

Оновлення доказової бази пробіотичних штамів: у фокусі *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

Розробка нових методів модифікації мікробіому кишечника є однією з найперспективніших галузей медичної науки. Нині маємо багато нової інформації щодо ефективності пробіотиків у комплексному веденні різних клінічних патологій. Ця тема обговорювалася на першій в Україні науково-практичній конференції PRO/PRE BIOTIC 2019, яка відбулася 20-21 лютого в м. Києві. Особливу увагу було приділено ролі пробіотичних препаратів у лікуванні та профілактиці функціональних порушень шлунково-кишкового тракту.



Голова педіатричного факультету медичного університету Варшави (Польща), генеральний секретар Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN), співголова Робочої групи ESPGHAN

з питань про- і пребіотиків, професор Hania Szajewska виступила з доповіддю «*Lactobacillus reuteri* DSM 17938: нові докази ефективності у 2019 році».

Пошук нових пробіотичних штамів мікроорганізмів з метою їх застосування для модифікації мікробіому кишечника триває, проводяться клінічні випробування, з'являються нові дані. Утім, ефективність та безпека різних пробіотичних штамів усе ще залишаються предметом дискусії. Безліч поширених думок і тверджень стосовно пробіотиків є хибними. Зазвичай основна проблема, що виникає під час обговорення пробіотиків, полягає в тому, що оцінюються всі представники цієї групи одночасно. Лікарям та пацієнтам важливо розуміти, що не всі пробіотики однакові, ефективність та безпеку застосування кожного з них потрібно розглядати індивідуально в умовах окремої патології.

Міжнародна наукова асоціація пробіотиків та пребіотиків (ISAPP) розробила рекомендації щодо відбору необхідного пробіотику, враховуючи рід, вид, штам, термін придатності, умови зберігання, дозування та докази ефективності. Відповідно до цих рекомендацій, більш висока доза не завжди означає кращий ефект. Рід, вид, штам, пробіотична культура – надзвичайно важливі характеристики, що надаються міжнародними банками зберігання мікроорганізмів: Німецьким банком мікроорганізмів (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH – DSM), Американською колекцією типових культур (American Type Culture Collection – ATCC) тощо. Ці дані дозволяють ідентифікувати пробіотик, оскільки торгова назва, яка обирається фармкомпаніями, може відрізнитися.

Прикладом пробіотику, застосування якого може ґрунтуватися на достовірних даних доказової медицини та стандартизованому виробничому процесі, є штам *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Встановлено декілька механізмів дії *L. reuteri*, які впливають на здоров'я травного тракту людини: зменшення проявів дисбіозу, запалення, абдомінального болю та покращення моторики кишечника. *L. reuteri* колонізує травний тракт по всій довжині, починаючи з ротової порожнини; продукує потужні антипатогенні сполуки реутерин та рейтероциклін, що пригнічують активність широкого спектра мікроорганізмів, включно з грам-позитивними, грам-негативними бактеріями, грибами і найпростішими. Агрегативні і коагрегативні властивості *L. reuteri* допомагають запобігати колонізації шлунково-кишкового тракту патогенами і сприяють їх видаленню з нього (Casas I.A. et al., 2000). Дослідження in vitro показали, що *L. reuteri* сприяє зниженню ЛПС-індукованої продукції інтерлейкіну-8, диференційно пригнічує синтез цитокинів Т-хелперів 1 та 2 типу, а також знижує рівень ЛПС-індукованих морфологічних пошкоджень

кишечнику (Liu Y. et al., 2010); синтезує молочну, оцтову кислоти, які формують кисле середовище для інших корисних мікроорганізмів у травному тракті.

Доведена ефективність *L. reuteri* при кишкових кольках новонароджених

За різними даними, частота виникнення колик у немовлят становить від 20 до 40% залежно від віку, статі, типу годування. Етіологічні фактори розвитку колик включають чутливість до факторів навколишнього середовища; незрілість травної системи; гастроезофагеальний рефлюкс; недотримання правил годування; непереносимість лактози; харчові алергії; зміни складу мікробіоти кишечника. Кольки характеризуються раптовим нападом плачу і руховим занепокоєнням протягом 3 год/добу не менше 3 днів на тиждень протягом ≥ 3 тиж поспіль. Прояви колик впливають на емоційний стан і знижують якість життя як дитини, так і її батьків. Кольки є гетерогенним розладом, для ефективного лікування якого потрібні заспокоєння дитини та соціальна підтримка сім'ї (Bennett W.E., 2014). Дієвим методом медикаментозного впливу може бути застосування пробіотиків.

