробіотиків для профілактики некротизуючого ентероколіту

- Мета-аналіз даних з використанням моделі з фіксованими ефектами, оцінював більш низький ризик НЕК з пробіотиками.



Рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей

- Результати систематичного огляду і мета-аналізу були засновані на **7 дослідженнях**, в яких брали участь **1393** недоношених новонароджених (VLBW) з оцінкою ≥ 33 тижні.
- **Ризик смертності** від усіх причин і НЕК був **знижений на 53% і 64%** відповідно у новонароджених, які отримували **пробіотичне** доповнення в порівнянні з новонародженими контрольної групи.

1. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45(5):569–576
2. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1):CD005496
3. Stockman JA 3rd. Newborn: probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birth-weight—a systematic review of randomised controlled trials. In: Deshpande G, Rao S, Patole S, eds. Yearbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2009: 441– 443

Мета-аналіз застосування пробіотиків для профілактики некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей



Що вже відомо? Попередні систематичні огляди показали значне **зниження ризику смерті від усіх причин і від підтвердженого НЕК**, а також **більш короткий час до повного насичення після застосування пробіотиків у недоношених новонароджених (≤ 34 тижнів гестації, вага при народженні ≤ 1500 г).**



Що показало дане дослідження? Результати даного оновленого мета-аналізу **підтверджують переваги пробіотиків у зниженні смертності і НЕК у недоношених новонароджених.** З огляду на сукупність доказів, **додаткові плацебо-контрольовані дослідження не потрібні при наявності відповідного пробіотика.**

Рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей

TABLE 1 Characteristics of Trials Included in the Analysis

Source	Birth Weight/GA	Probiotic Agent/s	Dosage and Duration	Type of Milk	Primary Outcome
Kitajima et al, ³³ 1997	<1500 g	BB	0.5 × 10 ⁹ organisms once daily from first feed for 28 d	MM or FM	Gut colonization by BB
Dani et al, ²⁸ 2002	<33 wk or <1500 g	LB-GG (Dicloflor)	6 × 10 ⁹ CFU once daily from first feed until discharge	MM, DM, or FM	UTI, sepsis, NEC
Costalos et al, ³¹ 2003	28–32 wk	SB	10 ⁹ /kg twice daily from first feed for 30 d	FM	Gut function and stool colonization
Bin Nun et al, ³⁰ 2005	<1500 g	BI, ST, BBB	BI 0.35 × 10 ⁹ CFU, ST 0.35 × 10 ⁹ CFU, and BBB 0.35 × 10 ⁹ CFU once daily from first feed to 36 wk corrected age	MM or FM	NEC
Lin et al, ²⁹ 2005	<1500 g	LB-A, BI	LB-A 1004356 and BI 1015697 organisms twice daily from day 7 until discharge	MM or DM	NEC or death
Manzoni et al, ³² 2006	<1500 g	LB-C (Dicloflor)	6 × 10 ⁹ CFU once daily from day 3 of life to 6 wk or discharge from NICU	MM or DM	Gut colonization by <i>Candida</i> species
Mohan et al, ⁷ 2006	<37 wk ^a	BB-L	1.6 × 10 ⁹ CFU once daily from day 1 to day 3 4.8 × 10 ⁹ CFU once daily from day 4 to day 21	FM	Gut colonization by BB-L and enteric pathogens
Stratiki et al, ⁷ 2007	27 to 37 wk ^a	BB-L	Preterm formula 1 × 10 ⁷ CFU/g started within 48 h to 30 d	FM	Intestinal permeability
Lin et al, ⁹ 2008	<34 wk and <1500 g	BBB, LB-A	2 × 10 ⁹ CFU/d for 6 wk	MM or FM	NEC or death
Samanta et al, ⁹ 2009	<34 wk and <1500 g	BBB, BB-L, BI, LB-A	2.5 × 10 ⁹ CFU/d until discharge	MM or FM	NEC, TFF, sepsis, death, and hospital stay
Rougé et al, ¹⁰ 2009	<32 wk and <1500 g	BB-LG, LB GG	1 × 10 ⁹ CFU/d until discharge	MM, DM, or FM	Enteral feed intake at day 14

