

Не всі пробіотики діють: їх ефективність і безпека у дзеркалі доказової медицини

Ні для кого не секрет, що безліч найпоширеніших захворювань тісно пов'язані одне з одним. З невпинним світовим науково-технічним прогресом поруч крокує і медичний напрям, все ширше розкриваючи раніше невідомі людству грані. Наші фахівці активно долучаються до всесвітнього колегіуму вчених, а держава теж намагається бути епіцентром подій, тому 20–21 лютого 2019 р. вперше в Україні відбулася Міжнародна конференція «PRO/PRE BIOTIC», в рамках якої провідні українські вчені разом з колегами з Німеччини, Туреччини, Нідерландів, Італії, Хорватії, Польщі та Фінляндії, а також вітчизняними практикуючими лікарями та експертами Міністерства охорони здоров'я України обговорили останні наукові досягнення та глобальні перспективи про- та пребіотичної терапії.

Спектр обговорюваних протягом заходу тем ледве вмістився у дводенну програму конференції, охопивши широке коло актуальних питань різних медичних напрямків і вкотре актуалізувавши сучасні вектори міждисциплінарної взаємодії між лікарями та персоніфікованої медицини стосовно пацієнтів. Особливий наголос неодноразово ставився на здоров'ї матері та дитини, представлено сучасні уявлення щодо протиалергічних властивостей пробіотиків, зроблено акцент на використанні пробіотичної терапії у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Певна специфічність (читай — особливість) конференції полягала у сесійному форматі засідань із проведенням тематичних майстер-класів, наприклад, стосовно забезпечення фізіологічного перебігу вагітності або психосоматичного підходу при функціональних розладах гастроудоденальної зони («погляд з кишечника»). Неможливо не наголосити на тому, що помітна задоволеність аудиторії була викликана наявністю значної доказовості у доповідях спікерів, особливо, коли мова заходила про коморбідність запальних або функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту з кардіоваскулярними та хелікобактерасоційованими патологіями, алергічними та респіраторними захворюваннями тощо.

Європейські напрацювання — українським лікарям



Окремо обговорені проблемні питання впливу мікробіоти на ДНК господаря, респіраторні та імунозалежні захворювання у дітей, пігментна теорія профілактики алергії тощо. На особливу увагу заслугоували доповіді зарубіжних фахівців, зокрема головного редактора (по Європейському регіону) «Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition» («Журналу педіатричної гастроентерології та харчування»), члена, а згодом і генерального секретаря Ради Європейської спільноти з педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (Council of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — ESPGHAN), співголови робочої групи ESPGHAN з пробіотиків і пребіотиків, а також голови робочої групи ESPGHAN з результатів досліджень щодо харчування, завідувачки кафедри педіатрії Медичного університету Варшави (Польща), професора **Hania Szajewska** стосовно доказової бази щодо одного з найвідоміших пробіотичних штамів *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Розпочинаючи виступ, професор процитувала відомого британського письменника та публіциста Джорджа Орвелла: «All animals are equal, but some animals are more equal than others» («Усі тварини рівні, але деякі тварини більш рівні, ніж інші»). Розглядаючи це в контексті пробіотичної терапії, можна абсолютно аналогічно стверджувати і щодо мікроорганізмів, наголосила промовець і додала, що при цьому кожен пробіотичний штам слід оцінювати окремо. Саме тому ефективність і безпеку, як і взагалі кожний ефект *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, не відриваючись від

наміченої стратегії, необхідно розглядати незалежно від інших мікроорганізмів, висловила власне переконання доповідач.

Saccharomyces boulardii: історія та особливості штаму

Перш за все слід чітко розуміти, що принципово важливими в назві кожного штаму (паспорт штаму) є кінцеві літери та цифри — депозитарій мікробіологічних культур CNCM (Collection de Cultures de Microorganismes — Національна колекція культур мікроорганізмів, Інститут Пастера, Париж, Франція). У хвилині історичного екскурсу ораторка нагадала присутнім, що в пошуку нових штамів дріжджів для виноробства французький мікробіолог Анрі Булард свого часу (а це 1920 рік) винайшов зовсім інший — непатогенний дріжджовий штам *Saccharomyces boulardii*. Перебуваючи при цьому в Південно-Східній Азії, він занотував, що особи, які вживають настоянку зі шкірки ягід дерева лічі, були захищені від діареї завдяки саме *Saccharomyces boulardii*.

За словами професора, як і у випадку з іншими пробіотиками, штам *Saccharomyces boulardii* має багато механізмів дії. Резюмуючи: це документовані імунологічні, антипатогенні та антиоксидантні ефекти, а також, звісно, ензимна активність і сприятливий вплив на шлунково-кишковий тракт. Сьогодні в загальному доступі є результати різних клінічних досліджень *Saccharomyces boulardii*, які, щоправда, як позитивні, так і негативні.

