

16.12.2020

г. Киев



Некротизирующий энтероколит и пробиотики: новые данные по назначению

научно-практическая конференция
«Отдельные вопросы неонатологии: заметки для ежедневной практики»

Т. К. Знаменская,

Президент Ассоциации неонатологов Украины,
заместитель директора ГУ «Институт педиатрии,
акушерства и гинекологии имени академика Е.М.

Лукьяновой НАМН Украины»,

д.мед.н., профессор



Материал подготовлен при поддержке ООО «Сандоз Украина» в соответствии с требованиями действующего законодательства Украины, а также в соответствии с Политикой Профессиональной Практики и других политик и процедур группы Novartis.

- ✓ Компания Сандоз не несет ответственности за изменения, внесенные третьими лицами в содержание настоящей презентации.
- ✓ Содержание настоящей презентации на время ее подготовки является достоверным и отображает личное мнение и убеждения лектора.
- ✓ Представленные материалы содержат сведения только о зарегистрированных в Украине показаниях к применению препарата.
- ✓ Настоящие материалы можно использовать только при условии получения предварительного письменного согласия ООО «Сандоз Украина», информация должна использоваться **ДОБРОСОВЕСТНО**.

Информация для специалистов сферы охраны здоровья распространяется в рамках специализированных семинаров, конгрессов/или симпозиумов по медицинской тематике. Распространение данной информации какими-либо способами, которые дают доступ к ней к неопределенному кругу лиц, запрещено.



Некротизирующий энтероколит (НЭК) - распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта у детей ОИТН, которое приводит от **2% до 5%** госпитализаций и к наиболее частой причине смерти преждевременно рожденных детей в возрасте от 2 недель до 2 месяцев .

Частота НЭК:

- **3-5%** у детей с массой ≤ 1500 г,
- **до 12-13%** у новорожденных с массой ≤ 1000 г.

Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. BMC pediatrics 2017;17(1):105



- НЭК диагностируется у детей < 32 недель, заболеваемость обратно пропорциональна гестационному возрасту.
- К факторам риска относятся: сепсис, вспомогательная вентиляция легких, артериальная гипотензия и преждевременный разрыв плодных оболочек.
- Относительные факторы риска - кормление смесями, воздействие препаратов, подавляющих кислотность и пролонгированное действие эмпирических антибиотиков.
- НЭК не возникает в утробе матери и редко до начала кормления.

Актуальность



Частота осложнений НЭК среди недоношенных детей:

- летальность - **15-63%**,
- повторные эпизоды НЭК - **4-10%**,
- стриктуры кишечника - **12-35%**,
- синдром короткого кишечника - **20-35%**,
- неврологические нарушения - **30-50%**.

С НЭК связаны:

- высокая смертность,
- длительное пребывание в ОИТН,
- высокие расходы на лечение,
- поздние нарушения развития нервной системы,
- снижение качества жизни тех, кто выжил.

Underwood M.A. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis.
Journal of Pediatric Surgery. 2019; 54(3): 405-412.

Оптимальные направления стратегии профилактики – «**путь к нулевым случаям НЭК**»



- В последние десятилетия не улучшилась общая выживаемость новорожденных с НЭК
- Следует учитывать частоту не только специфических осложнений НЭК (кишечные стриктуры, синдром короткой кишки), но и поражения других органов (**НЭК-ассоциированные повреждения головного мозга и НЭК-индуцированные повреждения легких**)
- До 50% детей могут потребовать хирургического вмешательства
- **Внимание должно быть сосредоточено на понимании профилактических стратегий!**

Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. BMC pediatrics 2017;17(1):105

Микробиом кишечника и НЭК



Основные факторы, изменяющие микробиом кишечника при НЭК:

- антибиотики,
- изменение кислотности ЖКТ.

Установлено: *Bifidobacterium* у доношенных детей на ГВ потребляют олигосахариды грудного молока и находятся в большом количестве в микробиоме кишечника.

У недоношенных детей *Bifidobacterium* мало и еще меньше их у недоношенных детей с НЭК.

Использование антибиотиков может снизить количество бифидобактерий, что объясняет корреляции между длительным воздействием антибиотиков и более высоким риском НЭК.

