



ПРОБИОТИКИ В НЕОНАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Д.мед.н, проф, чл.-корр НАМН Украины
Н.Л.АРЯЕВ**



Глобальные практические рекомендаций ВГА, 2017

(<http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>)

- ❑ Определения и терминология**
- ❑ Механизм действия и безопасность**
- ❑ Направления изучения**
- ❑ Профилактика и лечение**

ИСТОРИЯ КОНЦЕПЦИИ ПРОБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ

□ Илья Мечников: молочнокислая бактерия благотворно влияет на состояние здоровья и **способствует долголетию.**

□ Альфред Ниссле (Германия) в 1917 г: непатогенный штамм *Escherichia coli* Nissle 1917 **препятствует развитию энтероколита.**

□ Анри Тиссье (Франция): *Bifidobacterium* от новорожденного на грудном вскармливании **эффективны в терапии диареи у детей**

□ Минору Широта (Япония): штамм *Lactobacillus casei* **эффективен для борьбы со вспышками диареи (1935 г)**

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

- ❑ Интестинальная микробиота включает более 500 бактериальных штаммов и весит 1 кг**
- ❑ Число микробных клеток относится к числу клеток всего организма человека как 10:1, а бактериальный геном превышает геном всего организма человека в соотношении 100:1**
- ❑ Интестинальная микробиота синтезирует витамины группы В, К, фолиевую кислоту, коротко-цепочечные жирные кислоты, участвует в энергетическом обмене, способствует нормальному развитию иммунной системы**
- ❑ Физиологический вклад интестинальной микробиоты в жизнедеятельность макроорганизма является основанием для её обозначения как «дополнительный орган»**

НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

- ☐ Показания к применению с позиций доказательной медицины
- ☐ Оптимальная доза
- ☐ Длительность применения
- ☐ Сравнительная эффективность
- ☐ Безопасность применения



ПРОБИОТИКИ: БЕЗОПАСНОСТЬ

- ВОЗ, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН заключают, что пробиотики, в целом, считаются безопасными и имеют т. н. GRAS статус (Generally Regarded As Safe), т.е. могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности.**
- Теоретически могут вызывать следующие нежелательные последствия:**
 - системные инфекции (особенно при иммунодефицитах);**
 - негативное влияние на метаболизм;**
 - чрезмерная стимуляция иммунной системы, аутоиммунная патология;**
 - перенос генов резистентности.**

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ

- ❑ При краткосрочном (до 1 мес) применении пробиотиков число побочных эффектов не растет**
- ❑ Долгосрочные эффекты пробиотиков не изучены: известны случаи бактериемии и фунгемии у онкобольных**
- ❑ Не применять пробиотики у иммунологически скомпрометированных больных**

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ НОВОРΟЖДЕННЫХ

- ❑ Пробиотики снижают риск развития некротизирующего энтероколита у недоношенных .**
- ❑ Мета-анализ исследований показал снижение риска смерти, хотя не все исследуемые пробиотические средства оказались эффективными.**

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ДИАРЕИИ

- ❑ Некоторые пробиотики уменьшают тяжесть и длительность (приблизительно на 1 день) острой инфекционной диареи у детей и сокращают сроки госпитализации
- ❑ Пробиотики рассматриваются как дополнительная терапия гастроэнтеритов совместно с регидратацией
- ❑ Пробиотики дают больший эффект при секреторной диарее, чем при инвазивной, при раннем начале терапии и у детей в развитых странах
- ❑ Механизмы действия пробиотиков при острой диарее могут быть штамм-специфичны и также зависеть от вида патогена

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОЙ ДИАРЕИ

- ❑ Определенные пробиотики могут быть эффективны для профилактики детской диареи, однако более оправдано использование ротавирусной вакцины**
- ❑ Пробиотики эффективны для профилактики диареи у детей на фоне терапии антибиотиками, внегоспитальной диареи, нозокомиальной диареи и диареи путешественников, однако нужны дополнительные исследования для определения наилучшей дозы и штамма.**
- ❑ Пробиотики могут быть эффективны в профилактике и, возможно, лечении радиационной диареи и диареи, вызванной химиотерапией**

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ

- ❑ Некоторые пробиотические штаммы доказали свою терапевтическую эффективность в уменьшении времени плача у новорожденных на грудном вскармливании при развитии колики**
- ❑ Профилактическая активность пробиотиков установлена в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях, включивших 1554 ребенка**

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ

- ❑ Пробиотики обладают лечебным эффектом по сравнению с плацебо, уменьшая интенсивность боли в животе, однако не оказывают влияние на частоту возникновения симптома**
- ❑ Рекомендуется начинать терапию при появлении симптоматики и продолжать до её исчезновения**

