

В.Г. Майданник, академік НАМН України, д. мед. н., професор, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

# Мутафлор®: клінічне значення в педіатричній практиці

**Сьогодні пробіотики широко використовують для лікування та профілактики різних захворювань як у дітей, так і в дорослих. Проведено багато досліджень щодо властивостей, механізмів дії, ефективності, безпеки різних пробіотиків in vitro та in vivo, а також кореляції між дисбіозом кишечника та різноманітними захворюваннями. Дисбіоз кишкової мікробіоти, як вважають, відповідає за низку захворювань у дитячому віці, включаючи некротичний ентероколіт, пізній початок сепсису, екзему, астму, харчову алергію, цукровий діабет 1 типу, ожиріння, синдром подразненого кишечника, запальні захворювання кишечника та нейропсихічні розлади. Саме тому в клінічній практиці рекомендують використовувати пробіотики, які, згідно з визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, є живими мікроорганізмами, що при застосуванні в адекватній кількості сприяють покращенню здоров'я організму-хазяїна.**

Особливий інтерес викликає *Escherichia coli*, яка є не тільки найбільш вивченим видом бактерій на планеті, а й досить складним, оскільки включає як комменсальні, так і патогенні штами, геноми яких можуть широко варіювати за розміром і генним вмістом. У нещодавньому опублікованому каталозі про мікробіом людського кишечника, який визначали у 124 осіб з європейської популяції за зразками калу, *E. coli* не була вказана серед 56 поширених видів. Однак на підставі даних літератури можна з упевненістю сказати, що *E. coli* часто наявна у кишечнику людини, хоча й у відносно невеликих кількостях. Та чи є цей мікроорганізм «головним гравцем команди» в тому середовищі, ще належить з'ясувати.

Мутафлор®, що виробляється компанією Ardeypharm GmbH (Німеччина), містить життєздатні клітини одного непатогенного штаму *E. coli* під назвою *E. coli* Nissle 1917 (Об:К5:Н1), який використовується як пробіотичний засіб у медицині переважно для лікування різних гастроентерологічних захворювань.

**Клінічне застосування *E. coli* Nissle 1917.** Непатогенний штам *E. coli* Nissle 1917 (EcN) протягом понад 100 років використовується в Європі як ліцензований пробіотичний препарат для лікування хронічних запальних, інфекційних і функціональних захворювань кишечника, оскільки була виявлена здатність EcN пригнічувати ріст ентеропатогенних бактерій.

**Спосіб застосування та дози.** Нині EcN представлена на українському фармацевтичному ринку препаратом Мутафлор® у формі капсул і суспензії.

Суспензія для перорального застосування Мутафлор® в 1 мл містить 108 життєздатних мікроорганізмів непатогенного штаму EcN. Залежно від віку, добові дози препарату Мутафлор® становлять: дітям до 1 року – 1 мл 1 раз на день; від 1 до 3 років – 1 мл 2 рази на день; від 3 до 4 років – 1 мл 3 рази на день.

Препарат Мутафлор® у формі капсул містить живі бактеріальні клітини EcN у кількості  $2,5\text{--}25 \times 10^9$  колонієутворювальних одиниць. У цій лікарській формі препарат рекомендований дітям від 15 років і дорослим. Всю добу дозу пробіотика слід вживати під час їди, бажано під час сніданку, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини.