Микробиом кишечника и НЭК



- Незрелый кишечник недоношенных детей имеет врожденную иммунную систему, которая взаимодействует с микробными клетками, такими как пептидогликан и липополисахарид.
- Незрелый кишечник склонен к воспалениям.
- Основная причина воспаления при НЭК - активация Toll-подобного рецептора 4.
- Пробиотики влияют на врожденные и адаптивные иммунные пути, участвующие в патогенезе НЭК.

Основные направления профилактики и лечения клинического или экспериментального НЭК



1. Ингибирование передачи сигналов Toll-R4 (CD284)

- Литохолевая кислота
- Ингибитор IL-1 рецептор-ассоциированной киназы
- Инсулиноподобный фактор роста-1
- Витамин D
- Эритропоэтин

2. Усиление кишечного эпителиального барьера

- Ингибитор Rho-киназы
- Витамин A

Пробиотики

- Bifidobacterium
- Lactobacillus

3. Антиоксидантная или окислительная стрессовая модуляция

- Кверцетин
- Сезамол
- Трансплантация фекальной микробиоты

Основные направления профилактики и лечения клинического или экспериментального НЭК



4. Тип или состав грудного молока

- **Донорское молоко**
- **Нейтральные олигосахариды**
- Эпидермальный ростовой фактор, полученный из сои
- Лактоферрин
- Экзосомы из бычьего молока
- Релаксин
- Нейрегулин-4

5. Иммуномодулирующие добавки

- Аргинин
- Глутамин

6. Другие потенциальные методы лечения

- Терапия стволовыми клетками
- Диметилноксалилглицин
- Pioglitazone
- Системная терапия ДНКазой 1
- МикроРНК-124
- «Milking» пуповины

Дисбактериоз кишечника, предшествующий НЭКу, у недоношенных детей: систематический обзор и мета-анализ, 2017



- 14 исследований
- 8 были доступны для количественного синтеза (**106 случаев НЭК**, 278 контрольных, 2944 образца).
- Возраст начала НЭК составлял в среднем $30,1 \pm 2,4$ недели ($n = 61$).

Выводы: В фекальном микробиоме недоношенных новорожденных с НЭК:

- увеличено количество Proteobacteria
- уменьшено количество Firmicutes и Bacteroidetes до начала НЭК.
- обнаружены различия в таксономических профилях, связанных с воздействием антибиотиков, кормлением смесью и способом родоразрешения.

Дисбактериоз кишечных бактерий и некротический энтероколит у детей с очень низкой массой тела при рождении: проспективное исследование случай-контроль, 2016

