

# Пробіотики під час сезонних захворювань

Певні періоди року відзначаються підвищенням захворюваності як інфекційної, так і соматичної етіології. На відміну від більшості соматичних патологій, інфекціям притаманна хвилеподібна активність і своя сезонність. Так, з настанням теплої харчової токсикоінфекції, сальмонельозу, дизентерії, ентерит, коліт, гастроентероколіт та ротавірусні інфекції є найвагомішими складовими у структурі захворюваності, тоді як у холодний період року першість неодмінно за гострими респіраторними інфекціями.

## Сезонні захворювання та антибіотики

Гостра респіраторна вірусна інфекція під час сезонного грипу є найчастішою причиною призначення антибіотичних засобів у світі. Як свідчать результати ряду недавніх досліджень, значна частина таких призначень необґрунтована (Havers F.P. et al., 2018). За даними світової статистики від грипу щорічно помирають понад 400 тис. людей (Tapsey T., 2017). Але досвід попередніх пандемій (H1N1, 1918; H2N2, 1957; H3N2, 1968; H1N1, 2009) і сезонних епідемій свідчить, що більшість смертельних випадків, пов'язаних із грипом, фактично сталися в результаті супутніх бактеріальних інфекцій. Найтяжчим перебігом і найвищою летальністю відзначаються випадки приєднання бактеріального патологічного процесу впродовж 3–7 днів після визначення грипової інфекції. У таких ситуаціях застосування антибіотиків не лише виправдане, але й необхідне (Jamieson A.M. et al., 2013). Механізм, щ ним бактеріально-грипова коінфекція поглиблює тяжкість перебігу захворювання, складається із синергії патогенетичного впливу збудників і недостатності імунологічної відповіді. Проблема грипово-бактеріальної коінфекції привертає увагу дослідників починаючи з 1950-х років (табл. 1).

Таблиця 1. Варіанти коінфекції бактерій зі штамми грипу (Havers F.P. et al., 2018)

Штам грипу	Бактерія	Грам (+/-)
H1N1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+
	<i>Streptococcus pyogenes</i> group A	+
	Метицилінстійкий <i>Staphylococcus aureus</i>	+
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+
	<i>Neisseria meningitidis</i>	-
	<i>Legionella pneumophila</i>	-
H2N2	<i>Staphylococcus aureus</i>	+
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+
	<i>Haemophilus influenzae</i>	-
H3N2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+
	<i>Campylobacter jejuni</i>	+
H7N9	<i>Legionella pneumophila</i>	-
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	-
	<i>Burkholderia cepacia</i>	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	-
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	-
	<i>Pseudomonas putida</i>	-
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+

## Антибіотики і порушення мікробіоти

На сьогодні добре відомо, що мікробіота є невід'ємним елементом організму, а її баланс — це передумова для нормального функціонування травної та імунної систем. Шлунково-кишковий тракт людини є вмістилищем для понад 500 видів мікроорганізмів, однак умовно-патогенні бактерії мають кількісну перевагу над «корисними» мікробами у співвідношенні 10:1. Лікування антибіотиками змінює це співвідношення, винищуючи нормальну мікрофлору кишечника, що досить часто призводить до ряду небажаних симптомів. Найчастішими ускладненнями антибіотикотерапії є антибіотикасоційована діарея (ААД) і клостридіясоційована діарея (*Clostridium difficile*-associated diarrhea — CDAD). Найбільш раціональний підхід при ААД і CDAD

потребує якомога швидшої відміни антибіотика, який її спричинив. Водночас існує достатня кількість доказів, що застосування пробіотиків під час антибіотикотерапії на >60% знижує поширеність ААД і CDAD у дорослих і дітей (Goldenberg J.Z. et al., 2017). Враховуючи винятково сприятливий профіль безпеки, окремі пробіотики доцільно призначати як профілактику ААД і CDAD, керуючись актуальними клінічними настановами (Agameppone V. et al., 2018).



