

Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, науковий керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, А.Ю. Лиманська, к. мед. н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

# Роль пробіотиків у персоніфікованій медицині майбутнього: від перинатального менеджменту до геронтологічного супроводу

За матеріалами конференції

У часи розвитку науки та медицини існує безліч загадок, пов'язаних з організмом людини. Однією з них є наша мікрофлора, яка, залишаючись невидимою оку, важить більше двох кілограмів і налічує близько ста мільярдів клітин. Розібратись у функціях мікрофлори організму жінки, її складі, впливі на перебіг вагітності, а також у важливій ролі пробіотиків у корекції складу мікробіоти та підтриманні її балансу допомогли слухачам III Міжнародного конгресу для лікарів про корисні мікроорганізми «PRO I PRE BIOTIC 2021» фахівці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

**Ключові слова:** вагітність, мікрофлора, мікробіом, пробіотики, *Lactobacillus rhamnosus GG*.

У процесі еволюції сформувався специфічний симбіоз людини з певними групами мікроорганізмів, що перетворився на єдину мікроекологічну систему, роль якої у підтримці здоров'я сьогодні неперечна. Доведено, що нормальна мікробіота шлунково-кишкового тракту виконує надзвичайно широкий спектр захисних, метаболічних та регуляторних функцій. Останнім часом дедалі більше уваги приділяється мікробіому репродуктивного тракту жінки. Його головним захисним механізмом є сталість кількісного та видового складу нормальної мікрофлори, що запобігає заселенню сечостатевої системи патогенними мікроорганізмами або надмірному розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів, які входять до складу нормального мікроценозу.

Як змінюється мікробіом протягом життя, які функції виконує та якими є сучасні підходи до корекції мікрофлори людини – ці питання стали головними тезами



О.М. Лук'янової НАМН України – науковий керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, доктор медичних наук, професор Юлія Володимирівна Давидова та провідний науковий співробітник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, кандидат медичних наук Аліса Юрїївна Лиманська представили доповідь «Роль пробіотиків у персоніфікованій медицині майбутнього: від перинатального менеджменту

до геронтологічного супроводу», у якій висвітлили питання впливу мікрофлори на реалізацію репродуктивної функції.

На початку своєї доповіді професор Ю.В. Давидова звернула увагу на те, що репродуктивний мікробіом чоловіків і жінок відіграє потенційно важливу роль у динаміці запліднення. Мікроорганізми, що містяться в еякуляті, впливають на репродуктивні можливості сперматозоїдів, їх рухливість та кількісний і якісний склад еякуляту, здатність стимулювати утворення антимікробних факторів у сім'яній рідині. Натомість у жіночому репродуктивному тракті місцеві імунні фактори здатні реагувати на дані мікроорганізми, а після запліднення – безпосередньо на сперматозоїди. Таким чином, відбувається взаємодія між мікрофлорою еякуляту та жіночим мікробіомом. Доведено, що мікроорганізми можуть впливати на життєздатність сперми та ефективність запліднення (вплив на зменшення фертильності сперми). Агезія одного з найпоширеніших мікроорганізмів людини – кишкової палички до сперматозоїдів призводить до аглютинації останніх та руйнування плазматичної мембрани, що негативно позначається на рухливості та ультраструктурі сперми. Вивільнення або активна секреція білків бактеріальної мембрани (поринів або ліпополісахаридів) погіршує функцію сперми через пригнічення макрофагальної функції або індукцію надмірного утворення активних форм кисню (Schoenmakers S. et al., 2018).

Наявність *Lactobacillus spp.* у фолікулярній рідині яєчників асоціюється з більш високими показниками переносу ембріонів та покращенням результатів вагітності при процедурі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) як у фертильних, так і у безплідних жінок, натомість як наявність ряду видів бактерій (наприклад, *Propionibacterium* та *Streptococcus spp.*) була пов'язана з негативними результатами вагітності. Мікробіом ендометрія із вмістом <90% *Lactobacillus spp.* та >10% інших бактерій асоціювався зі зменшенням імплантації ембріонів, зниженням частоти настання, тривалості вагітності та відсотка живонародження, із ризиком передчасних пологів. Порушення мікробіому як плаценти, так і навколоплідних вод були пов'язані з несприятливими наслідками вагітності, зокрема з передчасними родами та затримкою росту плода (Schoenmakers S. et al., 2018).