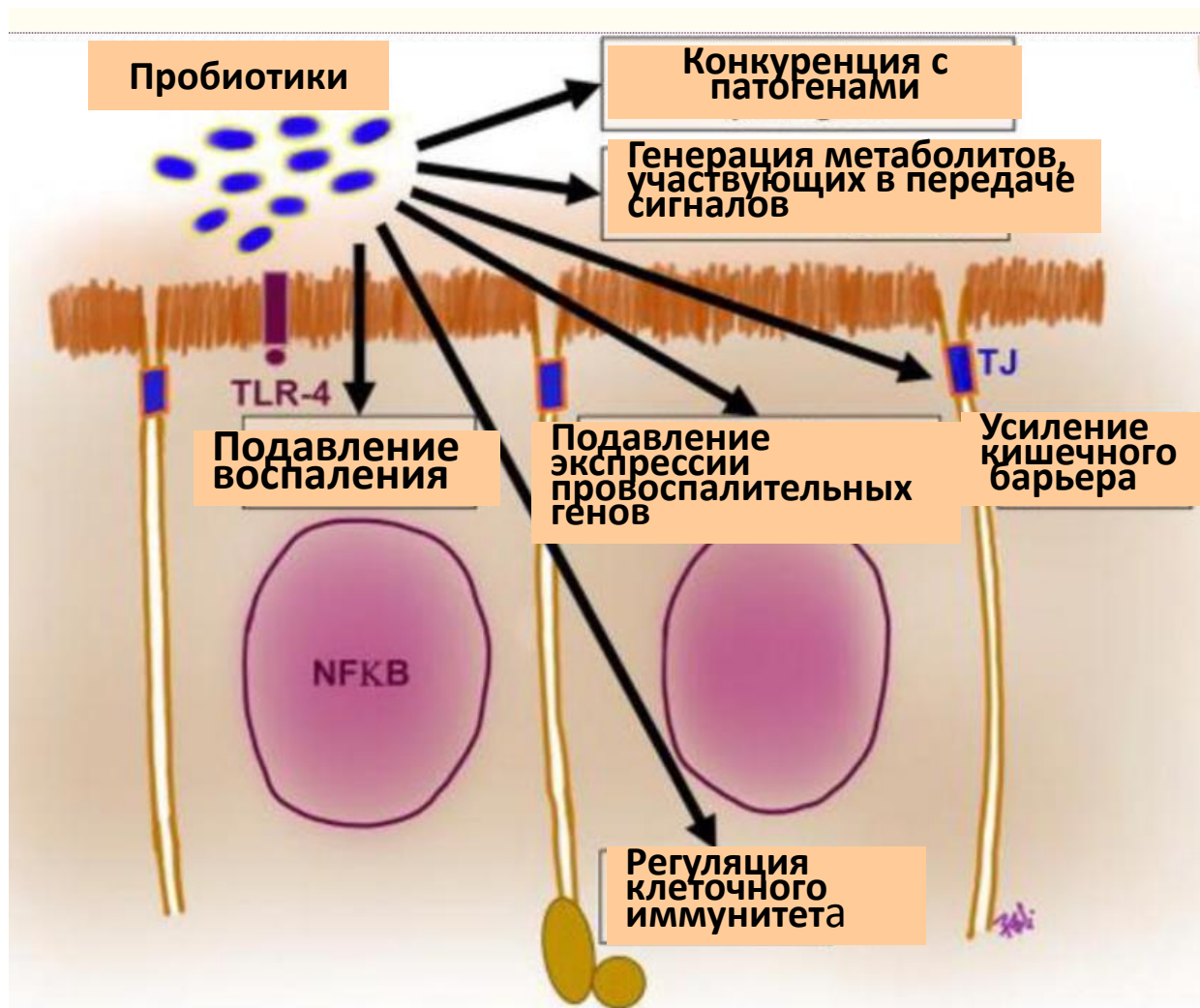


- Периоды исследования 2009 - 2013 гг., 2011 - 2013 гг.
- Включены дети с массой тела <1500 г.
- Изучено 2492 образца стула 244 новорожденных.
- Исследована фекальная ДНК из образцов стула.

Выводы: НЭКу у детей с ОНМТ при рождении предшествует обилие **гаммапротеобактерий** (т.е. грамотрицательных факультативных бацилл) и малочисленность **анаэробных бактерий** (особенно Negativicutes). Эти данные предлагают потенциальные цели для вмешательств по профилактике НЭК среди детей, родившихся в сроке менее 27 недель.



Механизмы действия пробиотиков по предупреждению НЭК (защита от воспаления и травм)



