



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Кафедра инфекционных болезней

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ассистент кафедры инфекционных
болезней БГМУ, к.м.н. Соловей Н.В.

Минск

03.03.2015

Probiotics -

“live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host”

Определение объединенной рабочей группы ВОЗ / Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН, 2002 г.

“live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host”

CONSENSUS
STATEMENTS

OPEN

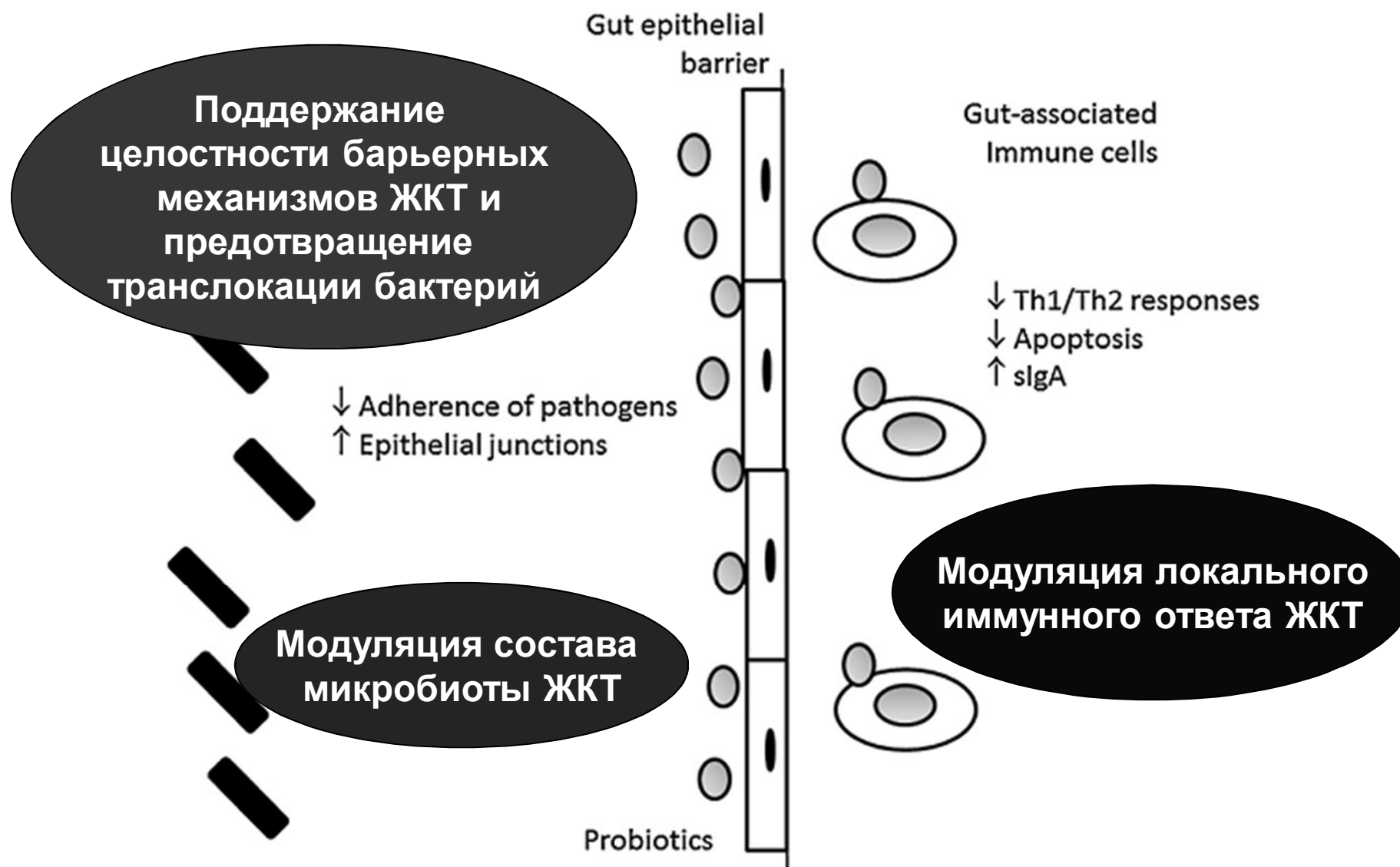
Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. **11**, 506–514 (2014)

The International Scientific Association for
Probiotics and Prebiotics consensus statement on
the scope and appropriate use of the term probiotic

Консенсусное определение Международной Научной
Ассоциации Пробиотиков и Пребиотиков, 2014

Пробиотики - живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина

Ключевые механизмы действия пробиотиков



Потенциальные эффекты пробиотиков

Редкие штаммо-специфические эффекты

- Неврологические эффекты
- Иммунологические эффекты
- Эндокринологические эффекты
- Продукция специфических биологически активных веществ

Частые видоспецифические эффекты

- Синтез витаминов
- Прямой антагонизм
- Укрепление барьерной функции ЖКТ
- Метаболизм желчных кислот
- Ферментативная активность
- Нейтрализация канцерогенов

Широко распространенные среди изученных пробиотиков

- Колонизационная резистентность
- Продукция короткоцепочечных жирных кислот и других органических кислот
- Регуляция пассажа кишечного содержимого
- Нормализация нарушенной микробиоты
- Ускорение обновления энтероцитов
- Конкурентное ингибирование роста и размножения энтеропатогенов



Ключевые вопросы применения пробиотиков в современной инфектологии

1. Позитивные эффекты пробиотиков:

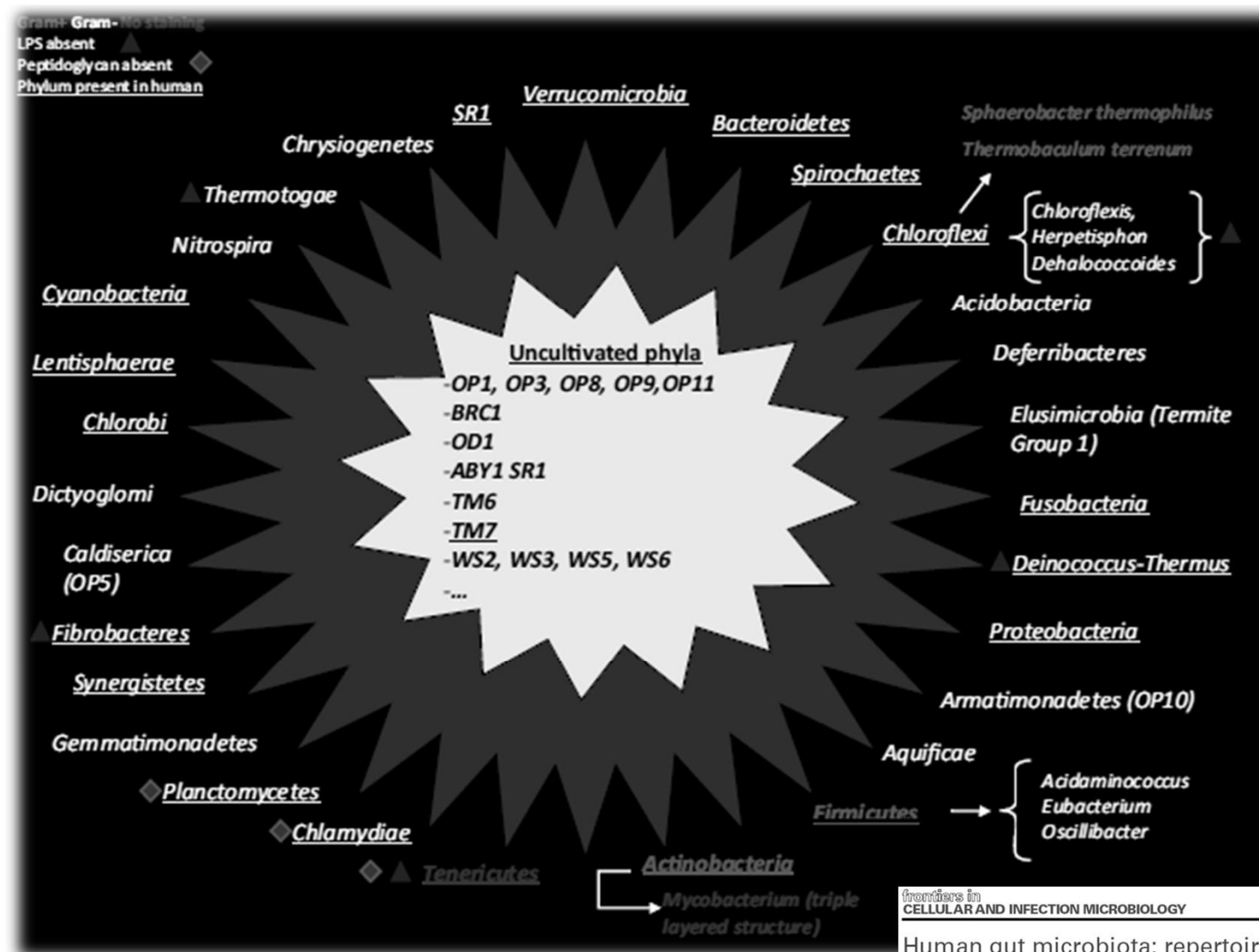
- восстановление естественной микробиоты
- профилактика и терапия инфекционных диарей и *C.difficile*-ассоциированной инфекции
- терапия хеликобактерной инфекции
- профилактика инфекций дыхательных путей
- профилактика инфекций, вызванных полирезистентными патогенами (MRSA, VRE)