Pelzer et al. (2012) показали, що фолікулярна рідина у жінок, які проходять цикл ЕКЗ, не є стерильною, а найпоширенішими представниками її мікробіому є *Lactobacillus spp.* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *Actinomyces spp.* та *Propionibacterium spp.*). Мікробіом фолікулярної рідини впливає на результат ЕКЗ: присутність *Lactobacillus spp.* асоціюється із кращою якістю ембріонів і значно вищими показниками їх перенесення та настання вагітності. Антимікробні властивості молочної кислоти, яка виробляється *Lactobacillus spp.*, можуть захищати від несприятливої мікробіоти під час дозрівання ооцитів. Фолікулярна рідина лівого яєчника порівняно із правим містить значно більше мікробіоти, можливо, через

асиметричну васкуляризацію гонад, що вказує на поширення мікробіоти через кровоток.

Доповідач також звернула увагу на мікробіоту кишечника – один із найбільших «органів» людини (вага нормальної мікробіоти кишечника складає 2,5 кг), який зазнає змін та розвивається з моменту народження. Формування кишкової мікробіоти дитини можна умовно розділити на три етапи (Харченко О.Ф., 2013):

- 1) народження:
  - вагінальні пологи – заселення *Lactobacillus spp.*;
  - кесарів розтин – контамінація *Staphylococcus spp.* та *Propionibacterium spp.*;
- 2) дитина віком <1 року:
  - грудне вигодовування (вживання молока) – *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Veilonella*;
  - вживання твердої їжі асоціюється із заселенням *Bacteroides*, *Clostridiales*;
- 3) дитина віком 1-3 роки:
  - раціон дорослої людини асоційований із характерною мікробіотою.

Сьогодні проблеми порушення мікробіоти новонароджених та її подальшого впливу на формування організму, роботу шлунково-кишкового тракту та імунної системи приділяють особливу увагу у зв'язку з тим, що на плід чинять вплив підсистеми мікробіому матері, а саме: мікробіом плаценти, мікробіом амніотичної рідини, плодових оболонок та пуповини. Це зумовлено тим, що між організмом матері та дитиною існує гематогенний зв'язок, а плацента не є повністю непроникною для мікроорганізмів (Schoenmakers S. et al., 2018).

Нормальна мікрофлора кишечника відіграє ключову роль у підтримці імунної системи і є первинним бар'єром для патогенів. Особливо доповідач відзначила вплив нормальної мікрофлори на функціонування імунної системи, що проявляється наступними процесами (Новикова В.П., Косенкова Т.В.; Bellcaid Y. and Hand T.W., 2014):

- знищує патогенні мікроорганізми (конкурує з ними за поживні речовини й виділяє спеціальні протеїни для знищення патогенів);
- стимулює локальний імунітет та робить непроникною для патогенів слизову оболонку за рахунок підвищення вироблення слизу та секреторних імуноглобулінів (IgA);
- стимулює системний імунітет за рахунок підвищення кількості Т-лімфоцитів;
- зменшує вираженість запальних процесів за рахунок зменшення виділення запальних медіаторів.

Професор Ю.В. Давидова зауважила, що основою лікування порушення мікробіоти є дотримання дієти (мінімізація вживання жирів та легкозасвоюваних вуглеводів, збільшення в раціоні клітковини та кисло-молочних продуктів), а також невід'ємним компонентом є прийом пробіотиків – препаратів, що містять живі мікроорганізми.

Класифікація пробіотиків включає наступні види препаратів:

- I покоління: однокомпонентні препарати;

## ацидолак

АЦИДОЛАК ДІЄ – ІМУНІТЕТ ТА ЖИВОТИКИ РАДІЮТЬ

ДЖЕРЕЛО ЗДОРОВ'Я ЗСЕРЕДИНИ

СПРИЯЄ НОРМАЛЬНОМУ ФУНКЦІОНУВАННЮ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН

Ацидолак. Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 8/1068 від 03.04.2018 р. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com



- II покоління: непатогенні бацили та дріжджі, які здатні самоеліминуватися;
- III покоління: комбіновані препарати з декількома видами бактерій або з пребіотиком (препарати, які містять неперетравлювані речовини, що сприяють розвитку нормальної мікрофлори);

• IV покоління: іммобілізовані на сорбенті живі представники мікрофлори.

Спікер зауважила, що часто в акушерській практиці, яка асоційована із супутніми захворюваннями вагітної жінки, доводиться мати справу з додатковим прийомом медичних препаратів, здатних впливати на мікрофлору. Для більш ефективної корекції мікрофлори рекомендовано прийом симбіотиків – препаратів, які містять комплекс пре- та пробіотиків.