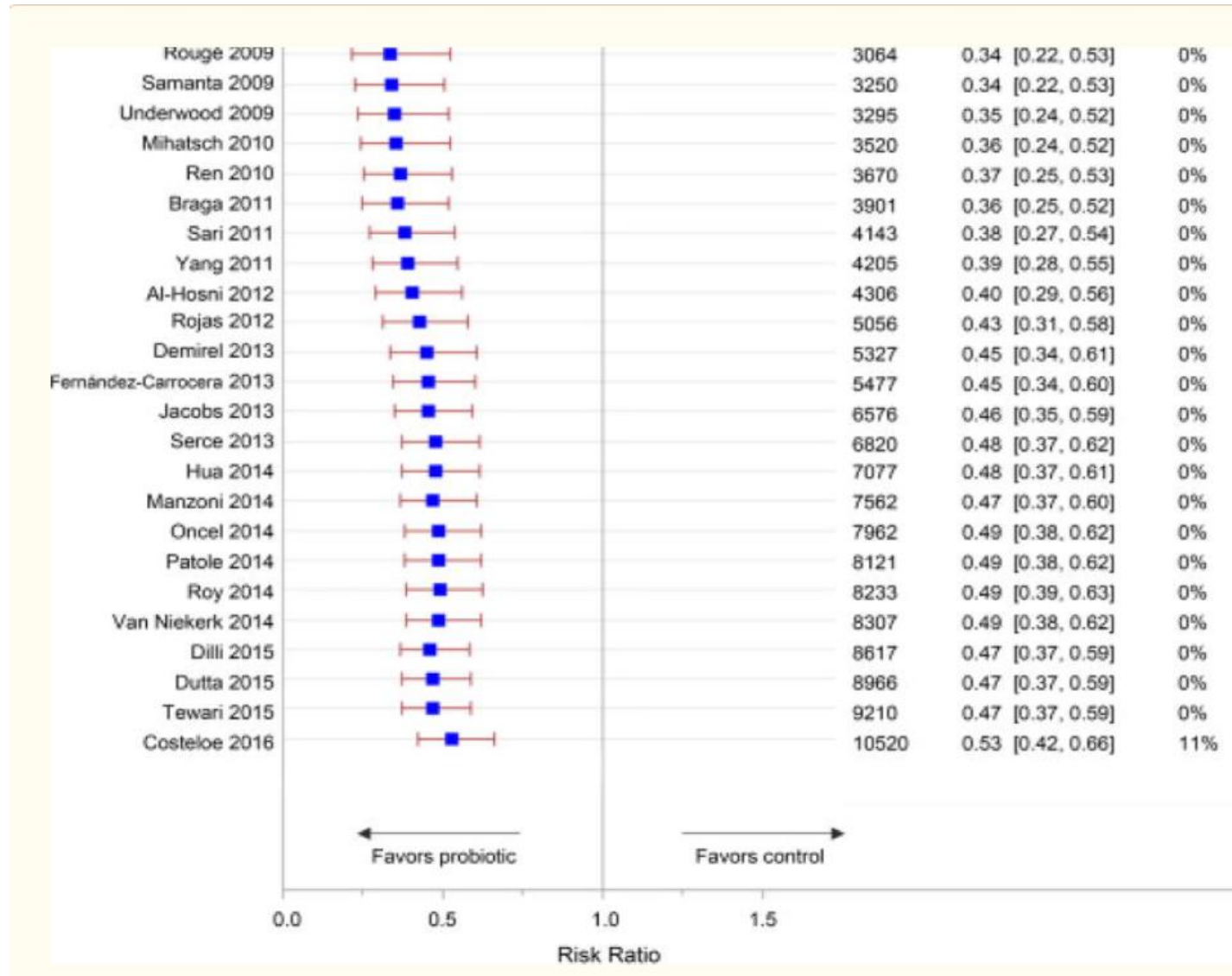
- 1) активация цитопротекторных генов;
- 2) подавление экспрессии провоспалительных генов;
- 3) подавление роста патогенных *Enterobacteriaceae*;
- 4) поддержка созревания и функции барьера;
- 5) конкуренция с другими микробами;
- 6) регуляция клеточного иммунитета и баланса Th1: Th2.

Рандомизированные исследования пробиотиков для профилактики НЭК



- Пробиотики широко изучались у недоношенных детей, в исследованиях приняли участие более 10 000 детей.
- В исследованиях использовался широкий спектр бактериальных штаммов, чаще всего *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* или их комбинация.
- Изучались разные дозы, возраст начала и продолжительность лечения.
- Несмотря на клиническую неоднородность, обобщающий метаанализ исследований показывает выраженный лечебный эффект пробиотиков в снижении НЭК (объединенный относительный риск, случайные эффекты: 0,53; 95% ДИ 0,42–0,66).

Рандомизированные исследования пробиотиков для профилактики НЭК: данные за 2009-2015 годы



Рандомизированные исследования пробиотиков для профилактики НЭК: последние данные, 2016-2017 годы



НЭК

Outcome	Year	Trials, n	Patients, n	RR (95 % CI)	I ²	Effects
NEC (Bell Stage 2 or 3)						
Sawh et al.(35)	2016	35	10520	0.53 (0.42–0.66)	11%	Random
Dermyshe et al.(39)	2017	29	8535	0.57 (0.47–0.70)	23%	Fixed
Chang et al.(62)	2017	25	7345	0.60 (0.48–0.74)	0%	Fixed
Thomas et al.(49)	2017	23	7325	0.57 (0.43–0.74)	22%	Random