## Терапевтична дія пробіотиків *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus plantarum*

Ефективність пробіотиків — це видоспецифічна характеристика, яка не може бути екстрапольована на різні види або штамми. *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) є штамом дріжджів виду *Saccharomyces cerevisiae*. Генетично ці два мікроорганізми досить близькі, але у *S. boulardii* децю по-іншому відбувається синтез білка і реакції на стрес. Завдяки цьому *S. boulardii* мають ширший діапазон температурного оптимуму і вищу кислотостійкість, а тому швидше ростуть у кишковому тракті. Приналежність до дріжджів зумовлює природну стійкість *S. boulardii* до антибіотиків, що вигідно вирізняє його з-поміж пробіотиків бактеріальної природи (Martins F.S. et al., 2013). На сьогодні *S. boulardii* застосовують в усьому світі для профілактики і лікування при інфекційній діарей різної етіології. Терапевтичні ефекти і механізми *S. boulardii* при діарей наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Терапевтичні ефекти і механізми *S. boulardii* при діарей (Stier H., Bischoff S. C., 2016)

Механізми	Терапевтичні ефекти
Протимікробні механізми	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зв'язування збудників на поверхні слизової оболонки кишечника</li> <li>Перешкодження адгезії та колонізації збудників</li> <li>Продукція бактеріоцинів</li> </ul>
Антитоксичні механізми	<ul style="list-style-type: none"> <li>Блокування рецепторів токсинів патогенів</li> <li>Пряма руйнівна дія протеолітичних ферментів на токсини патогенів</li> <li>Хибна ціль для рецепторів патогенів («приманка»)</li> </ul>
Метаболічні механізми	<ul style="list-style-type: none"> <li>Збільшення кількості коротколанцюжкових жирних кислот</li> <li>Вивільнення поліамінів (спермין, спермідин) і ферментативний вплив на розвиток ентероцитів</li> </ul>
Антисекреторний ефект	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження рівня циклічного аденозинмонофосфату в ентероцитах і, відповідно, — виділення води і натрію в порожнину кишечника</li> </ul>
Ферментативний ефект	<ul style="list-style-type: none"> <li>Підвищення активності гліколітичних ферментів тонкої кишки</li> </ul>
Протизапальний ефект	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження продукції прозапальних цитокінів</li> </ul>
Імуномодуючі механізми	<ul style="list-style-type: none"> <li>Підвищення рівня секреторного імуноглобуліну А</li> <li>Стимулювання активності Т-регуляторних клітин</li> <li>Пригнічення активації Т-лімфоцитів дендритних клітин</li> <li>Зниження рівня нітрокислиди і нітроксидсинтетази</li> </ul>
Симбіотичний ефект	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сприяння відновленню нормальної мікробіоти</li> </ul>

Окремі терапевтичні ефекти *S. boulardii* при діарей пояснюються прямим впливом на модуляцію кишкових мікробів (More M.I., Swidsinski A., 2015). Інші механізми включають трофічний вплив на ентероцити (Buys J.P., De Keyser N., 2010), зниження бактеріальної вірулентності за рахунок зв'язування токсинів і рецепторів патогенів (Martins F.S. et al., 2013), а також втручання в рухливість бактерій та їх транслокацію (Martins F.S. et al., 2013; Pontier-Bres R. et al., 2014). Зазначимо, що *S. boulardii* здійснює модульовальний вплив на імунну систему хазяїна, підвищуючи активність її стану: зростає стійкість до ентеропатогенних

бактеріальних інфекцій (локальний рівень) і спостерігається підвищення щільності макрофагів печінки (системний ефект).

Інший пробіотик, *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*), є найвідомішим видом *Lactobacillus* завдяки його поширеності в різних екологічних нішах, таких як овочі, ферментовані продукти харчування і здорова слизова оболонка кишечника людини. На сьогодні відомо, що оздоровчий вплив *L. plantarum* на організм включає модуляцію складу кишкової флори, профілактику і лікування синдрому подразненого кишечника, запальних захворювань кишечника, раку, ішемічної хвороби серця і симптомів деяких шлунково-кишкових захворювань. Механізми дії *L. plantarum* при діарей наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Механізми дії *L. plantarum* при діарей (Arena M.P. et al., 2016)