**Діарея.** У 2007 р. були опубліковані результати мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження щодо ефективності терапії пробіотиком EcN у дітей грудного та молодшого віку з тривалістю діареї більше 4 днів. У дослідженні взяла участь 151 дитина віком від 1 міс до 4 років з неспецифічною діареєю. Діти були рандомізовані на 2 групи: 1 група приймала Мутафлор® (EcN; n=75), 2 – плацебо (n=76). Залежно від віку та рандомізації учасники дослідження отримували перорально 1-3 мл суспензії Мутафлор® або плацебо щодня протягом 21 дня. Позитивний терапевтичний ефект на 7-й день лікування був вищим у групі дітей, які отримували Мутафлор® (78,7%), ніж у групі плацебо (59,2%). Значні відмінності спостерігали на 14-й (група Мутафлор® – 93,3%, плацебо – 65,8%;  $P=0,0017$ ) і на 21-й день лікування (група Мутафлор® – 98,7%, плацебо – 71,1%). Середня тривалість діареї до появи позитивного терапевтичного ефекту в групі Мутафлор® становила 2,5 дні, а в групі плацебо – 4,8 дні. Препарат Мутафлор® був безпечним і добре переносився.

**Запальні захворювання кишечника.** Більшість досліджень щодо використання EcN з лікувальною метою стосувалися запальних захворювань кишечника (ЗЗК). Найраніше опубліковані результати дослідження, що описували вплив EcN на людину (1989), містять дані про 1074 пацієнтів з функціональними розладами кишечника або ЗЗК, які приймали EcN за призначенням лікаря. 84% пацієнтів з функціональними розладами кишечника та 78% – із ЗЗК суб'єктивно оцінили лікування як добре або дуже добре. Отримано підтвердження, що у пацієнтів із ЗЗК справді досягнута відповідь на лікування EcN, хоча

значне поліпшення виявлено лише після 10-11 тижнів лікування.

**Запори.** У рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні брали участь 70 пацієнтів із запорами, котрі були випадковим чином розподілені на 2 групи, одна з яких отримувала препарат EcN, а інша – плацебо. Після 4 тижнів терапії частота випорожнень у пацієнтів, які використовували EcN, значно збільшилася порівняно з контрольною групою, що було підтверджено пацієнтами під час перехресного переходу, коли їм замінили досліджувані препарат на плацебо і навпаки. Протягом 4-го тижня терапії середня кількість випорожнень на тиждень у пацієнтів, які отримували EcN, вже була більшою (4,9), ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (2,6;  $P<0,001$ ). Наприкінці 8-го тижня терапії кількість випорожнень на тиждень зросла в середньому до 6,0 у пацієнтів, які отримували EcN, тоді як у контрольній групі спостерігалось зменшення частоти випорожнень (1,9). На підставі отриманих результатів автори зробили висновок, що препарат, який містить EcN, виявився ефективним у терапії ідіопатичного хронічного запору та майже не зумовлював побічних ефектів.

**Цироз печінки.** Коли пацієнти з цирозом печінки отримували лікування з включенням EcN, у них було виявлено поліпшення функції печінки (за класифікацією Чайлда – П'ю) і зниження рівня ендотоксинів, хоча інших значних поліпшень не було. Результати цього дослідження досі є єдиним описаним застосуванням EcN для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки.

**Дивертикулярне захворювання.** Враховуючи основні патогенетичні механізми дивертикулярного захворювання, важливе клінічне значення при ньому мають пробіотики. У проспективному відкритому дослідженні пацієнтів з неускладненим дивертикулярним захворюванням товстої кишки лікували протимікробними препаратами та абсорбентами з подальшим призначенням EcN протягом 5 тижнів для подовження ремісії.

**Механізм взаємодії пробіотиків з епітелієм кишечника.** Слизовий шар є важливим компонентом, що вкриває поверхню кишечника та виконує важливу фізіологічну роль при змачуванні епітеліальної поверхні. Він також є одним із ключових елементів в імунних реакціях, посилює епітеліальний бар'єр і запобігає адгезії патогенних бактерій. Раніше проведені експерименти показали, що пробіотичні бактерії також мають можливість регулювати синтез муцину. Іншим імовірним механізмом дії пробіотиків є регуляція продукції цитокінів і хемокинів. Результати численних досліджень in vitro та in vivo також засвідчили, що різні пробіотичні бактерії можуть модулювати несприятливі ефекти, які виникають при введенні патогенів у кишечник.