Препарат **Ацидолак** (виробництво компанії Polpharma) представляє собою суспензію, яка містить штами живих пробіотичних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG*, отриманих методом мікрокапсуляції. Ця технологія дозволяє підтримувати життєздатність бактерій та підвищити ефективність дії пробіотичних препаратів. Даний штам мікроорганізмів є повністю фізіологічно сумісним із мікрофлорою людини, у т.ч. дитячого віку, тому **Ацидолак** має високий профіль безпеки.

При дослідженні впливу перорального прийому пробіотиків на основі *Lactobacillus rhamnosus GG* на ранню колонізацію кишечника дитини було доведено, що прийом жінкою пробіотиків у перинатальному періоді сприяє ранньому заселенню кишечника дитини *Lactobacillus rhamnosus GG*. Так, концентрація цих бактерій у випорожненнях дитини становила (КУО): у віці 1 міс –  $3,7 \times 10^6$ , у 6 міс –  $6,4 \times 10^6$ . Натомість у випорожненнях дітей, матері яких не приймали пробіотики, бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* виявлено не було (Cruchet S. et al., 2015).

Професор Ю.В. Давидова також наголосила на імунологічних аспектах прийому пробіотиків. Наявність алергічних захворювань у вагітної жінки є фактором ризику розвитку atopічного дерматиту в дитини, який можна коригувати прийомом пробіотиків із *Lactobacillus rhamnosus GG* протягом вагітності та грудного вигодовування. Дані рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження впливу пробіотика *Lactobacillus rhamnosus GG* на імунологічні показники грудного молока та ризик розвитку в дитини в подальшому atopічного дерматиту порівняно із плацебо (Rautava S. et al., 2002) показали, що зазначений ризик у дітей, матері яких приймали пробіотики, у 3 рази нижчий (15% проти 47% у групі плацебо). Це надзвичайно важливі показники, оскільки ризик розвитку atopії в дітей, народжених від матерів з алергією в анамнезі, у 4 рази вищий. Зважаючи на те, що під час вагітності прийом будь-яких імуномодуляторів заборонений задля уникнення гіперстимуляції скомпрометованої імунної системи, застосування симбіотиків може значно знизити подальший розвиток atopії у дитини.

В акушерській практиці відмінно зарекомендував себе симбіотик **Ацидолак**, який містить пробіотик *Lactobacillus rhamnosus GG* у концентрації  $4 \times 10^9$  КУО та пребіотики, представлені фруктоолігосахаридами. Формула препарату була розроблена спеціально для вагітних та лактуючих жінок із метою ефективної профілактики в дитини розвитку atopічного дерматиту та метаболічних порушень завдяки корекції імунної відповіді двома активними компонентами.

Прийом препарату **Ацидолак** передбачає застосування 1 саше на добу протягом 1 міс до пологів та перших 3 міс годування грудьми. Дані рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження впливу пробіотика на основі *Lactobacillus rhamnosus GG* порівняно із плацебо на результати вагітності та стан новонароджених показали, що кількість жінок, в яких розвинувся гестаційний діабет, зменшилася на 23% у результаті прийому препаратів на основі *Lactobacillus rhamnosus GG*, а середні показники ваги та довжини тіла новонароджених були меншими на 10% порівняно із групою контролю (Baldassarre M. E. et al., 2018). Це дослідження дало підстави стверджувати, що прийом

пробіотиків може бути ефективною профілактикою розвитку гестаційного діабету та запобігання макросомії у новонароджених. Нещодавнє дослідження, проведене під патронатом Національного інституту охорони здоров'я США (NIH) спільно з Медичним центром Університету Небраски за участю понад 4 тис. вагітних жінок, показало, що застосування пробіотиків сприяло зниженню частоти сепсису у новонароджених до 40% (University of Nebraska Medical Center, 2017).



Тему ролі пробіотиків у персоніфікованій медицині майбутнього продовжила **Аліса Юрївна Лиманська**. Вона наголосила, що надзвичайно важливе значення у розвитку внутрішньоутробного інфікування має *Escherichia coli*. Враховуючи

високий рівень поширеності захворювань сечостатевої системи (гострий цистит, гострий пієлонефрит), профілактика внутрішньоутробного інфікування має бути націлена на зниження контамінації даного збудника. Можливе інфікування зумовлено певними анатомічними особливостями жіночих статевих органів: тісне анатомічне розташування уретри, піхви та прямої кишки, звідки кишкова паличка висхідним шляхом потрапляє у статеві органи. Тому доповідач наголосила, що дисбіоз – це загальна проблема, вирішення якої потребує комплексного підходу.