Оскільки *Saccharomyces boulardii* — один із найвідоміших пробіотичних штамів, у рамках клінічних досліджень вчені окремо оцінювали його при гострих (гостра діарея; антибіотикасоційована діарея; інфекція, спричинена *Clostridium difficile*; стійка діарея; діарея, пов'язана з ентеральним харчуванням; діарея мандрівника; хелікобактерна інфекція) і хронічних станах (хвороба Крона; виразковий коліт; синдром подразненого кишечника; паразитарні інфекції (амебний коліт, лямбліоз, *blastocystis hominis*); діарея, пов'язана з вірусом імунодефіциту людини). При цьому також слід визнати, що найкращим результатом застосування обговорюваного штаму можна вважати ефективну профілактику антибіотикасоційованої діареї та терапію при гострій діарей.

Saccharomyces boulardii при антибіотикасоційованій діарей

Без сумніву, антибіотики — один із найвизначніших і найважливіших наукових винаходів ХХ ст., але водночас вони є найбільш надмірно призначуваними лікарськими засобами не лише в Україні, а й у всьому світі, що вже призвело до глобально сформованої проблеми — антибіотикорезистентності, яка, на думку професора, є наслідком раннього застосування антибактеріальної терапії. Жалючі глобальні статистичні дані вказують: приблизно один із трьох дорослих і двоє із трьох дітей щороку застосовують антибіотики.

Іншим наслідком недоцільного застосування антибіотикотерапії є дисбіоз і зміни кишкової мікробіоти, які в подальшому можуть ставати причиною розвитку багатьох захворювань і патологічних станів, наприклад підвищення ризику розвитку ожиріння, алергічної патології, цукрового діабету, запальних захворювань

кишечнику тощо. Також одним із найчастіше діагностованих негативних наслідків може бути антибіотикасоційована діарея (в тому числі у дуже тяжких проявах), а також дуже гострий антибіотик-асоційований коліт.

При цьому не обов'язково бути ендоскопістом чи гастроентерологом, щоб макроскопічно диференціювати нормальний стан кишечника та доволі загрозові його захворювання, але кожен лікар має чітко розуміти, що найголовніше — профілактика захворювань кишечника. В цьому аспекті постає цілком логічне запитання: а коли в такому випадку можна застосовувати пробіотики? З цього приводу польська професор наголосила, що нещодавно разом зі своїми колегами вона провела метааналіз усіх доступних рандомізованих контрольованих досліджень, спрямованих на визначення профілактичної ефективності *Saccharomyces boulardii* стосовно антибіотикасоційованої діареї.

Дослідження *Saccharomyces boulardii*

Важливо наголосити, що цей метааналіз, як і багато інших досліджень, проведених ораторкою, виконаний незалежно від виробників препаратів. Мета дослідження — систематична оцінка ефективності *Saccharomyces boulardii* у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї у дітей та дорослих. При цьому ідентифіковано 21 рандомізоване клінічне дослідження за участю понад 4700 учасників, більшість з яких — доросле населення (лише у 6 дослідженнях взяли участь діти). За словами доповідачки, поєднані (стосовно вікових категорій учасників) результати продемонстрували зниження ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї з 19 до 8% (тобто на 53%). Окремо оцінивши дорослу популяцію (15 досліджень), вчені дійшли висновку, що аналогічний показник зниження ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї становить 51%.

Окремо промовець звернула увагу аудиторії на результати проведеного в її відділенні незалежно від фармацевтичних компаній рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності *Saccharomyces boulardii* (250 мг) порівняно із плацебо за участю дітей, які застосовували антибіотикотерапію. Виявлено зниження ризику розвитку діареї з 23 до 7,5%, антибіотикасоційованої діареї — з 17 до 3,4%, а діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, — з 8 до 2,5%.

Зазначимо, що сумарно у всіх 6 дослідженнях дітей (близько 1700 учасників) зниження ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї у середньому становило 57%. Тобто можна дійти висновку, що застосування *Saccharomyces boulardii* як профілактичного засобу зумовлює зниження ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї на приблизно 50%. Звертаючись до присутніх із проханням дати відповідь самим собі, професор поставила однедине запитання: враховуючи вищенаведені результати, чи будете ви призначати *Saccharomyces boulardii* своїм пацієнтам для профілактики антибіотикасоційованої діареї?