Дія	Механізми дії
Протимікробна	Продукція молочної кислоти, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , лізоциму, бактеріоцинів Конкуренція за поживні речовини Конкуренція за рецептори фіксації на слизовій оболонці
Імунотропна	Підвищує синтез IgG та IgM Пригнічує продукцію IgE Збільшує кількість плазматичних клітин Підвищує синтез sIgA
Протизапальна	Стимуляція продукції протизапальних цитокінів IL-10, TGF-β Пригнічує продукцію прозапальних цитокінів TNF-α, IL-2, IL-6, IL-8
Ферментативна	Ферментація широкого діапазону вуглеводів, ліпідів Активна участь у метаболізмі лактози, холестерину Виробляє ферменти: В-галактозидазу, гліколазу і лактатдегідрогеназу
Симбіотична	Сприяє відновленню нормальної мікробіоти

IL – інтерлейкін; TGF-β – трансформуючий фактор росту-бета; TNF-α – фактор некрозу пухлини-альфа.

### Важливість профілактики з використанням пробіотиків

Профілактику дисбіозу з використанням пробіотиків рекомендується проводити до та під час антибіотикотерапії, зважаючи на прогнозованість сезонних сплесків захворювань. Ряд досліджень прямо вказують на те, що одночасне вживання певних пробіотиків з антибіотичними засобами суттєво знижує ризик розвитку ААД, але в лікарській спільноті розуміння рекомендацій щодо призначення пробіотиків залишається невисоким. Сезонні захворювання досить часто набувають системного характеру, і чимала частка у тяжкості їх перебігу належить розладом функції кишечника. Навіть після відновлення загальної кількості бактерій можливий тривалий вплив на баланс кишкової мікробіоти, а відповідно, і вразливість пацієнта щодо інфекції та інших захворювань. Тому ААД може призвести до тривалої госпіталізації та підвищення витрат на медичне обслуговування. Ефективність пробіотики, окрім композиції штамів і складу препарату, можуть визначати специфічні індивідуальні відмінності — вік, стан здоров'я, генетичні фактори і відмінності у складі кишкового мікробіому. Напряму ефективність пробіотики залежить від дози. Згідно з результатами досліджень, щоденне вживання пробіотичних організмів в кількості не менше ніж  $5 \cdot 10^9$  КУО корелює зі значним зниженням виникнення ААД у групі пацієнтів (Hayes S.R., Vargas A.J., 2016).

### Цинк при антибіотикасоційованій діарей

Застосування сполуки цинку при діарей на сьогодні рекомендовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я і Дитячим фондом Організації Об'єднаних Націй. Існує кілька механізмів дії цинку проти діарей, частина з яких специфічні для шлунково-кишкового тракту — цинк відновлює цілісність бар'єра слизової оболонки кишечника і ферментативну активність ентероцитів, стимулює продукцію антитіл і циркулюючих лімфоцитів, націлених проти кишкових патогенів, і починає пряму блокуючу дію на іонні калієві канали під час секреції хлору, опосередковану аденозин-3-5-циклічним монофосфатом. Дефіцит цинку здебільшого зумовлений недостатністю його надходження з їжею, оскільки він міститься в «дорогих продуктах», таких як риба і м'ясо. Рослинні ж джерела цинку (горіхи, насіння, бобові і цільнозернові злаки) містять надто велику кількість фітатів, які перешкоджають засвоєнню цього елемента. За оцінками досліджень дефіцит цинку в організмі людини є поширеним явищем у світі, особливо серед дітей. На відміну від багатьох інших мікроелементів, цинк не може зберігатися в організмі. Близько 50% цинку виводиться через шлунково-кишковий тракт, а у разі діарей цей процес критично пришвидшується (Lazzerini M., Wanzira H., 2016). Вживання при діарей водних розчинів для регідратації сульфату, ацетату або глюконату цинку доведено знижує смертність від зневоднення (Liu M. et al., 2015).