Зважаючи на чутливість жіночої мікрофлори до прийому антибактеріальних препаратів та можливого розвитку побічних ефектів, у гінекологічній практиці відмінно зарекомендував себе препарат **Фітолізин Актив** (виробництво компанії Polpharma), який містить висококонцентрований екстракт журавлини, стандартизований за вмістом проантоціанідинів (36 мг у кожній капсулі) та *Lactobacillus acidophilus* (2,5 млрд КУО). Проантоціанідини журавлини містять метил- $\gamma$ -D-маннопіранозидну ділянку (уММ), яка виступає у ролі конкурентного інгібітора Р-фімбрії бактерій кишкової палички. Дана ділянка незворотно зв'язується з бактеріями таким чином, що фімбрії бактерій втрачають здатність взаємодіяти із CD14-антигенами клітини. У результаті бактерії втрачають здатність до фіксації на епітелії сечовивідних шляхів й елімінуються з них, а фімбрії втрачають здатність до росту, й, таким чином, відбувається фізіологічна нормалізація мікрофлори сечостатевої системи. Даний склад препарату забезпечує високий профіль безпеки за відсутності побічних ефектів, на відміну від антибактеріальних засобів, та можливість застосування його у вагітних як досить обмеженої категорії пацієнтів з точки зору призначення антибактеріальних препаратів при порушенні мікрофлори.

Звертаючи увагу на хронічні захворювання, що найчастіше зустрічаються у вагітних, доповідач представила дані Інституту показників та оцінки здоров'я (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019), який стандартизував основні показники смертності серед населення та визначив глобальний тягар хвороб (Global Burden of Disease, GBD). GBD – це сукупність показників, які характеризують смертність та інвалідність від основних захворювань, травм та їх факторів ризику, де лідируючі позиції вже не один рік займають серцево-судинні захворювання (ССЗ). Ішемічна хвороба серця – найбільш поширена форма ССЗ як серед чоловіків, так і серед жінок. Факторами ризику її розвитку є артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, куріння, зайва вага, малорухливий спосіб життя, діабет та стресові фактори. Доповідач звернула увагу на те, що пробіотики мають безпосереднє відношення до стану судин. Штами пробіотиків підтримують розвиток регуляторних Т-клітин в імунній системі, які допомагають знизити надмірну імунну відповідь. Як наслідок, у судинах циркулює менша кількість лейкоцитів, виділяється менша кількість запальних

медіаторів, що допомагає уникнути запалення як провідного механізму ушкодження стінки судини та розвитку атеросклерозу (J Clin Gastroenterology, 2006).

Прийом пробіотиків дозволяє знизити рівень холестерину у крові за рахунок поглинання мікроорганізмами жирів у кишечнику на етапі всмоктування та використання ліпідів в якості субстрату харчування. Пропіонова кислота як продукт життєдіяльності пробіотиків стимулює гепатоцити до синтезу жовчних кислот, що покращує розщеплення ліпідів. Щодо ведення вагітних хірургічного профілю, то сучасна концепція передбачає терапію супроводу. Раннє використання пробіотиків у даній категорії пацієнтів сприяє нормалізації кишкової мікрофлори, зміцненню інтестинального бар'єру, відновленню морфофункціонального стану шлунково-кишкового тракту й усуненню метаболічних порушень організму. Доведена бактеріцидна дія *Lactobacillus rhamnosus GG* щодо інших мікроорганізмів (Saini R. et al., 2009).

Крім того, продемонстровано позитивний ефект пробіотиків у вагітних з артеріальною гіпертензією, адже дана патологія може значно обтяжувати перебіг вагітності. Вивільнення біоактивних пептидів під час прийому пробіотиків сприяє зниженню інтенсивності процесу конвертації ангіотензину I в ангіотензин II, що запобігає звуженню судин і прогресуванню артеріальної гіпертензії (Sun T. et al., 2009).