Поздний сепсис

Late-onset sepsis						
Sawh et al.(35)	2016	28	8707	0.88 (0.77–1.00)	31%	Random
Rao et al.(40)	2016	37	9416	0.86 (0.78–0.94)	35%	Fixed
Dermyshe et al.(39)	2017	28	7987	0.88 (0.80–0.97)	17%	Fixed

Смерть

Death						
Sawh et al.(35)	2016	27	9507	0.79 (0.68–0.93)	0%	Random
Dermyshe et al.(39)	2017	27	8156	0.77 (0.65–0.92)	16%	Fixed
Chang et al.(62)	2017	21	6291	0.75 (0.60–0.92)	9%	Fixed
Thomas et al.(49)	2017	22	6954	0.72 (0.57–0.92)	17%	Random

Рандомизированные исследования пробиотиков для профилактики НЭК

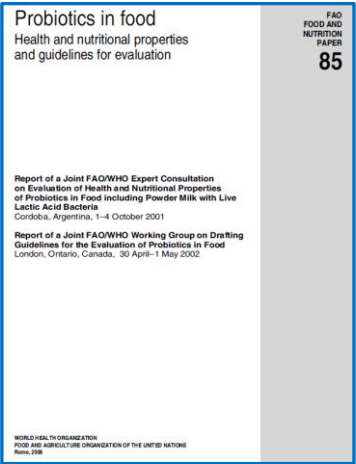


- Первые небольшие исследования проведены во второй половине 20 века.
- В настоящее время пробиотики изучаются в более чем 35 клинических исследованиях.
- Самый сильный эффект лечения НЭК пробиотиками обнаружен в 2009 г. (ОР 0,32; 95% ДИ 0,20–0,49) после публикации результатов многоцентрового исследования из Тайваня.
- Со временем уменьшилась доказательная база по эффективности.
- Сейчас наблюдается клиническая неоднородность из-за различных используемых препаратов.
- Статистическая гетерогенность исследований относительно низкая (I² 11%), ряд отдельных исследований показывает статистически значимые эффекты в снижении НЭК и отсутствие исследований, показывающих увеличение риска НЭК.

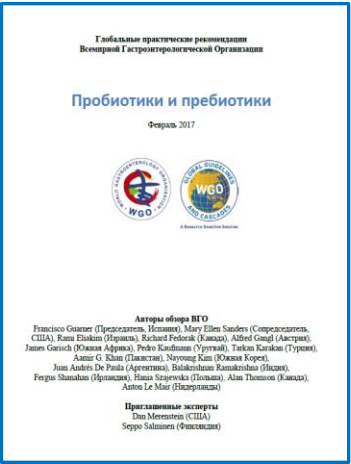
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я 4-75-111Н-01С-1220



Міжнародні джерела



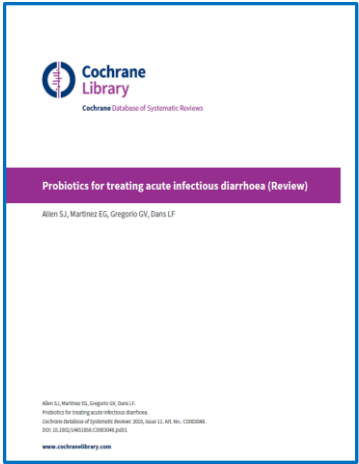
Звіт ФАО/ВООЗ про пробіотики в харчових продуктах



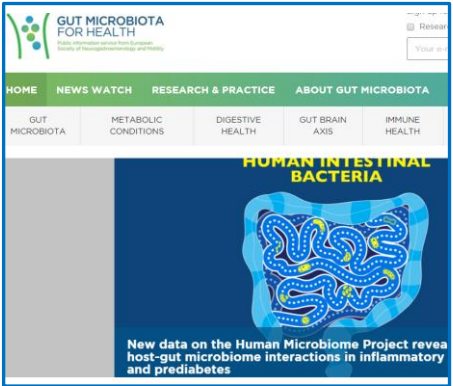
Глобальні практичні рекомендації Всесвітньої Гастроентерологічної Організації



Руководство по инфекционным болезням для лечения острого гастроэнтерита у детей в Европе (ESPGHAN)