GA indicates gestational age; BB, *Bifidobacterium breve*; LB GG, *Lactobacillus GG*; SB, *Saccharomyces boulardii*; BI, *Bifidobacteria infantis*; ST, *Streptococcus thermophilus*; BBB, *Bifidobacterium bifidus*; LB-A, *Lactobacillus acidophilus*; LB-C, *Lactobacillus casei*; BB-L, *Bifidobacterium lactis*; BB-LG, *Bifidobacterium longum*; CFU, colony-forming units; MM, mother's milk; DM, donor milk; FM, formula milk; UTI, urinary tract infection.

^a Data for <34 weeks and <1500 g obtained by contacting the authors.

Практичні рекомендації щодо основних клінічних рішень з призначення пробіотиків

Практичні рекомендації		Ступінь доказовості
Вибір штамів	Комбінація, що містить <i>Lactobacillus</i> і щонайменше один з <i>Bifidobacterium</i> видів краще, ніж монокультура <i>Lactobacillus</i> GG (нижча ефективність) або монокультура <i>Lactobacillus reuteri</i>	I ; II; III.
Доза	3×10^8 (⁹) організмів в день, переважно у вигляді одиничної дози	I; II.
Коли розпочинати давати пробіотики?	Коли новонароджений готовий до ентерального харчування, переважно протягом перших 7 днів життя.	I; II; III.
Як довго застосовувати?	Принаймні до 35 тижнів скоригованого віку або до виписки.	II
Застосування під час гострого захворювання	Припинення застосування під час гострого захворювання, таких як сепсис, НЕК, перинатальна асфіксія.	IV

Рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей

Тип	Нозоологія	Название документа
Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum	Недоношені діти з групи ризику для попередження некротизуючого ентероколіту	Trust Guideline for the use of probiotics in high-risk preterm infants to prevent necrotizing enterocolitis. Norfolk and Norwich University Hospitals. NHS Foundation Trust.
Combination containing Lactobacillus and at least one Bifidobacterium species is preferable.	Передчасно народжені діти з групи ризику	Deshpande, Girish C., et al. "Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates." BMC medicine 9.1 (2011): 92.

Чому саме Bifidobacterium?

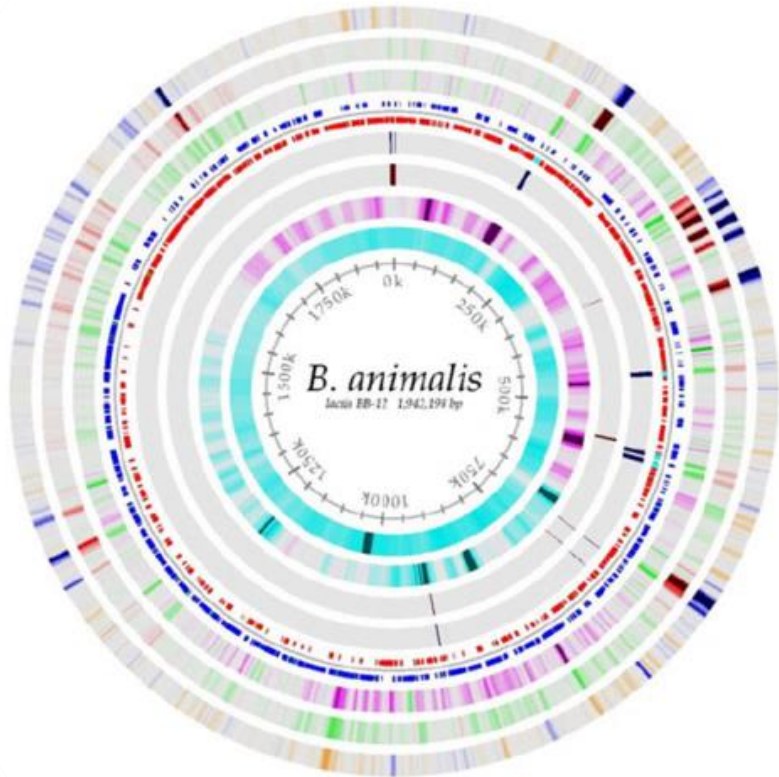
Bifidobacteria є домінуючими штамами в дитинстві, комбінація лактобацил і біфідобактерій сприяє зростанню місцевих молочнокислих бактерій (біфідогенного ефекту) шляхом утворення коротколанцюгових жирних кислот в якості продукту процесу ферментації.

