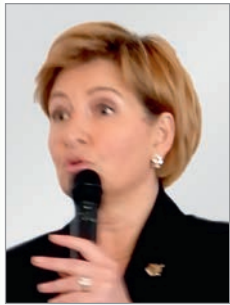




Пробіотики в практиці лікаря-інтерніста: фокус на практичні рекомендації WGO та ESPGHAN

За матеріалами науково-практичної конференції, 29 травня, м. Львів

Наприкінці травня у самобутньому яскравому Львові відбулася науково-практична конференція «Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста. Сучасні проблеми панкреатології». Участь у заході взяли провідні профільні спеціалісти і практичні лікарі з багатьох областей нашої країни. Різноманіття тем наукових доповідей не залишило байдужим жодного учасника цієї конференції.



Особливу увагу привернула доповідь професора кафедри терапії № 1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук Ольги Олександрівни Бондаренко

на тему: «Мультифокус пробіотичної терапії в практиці лікаря-інтерніста. Глобальні практичні рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації «Пробіотики та пребіотики» (2017)».

Починаючи свій виступ, професор О.О. Бондаренко підкреслила, що мікроби з'явилися на земній кулі понад 4,5 млрд років тому. Відносно недавно, приблизно 1,5 млрд років тому, відбувся перехід від маленьких клітин прокариот до більших за розмірами еукаріотичних клітин, подібних до клітин вищих тварин. Не дивно, що на поверхні та всередині людини також міститься значна кількість бактерій. Відомо, що в організмі людини присутні понад 500 видів мікроорганізмів, їх загальна маса становить 3-5 кг, приблизна кількість – 10^{14} - 10^{15} мікробних клітин, причому переважна більшість (майже 60%) знаходиться в шлунково-кишковому тракті, а саме в кишках (рис.).

Встановлено, що кишкова мікробіота виконує багато різноманітних функцій. Найвідоміша з них – захисна – реалізується завдяки пристінковій мікрофлорі, що підвищує колонізаційну резистентність кишкової стінки, попереджає колонізацію кишки патогенною й умовно патогенною мікрофлорою. Завдяки ферментопродукуючій функції полегшуються

гідроліз клітковини, білків, жирів, крохмалю, декон'югація жовчних кислот, а внаслідок синтетичної активності відбувається синтез вітаміну С, вітамінів групи В, амінокислот, холестерину, сечової кислоти, органічних кислот тощо. Кишкова мікрофлора бере участь у відновленні імунітету шляхом посилення синтезу імуноглобулінів, вона також сприяє дозріванню та функціонуванню імунокомпетентних органів. Завдяки функціонуванню мікробіоти інтенсифікуються всі види обміну речовин: білковий, жировий, вуглеводний; покращується травлення, засвоєння їжі, інтелект; поліпшуються психоемоційні функції. Кишкова мікробіота посилює виведення токсинів, канцерогенів та алергенів, сприяє підвищенню активності імунної системи і в кінцевому підсумку – зростанню тривалості життя та покращенню його якості.

У деяких випадках склад і кількість кишкової мікрофлори змінюються або значно порушуються під впливом різноманітних факторів, що призводить до розвитку дисбіозу. Дисбіоз – це клініко-лабораторний синдром, пов'язаний зі змінами якісного та/або кількісного складу мікрофлори кишків із подальшим розвитком метаболічних та імунологічних порушень і можливим виникненням шлунково-кишкових розладів. Попри вагомий наслідок, початкові зміни мікробіому не мають значної специфічної симптоматики, тому виражені клінічні прояви з'являються протягом деякого часу.

Нині в клінічній практиці з метою відновлення складу та кількості мікробіоти застосовують пробіотики. Це живі мікроорганізми, які можуть позитивно впливати на стан здоров'я людини, нормалізувати склад і функції мікрофлори шлунково-кишкового тракту та здатні виявляти антагонізм проти

патогенних й умовно патогенних мікробів. З-поміж великої кількості пробіотиків у клінічній практиці найчастіше використовуються пробіотичні мікроорганізми, що належать до видів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, а також дріжджі *Saccharomyces boulardii* та деякі види *Escherichia coli*.