Ораторка продемонструвала аудиторії дуже послідовні рекомендації: коли мова йде про профілактику антибіотикасоційованої діареї, слід застосовувати пробіотики з доведеною ефективністю, при цьому штам *Saccharomyces boulardii* — один із таких пробіотиків з достатньою доказовою базою. Окремо доповідач наголосила, що в актуальних рекомендаціях ESPGHAN (2016), Латино-американських науковців (2016), а також Всесвітньої гастроентерологічної організації (World Gastroenterology Organisation) наголошено на доцільності застосування пробіотиків з доведеною ефективністю для запобігання антибіотикасоційованій діареї, одним з яких є *Saccharomyces boulardii*. Промовець також запропонувала практичні напрацювання (підтверджені результатами клінічних досліджень) стосовно дозування *Saccharomyces boulardii*: 250–500 мг — у педіатричній практиці, 500–1000 мг — для дорослого населення.

Пробіотики при антибіотикотерапії

Важливим питанням є ініціація пробіотикотерапії відносно антибіотикотерапії в аспекті профілактики антибіотикасоційованої діареї, тобто чи слід починати застосування пробіотика одночасно з ініціацією антибактеріальної терапії або необхідно почати прийом пробіотика після закінчення курсу антибіотиків? З цього приводу, за словами промовця, застосування пробіотиків слід починати якомога раніше і, згідно з обмеженою доказовою базою, продовжувати ще 7 днів після припинення застосування антибактеріальних лікарських засобів.

Професор наголосила, що в документах ESPGHAN стосовно застосування пробіотиків у рамках профілактики антибіотикасоційованої діареї також дуже чітко зазначені фактори ризику розвитку такої діареї: вік, клас антибактеріальних препаратів, госпіталізація, тривалість антибіотикотерапії, супутні захворювання, антибіотикасоційована діарея, асоційована з *Clostridium difficile*, в анамнезі. Ці фактори мають бути обов'язково розглянуті практикуючим лікарем при прийнятті рішення щодо ініціації застосування пробіотиків.

При цьому професор наголосила, що, наприклад, застосування пеніциліну асоційовано з низьким ризиком розвитку таких побічних ефектів, як антибіотикасоційована діарея, тому пробіотикотерапія в цьому випадку може бути недоцільною. Проте якщо мова йде про застосування амоксициліну чи амоксициліну з клавуловою кислотою, що асоціюється з підвищенням ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї на приблизно 25%, то застосування пробіотиків із доведеною ефективністю щодо запобігання розвитку антибіотикасоційованої діареї можна вважати доцільним.

Профілактика та терапія при антибіотикасоційованій діареї

Принципово важливо пам'ятати: доцільне застосування антибіотиків — найкращий метод профілактики антибіотикасоційованої діареї, як нагадала професор. Дуже часто на практиці виникає запитання: чи доцільно комбінувати застосування пробіотиків і антибіотиків? Звісно, враховуючи чутливість пробіотичних штамів до антибактеріальної терапії, на цей аспект дуже важливо звертати увагу, але у разі *Saccharomyces boulardii*, який є непатогенним дріжджовим штамом, антибіотикотерапія не впливає на ефективність цього пробіотика.

Професор також презентувала присутнім рекомендації інших наукових спільнот і результати міжнародних досліджень щодо застосування *Saccharomyces boulardii* як засобу для лікування при гострій діареї. Згідно з наведеними даними (результати Кокрейнівського систематичного огляду та метааналізу 11 рандомізованих клінічних досліджень за участю приблизно 3 тис. учасників), застосування *Saccharomyces boulardii* зменшує тривалість діареї в середньому на 1 добу, а також на 63% знижує ризик розвитку діареї, яка триває ≥ 4 дб. Професор запропонувала присутнім замислитися, а що насправді для людини означає зменшення тривалості діареї навіть на 1 добу?

Абсолютна очевидність відповіді дозволила ораторці швидко повернутися до розгляду питання стосовно безпеки застосування пробіотиків. За словами промовця, в багатьох дослідженнях та оглядах вивчали цю проблему, і у більшості випадків вчені дійшли висновку, що застосування деяких пробіотичних штамів або їх комбінацій може призводити до підвищення ризику розвитку побічних ефектів пробіотикотерапії у специфічних групах пацієнтів: імунікомпроментованих осіб, при бактеріемії, пацієнтів із центральним венозним катетером, тяжкими основними захворюваннями тощо. Це означає, що для пацієнтів зі специфічних груп слід чітко оцінювати профіль ризику та безпеки, а у багатьох випадках це є протипоказанням до застосування пробіотиків, як наголосила доповідач.

Якість пробіотика — принципово важлива передумова успішного лікування

«При ініціації пробіотикотерапії дуже важливо звертати увагу на якість пробіотика», — запевнила професор і додала, що актуальність та значущість цього питання можна оцінити на основі того, що два роки тому це стало причиною розроблення та презентації спеціалізованою робочою групою з пробіотиків і пребіотиків ESPGHAN у 2017 р. окремого документа, в якому в тому числі наукова спільнота закликала до підвищення контролю якості виробництва пробіотиків, особливо рекомендованих до застосування в одному з найуразливіших напрямків — педіатричній практиці. Тому для певних клінічних ситуацій і таких уразливих груп пацієнтів, як діти, слід встановлювати більш жорсткі процедури контролю якості, як наголосила доповідач.