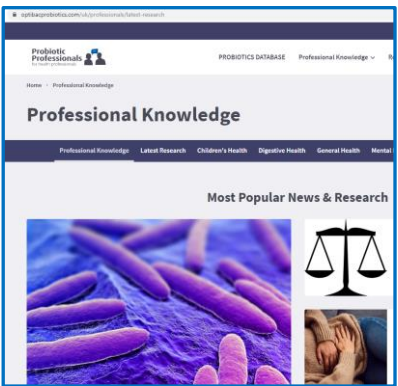
Кокрейновские обзоры



Сайт Gut Microbiota for Health (кишечная микробиота для здоровья)
<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/resources/resources-publications/>



Клинические Рекомендации по Пробиотическим Пищевым добавкам, доступным в Канаде



Сайт Probiotic Professionals:
<https://www.optibacprobiotics.com/uk/professionals>



Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США

База пробиотиков

Сайт по пробиотикам для профессионалов



Представлены данные по безопасности и результаты клинических исследований



***Bifidobacterium lactis* BB-12® and improving bowel movements in elderly patients**

A randomised, double-blind, placebo-controlled trial was conducted involving 209 elderly nursing home residents. The participants were randomised into three groups. The first received 1 billion CFU/day of *Bifidobacterium longum* strains, the second 1 billion CFU/day of *B. lactis* BB-12® and a third group received a placebo, all in a fermented oat drink, for 7 months. Regularity and consistency of bowel moments were recorded. Bowel movements were significantly improved and normalized in both probiotic groups compared to the placebo group (Pitkälä KH et al., 2007). In another study, a combination of *Lactobacillus acidophilus* LA-05® and *Bifidobacterium lactis* BB-12® was shown to help alleviate chronic constipation in elderly patients. The participants either received unfermented milk as a placebo or fermented milk containing the probiotic strains. The group who received the probiotic combination experienced a significant improvement in frequency of bowel movements compared to the baseline group (Alm I, 1993).

***Bifidobacterium lactis* BB-12® and Immunity**

It's believed that probiotic bacteria in the gut may interact with the immune system in several different ways: they may increase local and systemic antibody production; increase immune cell activity, and modulate signals in epithelial and immune cells. Research into the effect of *B. lactis* BB-12® on immune function has suggested that it may be able to help reduce respiratory infections.

The weight of research which supports the use of this strain suggests that it may have numerous potential benefits for health, and it is of interest to note that one of the largest clinical trials ever conducted on a probiotic strain was performed using *Bifidobacterium lactis* BB-12®. Also of interest is the fact that several of the trials mentioned here were performed using this strain in combination with *Lactobacillus acidophilus* LA-05.

***Bifidobacterium lactis* BB-12® - Safety and Survival**

Bifidobacterium lactis BB-12® is a bacterial strain found in food supplements. *B. lactis* BB-12® has been shown to reach the gut alive through confirmed microbial changes in the stools and faecal recovery. In one particular study, by Uchida, K. et al (2015), *B. lactis* BB-12® was identified in stool samples in 57% of participants, for the duration of *B. lactis* BB-12® supplementation.

The same study ran an 'excessive ingestion safety test', which demonstrated no difference in incidences of GI complaints between when participants were and were not taking the supplement in this arm of the trial, which led to the conclusion that the reported symptoms could not have been induced by *B. lactis* BB-12® intake.

Additional safety studies, such as those performed by Saavedra, J. (2004) and Vlieger, AM. et al (2009) have looked at *B. lactis* BB-12® as a food supplement in young infants.

In a gold standard trial by Saavedra et al (2004) 118 infants aged 3-24 months took either *B. lactis* BB-12® and *S. thermophilus* supplemented formula or placebo for 18 months. Investigating long term intake of these strains, they assessed infant growth, general wellbeing and intestinal health as well as tolerance and adverse events. Overall, the *B. lactis* BB-12® and *S. thermophilus* supplement was well tolerated, showing no significant differences compared to placebo with regards to growth rate, health care attention or day-care absenteeism. Additionally, the *B. lactis* BB-12® and *S. thermophilus* supplemented group saw improvements in infant wellbeing, with reduced rates of colic and irritability reported.

***Bifidobacterium lactis* BB-12® and Constipation and Healthy Bowel Function**

Bifidobacterium lactis BB-12® is a well-established, highly researched strain of probiotic, believed to be one of the most clinically researched strains available commercially. This strain is one of the most respected probiotics featured in this database and, as previously mentioned, is probably best known for being used in one of the largest ever clinical trials conducted on a probiotic strain. This particular trial assessed the effect of BB-12® on improving bowel regularity in constipated participants, where it was found to significantly alleviate constipation.