2. Потенциальные инфекционные осложнения при назначении пробиотиков

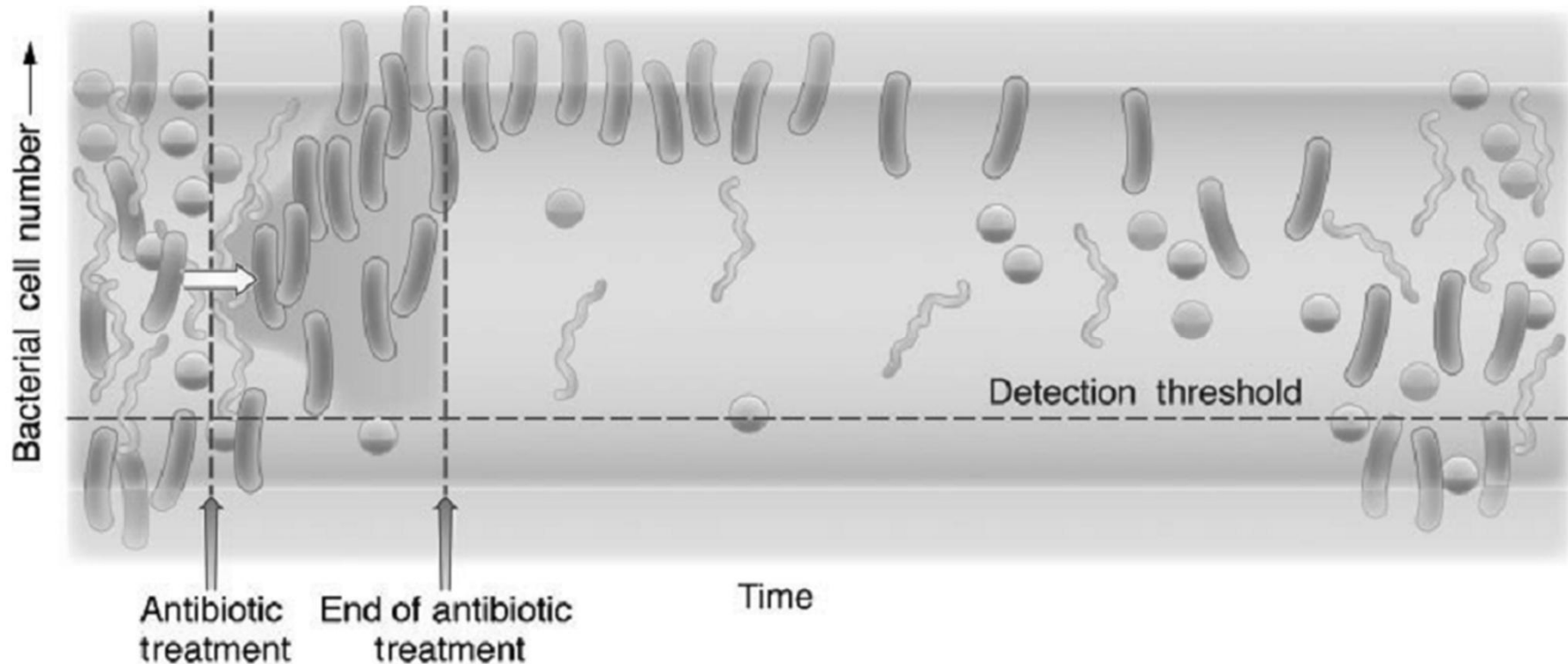


Восстановление нормальной микробиоты ЖКТ

Микробиота ЖКТ: похожа ли реальная картина на данные «исследования на дисбактериоз»?



Что происходит с микробиотой ЖКТ при назначении системной антибактериальной терапии?



Влияние АБТ на микробное сообщество в толстой кишке.

После начала АБТ увеличивается количество резистентных МО и существенно уменьшается видовое разнообразие микробиоты ЖКТ. Для части резистентных бактерий характерна длительная персистенция.

Какие неинфекционные заболевания потенциально связаны с дисбиозом ЖКТ?

- Ожирение
- Метаболический синдром
- Неалкогольный стеатогепатит
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)
- Синдром раздраженной толстой кишки, функциональные расстройства кишечника
- Атеросклероз
- Сахарный диабет 1 типа
- Аутизм
- Аллергия
- Астма
- Целиакия

Конечная цель использования пробиотиков -

- стабилизация или улучшение микробного гомеостаза в средах (локусах) организма и снижение возможности колонизации и инвазии патогенными микроорганизмами

Устойчивость нормальной микробиоты против инвазии экзогенными штаммами микроорганизмов преимущественно зависит от доступности функциональных ниш. Если не все функциональные ниши заняты эндогенной микробиотой, существует повышенный риск для инвазии экосистемы патогенами с развитием вначале колонизации, а в последующем и инфекции.

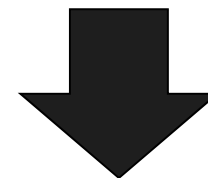
Механизмы улучшения микробного гомеостаза с помощью пробиотиков



1. Заполнение функциональных ниш, которые остаются незанятыми эндогенной микробиотой

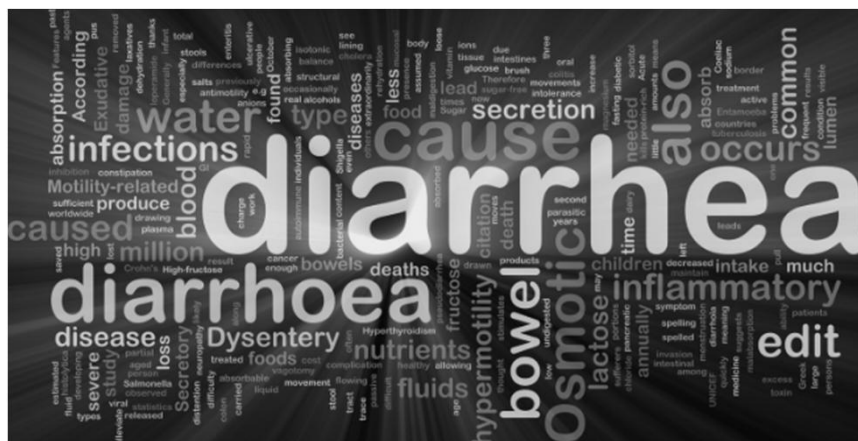


Патогены не могут занять «окупированную» пробиотическими микроорганизмами нишу (конкурентное исключение – конкуренция за нутриенты, место обитание и рецепторные структуры)



2. Антагонистическое действие пробиотиков, которое активно снижает инвазивные свойства патогенов и подавляет их развитие в экосистеме путем продукции:

- а) короткоцепочечных жирных кислот и других органических кислот (молочной и т.д.)
- б) бактериоцинов (малые микробные пептиды с бактериостатической или бактериоцидной активностью)
- в) активных форм кислорода (H_2O_2) и т.д. (оксидативный стресс)



Профилактика инфекционных диарей

Профилактика инфекционных диарей среди детей центров дневного ухода

- > 10 исследований в Европе, Северной Америке, Израиле, Австралии, Азии
- наиболее изученные пробиотики: *Lactobacillus rhamnosus* GG; *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*; *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* и *Streptococcus thermophilus*; другие лактобациллы
- длительность назначения пробиотиков: от 3 мес до 1 года
- общее число детей в исследованиях: > 1100
- результаты: некоторые пробиотики статистически значимо уменьшали частоту эпизодов диареи, однако выраженность эффекта варьировала от минимальной до умеренной (клиническое значение?)

Профилактика внебольничных инфекционных диарей в развивающихся странах

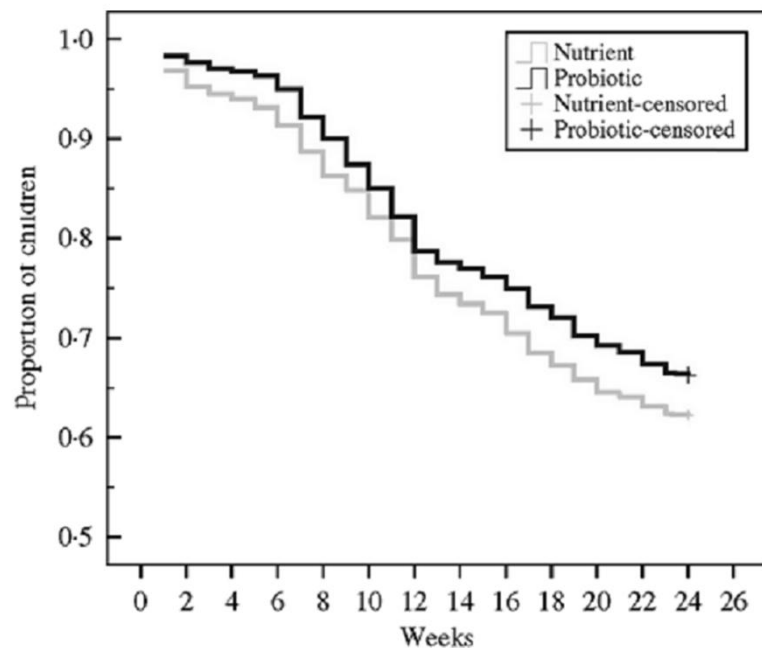


FIGURE 1. Survival curve for “free of diarrhea” time. Kaplan-Meier plot of proportion of children in the community remaining free of diarrhea during the 24 weeks of observation related to the regimen (probiotic vs. placebo).

Sur D, et al. Epidemiol Infect 2011; 139:919

- двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ
- 3758 детей от 1 до 5 лет в Индии
- пробиотик *Lactobacillus casei* (штамм Shirota)
- прием пробиотика в течение 12 недель + 12 недель последующего наблюдения
- первичный исход: появление первых эпизодов диареи
- защитная эффективность приема пробиотика – 14% (95% ДИ 4-23%, $p < 0,01$), NNT – 14
- вывод: применение пробиотиков может играть роль в профилактике внебольничных острых инфекционных диарей у детей младшего возраста в развивающихся странах

Профилактика внебольничных инфекционных диарей в развивающихся странах

- двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ
- 624 ребенка от 1 до 3 лет в Индии
- добавление в молоко пребиотика олигосахарида и пробиотика *Bifidobacterium lactis* HN019 в течение 1 года
- результаты:
 - не обнаружено влияния сочетания пребиотик+пробиотик (симбиотик) на общую частоту диарей (уменьшение на 6% в группе пробиотика, 95% ДИ -1 – 12%, $p=0,08$);
 - частота эпизодов шигеллеза в группе симбиотика уменьшалась на 21% (95% ДИ 0-38%, $p=0,05$);
 - частота внебольничных пневмоний в группе симбиотика снизилась на 24% (95% ДИ 0-42%, $p=0,05$), а тяжелых инфекций нижних дыхательных путей – на 35% (95% ДИ 0-58%);
 - длительность тяжелых заболеваний и высокой лихорадки была также статистически значимо меньше в группе пациентов, принимающих симбиотик

Профилактика нозокомиальных диарей у детей

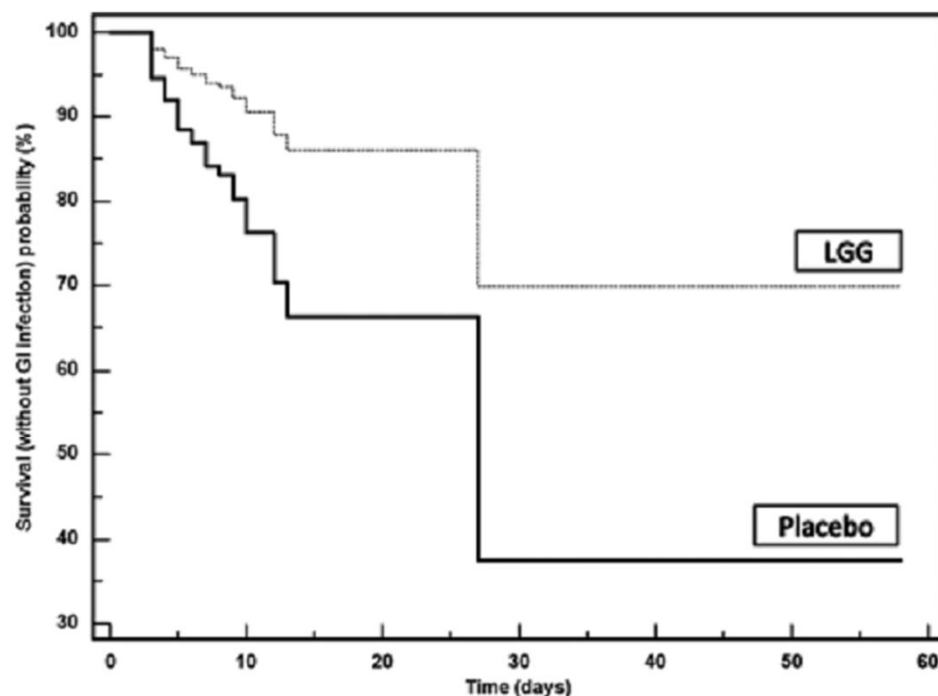


FIGURE 2. Survival curve for “free of diarrhea” time. Kaplan-Meier plot of percentages of children in the hospital that remained free of diarrhea related to the regimen (*Lactobacillus* GG vs. placebo).

- двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ
- 742 госпитализированных ребенка старше 12 мес без симптомов ОРИ/ОКИ на момент поступления
- пробиотик *Lactobacillus* GG vs плацебо в течение всей госпитализации

Риск развития нозокомиальной диареи в группе пробиотика был значительно ниже (ОР 0,40, 95% ДИ 0,25-0,70).

В группе пробиотика также статистически значимо сокращались количество эпизодов рвоты и общая длительность ОКИ.

Ключевые клинические проявления C.difficile-ассоциированной инфекции



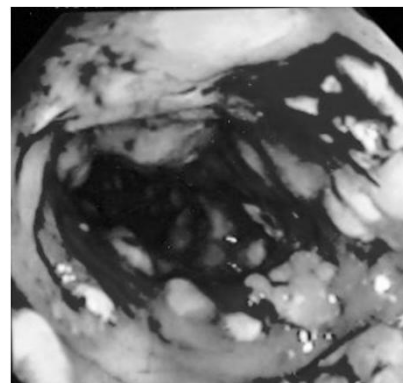
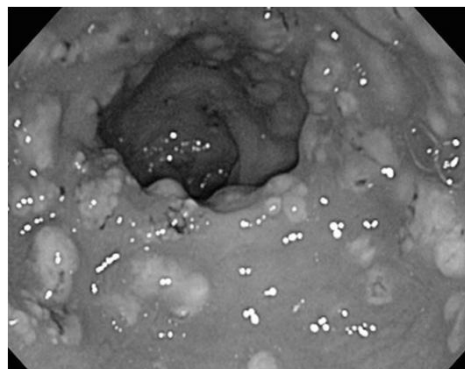
Диарея



**Кишечная
непроходимость**

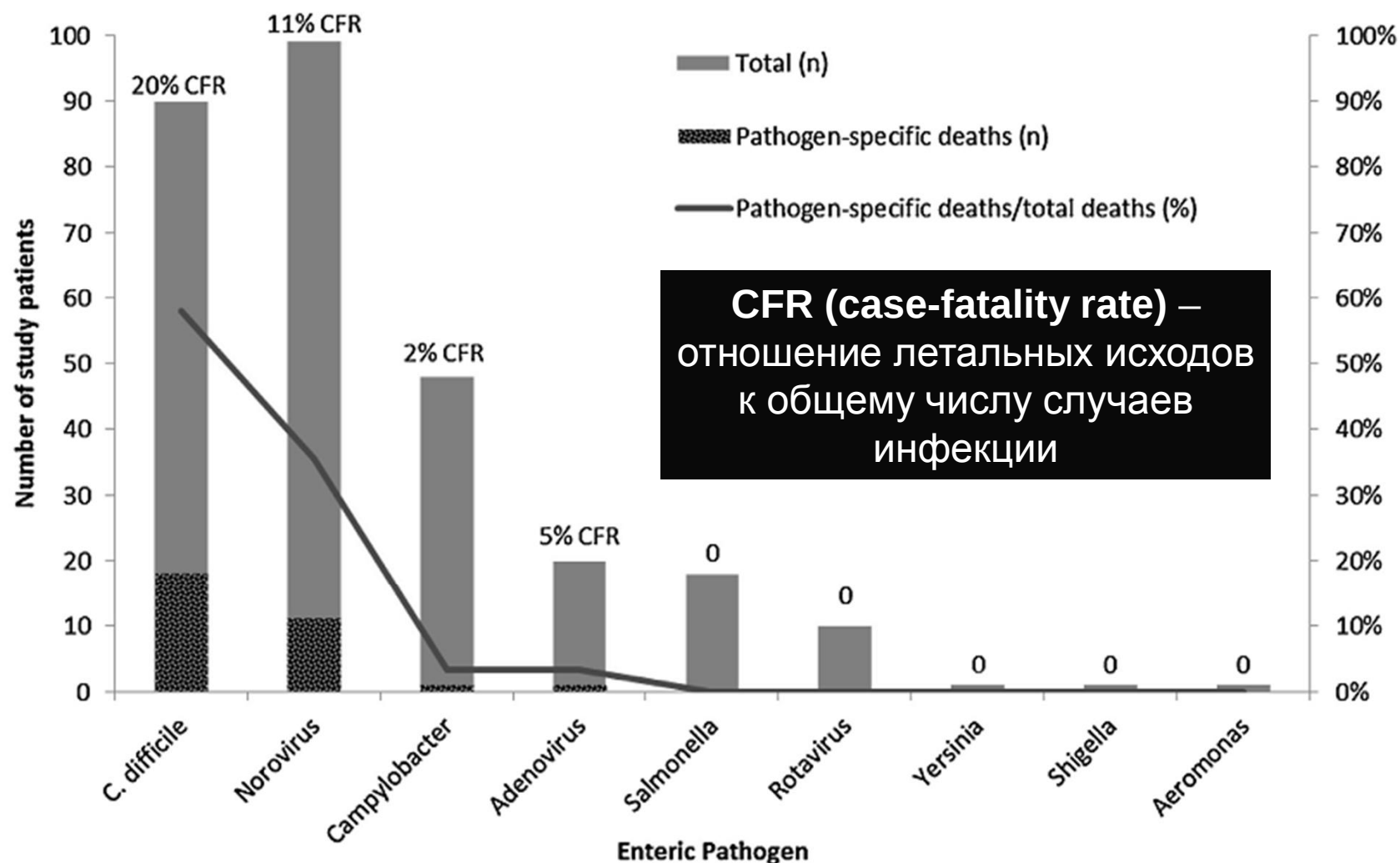


**Токсический
мегаколон**



Псевдомембранозный колит

Общая летальность у госпитализированных пациентов с инфекционной диареей в Австрии, 2008-2010 г.г.



Профилактика *C.difficile*-ассоциированной инфекции (антибиотик-ассоциированных диарей)

CE ARTICLE

Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 23 (2011) 269–274 ©2011

Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults—A meta-analysis

Amita Avadhani, DNP, ACNP-BC, APN-C & Helen Miley, PhD, ACNP, APN-C

Department of Adult ICU-5G, Saint Peters University Hospital, Kendall Park New Brunswick, New Jersey

Table 3 Statistical data from probiotics for AAD and CDAD

	Relative risk	RRR $100\% \times (1-RR)$	Overall Z score, p	χ^2 heterogeneity and p
AAD	RR = 0.56 95% CI, 0.44–0.71	$100\% \times (1-0.56) = 44\%$	Overall Z = 4.75, $p \leq 0.001$	Heterogeneity $\chi^2 = 29.12$, $p = .0$
CDAD	RR = 0.29 95% CI, 0.18–0.46	$100\% \times (1-0.29) = 71\%$	Overall Z = 5.18, $p \leq 0.001$	Heterogeneity $\chi^2 = 29.35$, $p = .0$

Statistical data from Probiotics for AAD and CDAD.

Вывод: назначение пробиотиков статистически значимо уменьшает риск развития антибиотик-ассоциированных диарей на 44% и *C.difficile*-ассоциированной инфекции на 71%

Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea

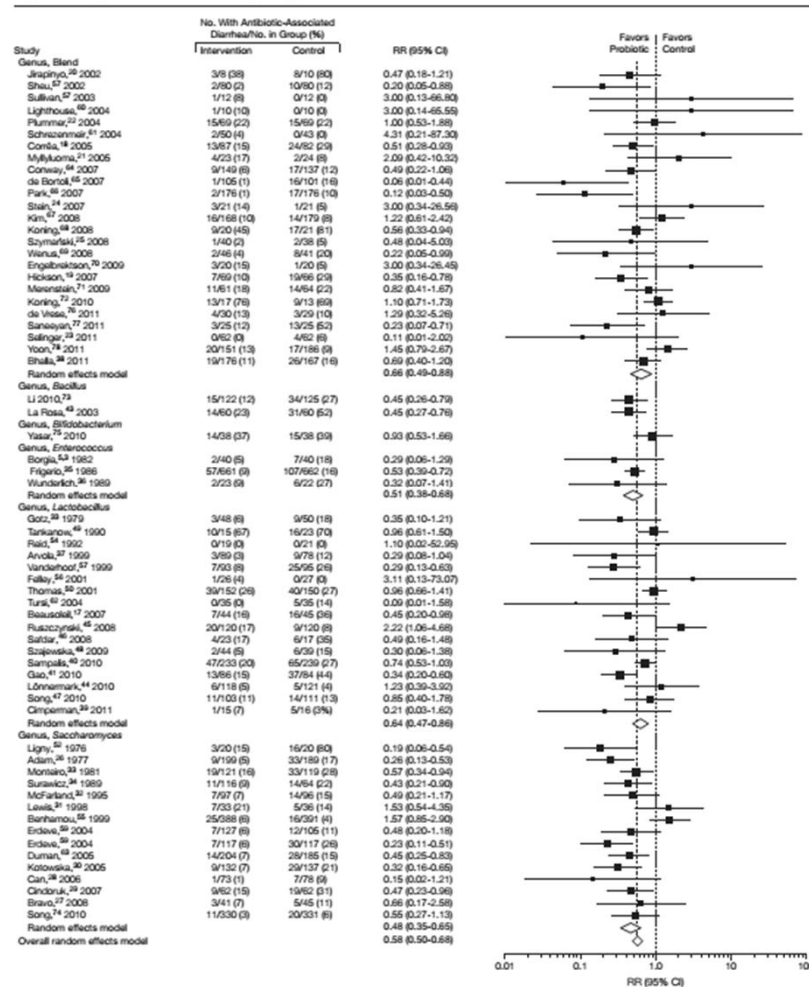
A Systematic Review and Meta-analysis

Susanne Hempel, PhD

Context Probiotics are live microorgan

JAMA. 2012;307(18):1959-1969

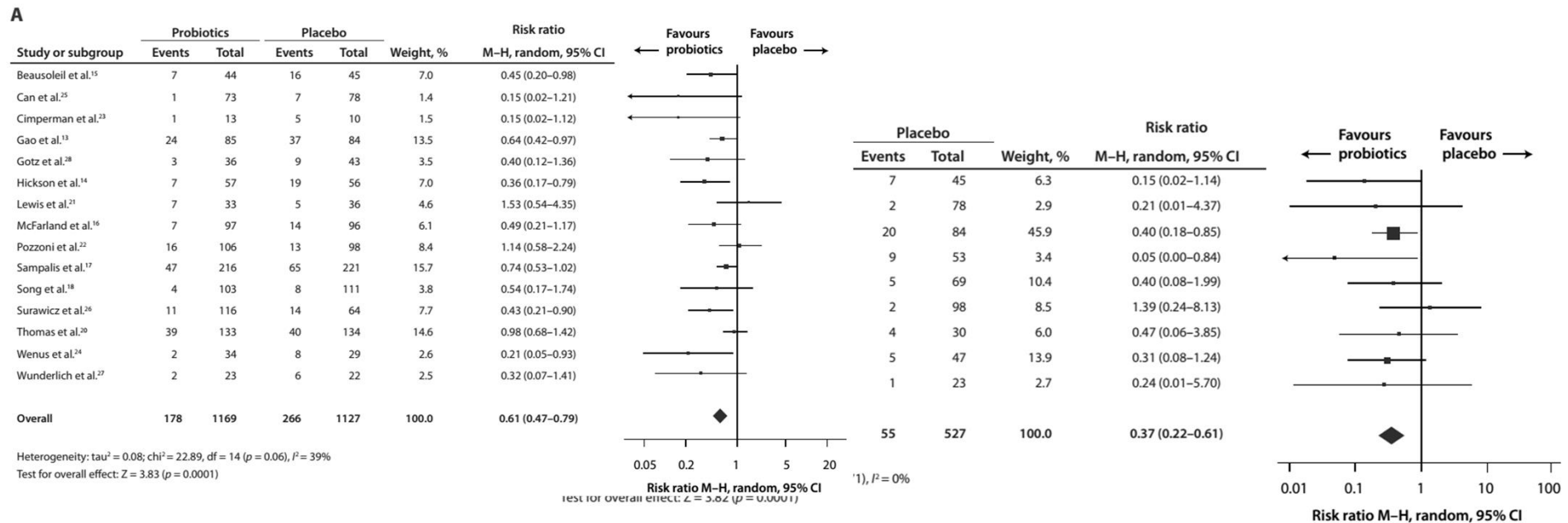
Figure. Efficacy Results of Probiotic Use by Study



- 82 РКИ, ~ 12.000 пациентов
- большинство исследований в качестве пробиотика использовали *Lactobacillus* spp. (иногда в комбинации с другими пробиотиками)
- назначение пробиотиков статистически значительно уменьшало частоту антибиотик-ассоциированных диарей (ОР 0,58, 95% ДИ 0,50-0,68, $p < 0,001$; I^2 54%; NNT 13,0, 95% ДИ 10,3-19,1)

Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis

Reena Pattani, Valerie A Palda, Stephen W Hwang, Prakeshkumar S Shah
Open Medicine 2013;7(2)e56



Прием пробиотиков вместе с антибиотиками у госпитализированных пациентов существенно уменьшает риск развития ААД (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47-0,49) и *C.difficile*-ассоциированной инфекции (ОР 0,37, 95% ДИ 0,22-0,61)



Терапия инфекционных диарей

Probiotics Have Clinical, Microbiologic, and Immunologic Efficacy in Acute Infectious Diarrhea

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 29, Number 2, February 2010

Chien-Chang Chen, MD,* Man-Shan Kong, MD,* Ming-Wei Lai, MD,* Hsun-Chin Chao, MD,*

Kuei-Wen Chang, MD,* Shih-Yen Chen, MD,* Yhu-Chering Huang, MD, PhD,†

Cheng-Hsun Chiu, MD, PhD,† Wen-Chen Li, MD,† Pen-Yi Lin, MD,† Chih-Jung Chen, MD,†
and Tzou-Yien Lin, MD†

TABLE 2. Clinical Effect of Probiotics in Acute Infectious Diarrhea

Variable	Probiotics Group (N = 150)	Placebo Group (N = 143)	P
Duration of diarrhea after therapy initiation (h)	60.1 ± 31.7	86.3 ± 37.6	0.003*
Diarrhea episodes after therapy initiation	8.1 ± 3.5	12.7 ± 3.4	0.061
Mean stool frequency on day 2	2.72 ± 1.25	4.37 ± 2.83	0.043*
Mean stool frequency on day 3	1.48 ± 1.20	3.23 ± 2.10	0.021*
Diarrhea lasting 3 d from therapy initiation	64/150 (42.6%)	97/143 (67.8%)	0.026*
Duration of fever (>38°C) (h)	41.6 ± 23.5	49.8 ± 34.8	0.834
Duration of vomiting (h)	28.4 ± 21.2	43.5 ± 32.7	0.091
Appetite/intake score*	3.5 ± 0.7	2.8 ± 0.6	0.136
Abdominal pain episodes after therapy initiation	3 ± 2.5	5 ± 2	0.492
Length of hospital stay (d)	2.9 ± 0.8	4.2 ± 2.1	0.009*

*P < 0.05.

У детей с острой инфекционной диареей пробиотики уменьшают тяжесть заболевания и сокращают сроки госпитализации, а также оказывают иммуномодулирующее действие, нормализуя баланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Роль пробиотиков в лечении ОКИ

Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review)

Allen et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; 11: CD003048

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF

THE COCHRANE
COLLABORATION®

- Мета-анализ 63 исследований, >8000 пациентов
- Исследования существенно различались по конечным точкам, подходам к определению диареи, характеристикам участников, видам и дозам пробиотиков
- Несмотря на это, выявлены общие закономерности:
 1. Не отмечено побочных эффектов при использовании пробиотиков.
 2. Пробиотики уменьшали длительность диареи (в среднем, на 24 ч), сокращали общую продолжительность заболевания и выраженность клинических проявлений.
 3. Наиболее выраженные позитивные эффекты отмечались для *Lactobacillus GG* и *Saccharomyces boulardii*.

Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics

JPGN 2014;58: 531–539

Пробиотики, получившие позитивные рекомендации для использования при лечении острого гастроэнтерита у детей согласно результатам проведенных РКИ

Пробиотик	Качество доказательства	Сила рекомендации	Доза
Lactobacillus GG	Низкое	Сильная	$\geq 10^{10}$ КОЕ/сут (обычно 5-7 дней)
Saccharomyces boulardii	Низкое	Сильная	250-750 мг/сут (обычно 5-7 дней)
L.reuteri DSM 17938	Очень низкое	Слабая	от 10^8 до 4×10^8 (обычно 5-7 дней)
L.acidophilus LB (heat-inactivated)	Очень низкое	Слабая	Минимум 5 доз по 10^{10} КОЕ > 48 ч; максимально 9 доз по 10^{10} КОЕ в течение 4,5 дней

Пробиотики в лечении острой ротавирусной диареи

- рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование
- дети в возрасте 1-23 месяцев, госпитализированные с ротавирусной диареей
- сравнение оральная регидратация + плацебо, оральная регидратация + *Saccharomyces boulardii*, оральная регидратация + комбинация *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* и *Saccharomyces boulardii*
- оценка длительности диареи, лихорадки, рвоты и продолжительности госпитализации

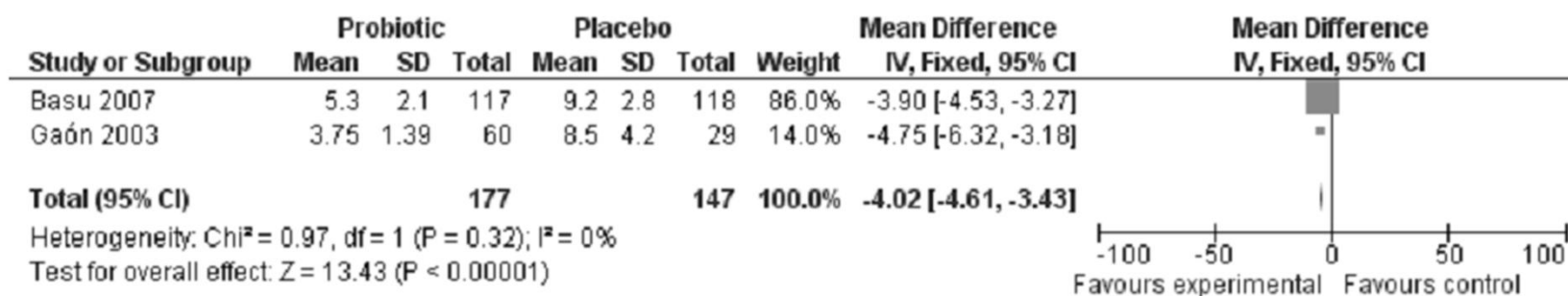
	Контрольная группа, n=21	Группа пробиотиков (объединенные данные)	Значение р
Средняя длительность госпитализации, ч	89,5	76,0	0,13
Средняя длительность диареи, ч	84,5	60,0	0,025
Средняя длительность лихорадки, ч	67,0	46,5	0,025
Средняя длительность рвоты, ч	42,5	0	0,014

Пробиотики могут существенно сокращать длительность диарей, особенно вирусных

- мета-анализ 8 РКИ, 988 участников
- пробиотик: *Lactobacillus GG*
- применение пробиотика ассоциировалось со статистически значимым сокращением длительности диареи:
 - в целом на 1,1 день (95% ДИ -1,9 - -0,3 дня)
 - при инвазивной диарее – на 0,05 дня (95% ДИ -0,64 - 0,74)
 - при ротавирусной диарее – на 2,1 дня (95% ДИ -3,6 - -0,6 дней)

Пробиотики эффективны при затяжной диарее

Figure 1. Forest plot of comparison: I Probiotic versus placebo, outcome: I.I duration of diarrhoea.



- мета-анализ, 4 исследования, 464 участника с персистирующей диареей (длительность 14 дней и >)
- пробиотики сокращали длительность затяжной диареи в среднем на 4,02 дня (95% ДИ 4,61-3,43 дня)
- не отмечено нежелательных эффектов применения пробиотиков

Пробиотики в лечении C.difficile-ассоциированной инфекции

Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults (Review)

Citation: Pillai A, Nelson RL. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004611. DOI: 10.1002/14651858.CD004611.pub2.