Розрізняють декілька механізмів дії пробіотиків, їх можна класифікувати як імунологічні та неімунологічні. До імунологічних ефектів відносять активацію локальних макрофагів, зростання презентації антигена В-лімфоцитами, локальну/системну продукцію секреторного імуноглобуліну А, модуляцію цитокінового профілю, появу толерантності до харчових антигенів. Великого значення надають неімунологічним ефектам. Доведено, що пробіотики сприяють травленню та конкурують за поживні речовини з патогенами, змінюють рівень місцевого рН для створення несприятливого навколишнього середовища для патогенів. Пробіотики виробляють бактеріоцини для пригнічення патогенів і здатні знищувати супероксидні радикали, стимулювати епітеліальну продукцію муцину та підсилювати бар'єрну функцію кишечника. Встановлено, що пробіотики конкурують з патогенами за адгезію та модифікують бактеріальні токсини.

На сьогодні доведено, що застосування пробіотиків дозволяє запобігти розвитку колоректального раку, ці препарати використовуються в лікуванні та профілактиці діареї, в ерадикації *Helicobacter pylori*. Пробіотикам відводиться значна роль у профілактиці та лікуванні печінкової енцефалопатії, їх призначають за необхідності зміцнити імунну відповідь. Прийом пробіотиків дозволяє покращити стан пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, синдромом подразненого кишечника, некритичним ентероколітом, неалкогольною жировою хворобою печінки. Пробіотичні препарати значно покращують стан немовлят, які страждають від колик, дорослих і маленьких пацієнтів із порушенням всмоктування лактози; пробіотики також застосовують із метою профілактики системних інфекцій.

Ентерол® – пробіотик, що лікує*



Ентерол® 250 капсули РП, МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. Ентерол® 250 порошок для орального застосування РП, МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. Діюча речовина: 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг. Лікарська форма. Капсули/порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група. Антидіарейні мікроби. Препарати. Код АТХ A07F A02. БІОКОДЕКС. Юридична адреса: 7 avenue Gallieni, 94250, Жантильї – Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly – France. Адреса виробництва: 1 Avenue Blaise Pascal, 60000 Бове, Франція/1 avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. Показання для застосування: профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдромом подразненого кишечника; діарея мандрівника; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, екзантему, кропив'янку, анафілактичні реакції та ін. Спосіб застосування й дози. Новонародженим: не більше 1 пакетика на добу під наглядом лікаря; дітям віком до 6 років: 1 пакетик 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років – по 1-2 капсули/пакетики 1-2 рази на добу. Гостра діарея: 3-5 діб. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту: Ентерол® 250 приймати в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі/пакетику на добу протягом усієї подорожі; закінчення застосування: в день прибуття з країни здійснення подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку натщесерце. Максимальний термін застосування – 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Висновок зроблено на підставі даних інструкції до медичного застосування препарату Ентерол®

1. Висновок зроблений на підставі аналітичних даних IQVIA (MIDAS) – продажі *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у грошах, 2017 року, в сегменті лікарських препаратів АТС: А7F, виключаючи квартал 4, Венесуела.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»: Київ, Україна, 04073. Бізнес центр СП Хол, поверх 8, пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г). Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

BIOCODEX
підприємство та завод-партнер ТОВ «БІОКОДЕКС»

En 64 29.11.2018

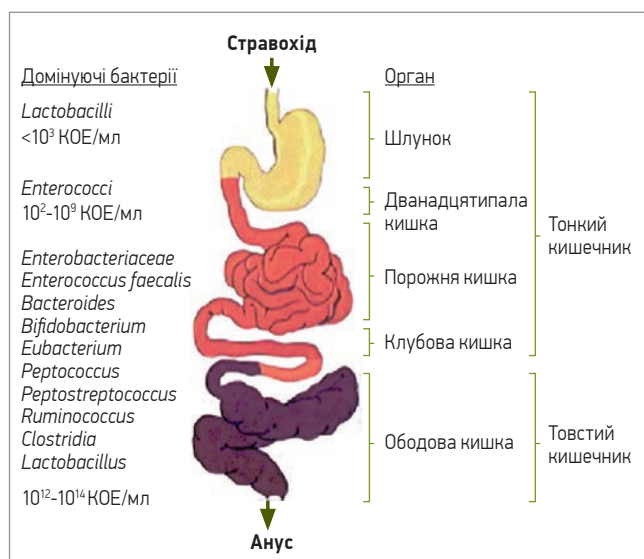


Рис. Мікрофлора шлунково-кишкового тракту

Доповідач наголосила, що нині пробіотики являють собою велику групу, до складу якої входять лікарські засоби, біологічно активні добавки, харчові продукти: загалом в Україні зареєстровано понад 100 препаратів і продуктів, різноманітних за складом, якістю та кількістю пробіотичних мікроорганізмів. Обрати безпечний та ефективний препарат серед такої великої кількості засобів дуже складно. Тому вибір лікаря має базуватися на даних доказової медицини, які є вірним орієнтиром для вибору пробіотика. Варто послуговуватися спеціальними практичними рекомендаціями, які сформульовані відповідно до наявних даних доказової медицини – метааналізів, рандомізованих контрольованих досліджень. Найвідомішими є настанови ESPGHAN (Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології) та WGO (Всесвітня гастроентерологічна організація), опубліковані