<https://www.optibacprobiotics.com/uk/professionals/probiotics-database/bifidobacterium/bifidobacterium-lactis/bifidobacterium-lactis-bb12>

Опыт использования пробиотиков в педиатрии



Кокрейновские обзоры



Пробиотики для лечения острой инфекционной диареи

- уменьшают продолжительность (в среднем на 24,76 ч) и частоту стула (в среднем на 2-ой день)

Allen S.J. et.al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.



Пробиотики в профилактике ААД* у детей

- частота случаев ААД в группе пробиотиков составила 8%, в то время как в контрольной группе – 19%

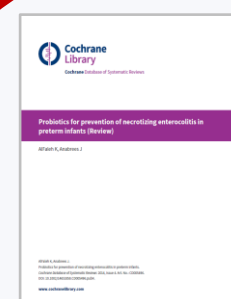
Guo Q. et.al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.



Пробиотики в профилактике острых инфекций верхних ДП

- уменьшают количество пациентов с эпизодами ОИ ВДП и необходимость назначения антибиотиков по сравнению с группой плацебо

Hao Q. et.al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.

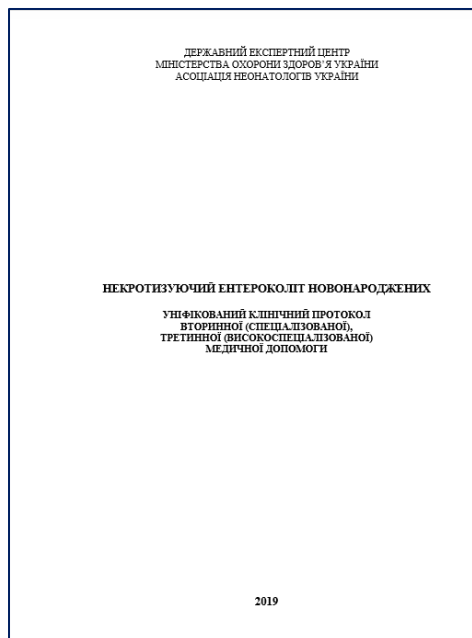
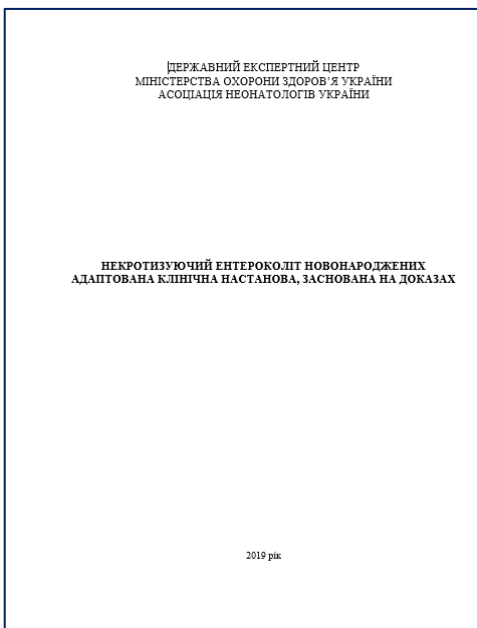


Пробиотики в профилактике некротического энтероколита у недоношенных детей

- уменьшал частоту тяжелого НЭК** (2 степень и более) и смертности у недоношенных детей

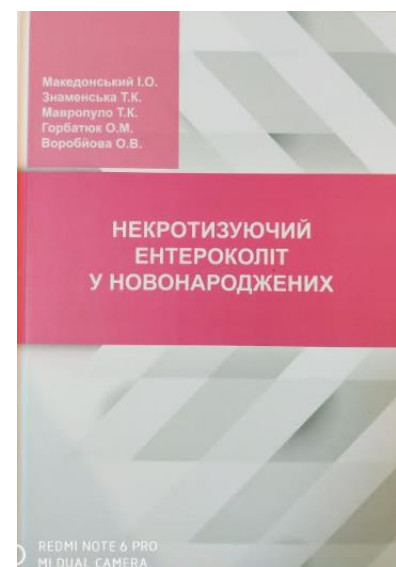
AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.