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

- ❑ Пробиотики используются для профилактики печеночной энцефалопатии**
- ❑ Пробиотики могут вызывать обратное развитие минимальной печеночной энцефалопатии.**
- ❑ Нет доказательств эффективности пробиотиков при хронических заболеваниях печени**

ЭРАДИКАЦИЯ

Helicobacter pylori

- ❑ Включение определенных пробиотиков в антибиотические схемы эрадикации *H.pylori* повышает её скорость, в т. ч. при неудаче эрадикационной терапии**
- ❑ Не существует доказательств, подтверждающих эффективность монотерапии пробиотиком без антибиотикотерапии.**

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

- Определенные пробиотики безопасны и эффективны в качестве стандартной терапии легкого и среднетяжелого язвенного колита у детей**
- Доказано влияние относительно поддержки достигнутой ремиссии**

ПОУЧИТ

**Некоторые пробиотики
эффективны:**

- ☐ **в профилактике первичной атаки поучита;**
- ☐ **в профилактике рецидивирования поучита после достижения ремиссии.**

ПРОБИОТИКИ ПРИ НЕГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- ❑ Снижают частоту и длительность инфекций верхних дыхательных путей**
- ❑ Снижают частоту атопического дерматита у при перинатальном применении**
- ❑ Снижают частоту кариеса зубов**
- ❑ Уменьшают проявления бактериального вагиноза**

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- ❑ **улучшение иммунного ответа при профилактике острых инфекций (внутрибольничная диарея у детей, эпизоды гриппа зимой)**
- ❑ **способствуют образованию антител при проведении вакцинации.**

European Paediatric Association guidance on paediatric use of Probiotics (2018)

- ❑ **Определенные пробиотические штаммы эффективны в профилактике диареи, связанной с приемом антибиотиков и нозокомиальной диареи**
- ❑ **Доказана эффективность в лечении острых гастроэнтеритов и младенческой колики**
- ❑ **Рекомендуется особая осторожность в назначении пробиотиков недоношенным, находящимся в критических состояниях, больным с центральным венозным катетером, поражением клапанов сердца, синдромом короткого кишечника**

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ПРОБИОТИКИ НЕ ЭФФЕКТИВНЫ

- ❑ **Болезнь Крона.** Не найдена эффективность пробиотиков относительно индукции и поддержке ремиссии, а также предупреждения послеоперационных рецидивов
- ❑ **Острый панкреатит.** Пробиотики не эффективны при остром панкреатите в контексте частоты оперативных вмешательств, длительности госпитализации и летальности
- ❑ **Системные инфекции.** В настоящее время недостаточно доказательств, поддерживающих применение пробиотиков и синбиотиков у взрослых пациентов в критических состояниях в отделениях интенсивной терапии

Probiotics No Better Than Placebo for Gastroenteritis. [Medscape Medical News](#).

Nicola M. Parry, DVM

November 21, 2018, *New England Journal of Medicine*.

Неэффективность *L. rhamnosus* при гастроэнтеритах у детей по сравнению с плацебо:

- не влияет на тяжесть течения**
- не влияет на длительность диареи**

ШТАММЫ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Microorganisms considered as probiotics¹

<i>Lactobacillus</i> species	<i>Bifidobacterium</i> species	Other lactic acid bacteria	Nonlactic acid bacteria
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> ²	<i>Bacillus cereus</i> var. <i>toyoi</i> ^{2,3}
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> strain nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i> ⁴	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> ^{2,3}
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ³
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> ⁴	<i>B. infantis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i> ⁴	<i>Saccharomyces boulardii</i> ³
<i>L. gallinarum</i> ²	<i>B. lactis</i> ⁵	<i>Sporolactobacillus inulinus</i> ²	
<i>L. gasseri</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i> ⁴	
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			



СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОБИОТИКАМ

Согласно требованиям FAO и ВОЗ, пробиотики микроорганизмы должны обладать такими свойствами:

- ❖ **иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности;**
- ❖ **быть непатогенными и нетоксичными;**
- ❖ **выживать в кишечнике;**
- ❖ **сохранять стабильность состава и жизнеспособность в течение всего срока хранения;**
- ❖ **обладать высокой адгезивностью и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;**
- ❖ **не угнетать нормальную микрофлору кишечника.**

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В НЕОНАТОЛОГИИ

- 1) Перинатальное назначение пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) при отягощенном аллергологическом анамнезе у родителей с целью профилактики атопического дерматита у детей (2015).**
- 2) Раннее назначение *E.coli* штамм NISSLE 1917 для профилактики острых инфекционных заболеваний недоношенных новорожденных (2016).**
- 3) Назначение *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и витамина D3 с целью неонатальной профилактики инфекционных заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, кожи у преждевременно родившихся детей первого года жизни (2018).**