На сьогоднішній день штам *L. reuteri* DSM 17938 є найбільш дослідженим пробіотичним мікроорганізмом для профілактики та лікування кишкової кольки новонароджених. У більшості клінічних досліджень *L. reuteri* при кольках новонароджених були отримані позитивні результати. У 2010 р. відкрито нові фактори етіопатогенезу кишкових колик та можливості впливу на них. Повідомлено про користь застосування *L. reuteri* при кольках. Експериментальні дані показали, що ефект пробіотиків може бути пов'язаний з впливом на моторику кишечника і сприйняття болю (Savino F., Tarasco V., 2010).

У 2013 р. проведено незалежне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з метою визначити вплив *L. reuteri* DSM 17938 на усунення кишкової кольки в немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Результати дослідження продемонстрували успішність застосування *L. reuteri*, що проявлялося в зниженні тривалості плачу (Szajewska H. et al., 2013).

У 2014 р. відповідно до модифікованих критеріїв Весселя було організовано рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 52 новонароджених з кольками; всі немовлята перебували на грудному вигодовуванні; призначали *L. reuteri* DSM 17938 (10^8 КУО) (n=24) або плацебо (n=28) протягом 21 дня. Загальний середній час плачу та тривоги немовлят протягом дослідження (від вихідного рівня до 21-го дня) був значно коротшим у дітей, які приймали пробіотик, порівняно з немовлятами в групі плацебо: 1719 ± 750 хв (29 ± 13 год) проти 2195 ± 764 хв (37 ± 13 год) ($p=0,028$; відносний ризик 0,78; 95% ДІ 0,58–0,98). Наприкінці періоду лікування в немовлята, які отримували *L. reuteri* DSM 17938, значно скоротилися щоденні періоди плачу і занепокоєння порівняно з пацієнтами з групи плацебо (медіана 60 хв/день проти 102 хв/день; $p=0,045$). На 21-й день у групі *L. reuteri* DSM 17938 значно більша частка дітей відповідала на лікування (зменшення часу плачу $\geq 50\%$) порівняно з групою плацебо –

17 проти 6 осіб ($p=0,035$; відносний ризик 3,3; 95% ДІ 1,55–7,03). Встановлено, що застосування *L. reuteri* DSM 17938 суттєво зменшило вираженість симптомів за рахунок скорочення часу плачу і занепокоєння в немовлят (Chau K., Lau E., Greenberg S. et al., 2014).

У дослідженнях 2015 року оцінювалися успішність лікування (первинний результат), щоденне скорочення часу плачу дітей, задоволеність батьків і зниження депресії в матері (вторинні результати). Терапія була успішною в усіх немовлят (100%) пробіотичної групи, натомість у групі плацебо цей показник дорівнював лише 15,7%. Середній добовий час плачу був знижений з $200,9 \pm 6,3$ до $32,1 \pm 8,3$ хв/добу ($p<0,01$) у групі пробіотику, а в групі плацебо – до $120,6 \pm 20,0$ хв/добу. Більш того, протягом усього періоду дослідження рівні задоволеності батьків і зменшення проявів материнської депресії (за Единбургською шкалою постнатальної депресії) також були значно вищими в пробіотичній групі. Скорочення часу плачу було статистично значимим ($p<0,01$) вже протягом 1-го тижня після початку терапії. Таким чином, автори дійшли висновку, що *L. reuteri* DSM 17938 знижує щоденний час плачу немовлят і полегшує материнську депресію. *L. reuteri* може бути безпечним та ефективним варіантом зменшення проявів колик новонароджених (Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al., 2015).

У 2018 р. провели перше подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження за участю немовлят з кольками, що мало на меті оцінити рівні експресії мРНК Treg і факторів транскрипції TLR2 і TLR4 при застосуванні пробіотиків. За результатами цього випробування, діти з кольками та без них показали однакові рівні мРНК FoxP3 і TLR2/TLR4. Дані, отримані після лікування, показали збільшення експресії мРНК FoxP3 (маркер регуляторних Т-клітин) у дітей, які отримували пробіотик

L. reuteri та демонстрували зниження часу плачу на добу (Savino F., Galliano I., Garro M. et al., 2018) (табл. 1).

У метааналізі досліджень застосування *L. reuteri* для лікування кишкових колик у немовлят (Sung V. et al., 2018) зафіксовано підвищення показників одужання на 28% у групі пробіотику та на 9% у групі плацебо. У дітей, які перебували на грудному вигодовуванні, ефект від застосування пробіотику був більш вираженим – тривалість плачу зменшилася на 25 хв (рис.).