у 2014 р. та 2017 р. відповідно. Європейські експерти, представляючи практичні рекомендації «Пробіотики для профілактики антибіотик-асоційованої діареї», назвали декілька пробіотичних штамів, які можна застосовувати в педіатричній практиці, й умовно розподілили пробіотики на групи залежно від сили та якості доказової бази. До пробіотиків, котрим була надана позитивна сильна рекомендація, належать *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus GG*. Зазначені пробіотики представники ESPGHAN рекомендують приймати в дозі 250-750 мг/добу та >10¹⁰ КУЕ/добу відповідно, зазвичай протягом 5-7 діб. Слабку, але також позитивну рекомендацію отримали *L. reuteri* DSM та *L. acidophilus* LB. З метою профілактики антибіотик-асоційованої діареї експерти ESPGHAN рекомендують приймати такі пробіотичні штами, як LGG та *S. boulardii* (рівень доказів I, клас рекомендації A). Крім цього, *S. boulardii* показані також для профілактики та лікування *Clostridium difficile*-асоційованої діареї. Фахівці ESPGHAN констатували: *S. boulardii* має найвищу позитивну рекомендацію для лікування гострого гастроентериту. Професор О.О. Бондаренко підкреслила, що в Україні штамп *S. boulardii* I-745 міститься в препараті Ентерол.

У практичних рекомендаціях WGO «Пробіотики та пребіотики», які широко застосовуються в міжнародній медичній практиці, вказується, що застосування пробіотичних штамів *S. boulardii* показане як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах з метою профілактики антибіотик-асоційованої діареї, а також для лікування гострої діареї та профілактики *C. difficile*-асоційованої діареї. Експерти WGO рекомендують проводити коад'ювантну терапію при ерадикації *H. pylori* саме за допомогою штаму *S. boulardii* I-745, зареєстрованого в нашій країні під торговою назвою Ентерол.

Рекомендації щодо використання *S. boulardii* можна знайти в інших міжнародних настановах, наприклад у підготовленому Гарвардською робочою групою документі (Recommendations for Probiotic Use: update 2015) та Маастрихтському консенсусі (Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report, 2016).

Отже, пробіотична терапія характеризується широкими можливостями в різних розділах медицини, що сприяє неухильно зростаючій частоті її застосування в клініці внутрішніх хвороб. Світовими експертами застосування *S. boulardii* I-745 (препарату Ентерол) визнано безпечним і корисним як у педіатричній, так і в дорослій популяції. Ентерол застосовується з метою профілактики та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків (у таких випадках прийом пробіотика слід розпочинати з першого дня антибіотикотерапії), корекції дисбіозу та синдрому подразненого кишечника (тривалість лікування має становити 10-14 діб), лікування гострої діареї (препарат приймають протягом 3-5 діб). Ентерол має декілька форм випуску (капсули, порошок для перорального застосування), що дозволяє поводити терапію в пацієнтів різного віку. Препарат слід приймати щодня натщесерце, запиваючи капсули водою або розчиняючи порошок у воді чи молоці; максимальна тривалість застосування – 30 діб.

Ентерол робить пробіотичну терапію ефективною та безпечною, доступною та приємною як для дітей, так і для дорослих, у тому числі для осіб похилого віку.

Підготувала **Лада Матвеева**



ДАЙДЖЕСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Фекальний лактоферрин в оцінці активності ВЗК: систематичний огляд і метааналіз

Часті обострення пов'язані з поганим прогнозом у пацієнтів з воспалительними захворюваннями кишечника (ВЗК). Следователно, мониторинг активности ВЗК позволяет избежать плохого прогноза. Сывороточные биомаркеры отражают общий системный ответ, но не являются специфичными для воспалительных заболеваний кишечника. А эндоскопический мониторинг является инвазивным, дорогостоящим и длительным методом диагностики.