У дослідженні, проведеному Wan та співавт., з'ясували модулювальний вплив безклітинних супернатантів двох найбільш вивчених пробіотичних бактерій – *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) та EcN – на профілі муцину та цитокінів в епітеліальних клітинах HT29-MTX кишечника людини. Було встановлено, що супернатанти LGG і EcN диференційно модулювали MUC5AC і MUC5B мРНК, а також загальну секрецію глікопротеїну, подібного до муцину. Що стосується модуляції цитокинового профілю, то супернатанти LGG помірно впливали на секрецію протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-4, -5 і -10, тоді як ті, що містять EcN, зумовлювали прозапальний ефект, індукування секретії прозапальних цитокінів, таких як IL-8, моноцитарний хемотаксичний фактор-1, трансформуючий фактор росту- $\alpha$ , фактор некрозу пухлини, колоніестимулювальний фактор гранулоцитарних макрофагів та інтерферон- $\gamma$ .

**Алергія.** Цікавими та важливими є результати застосування препарату Мутафлор® для профілактики і лікування алергії. Найважливіша роль у регуляції імунної відповіді відводиться медіаторам, так званим цитокінам. Детальне вивчення цитокінів показує, наскільки різнопланову роль відіграють вони в імунних запальних реакціях.



В.Г. Майданник

Активізація Т-клітин за рахунок бактеріальної стимуляції EcN і *Lactobacillus acidophilus* (LA) посилювала експресію CD69 (Т-лімфоцити) на мембрані Т-клітин осіб з алергією і без неї. Особливо виражена була активізація, зумовлена EcN. Це свідчить про більш ефективну активізацію Т-клітин під впливом EcN порівняно з LA.

Важливо, що EcN стимулює імунну Th1-відповідь. На противагу LA, EcN індукує імунну відповідь з переважанням Th1-реакцій у культурі лімфоцитів осіб з алергією. Одночасна інкубація EcN з алергеном викликала виражене підвищення рівня інтерферону- $\gamma$  в лімфоцитах осіб з алергією та без неї.

Інкубація в присутності тільки EcN індукувала утворення інтерферону- $\gamma$  тільки в лімфоцитах осіб без алергії. EcN майже не впливала на рівень IL-4 в лімфоцитах пацієнтів з алергією, а в лімфоцитах осіб без алергії, навпаки, спостерігалось значне підвищення вмісту цього цитокіну.

Низькоафінний рецептор до IgE CD23 (В-лімфоцитів) відіграє важливу роль в IgE-опосередкованих алергічних реакціях. Використання EcN значно знижувало підвищений початковий рівень маркера CD23 на лімфоцитах пацієнтів з алергією – очікуваного підвищення експресії CD23 після впливу алергену не відбувалося. LA порівняно з EcN чинили лише незначний вплив.

Пробіотики справляють протиалергічну дію шляхом стимуляції імунної відповіді з переважанням Th1-реакцій. При цьому використання EcN зумовлює значне зменшення співвідношення Th1/Th2 у бік Th1-відповіді, що особливо сприятливо для осіб з алергією. На підставі наведених результатів можна стверджувати, що Мутафлор® як пробіотик, який містить життєздатні клітини одного штаму *E. coli* – Nissle 1917, – забезпечує позитивний вплив на перебіг різноманітних захворювань і може широко використовуватися в клінічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

**Мутафлор®**  
Суспензія  
*Escherichia coli* штам NISSLE 1917® KYO

Дітям з 1-го дня життя

**Природне відновлення  
мікрофлори кишечника**

Німецька якість Мутафлор

- Лікування гострої та затяжної діареї у дітей
- Профілактика патологічних колонізацій в кишечнику у новонароджених
- Підвищення імунітету новонароджених
- Без лактози, глюкози та глютену

**САМОЛІКУВАННЯ ШКІДЛИВЕ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я**