



INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE PROBIOTICS, PREBIOTICS GUT MICROBIOTA AND HEALTH®

Aplikovanie Probotickej formulácie obsahujúcej Lactobacillus Bulgaricus DWT1 pacientom, u pacientov s COVID- 19

Mariya Peneva, Ioannis Misopoulos, Evgenia Barzashka, Tsvetan Lukanov, Tsetsa Doichinova, Anna Petkova, Marieta Georgieva, Georgy Aleksandrov, Pencho Tonchev BULHARSKO



Úvod

- Pandémia COVID-19 postihla celý svet a vyžiadala si viac ako 6 miliónov obetí
- COVID-19 je vôbec prvá pandémia XXI storočia. SARS-CoV-2 postihuje imunitný systém a mikrobióm tela
- Covid-19 predstavuje model vírusovej infekcie s prudkým tokom priebehu
- Cieľom tejto klinickej štúdie je zhodnotenie vplyvu probiotickej formulácie Laktera Nature, obsahujúcej *Lactobacillus bulgaricus* DWT1 a *Str. thermophilus* DWT4, na bunkovú imunitu u pacientov s COVID-19

Predmet štúdie

Klinická štúdia bola uskutočnená v dvoch univerzitných nemocniciach:

- ✓ Hlavná univerzitná nemocnica pre aktívnu liečbu „Dr. G. Stranski” v Plevene, kde bolo hospitalizovaných 78 pacientov s COVID-19 v období od apríla 2020 do decembra 2020
- ✓ Gynekologicko-pôrodná klinika Hlavnej univerzitnej nemocnica pre aktívnu liečbu “St. Anna”, Sofia,, kde bolo v období od júna 2020 do apríla 2021 liečených 8 tehotných žien s COVID-19, ktoré tu následne podstúpili pôrod



University General Hospital for Active
Treatment “St. Anna”, Sofia



University General Hospital for Active
Treatment „Dr. G. Stranski” JSC Pleven

Výskumné metódy

Štúdia s hospitalizovanými pacientmi s COVID-19 prebehla ako otvorená, prospektívna, kohortná a randomizovaná.

Počas výskumu boli uskutočnené PCR testy, paraklinické krvné testy, biochemické a imunologické testy, röntgenové snímky a CT pľúc a lekárske konzultácie. Štatistiky boli vytvorené pomocou softvéru IBM SPSS, verzia 23.

V prípade tehotných žien bolo vynechané röntgenové snímanie.





Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

Všetkých 78 pacientov bolo hospitalizovaných s pozitívnym PCR testom na COVID-19

Pacienti boli náhodným spôsobom rozdelení do dvoch skupín:

Skupina A: 47 pacientov, ktorým bola podávaná probiotický produkt Laktera Nature, obsahujúca probiotické kmene *Lactobacillus Bulgaricus* DWT1, v dennej dávke 15 – 45g ako súčasť komplexnej liečby COVID-19

Skupina B : 31 pacientov, ktorým bola podávaná len štandardná forma liečby proti COVID-19

Obe skupiny sa zásadne nelíšili distribúciou pohlaví, veku, frekvenciou a ani typom sprievodných druhov ochorení

Liečba vo všetkých prípadoch pozostávala z infúzií, užívania vitamínov, antipyretík, kortikosteroidov, antikoagulancií, H2 blokátorov, kombinácie antibiotík a podávania kyslíka.

Liečba Skupiny A okrem uvedeného obsahovala nutričnú terapiu probiotikami, obsahujúcimi *Lactobacillus Bulgaricus* DWT1.

Hospitalizovaní pacienti s Covid – 19

Ukazovateľ	Hodnoty	Referenčné hodnoty v počte pacientov %	Zvýšené hodnoty v počte pacientov %	Znížené hodnoty v počte pacientov v %
Celkový počet T-lymfocytov		9/19.15		38/80.85/
Pomocné T-lymfocyty		16/34.04	2/4.26	29/61.70/
Cytotoxické T-lymfocyty		15/31.91		32/68.09/
B-lymfocyty		29/61.70		18/38.30
Celkový počet NK buniek		17/36.17	28/59.57	2/4.26/
Pomer Th/Tc a B-lymfocytov		13/27.66	8/17.02	26/55.32/
Pomer Th/Tc a pomocné T-lymfocyty		25/53.19	2/4.26	20/42.55/

Tabuľka č.2: Hodnoty lymfocytov u 31 pacientov zo skupiny B pri nástupe na hospitalizáciu