Загалом слід зазначити, що мікробіологічну якість та інструкції для медичного застосування багатьох пробіотичних продуктів піддають сумнівам. І при цьому лише деякі продукти відповідають визначенню «пробіотик», тобто містять життєздатні, чітко визна-



чені мікроорганізми у достатній кількості. Більше того — часто подібні продукти взагалі містять інші види мікроорганізмів.

«Сьогодні ми не дискутуємо з приводу профілактичного пробіотичного підходу в аспекті некротизуючого ентероколіту у малюків, але в такій ситуації саме якість пробіотики є абсолютною принциповою», — наголосила промовець, тому ESPGHAN рекомендує застосовувати пробіотики виключно тих виробників, у яких чітко впроваджена (регламентована) система оцінки якості продукції. Фіналізуючи промову, професор виокремила три найважливіші, на її переконання, меседжі:

- Не всі пробіотики однакові.
- Ефективність і безпеку кожного препарату слід індивідуально оцінювати в кожній клінічній ситуації окремо.
- Слід застосовувати лише ті пробіотики, виробники яких мають урегульований контроль їх якості.

Особливості та механізми дії *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 зумовлюють виражену етіопатогенетичну антидіарейну дію, нормалізуючи мікрофлору кишечника. Механізми дії:

- Прямий антагонізм (антимікробна дія), зумовлений здатністю *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 пригнічувати зріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і грибів, які порушують біоценоз кишечника, а саме: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*.
 - Антитоксична дія зумовлена продукцією протеаз, які розщеплюють токсини і впливають на рецептори ентероцитів, з якими зв'язуються токсини (особливо стосовно цитотоксину А, *Clostridium difficile*).
 - Антисекреторна дія зумовлена зниженням цАМФ в ентероцитах, що призводить до зменшення секреції води та натрію у просвіті кишечника.
 - Посилення неспецифічного імунного захисту за рахунок підвищення продукції IgA та секреторних компонентів інших імуноглобулінів.
 - Ферментативна дія зумовлена підвищенням активності дисахаридаз тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази).
 - Трофічний ефект щодо слизової оболонки тонкої кишки спостерігається за рахунок вивільнення сперміну і спермідину.
- Слід окремо наголосити, що генетично зумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 до антибіотиків обґрунтовує можливість їх одночасного застосування з антибактеріальними препаратами для захисту нормального біоценозу шлунково-кишкового тракту. Зазначимо, що на українському фармацевтичному ринку *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) входять у склад препарату Ентерол®.

□

Олег Мартишин,
фото Сергія Бека

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Коморбідна патологія в гастроентерології: стан проблеми та шляхи її вирішення

Організаційний комітет Національної школи гастроентерологів, гепатологів України за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук (НАМН) України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації та Науково-медичного консультативного гастроентерологічного центру запрошує колег взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю — XXI Національної Школи гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Профілактика гастроентерологічних та онкологічних захворювань. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань», який відбудеться 4–5 квітня 2019 р. в Києві.

У роботі симпозиуму братимуть участь провідні фахівці з Європи та України. Заплановано проведення секції з ендоскопії, а також секції «Академія здорового харчування». Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України — член-кореспондент НАМН України, професор Н.В. Харченко.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Місце проведення:

Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Слухачі отримують сертифікат з післядипломної освіти
Телефон для довідок: (044) 432-04-73
Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Організаційний комітет
Національної школи гастроентерологів, гепатологів України

Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень



Шановні колеги! 11 квітня 2019 р. Громадська організація «Асоціація пульмонологів України» проведе VII Науково-практичну конференцію «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». Захід відбудуватиметься у приміщенні готелю «Premier Palace Hotel» за адресою: Київ, бульв. Тараса Шевченка/вул. Пушкінська, 5–7/29. Початок о 09:00.

До участі у заході запрошуються лікарі-пульмонологи, терапевти й алергологи. Робота конференції проходитиме у формі науково-практичних доповідей за участю провідних фахівців нашої країни. Конференція проводитиметься українською та російською мовами. У роботі науково-практичного заходу візьмуть участь близько 250 осіб.

Адреса оргкомітету конференції:

03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 10
Національний інститут фтизіатрії і пульмонології НАМН України
Професор Гаврисюк Володимир Костянтинович
Тел.: (044) 270-35-59
E-mail: gavrysyuk@ukr.net
Професор Дзюблик Олександр Ярославович
Тел.: (044) 270-35-61
E-mail: oleksandr@d@pulmon.kiev.ua

Прес-служба «Українського медичного часопису»