Доповідач також звернула увагу на дані досліджень, які вказують на зв'язок мікробіоти кишечника та стану нервової системи. Він реалізується шляхом модуляції кишкового бар'єру, аферентних і сенсорних нейронів, утворення локальних нейромедіаторів (ГАМК, серотонін, мелатонін, гістамін, ацетилхолін) в автономній нервовій системі, яка відповідає за регуляцію роботи шлунково-кишкового тракту. Генерація оксиду азоту в кишечнику шляхом утилізації нітратів та нітритів позитивно впливає на мікроциркуляцію, а вироблення коротколанцюгових

жирних кислот (масляної, пропіонової) як продукту життєдіяльності мікроорганізмів стимулює роботу симпатичної нервової системи, впливає на пам'ять та швидкість навчання. Пробиотики позитивно діють на центральну нервову систему шляхом регуляції рівня критичних нейротрофічних факторів мозку, які регулюють такі вищі нервові процеси, як пам'ять та мислення, і знижені у пацієнтів із депресією. Пробиотики запобігають підвищенню рівня адренкортикотропного гормону, адреналіну та норадреналіну під час стресу, що послаблює вісь «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники», яка є гіперактивною у пацієнтів із тривожними розладами та депресією (Veiga, 2014). Призначення пробіотиків на сьогодні рекомендовано настановами Всесвітньої організації гастроентерології (WGO, 2017), а також консенсусними рекомендаціями щодо пробіотиків Європейського товариства поліклінічної гастроентерології та Глобального альянсу з пробіотиків.

**Мікрофлора кишечника чинить різноманітний вплив на організм, має динамічну структуру й змінюється впродовж життєвого циклу та в результаті супутніх патологій. Мікробіом сечостатевої системи має важливе значення для підтримання репродуктивної функції чоловіків та жінок і може впливати на результати запліднення – як природного, так і з використанням репродуктивних технологій. Корекція дисбіозу за допомогою засобів із доведеною ефективністю та сприятливим профілем безпеки покращує психоемоційний стан, підвищує стійкість організму до інфекцій завдяки стимуляції імунної відповіді й зменшує прояви серцево-судинної патології. На даний момент тривають розробки із залучення пробіотичних штамів у продукти харчування за допомогою нових технологій – мікрокапсул та технологій іммобілізованих клітин.**

Підготувала **Катерина Пашинська**



ФРАНЦІЯ

**Безсимптомна бактеріурія?**

**Закрепи?**

**Цистит?**

**Набряки?**

**Дбайливий захист  
моєї вагітності  
від чуйного лікаря,  
комплексний вплив  
журавлини  
та лактобактерій**

**Фітолізин® Актив (Phytolysin® Active) дієточна добавка**  
 Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти: екстракт плодів журавлини великоплідної (300:1) (Maccilium macrocarpon), ліофілізовані пробіотичні молочнокислі бактерії *Lactobacillus acidophilus* SD-5212 (2,5x10<sup>9</sup> КУО); допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний промелатинізований, стеварат магній, гідроксимелоза (оболонка капсули). **Рекомендовано:** до раціонального харчування як додаткове джерело проантоціанідинів та пробіотика *Lactobacillus acidophilus*, при підвищенні патогенних бактерій – збудників інфекційно-запальних сечовивідних шляхів (цистит) для профілактики та в комплексній терапії; під час антибіотикотерапії, та після завершення лікування інфекційних захворювань сечовивідних шляхів з метою нормалізації мікрофлори; при схемній лічарції, у тому числі у вагітних жінок, при порушенні природного балансу мікрофлори сечостатевої системи. **Спосіб вживання:** дітям від 3 років та дорослим по 1 капсулу на добу під час їми. Вагітним жінкам по 1 капсулу на добу під час їми або згідно рекомендацій лікаря. Термін вживання: 10-25 днів або згідно рекомендацій лікаря. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до компонентів. Продукт не призначений для хронічного застосування. Не може бути використаний в якості єдиного засобу лікування. Перед вживанням рекомендуємо проконсультуватися з лікарем. **Умова зберігання:** зберігати у суцільній, недоступній для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Строк придатності:** 2 роки. **Не є лікарським засобом. Без ГМО. Формула випуску:** по 10 капсул у блистері. Маса нетто: 370 мг ± 2%. **Виробник:** S. NATURE, Les Totaux, 03 800 Saint-Volvent de Vochet, Франція; фармaceutичного заводу «ПОЛІФАРМА» С.А., вул. Польовицька 19, 83-200, Старгород Ганьшинський, Польща, тел.: +48 22 364 61 00, факс: +48 22 364 61 02. Придбано за адресою: Поліфарма С.А. в Україні, вул. Вільська 8,11 майд., 5 поверх, 04070, Київ, Україна, Тел.: (046) 498 93 87. Інформація про дієточні добавки для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Не є лікарським засобом. Фітолізин Актив. Висновок ДСЕ № 19/2302 від 12.08.2016 р.