Tabuľka č.1: Hodnoty lymfocytov u 47 pacientov zo skupiny A pri nástupe na hospitalizáciu

Ukazovateľ	Hodnoty	Referenčné hodnoty v počte pacientov %	Zvýšené hodnoty v počte pacientov %	Znížené hodnoty v počte pacientov v %
Celkový počet T-lymfocytov		7/22.58		24/77.42/
Pomocné T-lymfocyty		11/35.48	2/6.45	18/58.07/
Cytotoxické T-lymfocyty		10/32.26		21/67.74/
B-lymfocyty		19/61.29	1/3.23	11/35.48
Celkový počet NK buniek		10/32.26	19/61.29	2/6.45/
Pomer Th/Tc a B-lymfocytov		9/29.04	5/16.13	17/54.83/
Pomer Th/Tc a pomocných T-lymfocytov		16/51.61	1/3.23	14/45.16/

Hodnoty indikátorov bunkovej imunity u pacientov zo skupiny A a skupiny B boli pri nástupe na hospitalizáciu rovnaké.

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

Zaznamenané údaje ukazujú, že u väčšiny pacientov s COVID-19 bolo celkové množstvo T-lymfocytov a cytotoxických T-lymfocytov pri nástupe na hospitalizáciu znížené. Tak isto bol znížený aj pomer Th/Tc. U väčšiny pacientov bol zaznamenaný znížený počet pomocných T-lymfocytov, no u dvoch pacientov (4.26%) zo skupiny A, a u dvoch pacientov zo skupiny B (6.45%), boli naopak zaznamenané ich zvýšené počty. Počet NK buniek bol zvýšený u viac ako 60% pacientov.



Počet NK buniek bol znížený u dvoch pacientov skupiny A a u dvoch pacientov skupiny B. Jedná sa o tých istých pacientov, u ktorých bolo zistené zvýšené množstvo pomocných T-lymfocytov.

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

Hodnoty	Referenčné hodnoty v počte pacientov (%)	Zvýšené hodnoty v počte pacientov (%)	Znížené hodnoty v počte pacientov v (%)
Ukazovatele			
Celkové množstvo T-lymfocytov	7/22.58		24/77.42/
Pomocné T-lymfocyty	11/35.48/	2/6.45/	18/58.07/
Cytotoxické T-lymfocyty	10/32.26/		21/67.74/
B-lymfocyty	19/61.29/	1/3.23/	11/35.48/
Celkové množstvo NK buniek	10/32.26/	19/61.29/	2/6.45/
Pomer Th/Tc a B-lymfocytov	9/29.04/	5/16.13/	17/54.83
Pomer Th/Tc a pomocných T-lymfocytov	16/51.61/	1/3.23/	14/45.16/

Tabuľka č. 3: hodnoty lymfocytov u 47 pacientov skupiny A

Všetkých 47 pacientov zo skupiny A bolo z nemocnice prepustených s negatívnym PCR testom. U pacientov zo skupiny A nebolo potrebné vykonať intubáciu, ani nedošlo k úmrtiam.

Tabuľka č.4 : Hodnoty lymfocytov u 31 pacientov v skupine B.

Spomedzi 31 pacientov skupiny B bolo 28 z nich prepustených z nemocnice s negatívnym PCR testom. Traja pacienti z tejto skupiny zomreli.

Hodnoty	Referenčné hodnoty v počte pacientov (%)	Zvýšené hodnoty v počte pacientov (%)	Znížené hodnoty v počte pacientov v (%)
Ukazovatele			
Celkové množstvo T-lymfocytov	14/45.16/	5/16.13/	12/38.71/
Pomocné T-lymfocyty	15/48.38/	3/9.68/	13/41.94/
Cytotoxické T-lymfocyty	17/54.84/	6/19.35/	8/25.81/
B-lymfocyty	28/90.32/	1/3.23/	2/6.45/
Celkové množstvo NK buniek	7/22.58/	22/70.97/	2/6.45/