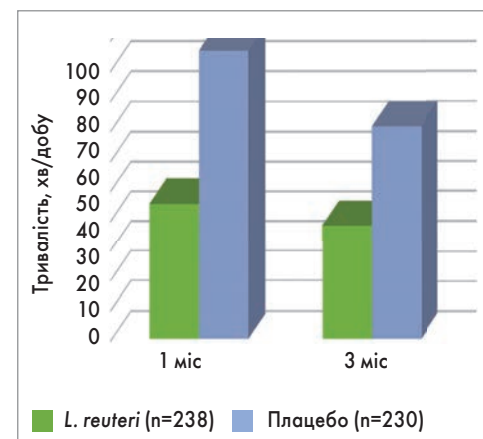


Рис. Тривалість плачу на день на тлі застосування пробіотику і плацебо

Доведена ефективність *L. reuteri* при функціональному абдомінальному болю

Поширеність функціонального абдомінального болю (ФАБ) серед дітей сягає 10–20%. ФАБ діагностують, коли в дитини відзначається епізодичний або безперервний абдомінальний біль (принаймні 1 раз на тиждень протягом ≥ 2 міс); відсутні додаткові симптоми іншого шлунково-кишкового розладу, ознаки запальних і неопластичних процесів, метаболічних та анатомічних порушень. ФАБ супроводжується незначним обмеженням активності дитини та/або деякими соматичними симптомами (головний біль, болі в кінцівках, порушення сну).

Для дослідження актуальності використання *L. reuteri* при ФАБ було проведено 5 рандомізованих клінічних досліджень (n=338) (табл. 2). У 2014 р. в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 60 дітей віком 6–16 років із ФАБ за Римськими критеріями III. Пацієнти були

Таблиця 1. Дані рандомізованих досліджень ефективності *L. reuteri* в лікуванні кишкових колик

	Savino, 2010	Szajewska, 2013	Chau, 2014	Mi, 2015	Sung, 2014	Fatheree, 2017	Savino, 2018
Дизайн дослідження	Подвійне сліпе	Подвійне сліпе	Подвійне сліпе	Неконтрольоване сліпе	Подвійне сліпе	Подвійне сліпе	Подвійне сліпе
Популяція	ГВ	ГВ	ГВ	ГВ	ГВ та ШВ	ГВ	ГВ
Терапевтичні заходи	10 ⁸ KYO (21 день)	10 ⁸ KYO (21 день)	10 ⁸ KYO (21 день)	10 ⁸ KYO (28 днів)	10 ⁸ KYO (28 днів)	10 ⁸ KYO (42 дні)	10 ⁸ KYO (28 днів)
Порівняння	Плацебо						
Результати							
Тривалість плачу	↓	↓	↓	↓	Без змін	Без змін	↓
Успішність лікування	↑	↑	↑	↑	Без змін		
Примітки: ГВ – грудне вигодовування; ШВ – штучне вигодовування.							

Примітки: ГВ – грудне вигодовування; ШВ – штучне вигодовування.

Таблиця 2. Ефективність *L. reuteri* DSM 17938 у лікуванні ФАБ

Джерело	Популяція	Доза, КУО	Контроль	Тривалість	Головні результати
Romano, 2014	6–16 років, n=56	2×10^8	Плацебо	4 тиж	↓ гострота болю, ↓ частота проявів
Weizman, 2016	6–15 років, n=93	10^8	Плацебо	4 тиж	↓ гострота болю, ↓ частота проявів
Jadresin, 2016	4–18 років, n=55	10^8	Плацебо	12 тиж	↑ днів без болю
Eftekhari, 2015	4–16 років, n=80	10^8	Плацебо	4 тиж	Без змін
Maragkoudaki, 2017	5–16 років, n=54	2×10^8	Плацебо	4 тиж	Без змін

рандомізовані для прийому *L. reuteri* (2×10^8 КУО/добу) або плацебо протягом 4 тиж з подальшим 4-тижневим періодом спостереження без зазначеної терапії. Реєструвалися частота й інтенсивність болю. Результати дослідження показали, що в дітей, які отримували *L. reuteri*, інтенсивність болю була значно меншою порівняно з учасниками групи плацебо (Romano C., Ferrau V., Cavataio F. et al., 2014).