1. Mshvildadze M, Neu J: Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev 2009, 85(Suppl 10):S71-74.
2. Rautava S, Walker WA: Probiotics. In Nutrition and Health, Probiotics in Pediatric Medicine. Edited by: Michail S, Sherman MC. Humana Press NJ USA; 2009:41-52.

Потенційні механізми, за допомогою яких забезпечується захисний та терапевтичний ефект *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* інгібує ріст патогенних бактерій шляхом:

- зниження рівня рН в кишковому тракті (що є результатом здатності *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* до вироблення кислот)
- вироблення метаболітів, токсичних для патогенних бактерій (вироблення H_2O_2)
- вироблення антибактеріальних речовин, бактеріонів;
- конкуренції з патогенними бактеріями за поживні речовини;
- блокування адгезивних рецепторів та, таким чином, інгібування колонізації інших потенційно патогенних мікроорганізмів
- стимуляція імунної системи

BB-12 *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* - один з найбільш вивчених штамів в світі



Описано в більш ніж 300 наукових публікаціях

Досліджувався в 140 клінічних дослідженнях

Використовується в усьому світі з 1985 року без повідомлень
про побічні ефекти

Повністю розшифрований геном

У 2012 р присвоєно статус GRAS (статус, що означає
міжнародне визнання їх безпеки і дозволяє їх необмежене
використання в харчовій і фармацевтичній промисловості,
а також безпечне застосування у дітей з перших днів життя)

У 2007 р присвоєно статус QPS (Кваліфікована Презумпція
безпеки)

Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі з першого дня життя, в зручній формі саше або крапель



Bifidobacterium animalis
(BB-12) $1,0 \times 10^9$



Біфідобактерії - найбільш значущі представники бактерій в кишечнику, складаючи від 90 до 98% всіх мікроорганізмів кишечника

- Пригнічують колонізацію патогенних мікроорганізмів
- Приймають участь у всмоктуванні вітамінів групи В, амінокислот
- Конкурують з патогенними бактеріями за поживні речовини

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Лінекс® Бебі Р.П.№ UA/14576/01/01.Лінекс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

- ***Bifidobacterium animalis subsp. lactis*** діє місцево в шлунково-кишковому тракті
- Після перорального прийому системна абсорбція не спостерігається
- Резистентність ***Bifidobacterium animalis subsp. lactis*** до кислоти шлункового соку та жовчі дає можливість забезпечити високий відсоток виживаності штаму при проходженні через шлунок та дванадцятипалу кишку
- Штам може створювати щільний зв'язок зі слизом кишечника
- Як інші мікроорганізми, які містяться в шлунково-кишковому тракті, він поступово виводиться завдяки перистальтиці та в результаті дефекації

***Bifidobacterium animalis* BB-12:**

Представник *Bifidobacterium animalis* є природними мешканцям кишечника дитини з першого дня життя

Представник *Bifidobacterium animalis* природно знаходяться в молоці мами

Представники *Bifidobacterium animalis* важливі в розвитку і підтримці балансу кишкової мікрофлори

FDA (Food and Drug Administration - Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США) схвалила використання сумішей, що містять *B. lactis* для дітей з народження¹

BB-12 використовується починаючи з 1993, як компонент дитячого харчування в усьому світі без повідомлень про побічні ефектах

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!