Pillai A, Nelson RL

- мета-анализ 4 РКИ
- использование пробиотиков в сочетании со стандартной терапией C.difficile-ассоциированной инфекции (ванкомицином или метронидазолом)
- исследования характеризовались малой выборкой и имели разнообразные методологические проблемы
- позитивный эффект использования пробиотика вместе с антибиотиком был обнаружен лишь в одном исследовании (S.boulardii уменьшал частоту рецидива C.difficile диареи – ОР 0,59, 95% ДИ 0,35-0,98)
- В 3 других исследованиях пользы от применения пробиотиков показано не было

Пробиотики в лечении C.difficile-ассоциированной инфекции

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile*

Infection VOLUME 20, SUPPLEMENT 2, MARCH 2014 ☒ ESCMID

На сегодняшний день недостаточно данных для рекомендаций назначать пробиотики для лечения C.difficile-ассоциированной инфекции

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*
Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare
Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases
Society of America (IDSA)

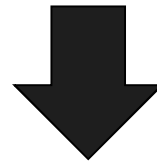
Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):431-455

Исследования с пробиотиком *S. boulardii* были противоречивыми, однако во внутригрупповом анализе РКИ назначение *S.boulardii* в комбинации с высокими дозами ванкомицина уменьшало частоту рецидивов. В то же время использование *S.boulardii* было ассоциировано с фунгемией у иммунокомпрометированных пациентов и у пациентов с ЦВК, и поэтому должно избегаться у пациентов в критическом состоянии.

Нет убедительных доказательств, что другие пробиотики полезны в лечении рецидивирующей КДАИ.

Пробиотики в лечении *C.difficile*-ассоциированной инфекции

- ограниченное число исследований
- малое количество пациентов в исследованиях
- разные критерии включения и конечные точки
- исследование ограниченного числа пробиотиков, вариабельность формы применения препарата и его дозы
- противоречивость результатов
- наличие теоретической основы для применения пробиотиков (самый эффективный метод лечения рецидивирующей *C.difficile*-ассоциированной инфекции – трансплантация фекальной микробиоты)



Необходимы дополнительные крупные РКИ, которые позволят окончательно установить роль пробиотиков как адъювантного средства терапии КДАИ

Пробиотики и профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей

- Кокрановский систематический обзор и мета-анализ 24 исследований
- недоношенные новорожденные < 37 недель гестации либо с массой при рождении < 2500 г, которые энтерально получали пробиотики или плацебо
- использование пробиотиков статистически значимо снижало частоту тяжелого некротизирующего энтероколита (ОР 0,43, 95% ДИ 0,33-0,56) и смертность (ОР 0,65, 95% 0,52-0,81)
- ни в одном исследовании не зафиксировано случаев системной инфекции, связанной с назначением пробиотиков



Терапия H.pylori

Пробиотики и *H.pylori*

- Пробиотики могут проявлять антихеликобактерную активность благодаря ряду иммунологически и не иммунологически-опосредованных механизмов:
 - конкуренция за место обитания на слизистой желудка;
 - продукция веществ с антихеликобактерной активностью (уксусная, пропионовая, масляная кислоты);
 - регуляция иммунной функции и секреции IgA, улучшающих защитные свойства эпителия слизистой желудка;
 - укрепление межэпителиальных контактов слизистой желудка

Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 9: 707-716, 2015

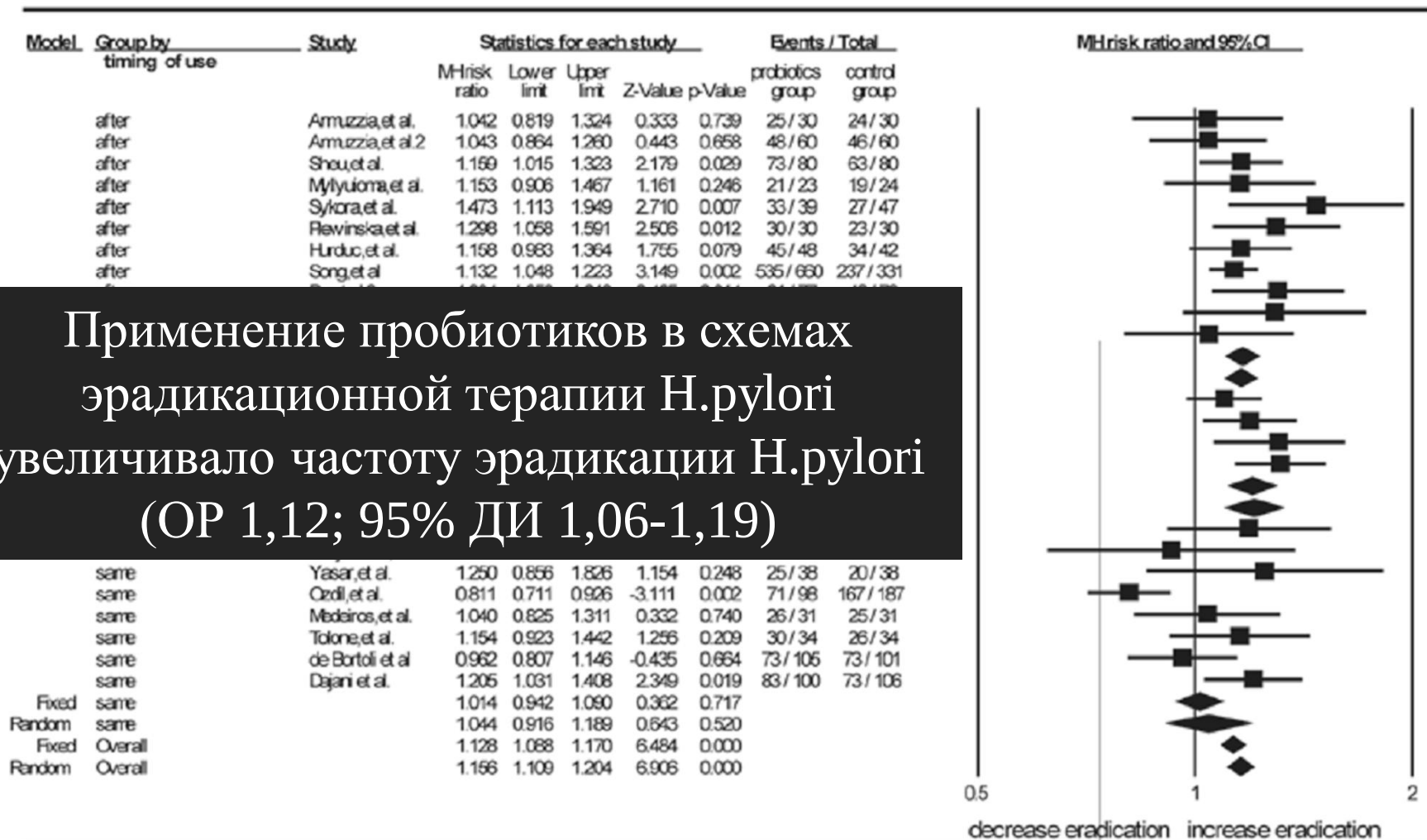
ZHIFA LV^{1*}, BEN WANG^{1*}, XIAOJIANG ZHOU^{1*}, FUCAI WANG¹,
YONG XIE¹, HUILIE ZHENG² and NONGHUA LV¹

- мета-анализ 21 РКИ, 3814 участников
- у всех участников исследований подтверждено наличие *H. pylori* до начала терапии
- все участники исследования проходили контроль эрадикации *H. pylori* через 4 недели и более после окончания эрадикационной терапии
- сравнение стандартной тройной терапии ± плацебо против стандартной тройной терапии + пробиотик / комбинация пробиотиков
- только исследования со следующими видами пробиотиками: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* или их комбинация

Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 9: 707-716, 2015

ZHIFA LV^{1*}, BEN WANG^{1*}, XIAOJIANG ZHOU^{1*}, FUCAI WANG¹,
YONG XIE¹, HUILIE ZHENG² and NONGHUA LV¹

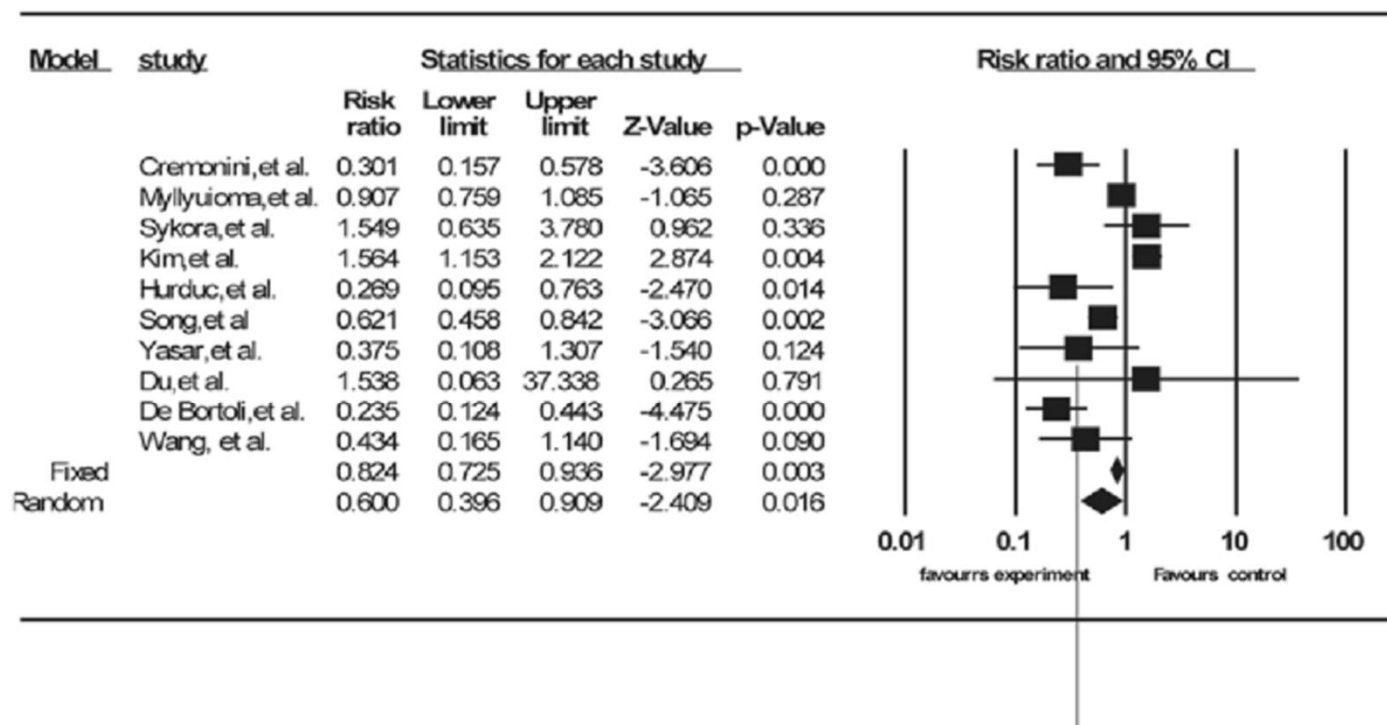


Применение пробиотиков в схемах эрадикационной терапии *H.pylori* увеличивало частоту эрадикации *H.pylori* (OR 1,12; 95% ДИ 1,06-1,19)

Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 9: 707-716, 2015

ZHIFA LV^{1*}, BEN WANG^{1*}, XIAOJIANG ZHOU^{1*}, FUCAI WANG¹,
YONG XIE¹, HUILIE ZHENG² and NONGHUA LV¹



Effect

Применение пробиотиков снижало количество
нежелательных эффектов, связанных с антихеликобактерной
терапией (ОР 0,60; 95% ДИ 0,40-0,91)

erval.

Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 9: 707-716, 2015

ZHIFA LV^{1*}, BEN WANG^{1*}, XIAOJIANG ZHOU^{1*}, FUCAI WANG¹,
YONG XIE¹, HUILIE ZHENG² and NONGHUA LV¹

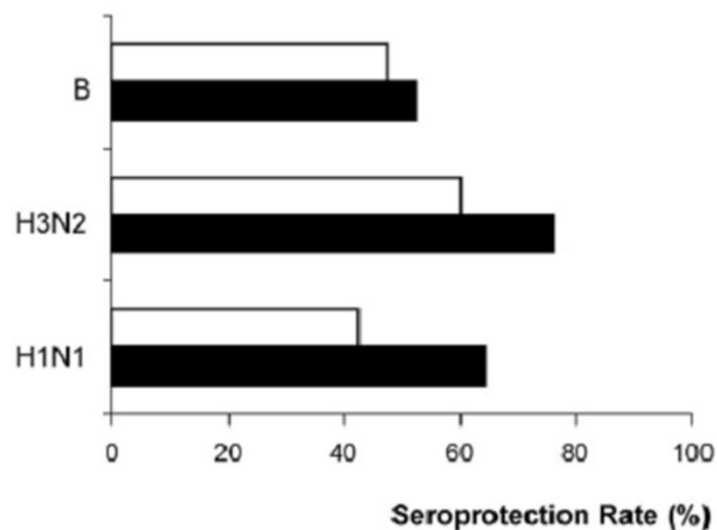
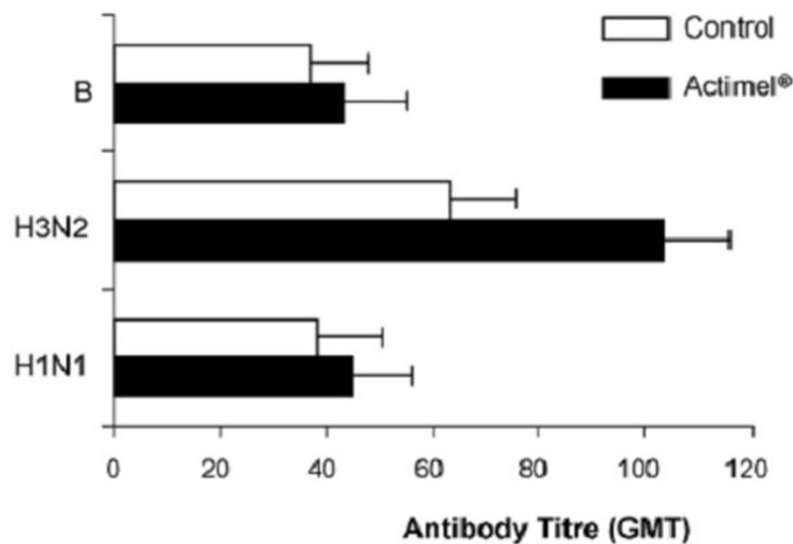
- общая частота эрадикации *H.pylori* в группе эрадикационной терапии с пробиотиком 80,3% против 72,2% в группе без пробиотика ($p < 0,001$)
- пробиотик мог назначаться до, вместе или сразу после эрадикационной терапии, при этом частота эрадикации *H.pylori* была статистически значимо выше, если пробиотик назначался до или сразу после проведения эрадикационной терапии (ОР 1,21, 95% ДИ 1,10-1,32 и ОР 1,15, 95% ДИ 1,10-1,21, соответственно)
- частота эрадикации *H.pylori* была статистически значимо выше, если пробиотик назначался в течении 2 недель и более
- частота эрадикации *H.pylori* была статистически значимо выше, если пробиотик или смесь пробиотиков содержали *Lactobacillus*



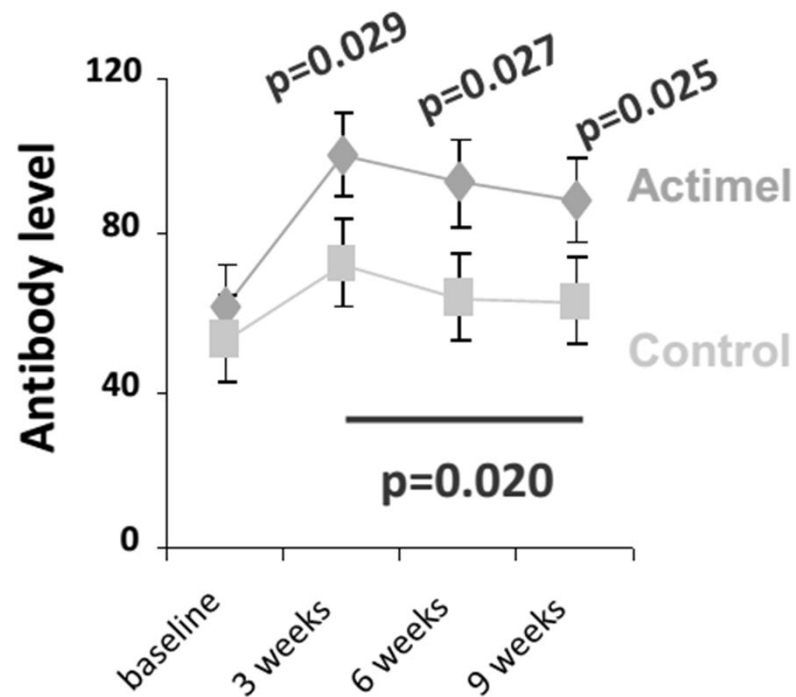
Профилактика инфекций дыхательных путей

Пробиотики потенциально усиливают ответ на противогриппозную вакцинацию

- поствакцинальный иммунный ответ у лиц пожилого возраста, как правило, снижен
- 86 (пилотное исследование) и 222 (подтверждающее исследование) резидентов домов престарелых старше 70 лет
- ежедневное употребление кисломолочного напитка дважды в день, содержащего *Lactobacillus casei* DN-114 001 в течение 7 (пилотное исследование) или 13 недель (подтверждающее исследование)
- проведение противогриппозной вакцинации через 4 недели после прекращения употребления пробиотика
- исследование титра антител к штаммам вируса гриппа H1N1, H3N2, В через 3, 6, 9 недель после вакцинации



Antibody levels for B strain (GMT)



Применение пробиотика статистически значимо увеличивало уровень специфических антител при противогриппозной вакцинации у лиц старше 70 лет

Пробиотики и противогриппозный поствакцинальный иммунный ответ у лиц молодого возраста

Пробиотики	Вакцинация	N	Эффект вмешательства	Ссылка
L.fermentum CECT5716	Парентеральная вакцина (2004/2005)	50	Пробиотик увеличивал уровень вакцин-специфических IgA (не влияя на уровень IgG и IgM) ($p<0,05$)	Olivares et al. Nutrition 2007
L.fermentum VRI003	Парентеральная вакцина (2006)	47	Статистически значимое различие в титрах АТ к H1N1 в группе пробиотика против плацебо. Количество не ответивших на вакцинацию в группе пробиотика 5,5% против 28,0% в группе плацебо.	French & Penny. Int J Probiotics and Prebiotics 2009
B.animalis spp. lactis BB-12 или L.paracasei	Парентеральная вакцина (2008- 2009)	211	Статистически значимое увеличение титра вакцин-специфических IgG в группе пробиотика против плацебо ($p<0,001$)	Rizzardini et al. Br J Nutr 2012
L.rhamnosus GG	Живая атенуированная интраназальная вакцина (2007/2008)	39	Статистически значимое увеличение титра АТ для H3N2 в группе пробиотика против плацебо (84% против 55%, $p=0,048$)	Davidson et al. Eur J Clin Nutr 2011

Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections (Review)