Обобщенная и систематизированная информация



- Рабочей группой **Ассоциации неонатологов Украины** в 2019 году созданы Адаптированная клинические рекомендации и У КП «Некротизирующий энтероколит новорожденных» (руководитель группы - проф. Мавропуло Т.К., г. Днепр)

- Обобщенная информация для практического использования представлена в учебниках:



ЕВРОПЕЙСКИЕ СТАНДАРТЫ УХОДА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ



ТЕМАТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА: **БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ И ПРАВИЛА ГИГИЕНЫ**

ПРОФИЛАКТИКА НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА (НЭК)

Авторы Manzonі P, Tissières P, Helder O, Borghesi A

Обоснование

- ✓ Ограниченное количество стратегий доказала свою **эффективность в снижении распространенности наиболее тяжелых стадий НЭК**, включая грудное молоко и потенциальные **пробиотики** и бычий лактоферрин.
- ✓ Вполне вероятно, что только применение многогранных комплексных стратегий может последовательно вести к **профилактике НЭК**.

<https://newborn-health-standards.org/prevention-vkdb/>

Условия назначения пробиотиков недоношенным детям (исключая детей с ЭНМТ):



- ✓ отсутствие признаков нарушения толерантности к энтеральному питанию (метеоризма, мальабсорбции, синдрома срыгиваний и рвоты);
- ✓ прекращение назначения при сепсисе, реализованном НЭК;
- ✓ использование пробиотиков, содержащих микроорганизмы, одобренные в исследованиях у новорожденных (*Lactobacillus*, ***Bifidobacterium*** или их комбинация)

Szajewska H, Guandalini S, Morelli L. et al. Влияние добавки *Bifidobacterium animalis subsp lactis* у недоношенных новорожденных: систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51 (2): 203-9.

Условия назначения пробиотиков недоношенным детям (исключая детей с ЭНМТ):



- ✓ соблюдение условий хранения препарата, назначения не более первых 7 дней жизни (по отдельным показаниям до 35 недель скорректированного возраста);
- ✓ использование начальной дозы $1,5-3,0 \times 10^9$ КОЕ / день преимущественно в виде разовой дозы (в основном добавление в молоко);
- ✓ предоставление полной информации родителям о преимуществах и возможных побочных эффектах.

Лінекс Бебі® с першого дня життя (**Bifidobacterium animalis BB-12® 1X 10⁹ КОЕ**)



1 пакетик в сутки

1 пакетик-саше (1,5 г) - лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) - не менее 1x10⁹ КУО / саше

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. 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: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Лінекс Бебі® РП UA/14576/01/01

Линекс® Детские капли с первого дня жизни (*Bifidobacterium animalis* BB-12® 1X 10⁹ КОЕ)



6 капель в сутки

6 капель или 0,25 г - лиофилизированных бактерий
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* (BB-12) - не менее
1x10⁹ КУО (диетическая добавка)

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитися з листком вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 (44) 495 28 66, +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

- Большое количество доклинических исследований дает теоретическое понимание того, как пробиотики поддерживают здоровье кишечника и могут снизить НЭК.
- Результаты подтверждают положительный эффект пробиотиков, наблюдаемый в метаанализах как рандомизированных, так и описательных исследований.
- Обобщающий метаанализ демонстрирует значительное, но сниженное лечебное влияние пробиотиков на НЭК с течением времени.
- Однако общий эффект на НЭК вряд ли существенно изменится, учитывая большое количество исследований и пациентов, изученных на сегодняшний день.

Заключение



- Необходимы дополнительные исследования, чтобы помочь клиницистам выбрать наиболее подходящий пробиотический продукт для снижения НЭК.
- Дальнейшие небольшие, традиционные плацебо-контролируемые испытания, которые не рассматривают пути регулирования лекарственных средств, имеют сомнительную этическую и клиническую ценность.
- Кластерные рандомизированные клинические испытания, сравнивающие доступные коммерческие пробиотики друг с другом, потребуют очень большого размера выборки, но будут иметь большую ценность.
- Будущие исследования будут иметь наибольшую ценность, если они сообщат о независимом подтверждении чистоты и жизнеспособности введенных пробиотических штаммов.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