У 2016 р. Z. Weizman і співавт. виконали дослідження в схожих умовах ($n=93$). Застосування *L. reuteri* ($n=47$) забезпечило значно кращі результати, ніж плацебо ($n=46$): зменшення частоти ($1,9 \pm 0,8$ проти $3,6 \pm 1,7$ епізоду/тиж; $p < 0,02$) та інтенсивності ($4,3 \pm 2,2$ проти $7,2 \pm 3,1$ бала/тиж за шкалою Хікса; $p < 0,01$) абдомінального болю після 4 тиж застосування.

У 2017 р. було оприлюднено результати дослідження, у якому взяли участь 55 дітей віком 4-18 років із ФАБ. Діти, які приймали пробіотик, мали значно більше днів без болю (медіана 89,5 проти 51 дня; $p=0,029$) та меншу інтенсивність ФАБ (Jadresin O., Hojsak I., Misak Z., 2017) у порівнянні з пацієнтами групи плацебо.

Доведена ефективність *L. reuteri* в усуненні функціонального закрепу в дітей і дорослих

Під час консультацій в поліклініці 3% пацієнтів скаржаться на закреп, у 25% випадків він є причиною звернення до дитячого гастроентеролога. У 95% дітей закреп є функціональним. *L. reuteri* може бути ефективним у лікуванні цієї патології.

У 2002 р. у Фінляндії розпочали досліджувати ефективність застосування *L. reuteri* при закрепах у літніх пацієнтів. Було відмічено збільшення частоти дефекацій. Ефект спостерігався протягом 3 тиж після припинення вживання пробіотика (Ouwehand A., 2002). У ще одному дослідженні ($n=44$) було показано, що введення *L. reuteri* DSM 17938 у дітей раннього віку з хронічним закрепом нормалізувало частоту випорожнень (Coccogullo P., Strisciuglio C. et al., 2010). У 2017 р. в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ($n=40$) спостерігали за впливом *L. reuteri* DSM 17938 у дозуванні 2×10^8 КУО протягом 4 тиж на функціональний закреп у дорослих (середній вік — $35,6 \pm 15$ років). Зафіксували, що на 4-й тиждень лікування кількість випорожнень значно покращилася у порівнянні з такою для прийому плацебо; консистенція випорожнень частково поліпшилася в порівнянні з початковими показниками або з плацебо (Ojetti V., Petruzzello C. et al., 2017).

В Італії у 2018 р. вивчалася ефективність 15-тижневого курсу лікування із застосуванням *L. reuteri* DSM 17938 у дорослих ($n=52$) із функціональним закрепом. Дозування під час індукційного періоду (15 днів) становило 4×10^8 КУО, далі використовувалася стандартна доза (90 днів) 2×10^8 КУО. На 105-й день у групі *L. reuteri* порівняно з плацебо суттєво зменшилися симптоми закрепу та покращилася якість життя ($p < 0,0001$); зникли симптоми, пов'язані з газоутворенням і дисбіозом (неповна дефекація, відчуття дискомфорту в животі, біль і здуття); була відсутня потреба в проносних препаратах (Riezzo G., et al., 2018).

Доведена ефективність *L. reuteri* при захворюваннях, що супроводжуються гострою діареєю

За статистичними даними, у світовій популяції кожна дитина віком до 5 років у середньому має 3 епізоди гострої діареї на рік (Guarino A. et al., 2014). Регідраційна терапія є наріжним каменем лікування гострої діареї, однак проведення пероральної регідрації ускладнюється тим, що об'єм випорожнень і тривалість діареї при цьому не зменшуються.

Чи можуть пробіотики позитивно вплинути на результати регідраційної терапії? Згідно з поточними настановами ESPGHAN (2014) та Всесвітньої організації гастроентерологів (WGO, 2017), рекомендується додаткове застосування

пробіотиків з доведеною ефективністю при проведенні пероральної регідрації та додавання його у дітей з гострими діареями.

Ефективність *L. reuteri* при гострій діареї було підтверджено в клінічних умовах. Так, у рандомізованому контрольованому дослідженні брали участь діти ($n=256$) віком 3-60 міс. Доза препарату варіювала від 1×10^8 до 4×10^8 КУО/добу протягом 5-7 днів. Було доведено, що застосування *L. reuteri* зменшує тривалість проявів діареї вже у 1-й день, а також підвищує вірогідність одужання в 1-й та 2-й день захворювання (Szajewska H. et al., 2016).