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

- U pacientov zo skupiny A, ktorým bola podávaná probiotická formulácia Laktera Nature, boli pri ukončení hospitalizácie zaznamenané nasledujúce výsledky: zvýšené hodnoty NK buniek u 95,7%, a zvýšený počet markerov cytotoxických T-lymfocytov u 68,09% pacientov. B-lymfocyty boli u 93,62% pacientov v norme. Znížené hodnoty skupiny lymfocyt. T-pomocných buniek boli zaznamenané len pri 8 pacientoch (17,03%), pri zostávajúcich pacientoch boli tieto hodnoty v norme. Počiatočne zvýšené hodnoty pomocných T-lymfocytov, ktoré sa vyskytli u 4,26% pacientov, sa neskôr znížili.
- Pri pacientoch skupiny B, ktorým nebola podávaná pri liečbe probiotická formulácia Laktera Nature, boli pri prepúšťaní z nemocnice zistené nasledujúce výsledky: Celkový zvýšený počet NK buniek u 70,97%, zvýšené cytotoxické T-lymfocyty boli zaznamenané u 19,35% pacientov. B-lymfocyty boli normálne pri 90,32% pacientov, zvýšené hodnoty boli zaznamenané u 9,68%. Hodnoty T-pomocných buniek, u dvoch pacientov (6,5%) ktorí boli prijatí na hospitalizáciu s ich zvýšenými hodnotami sa počas liečby ešte extrémne zvýšili.

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

- Rozdiely v získaných výsledkoch aktivity bunkovej imunity medzi oboma skupinami pacientov dokazujú, že probiotická formulácia vplýva na zvýšenie počtu NK buniek a cytotoxických T-lymfocytov a reguluje počet pomocných T-lymfocytov. Regulácia pomocných T-lymfocytov je veľmi dôležitá, pretože tieto bunky sú zodpovedné za tvorbu cytokínov. Vysoké hodnoty cytokínov vedú ku cytokínovej búrke, a následne k smrti. Dvaja z troch pacientov skupiny B (skupina bez podávania probiotickej formulácie Laktera Nature), ktorí ochoreniu podľahli, boli prijatí na hospitalizáciu so zvýšenými hodnotami pomocných T-lymfocytov. Tieto hodnoty sa neskôr zvýšili extrémne, čo viedlo ku smrti. Zvýšené hodnoty pomocných T-lymfocytov pri nástupe na hospitalizáciu u dvoch pacientov zo skupiny A sa neskôr dostali do normálu, a pri prepustení pacientov boli dokonca znížené.
- Priemerná dĺžka hospitalizácie pacientov zo skupiny A bola o 4 dni kratšia, ako dĺžka hospitalizácie pacientov zo skupiny B.
- Priemerná mortalita pacientov skupiny A tvorila 0%, v skupine B to bolo to 9,68%.

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

- Jediným rozdielom medzi liečebnými terapiami týchto dvoch skupín pacientov bolo zahrnutie probiotickej formulácie Laktera Nature, obsahujúcej *Lactobacillus Bulgaricus* DWT1 a *Streptococcus Thermophilus* DWT4, v dennej dávke 15 až 45 g, do liečebnej terapie pacientov skupiny A.



- Nutričná terapia s probiotickým produktom Laktera Nature viedla k obdobnej modulácii bunkovej imunity u takmer 100 pacientov s COVID-19, liečených ambulantne.

Tehotenstvo a COVID-19

Subjektom klinického sledovania bolo 8 tehotných žien v rozmedzí 25 až 38 rokov, medzi 33. až 36. týždňom tehotenstva, ktoré boli hospitalizované s ochorením COVID -19.

U každej z týchto žien bola pomocou CT pľúc potvrdená pneumónia.

Možnosti liečby počas tehotenstva sú značne limitované, nakoľko medikácia, ktorá je štandardne podávaná pri ochorení COVID-19, je kontraindikovaná počas tehotnosti.



Tehotenstvo a COVID-19

- Všetky tehotné ženy boli liečené kombináciou dvoch antibiotík a podávaním kyslíka. Denná dávka antikoagulancií bola odvodená od hodnôt D-dimérov. Všetkým tehotným ženám bola podávaná probiotická formulácia Laktera Nature, obsahujúca *Lactobacillus Bulgaricus* DWT1, v dennej dávke 30 g, tak isto vitamíny a tehotenské doplnky výživy.
- Jedna z tehotných pacientiek, 38-ročná v 34 TT., bola na základe rýchleho a závažného zhoršenia zdravotného stavu, a problémov s dýchaním, 6 hodín po hospitalizácii premiestnená na oddelenie intenzívnej starostlivosti. K terapii tejto pacientky boli pridané kortikosteroidy a hyperimúnna plazma po dobu 48 hodín na podporu výživy plodu.