Международные требования к выбору пробиотика

Критерии выбора пробиотического штамма	БиоГая (Lactobacillus reuteri DSM 17938)
Штамм должен происходить из организма человека	+
Должен быть устойчив к действию кислорода, соляной кислоты желудка и солям желчных кислот	+
Должен колонизировать пищеварительный тракт	+
Быть антагонистом патогенных микроорганизмов ЖКТ	+
Продуцировать антимикробные субстанции	+
Иметь доказанную безопасность для человека	+
Должен иметь клинически подтвержденную и задокументированную эффективность позитивного влияния на здоровье человека	+

***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (БиоГая)**

- ✓ Выделены из грудного молока, ротовой полости, желудка, тонкого и толстого кишечника человека.
- ✓ Устойчивы к действию кислорода, желудочного сока, солей желчных кислот и ферментов верхнего отдела тонкого кишечника.
- ✓ Колонизируют эпителий и размножаются во всех отделах ЖКТ, начиная с ротовой полости.
- ✓ Активизируют иммунную систему кишечника за счет увеличения количества клеток CD4 +
- ✓ Обладает противовоспалительным действием - угнетает провоспалительные цитокины TNF-альфа и интерлейкины IL-6, IL-8.
- ✓ Поддерживают физиологическое равновесие микрофлоры кишечника за счет инактивации патогенов, участвуют в процессах пищеварения.

Эффективность БиоГая подтверждена клинически

В 184 клинических исследованиях у 15 500 пациентов

- 130 рандомизированных исследований, двойных-слепых / слепых, плацебо-контролируемых у 11500 пациентов
- 54 открытых исследования у 3 900 пациентов
- 65 исследований у 7 900 пациентов, возрастом от 0 до 3-х лет
- 31 исследование у 2 800 пациентов, возрастом от 4 до 18 лет
- 88 исследований у 4 500 пациентов, возрастом старше 18 лет

Эффективность *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 доказана при различной патологии ЖКТ



Доказана безопасность и эффективность *L.reuteri* DSM17938 (БиоГая) для недоношенных новорожденных

ИСТОЧНИК	ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	К-ВО ПАЦИЕН ТОВ	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
Rojas M.A (2012)	БиоГая способствует снижению смертности от внутрибольничных инфекций, а также НЭК у недоношенных детей	750	- В группе <i>L. reuteri</i> частота нозокомиальной пневмонии меньше на 48% по сравнению с плацебо - В группе <i>L. reuteri</i> частота НЭК меньше на 40% по сравнению с плацебо
Romeo M.G. (2011)	БиоГая устраняют <i>Candida</i> и снижают частоту позднего сепсиса у недоношенных новорожденных	83	- Достоверное уменьшение концентрации <i>Candida</i> в кале - Уменьшение необходимости применения антибактериальных средств - Снижение длительности пребывания детей в стационаре

Доказана безопасность и эффективность *L.reuteri* DSM17938 (БиоГая) для недоношенных новорожденных

ИСТОЧНИК	ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	К-ВО ПАЦИЕН ТОВ	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
<i>Spinelli M.</i> (2009)	БиоГая снижает колонизацию кишечника патогенными микроорганизмами у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г	28	Замедление колонизации потенциальными патогенами на 8 день по сравнению с таковой в группе плацебо
<i>Hunter C</i> (2012)	БиоГая снижает частоту НЭК у новорожденных с массой тела менее 1000 г	311	- Профилактическое использование БиоГая капель достоверно снижали частоту НЭК от 15,1% до 2,5% - Хирургические вмешательства и смертность – от 8,2% до 2,5%

8 метаанализов, которые подтвердили эффективность БиоГая для профилактики и устранения младенческих колик у детей

Метаанализы	К-во исследований	Эффекты у детей на грудном вскармливании	Эффекты у детей на смешанном вскармливании	Эффекты у детей на искусственном вскармливании	Безопасность
Cabana 2016 ^a , IPDMA ^b (abstract)	4	✓	✓	Не исследовали	Не исследовали
Schreck Bird 2016	5	✓	✓	Необходимо больше информации	✓
Harb 2015	6	✓	✓	Необходимо больше информации	✓
Xu 2015 ^a	5	✓	Не исследовали	Необходимо больше информации	✓
Sung 2015	5	✓	Не исследовали	Не исследовали	Не исследовали
Urbanska 2014 ^a	3	✓	✓	Необходимо больше информации	✓
Sung 2013	3	✓	Не исследовали	Необходимо больше информации	✓
Anabrees 2013	3	✓	Возможно	Необходимо больше информации	✓

Младенческие колики • Функциональный запор • Срыгивания

Самое масштабное в мире исследование, в котором достоверно доказана эффективность *L.reuteri DSM 17938* (БиоГая) для профилактики колик, срыгиваний, запоров у новорожденных

589 детей первого года жизни принимали БиоГая на протяжении первых 3-х месяцев



Indrio Flavia (Италия, 2013 г.), проспективное многоцентровое, двойное, слепое плацебо-контролируемое рандомизированное.¹

Микрофлора усиливает активность рецепторов витамина D в клетках кишечника



J Physiol. 2009 Sep 1; 587(Pt 17): 4169–4174.