Цель данного исследования – проведение метаанализа для оценки диагностической точности фекального лактоферрина (ФЛ) при оценке активности ВЗК.

Методы. Систематически (до мая 2018 г.) просматривались базы данных, которые просчитывали активность ВЗК. Качество каждого исследования оценивалось в соответствии с общей контрольной диагностикой. Модель случайных эффектов использовалась для оценки чувствительности, специфичности, вероятности псевдоположительного и псевдоотрицательного результатов.

Результаты. 10 исследований, в которых участвовали 773 пациента с ВЗК, были включены в метаанализ. Объединенные значения чувствительности и специфичности для оценки активности язвенного колита (ЯК) составили 0,81 (95% ДИ 0,64-0,92) и 0,82 (95% ДИ 0,61-0,93) соответственно. Объединенные значения чувствительности и специфичности для оценки активности болезни Крона (БК) составляли 0,82 (95% ДИ 0,73-0,88) и 0,71 (95% ДИ 0,63-0,78) соответственно. Диагностическая эффективность оценки уровня ФЛ у пациентов с ЯК оказалась выше, чем у пациентов с БК.

Выводы. Данный метаанализ показал, что ФЛ – недорогой, простой, стабильный и полезный скрининговый маркер с высокой чувствительностью и умеренной специфичностью для оценки активности ВЗК, который (как было выявлено) обладает большей информативностью для оценки ЯК, а не БК.

Dai C. et al. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2019.

Эзофагит при атрезии пищевода у детей: кислота не всегда является основной причиной

Эзофагит широко распространен у пациентов с атрезией пищевода. Соляной кислотой долгое время приписывалась основная роль в развитии эзофагита у пациентов с таким заболеванием, а длительное применение антацидных препаратов являлось распространенным методом терапии. Такая тактика лечения имеет неустойчивую эффективность и несет потенциальный риск.

Методы. С целью лучшего понимания роли наиболее часто применяемых антирефлюксных препаратов при атрезии пищевода были изучены истории болезни всех пациентов с вылеченной атрезией, которые подверглись эндоскопии с биопсией в период с января 2016 г. по август 2018 г. Макроскопически и гистологически эзофагит на образцах биопсии оценивался по заранее определенным критериям. Были рассмотрены клинические характеристики, в том числе применение антацидных препаратов в анамнезе, тип эзофагита и тип регенерации, наличие грыжи пищевода и операции фундопликации в анамнезе.

Результаты. В исследовании участвовали 310 пациентов, которые подверглись 576 эндоскопиям с биопсией в течение периода исследования. Средний возраст составил 3,7 года (межквартильный диапазон 21-78 мес). Эрозивный эзофагит был обнаружен у 8,7% пациентов (6,1% эндоскопий). Любая степень гистологически установленной эозинофилии (≥1 эозинофил / поле высокой мощности [HrF]) наблюдалась у 56,8% пациентов (48,8% эндоскопий), а >15 эозинофилов / HrF наблюдалась у 15,2% пациентов (12,3% эндоскопий). 86,9% эндоскопий предшествовало употреблению антацидных препаратов. Фундопликация была выполнена у 78 пациентов (25,2%). Использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) и/или антагонистов H₂-рецепторов (H₂РА) были единственными значимыми предикторами снижения вероятности аномальной биопсии пищевода (p=0,011 для ИПП, p=0,048 для H₂РА и p=0,001 для ИПП в сочетании с H₂РА-терапией). Однако изменение дозировки или частоты применения антацидных препаратов не было достоверно связано с изменением выраженности макроскопических или гистологических признаков эзофагита (p>0,437 и p>0,13 соответственно). Наличие и эффективность операции фундопликации в анамнезе имели связь с эзофагитом (p=0,236).

Выводы. У пациентов с атрезией пищевода медикаментозная терапия связана с уменьшением вероятности аномальных данных после биопсии пищевода, хотя эозинофильный эзофагит широко распространен даже при высоких показателях применения антацидных препаратов. Эзофагит, вероятно, является мультифакторным у пациентов с атрезией пищевода, а соляная кислота является лишь одним из возможных этиологических факторов воспаления слизистой. Клиническое значение гистологически выявленной эозинофилии слизистой у этих пациентов требует дальнейшего изучения.

Yasuda J.L. et al. Esophagitis in Pediatric Esophageal Atresia: Acid May Not Always Be the Issue. Gastroenterol Nutr. 2019.

Подготовила **Дарья Мазепина**