### Лацидоентер® — засіб для підтримання нормального складу мікробіоти

Лацидоентер® від фармацевтичного виробника ТОВ «Ворвартс Фарма» — комбінований пробіотичний засіб, який містить штами *S. boulardii* (0,25 г; 6,25 млрд) та *L. plantarum* (115–0,017 г; 5 млрд), а також цинк (10 мг). Завдяки такому поєднанню Лацидоентер® має антидіарейні, антимікробні властивості, сприяє нормалізації балансу мікрофлори кишечника, усуненню чи зменшенню вираженості симптомів діарей різного походження, зменшенню тривалості та частоти активних дефекацій, усуненню чи зменшенню проявів дискомфорту і зменшенню запальних процесів у кишечнику (діарея, метеоризм, здуття).

*S. boulardii* покращують процес травлення за рахунок підвищення активності ферментів кишечника: лактази, сахарозо-альфа-глюкозидази та мальтази. Вони не проникають у системний кровообіг та лімфатичні вузли, сприяють трофічній дії, зберігають високу концентрацію в кишечнику протягом доби та повністю виводяться з калом протягом 3–5 днів після закінчення вживання. *L. plantarum* у складі препарату Лацидоентер® сприяють розщепленню простих та складних вуглеводів, знижують бродіння в кишечнику, тим самим зменшують прояви дискомфорту (усувають метеоризм, здуття). Третій компонент цинк, що входить до складу препарату Лацидоентер®, як вже зазначалося, відповідає за транспортування води та електролітів у кишечнику. Він зменшує зневоднення і сприяє скороченню тривалості й полегшенню тяжкості епізодів діарей.

Дітям віком 3–6 років при діарей можна призначити по 1 капсулі Лацидоентер® 1–2 рази на добу; дітям від 6 років та дорослим — по 1–2 капсули 1–2 рази на добу. Капсули необхідно вживати за 1 год до прийому їжі та запивати питною водою.

Для дітей та дорослих, які не можуть проковтнути цілу капсулу, її можна відкрити, змішати її вміст із питною водою та вжити перорально. Для максимальної ефективності інтервал між застосуванням препарату Лацидоентер® та антибіотиків повинен становити не менше 3 год. Тривалість застосування становить 5–10 днів, якщо немає потреби інших призначень.

### Список використаної літератури

- Agamennone V., Krul C.A., Rijkers G., Kort R. (2018) A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol.*, 18(1): 103.
- Arena M.P., Silvain A., Normanno G. et al. (2016) Use of *Lactobacillus plantarum* strains as a bio-control strategy against food-borne pathogenic microorganisms. *Front. Microbiol.*, 7: 464.
- Buts J.P., De Keyser N. (2010) Interaction of *Saccharomyces boulardii* with intestinal brush border membranes: key to probiotic effects? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 51(4): 532–533.
- Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L. et al. (2017) Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 12: CD006095.
- Havers F.P., Hicks L.A., Chung J.R. (2018) Outpatient antibiotic prescribing for acute respiratory infections during influenza seasons. *JAMA Netw. Open.*, 1(2): e180243.
- Hayes S.R., Vargas A.J. (2016) Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore (NY)*, 12(6): 463–466.
- Jamieson A.M., Pasman L., Yu S. et al. (2013) Role of tissue protection in lethal respiratory viral-bacterial coinfection. *Science*, 340: 1230–1234.
- Lazzerini M., Wanzira H. (2016) Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 12: CD005436.
- Liu L., Oza S., Hogan D. et al. (2015) Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*, 385(9966): 430–440.
- Martins F.S., Vieira A.T., Elian S.D. et al. (2013) Inhibition of tissue inflammation and bacterial translocation as one of the protective mechanisms of *Saccharomyces boulardii* against *Salmonella* infection in mice. *Microbes Infect.*, 15(4): 270–279.
- Moré M.I., Swidsinski A. (2015) *Saccharomyces boulardii* CNCM i-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis, a review. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 8: 237–255.
- Pontier-Bres R., Munro P., Boyer L. et al. (2014) *Saccharomyces boulardii* modifies *Salmonella typhimurium* traffic and host immune responses along the intestinal tract. *PLoS One*, 9(8): e103069.
- Stier H., Bischoff S.C. (2016) Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 9: 269–279.
- Tansey T. (2017) Influenza: a viral world war. *Nature*, 546: 207–208.

□

Олександр Гузій