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

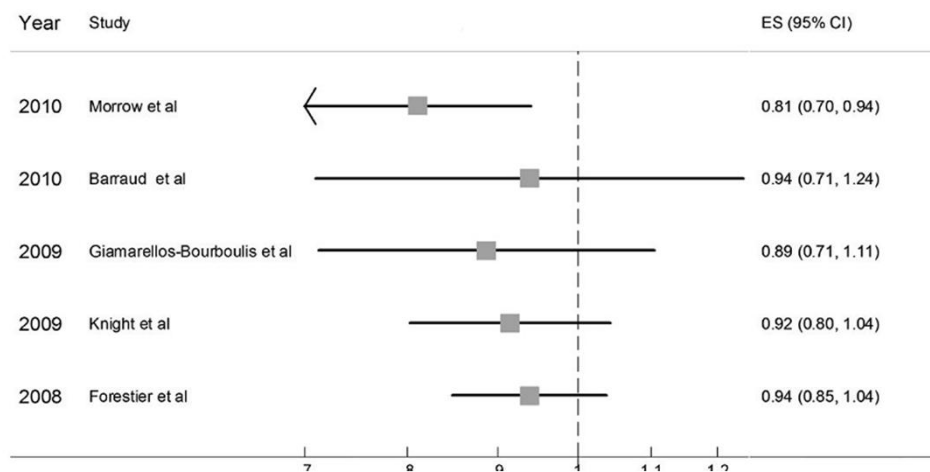


Hao Q, Dong BR, Wu T

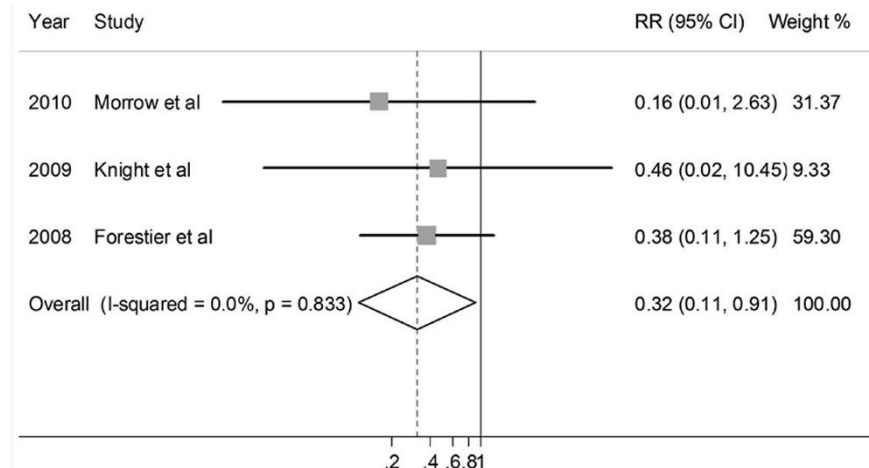
- 12 РКИ, 3720 участников, включая детей, взрослых и лиц пожилого возраста
- использование пробиотиков было статистически значимо ассоциировано с:
 - меньшим количеством участников, у которых развивались острые инфекции верхних дыхательных путей (по меньшей мере 1 эпизод: ОР 0,53, 95% ДИ 0,37-0,76, низкое качество доказательства, по меньшей мере 3 эпизода: ОР 0,53, 95% ДИ 0,36-0,80, низкое качество доказательства)
 - уменьшением средней длительности эпизодов острых инфекций ВДП (среднее различие -1,89, 95% ДИ -2,03 - -1,75, низкое качество доказательства)
 - меньшей частотой назначения антибиотиков для острых инфекций ВДП (ОР 0,65, 95% ДИ 0,45-0,94, среднее качество доказательства)
 - меньшей частотой пропусков школы у детей (ОР 0,10, 95% ДИ 0,02-0,47, очень низкое качество доказательства)

Probiotics for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of High-Quality Randomized Controlled Trials

Jie Wang¹✉, Kai-xiong Liu²✉, Felinda Ariani¹, Li-li Tao¹, Jing Zhang³, Jie-Ming Qu^{1*}



ОР для всех ВАП



ОР для P.aeruginosa ВАП

- мета-анализ 5 РКИ, 844 пациента
- пробиотики не уменьшали общую частоту развития ВАП (ОР 0,94, 95% ДИ 0,85-1,04), однако назначение пробиотиков было статистически значимо ассоциировано с уменьшением частоты ВАП, вызванной P.aeruginosa (ОР 0,30, 95% ДИ 0,11-0,91)

Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10.



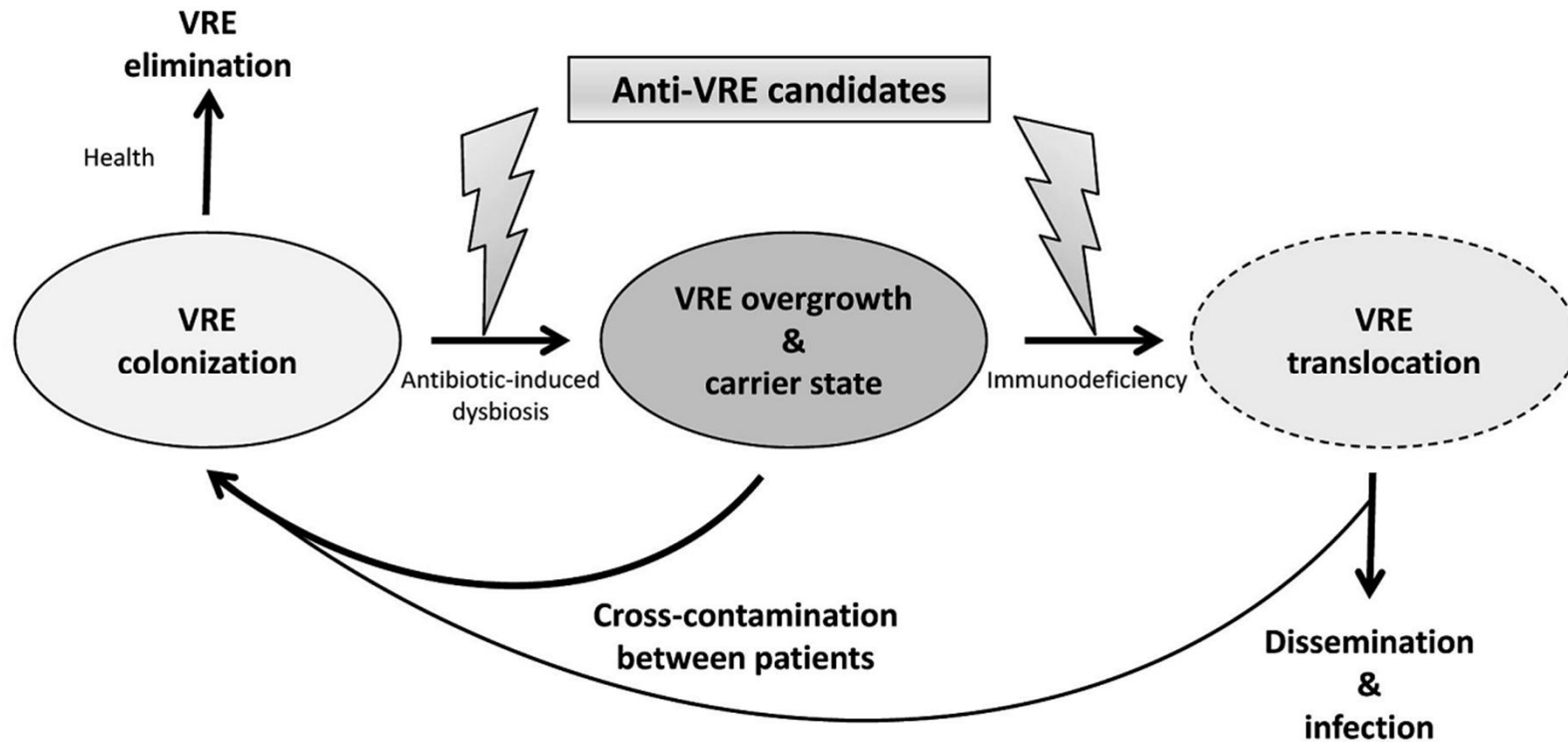
Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, Kollef MH, Crooks NH, Deng X

- 8 РКИ, 1083 пациентов с риском ВАП
- пробиотики: *Lactobacillus casei rhamnosus*; *Lactobacillus plantarum*; Synbiotic 2000FORTE; *Ergyphilus*; *Bifidobacterium longum* + *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus*
- назначение пробиотиков уменьшало частоту ВАП (ОР 0,70, 95% ДИ 0,52-0,95, низкое качество доказательства)
- ряд исследований характеризовались высокой вероятностью наличия систематических ошибок
- вывод: пробиотики могут быть ассоциированы с уменьшением частоты ВАП, однако на сегодняшний день недостаточно доказательств, чтобы сделать окончательное заключение



Профилактика инфекций,
вызванных полирезистентными
микроорганизмами

Возможности пробиотиков в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE)



VRE часто колонизируют ЖКТ пациентов путем кросс-трансмиссии. У здоровых индивидуумов колонизация является безвредной и временной. У пациентов, которые получают АБТ, индуцированный дисбиоз микробиоты ЖКТ способствует избыточному росту и персистенции VRE. В случае ИДС VRE способны проникать в системный кровоток, вызывая отдаленные инфекции (сепсис, ИЭ, инфекции мочевыводящих путей и т.д.)

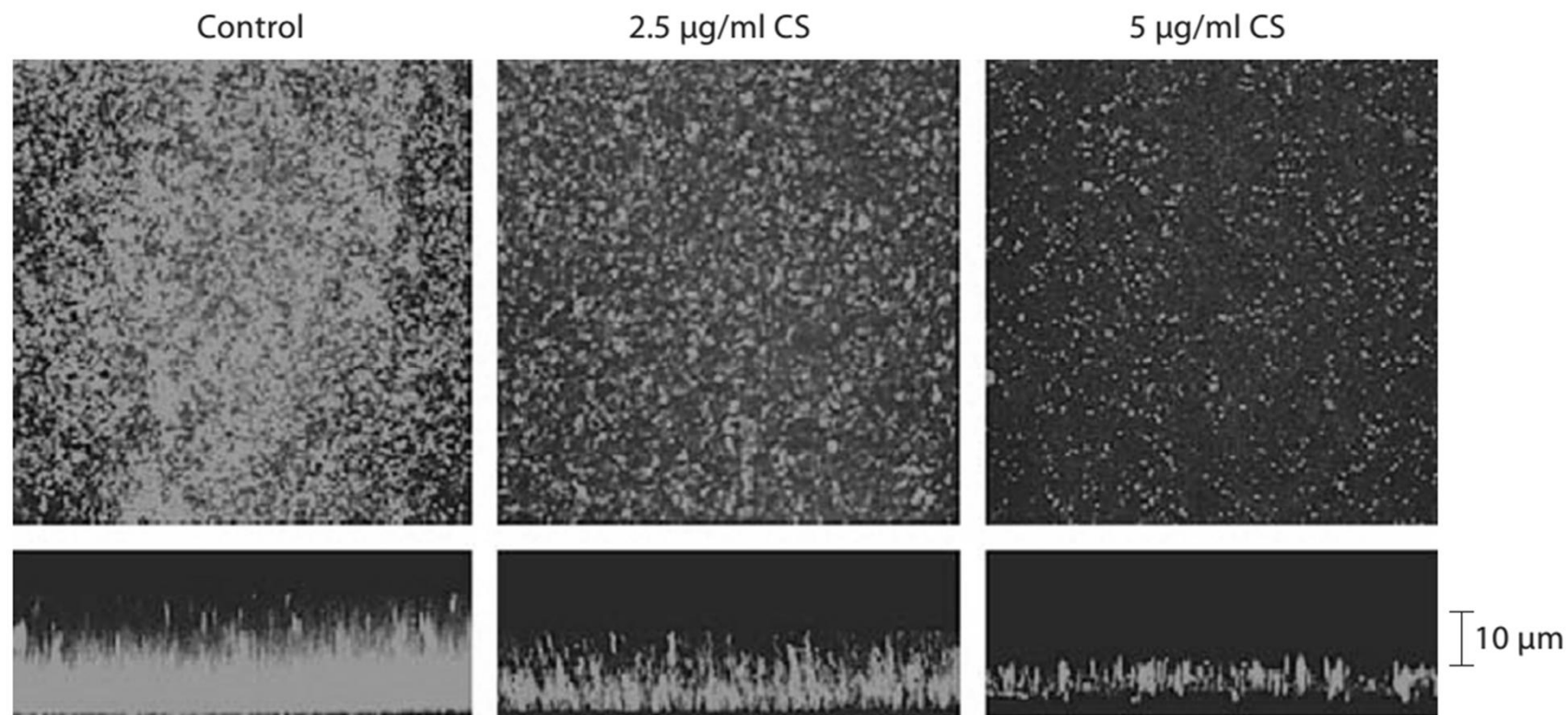
Table 1: impact of anti-VRE candidates in the gastrointestinal tract of human subjects and animal models