Tehotenstvo a COVID-19

- Celkový stav a paraklinické parametre siedmych tehotných žien sa zlepšili na tretí deň po hospitalizácií.
- Hodnoty D-dimérov pacientky na oddelení intenzívnej starostlivosti sa znížili z 15 000 na 4500ng/mL na tretí deň po hospitalizácií, a pO₂ sa zvýšilo, takže intubácia pacientky nebola potrebná.
- Hospitalizácia 8 tehotných pacientiek s COVID-19 trvala 20-28 dní, až kým nenastala resorpcia zápalových ložísk v pľúcach, a výsledky PCR testov neboli negatívne.
- Ostatných 7 pacientiek ostalo v nemocnici na pozorovanie. Všetky pacientky pokračovali v užívaní štandardných tehotenských doplnkov výživy, a taktiež probiotickej formulácie Laktera Nature v dennej dávke 2x15 g. Všetky sa podrobili pôrodu cisárskym rezom. U všetkých prebiehalo pooperačné obdobie bez problémov a komplikácií.

Tehotenstvo s COVID-19

7 pacientiek, s tehotenstvom s jedným plodom, porodili 7 živých detí. Dané deti boli v celkovom dobrom zdravotnom stave. Prvý a ôsmy deň po pôrode podstúpili PCR testy, výsledky týchto testov boli negatívne.



Tehotenstvo a COVID-19

- **Tehotné ženy s COVID-19 tvoria špeciálnu kategóriu pacientov, veľmi citlivo vnímaných tak z lekárskeho, ako aj spoločenského hľadiska. Striktné monitorovanie niektorých paraklinických parametrov počas tehotnosti je extrémne dôležité a odlišuje sa od ostatných pacientov. V prípade ochorenia COVID-19, je množstvo D-dimérov monitorované každý deň, keďže jeho hodnoty sú považované za kľúčový indikátor na určenie rizika trombózy a určenie dávky antikoagulancií. Zložitosť priebehu ochorenia COVID-19 u tehotných pacientiek úzko súvisí so zvýšením hladiny D-dimérov. Zhodnotenie vplyvu probiotickej formulácie LAKTERA Nature na redukciiu rizika vzniku trombózy počas tehotenstva je predmetom budúceho výskumu.**
- **Pridanie imunoterapie s produktom Laktera ku základnej liečebnej terapii vedie k rýchlemu zlepšeniu celkového zdravia, zníženiu hodnôt D-dimérov a zlepšenej kontrole vírusovej infekcie.**
- **Matky aj ich deti sú vo veľmi dobrom zdravotnom stave bez akýchkoľvek komplikácií**

Závery

1. Probiotická formulácia Laktera Nature, obsahujúca kmene *L.Bulgaricus* DWT1 a *Str. thermophilus* DWT4, podávaná v dennej dávke od 15 do 30g, moduluje u pacientov s COVID-19 bunkovú imunitu – zvyšuje počet NK buniek a cytotoxických T-lymfocytov a reguluje počet pomocných T-lymfocytov.
2. Aplikácia probiotickej formulácie Laktera Nature ako súčasť komplexnej COVID-19 liečby značne skracaje dĺžku hospitalizácie a znižuje ekonomickú záťaž systému zdravotníctva, ako aj zdravotníckeho personálu. V sledovanej skupine neboli zaznamenané prípady intubácie, rovnako tak ani úmrtia.
3. Podávanie probiotickej formulácie v dennej dávke 30 gramov ako súčasť komplexného liečebného plánu u tehotných žien s ochorením COVID-19 viedlo k úspešnému podchytieniu vírusovej infekcie a bezproblémovému pôrodu zdravých vitálnych detí, bez infekcie COVID-19.

Závery

- Úspešná liečba tehotných žien s COVID-19 naznačuje, že popri podávaní formulácie LAKTERA Nature by mohlo byť znížené podávanie množstva kortikosteroidov a počet antibiotík v kombinácii, by mohol byť taktiež znížený na jeden alebo dva druhy antibiotík. Týmto spôsobom by mohlo dôjsť k minimalizovaniu vplyvov kortikosteroidov a antibiotík na ľudský organizmus.



Laktera a budúci vývoj

- **VYUŽITIE LACTOBACILLUS BULGARICUS DWT1 A STREPTOCOCCUS THERMOPHILUS DWT4 VODNÉHO PÔVODU FORMOU PROBIOTICKEJ IMUNOTERAPIE OTVÁRA NOVÉ PERSPEKTÍVY, V BUDÚCNOSTI BY MOHLO PREDSTAVOVAŤ RIEŠENIE V BOJI PROTI VÍRUSOVÝM INFEKCIÁM**



Вýsledky klinickej štúdie a probiotická formulácia sú patentované v Bulharsku pod patentom č. 4294U/2022



INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE PROBIOTICS, PREBIOTICS GUT MICROBIOTA AND HEALTH®

Ďakujeme za pozornosť!