Безпека штаму *L. reuteri* DSM 17938 та відповідність вимогам міжнародних рекомендацій

За результатами наукових досліджень, викладених у Кодексі федеральних правил (21 CFR § 170.30(b); регулює питання щодо харчових продуктів та ліків у Сполучених Штатах), Управлінням з контролю продуктів харчування та лікарських засобів

США (FDA) було визнано безпечним використання штаму *L. reuteri* DSM 17938 як пробіотика та додавання його у продукти для дитячого харчування, в тому числі призначені для немовлят. Безпека була доведена шляхом встановлення ідентичності та пробіотичних характеристик штаму, відсутності патогенних та інших факторів ризику. Оскільки така оцінка безпеки задовольняє вимоги стандарту GRAS (Generally Recognized as Safe), штаму *L. reuteri* DSM 17938 присвоєно GRAS-статус. Клінічно доведена його ефективність при кишкових кольках новонароджених, ФАБ, функціональному закрепі та захворюваннях, що супроводжуються гострою діареєю. *L. reuteri* рекомендований міжнародними авторитетними організаціями (WGO, ESPGHAN, ESPID), відповідає сучасним вимогам Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (Food and Agriculture Organization of the United Nations — FAO) і BOO3 (2002) до пробіотиків.

Висновки

1. Застосування *L. reuteri* DSM 17938 у дозі 10^8 КУО/добу ефективно в лікуванні кишкових кольок, а також у їх профілактиці.

2. Результати клінічних досліджень свідчать про ефективність *L. reuteri* DSM 17938 (у дозі мінімум 10^8 КУО/добу) в терапії функціонального абдомінального болю (ФАБ). Порівняно з плацебо застосування *L. reuteri* DSM 17938 значно знижує частоту та інтенсивність ФАБ у дітей.

3. Доведено ефективність застосування *L. reuteri* DSM 17938 для лікування функціонального закрепу в дорослих та дітей.

4. Застосування *L. reuteri* DSM 17938 доцільно рекомендувати при гострому гастроентериті в комплексі з пероральною регідрацією.

5. *L. reuteri* DSM 17938 рекомендовано призначати для профілактики інфекцій у дітей, які відвідують дитячі дошкільні заклади. Пробіотик сприяв зниженню частоти та проявів діареї.

Підготувала Тетяна Олійник

3

БіоГая

Lactobacillus reuteri DSM 17938

Експерт серед пробіотиків для здоров'я родини

Ефективність БіоГая підтверджена у 184 клінічних дослідженнях

Довіра 100 країн світу вже понад 25 років

Рекомендовано експертами

Всесвітньою гастроентерологічною організацією WGO²

Європейським товариством з педіатрії та інфекційних хвороб ESPID³

Європейським товариством з педіатрії, гастроентерології, гепатології та нутриціології ESPGHAN³

Американським управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів FDA⁴

Продовольчою та сільськогосподарською організацією ООН FAO⁵

Асоціацією неонатологів України⁶

Пробіотики БіоГая містять у своєму складі запатентовані штами *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289.

1. БіоГая — один з пробіотиків, ефективність якого доведена у 184 міжнародних клінічних дослідженнях при різних патологіях травного тракту. 2. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., et al. Probiotics and prebiotics // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. — 2017. 3. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., La Vecchia F., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. — 2014. 4. Generally Recognized as Safe (GRAS) Determination of *Lactobacillus reuteri* Strain DSM 17938 // LLC Port Royal VA. — 2008. 5. <http://www.fao.org/home/> 6. Протокол №3 від 25.09.14 та протокол №02/06 від 02.06.15 згідно з експертними оцінками по харчовим дієтичним добавкам БіоГая Пробиотик. Дитячі краплі та БіоГая Протектис з вітаміном D3. Краплі, проведені під керівництвом проф. Т.К. Знаменської, президента «Асоціації неонатологів України» на базі відд. неонатології ДУ «ІПАГ» НАМН України. Виробник: «БіоГая АБ», Швеція. • Телефон гарячої лінії: 0 (800) 309-901 (дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні). Не є лікарськими засобами. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтеся з інформацією, що на листках-вкладишах. Золти ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л. І. Медведя» МОЗ України: БіоГая Протектис краплі, 5 мл: 3/8-3750-64745 від 17.07.17; БіоГая Протектис краплі з вітаміном D3, 5 мл: 3/8-3749-64744 від 17.07.17; БіоГая Протектис, таблетки №20: 3/8-4089-64746 від 30.08.17; БіоГая Протектис ОРС, саше №7: 3/8-4088-64744 від 29.08.17; БіоГая Протектис з вітаміном D3, таблетки №10: 3/8-3751-64747 від 17.07.17; БіоГая Протектис з полегшеним смаком, таблетки №20: 3/8-4090-64745 від 30.08.17; БіоГая Протектис, пастилки №30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17. DMUA.BG.18.11.03.