Candidate	Study model	Anti-VRE effect	Proposed mechanism	Reference
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Human Adult patients	↘ density after 3 weeks	ND	Manley <i>et al.</i> (2007)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Human Pediatric patients	↘ density after 3 weeks	ND	Szachta <i>et al.</i> (2011)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35	Human Adult patients	No effect	NA	Vidal <i>et al.</i> (2010)
Mix of 10 <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , and <i>Lactobacilli</i> strains	Human Adult patients	No preventive effect on ARE	NA	de Regt <i>et al.</i> (2010)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35	Mice	↘ density	ND	Vidal <i>et al.</i> (2010)
<i>Lactococcus lactis</i> MM19	Mice	↘ overgrowth	Bacteriocin (nisin Z)	Millette <i>et al.</i> (2008)
<i>Pediococcus acidilactis</i> MM33		↘ persistence	Bacteriocin (pediocin PA-1/AcH)	Millette <i>et al.</i> (2008)
<i>Bacillus coagulans</i>	Mice	↘ density	ND	Donskey <i>et al.</i> (2001)
<i>Lactobacillus</i> spp.	Broiler chick	↘ density	Impact on GI microbiota	Sakai <i>et al.</i> (2006)
<i>Enterococcus faecalis</i> EC12 (heat killed)	Broiler chick	↘ density	Immuno-modulatory effect	Sakai <i>et al.</i> (2006)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Mice	Prevent VRE overgrowth	Impact on GI microbiota	Stiefel <i>et al.</i> (2014)

Пробиотики
способны
уменьшать
избыточный рост
и предотвращать
персистенцию
VRE

Пробиотики могут снижать частоту колонизации и ингибировать рост MRSA и MDR *P.aeruginosa*

Lactobacillus fermentum in vitro & in vivo ингибирует рост, цитотоксичность и биопленкообразование некоторых клинически значимых полирезистентных штаммов *S.aureus* и *P.aeruginosa*





Потенциальные
инфекционные
осложнения при
использовании
пробиотиков

Риски, связанные с применением пробиотиков

- Согласно ВОЗ и FDA, пробиотики относятся к «как правило, безопасным» пищевым добавкам
- До настоящего времени нет сообщений о случаях бактериемии или фунгемии при использовании пробиотиков у здоровых людей
- Пробиотик-ассоциированная бактериемия и фунгемия не отмечена ни в одном из клинических исследований, включающих пациентов с различным фоном и коморбидными состояниями, в том числе пациентов группы риска

Серьезные нежелательные реакции при назначении пробиотиков

- *Lactobacillus*: серия случаев с 1950 по 2003 г.г.
- 129 случаев бактериемии (104/129 пациентов имели ИДС вследствие онкологического заболевания, трансплантации органов, сахарный диабет или им назначались антибиотики широкого спектра действия)
- 73 случая инфекционного эндокардита
- 39 случаев локализованной инфекции, включая перитонит, абсцессы, менингит
- *L.casei*, *L.plantarum*, *L.rhamnosus* наиболее часто вызывали бактериемию или эндокардит, однако они также были наиболее часто назначаемыми штаммами пробиотиков

Cannon J. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:31

- *Saccharomyces*: серия случаев с 1950 по 2005 г.г.
- 92 случая инфекции, из них 72 - фунгемии
- наиболее часто *S.boulardii* и *S.cerevisiae*
- самые частые предрасполагающие факторы: наличие ЦВК и антибактериальная терапия широкого спектра
- благоприятный исход – в 62,0% случаев

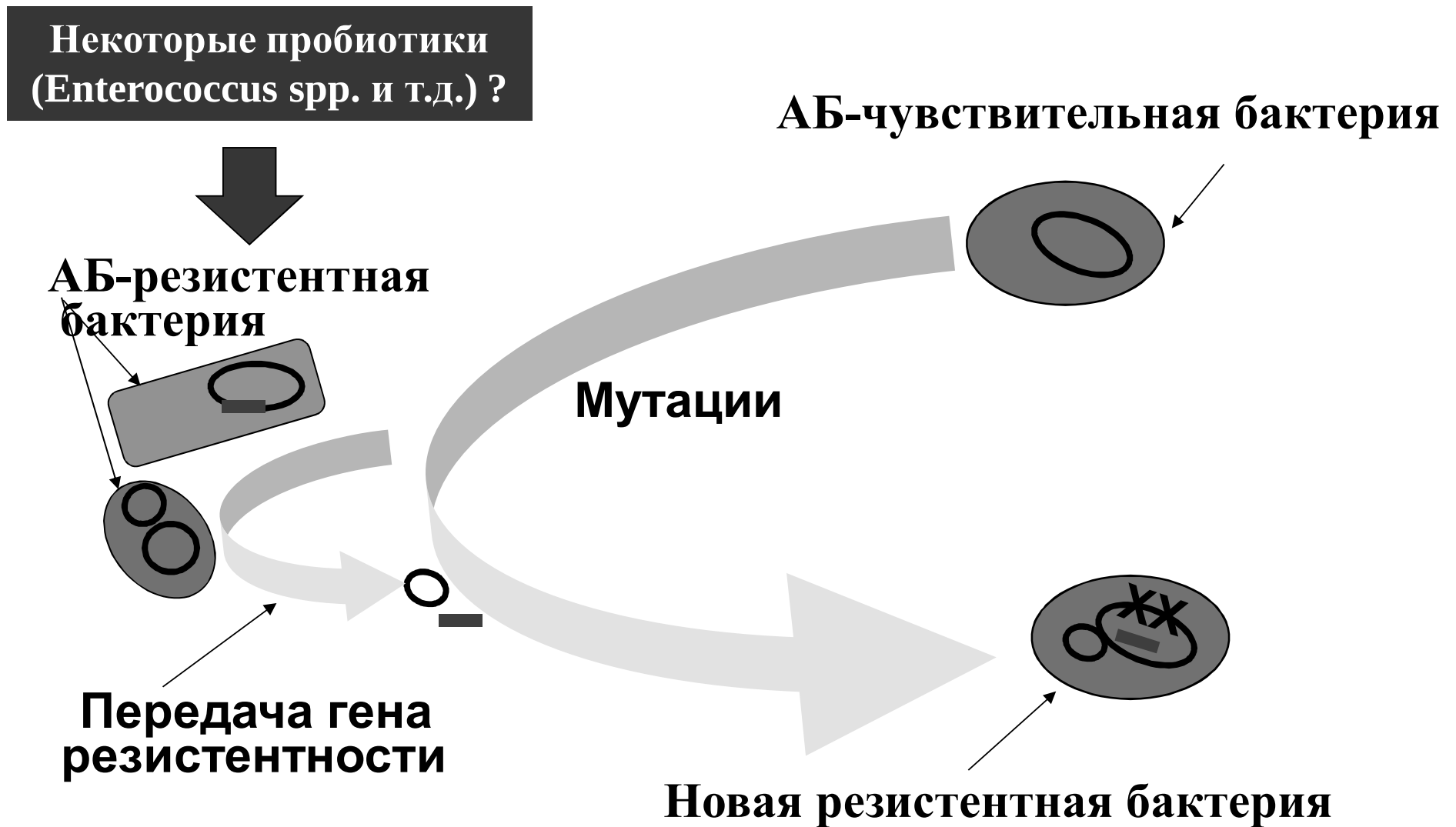
Enache-Angooouvant A. et al. Clin Infect Dis 2005; 41:1559

Потенциальные факторы риска развития пробиотик-ассоциированного сепсиса (по данным описаний единичных случаев)

- ✓ иммунодефицитные состояния
- ✓ наличие искусственных клапанов сердца
- ✓ нарушение функции кишечника
- ✓ наличие центрального венозного катетера
- ✓ назначение пробиотиков через еюностому
- ✓ одновременное назначение антибиотиков широкого спектра, к которым был устойчив пробиотический микроорганизм
- ✓ декомпенсированный сахарный диабет

При наличии вышеперечисленных факторов, особенно их комбинаций, у пациентов в критическом состоянии пробиотики следует назначать с осторожностью, взвешивая риск и пользу

Как возникает антибиотикорезистентность?



Пробиотики в современной инфектологии: доказанная эффективность

**Восстановление
нормальной микробиоты
ЖКТ**

**Адьювантные средства
при эрадикации *H.pylori***

**Профилактика
инфекционных
осложнений у пациентов в
критическом состоянии**

**Профилактика и терапия
инфекционных диарей (в
т.ч. *C.difficile* и
некротизирующего
энтероколита)**

**Профилактика
инфекций
респираторного тракта**





На заметку

- ❑ пробиотики могут успешно использоваться в качестве как основных, так и адъювантных средств для профилактики и терапии ряда инфекционных заболеваний и состояний (инфекции ЖКТ, дыхательных путей, *C.difficile*, *H.pylori* и т.д.)
- ❑ возможности использования пробиотиков в клинической практике непрерывно изучаются, а показания к их назначению постоянно расширяются
- ❑ для целого ряда состояний, при которых потенциально эффективны пробиотики, необходимы уточняющие исследования
- ❑ в общеклинической практике использование пробиотиков крайне редко ассоциировано с серьезными нежелательными реакциями



www.infectology.bsmtu.by –
официальный сайт кафедры
инфекционных болезней БГМУ

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущая причина летального исхода при инфекционных диареях

Спасибо за внимание!

- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект **"Зона ясности"**, посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл **"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"** состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающихся в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- + Новости сайта
- + Контактная информация
- + Форум
- + История кафедры

- + Исследовательская работа
- + Лечебно-консультативная работа
- + Воспитательная работа

- + Информация для интернов
- + **Практикующему врачу**
- + Юмор
- + Полезные ссылки
- + Библиотека материалов
- + Карта сайта
- + Фотоальбомы

Статистика

01.08.2016	166 242
HITS	234
HOSTS	66

-статьи и
монографии

-презентации
выступлений

- видеолекции

-инструкции по
применению

-методические
рекомендации и

клинических
разборов

- нормативные
документы

**для КАЖДОГО
ПРАКТИКУЮЩЕГО
ВРАЧА**