PMCID: PMC2754357

Published online 2009 Jul 13. doi: [10.1113/jphysiol.2009.176370](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.176370)

Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling

[Silvia C Resta](#)

Feng J, Lee SJ, Resta-Lenert S. Effect of probiotic and commensal bacteria on vitamin D-receptor and calcium transport protein expression in intestinal epithelial cells in vitro. Gastroenterology. 2005;128:A-47204.

Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, Jeung EB, Zhong Y, Ajibade D, Dhawan K, Joshi S. Vitamin D: molecular mechanism of action. Ann N Y Acad Sci. 2007;1116:340–348.

***Lactobacillus reuteri* усиливает всасывание витамина D в кишечнике.
На 25,5% увеличивается уровень витамина D в плазме крови**

OXFORD
ACADEMIC

JCEM THE JOURNAL
OF CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM

ENDOCRINE
SOCIETY

Issues More Content ▼ Publish ▼ Purchase Advertise ▼ About ▼



Volume 98, Issue 7
1 July 2013

Oral Supplementation With Probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 Increases Mean Circulating 25-Hydroxyvitamin D: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial FREE

Mitchell L. Jones, Christopher J. Martoni, Satya Prakash

J Clin Endocrinol Metab (2013) 98 (7): 2944-2951.

DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4262>

Results:

There were no significant differences between *L. reuteri* NCIMB 30242 and placebo capsule groups in serum vitamin A, vitamin E, or β -carotene or dietary intake over the intervention period ($P > .05$). *L. reuteri* NCIMB 30242 increased serum 25-hydroxyvitamin D by 14.9 nmol/L, or 25.5%, over the intervention period, which was a significant mean change relative to placebo of 17.1 nmol/L, or 22.4%, respectively ($P = .003$).

Conclusions:

To our knowledge, this is the first report of increased circulating 25-hydroxyvitamin D in response to oral probiotic supplementation.

БиоГая Протектис с витамином D3

Высокая эффективность комбинации *L.reuteri Protectis* + Витамин D3 для профилактики и коррекции младенческих колик у новорожденных

105 новорожденных возрастом до 10 дней жизни

1 группа – 51 ребенок

получали ***L. reuteri Protectis*** (10^8 КОЕ) с витамином D3 (400 МЕ) – 1 раз в сутки

2 группа – 54 детей

получали только **Витамин D3** (400 МЕ) – 1 раз в сутки

Профилактику проводили на протяжении первых 3-х месяцев жизни

Рандомизированное, контролируемое, слепое, многоцентровое исследование

БиоГая Протектис капли с витамином D₃



БиоГая Протектис с
витамином D₃ капли, 5
мл

Показания к применению

- Младенческие колики, запор, срыгивания
- Профилактика диареи при антибиотикотерапии
- Профилактика рахита и дефицита витамина D₃

Возраст – с первых дней жизни
Дозировка и кратность приема
5 капель 1 раз в сутки

БиоГая (*L.reuteri* DSM17938) рекомендована международными организациями для профилактики и лечения заболеваний пищеварительного тракта

Всемирной гастроэнтерологической организацией
WGO



Европейским обществом по педиатрии, гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии **ESPGHAN**, и Европейским обществом по педиатрии и инфекционным болезням **ESPID**



Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов **FDA**



Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН **FAO**



Ассоциацией неонатологов Украины



**БиоГая безопасна для детей, в том числе новорожденных.
Не содержит консервантов, аллергенов, лактозу, белков
коровьего молока ГМО**



Показания к назначению БиоГая в неонатологии

Недоношенные новорожденные

Профилактика

- Некротизирующий энтероколит
- Внутрибольничная инфекция
- Поздний сепсис

Доношенные новорожденные

- * Профилактика и лечение диареи
- Профилактика и устранение младенческих колик, функциональных запоров, срыгиваний
- Профилактика рахита и дефицита витамина D3

РЕЗЮМЕ:

- ❑ Главная сфера применения пробиотиков — заболевания желудочно-кишечного тракта
- ❑ Эффект пробиотика определяется его типом, нозоформой и длительностью. Оптимальной дозой является 5 млрд колониеобразующих единиц / сутки. Наиболее изученными пробиотиками являются *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, и *Saccharomyces*
- ❑ Общемировой рынок пробиотиков оценивается в \$32 миллиарда/год (Grand View Research, 2015). Каждый 5 пациент в США принимает пробиотики при дигестивных проблемах. Выбор эффективного пробиотика среди множества пищевых продуктов и добавок и представляется ответственным испытанием