

C.J.M. Koning

Winclove Bio Industries BV, Amsterdam, The Netherlands

Актуальные аспекты применения пробиотиков для профилактики и лечения антибиотикассоциированной диареи*

Ключевые слова

Пробиотики, антибиотик, нарушения микробиоценоза кишечника, антибиотикассоциированная диарея, «Ecologic AAD», «Лациум».

Пищеварительный канал (ПК) характеризуется сложной бактериальной экосистемой. Нормальная микрофлора кишечника колонизирует всю его поверхность и насчитывает примерно в сотни раз больше генов, чем геном человека [1]. Популяция кишечной микрофлоры содержит около 10^{14} бактерий и более чем 1000 видов микроорганизмов [2], среди которых анаэробные по численности превышают в сотни раз аэробные виды. На всем протяжении ПК, а также в пристеночном слое кишечника и его полости, состав микробиоценоза не однороден, в нем наблюдаются количественные и видовые различия [3].

Нормальная микрофлора кишечника играет важную роль в физиологии человека. Во-первых, она участвует в расщеплении пищевых волокон, полисахаридов, синтезе витаминов, жирных кислот.

Во-вторых, осуществляется колонизация стенок кишечника микроорганизмами, конкуренция за точки адгезии на слизистой оболочке кишечника, продукция антибактериальных веществ нормальной микрофлорой, что предотвращает избыточный рост условно-патогенной флоры.

В-третьих, представители кишечного микробиоценоза влияют на барьерную функцию слизистой оболочки, потенцируя метаболизм и вы-

живаемость кишечного эпителия, а также увеличивая выработку слизи и укрепляя прочные межклеточные соединения [4]. Кроме того, имеется перекрестная взаимосвязь между кишечной микрофлорой и иммунной системой организма человека посредством стимулирующего действия на эпителиальные клетки, специализированные М-клетки и клетки *lamina propria* [5, 6].

Среди разных возрастных групп людей наблюдаются вариации в составе кишечной микрофлоры, при этом она характеризуется стабильным составом на протяжении длительного периода времени [7, 8]. Многие факторы могут нарушать это постоянство, особое значение отводится применению антибиотиков в патогенезе дисбактериоза.

В большинстве случаев дисбаланс в микрофлоре носит кратковременный характер, но в последнее время все чаще возникают состояния дисбиоза с длительным тяжелым течением. До конца не изучены все клинические проявления дисбаланса микрофлоры, в частности синдром раздраженного кишечника (СРК) и аллергия.

Начиная с открытия Александром Флемингом в 1928 г. первого антибиотика — пеницилина, антибиотики стали одним из краеугольных камней в лечении и профилактике инфекционных заболеваний. Они непосредственно влияют на микрофлору кишечника, а также оказывают прямое аллергическое и токсическое действие на слизистую оболочку кишечника, что негативно отражается на моторике кишеч-

* Probiotics during and after antibiotics.

Designer probiotics are capable of more than reducing AAD // Nutracos.— 2010.— suppl. Prebiotic/Probiotic.— P. 8—12.

ника, иммунной реактивности организма и других физиологических функций [9–11].

Одним из побочных эффектов использования антибиотиков является антибиотикассоциированная диарея (ААД), которая может возникнуть сразу после применения антибиотиков или в течение последующих 8 нед после прекращения антибиотикотерапии [12–13]. Частота возникновения ААД составляет 5–39 % и зависит от вида антибиотика, способа применения и состояния организма человека [13]. Антибиотики широкого спектра действия, такие как амоксициллин, амоксициллина клавулат, клиндамицин и цефалоспорины, характеризуются высоким риском развития ААД [14]. Выделяют два типа ААД: неспецифическую диарею (идиопатическую), которая характеризуется легким течением заболевания, и псевдомембранозный колит, обусловленный *Clostridium difficile* и характеризующийся тяжелым течением [15]. По мнению большинства ученых, *Clostridium difficile* является возбудителем в 20 % случаев ААД [16].

Подробные обзоры результатов исследований нарушений микробиоценоза кишечника в результате применения различных антибиотиков представлены Edlund и соавт. и Sullivan и соавт. [17, 18]. В этих метаанализах показано, что нарушения в микрофлоре кишечника сохраняются в течение 1–2 мес после прекращения антибиотикотерапии. Данные исследования базируются на использовании обычных микробиологических методик. Недостатком этих исследований является то, что только 25 % микробной популяции являются культивируемыми бактериями и могут быть определены обычными микробиологическими исследованиями [2, 19, 20].

Применение генетической методики определения видового пейзажа бактериальных биоценозов, основанной на выявлении видоспецифической 16 рРНК, обеспечивает точную идентификацию культивируемых и некультивируемых микроорганизмов, что позволяет выявить разнообразие кишечной микрофлоры и степень тех нарушений в экосистеме кишечника, которые возникают при применении антибиотиков [21–25].

Согласно последним литературным данным, кратковременное использование антибиотиков может оказывать длительное последствие на экосистему кишечника. Так, Jerberg и соавт. [24] показали, что 7-дневное применение клиндамицина вызывает кратковременные нарушения в микробиоценозе. Значительные изменения определялись в составе бактериоидов, который не восстанавливался в течение двух лет после отмены антибиотиков [24]. Подобное исследование было выполнено Dethlefsen и соавт. [23]. Согласно

полученным результатам отмечено уменьшение стабильности и разнообразия одной трети микробных сообществ кишечника после 5-дневного курса ципрофлоксацина. Большинство микробных сообществ восстанавливались до первоначального состояния через 4 нед после прекращения лечения, в то время как ряд микроорганизмов не восстановились даже через 6 мес после отмены антибиотика [23].

Lindgren и соавт. показали, что применение клиндамицина существенно изменяет вариабельность *Enterococcus* spp. [26]. Кроме того, исследование на мышах, с применением qPCR техники показало, что общее количество бактериальной популяции восстанавливается в течение одной недели после отмены антибиотика, в то время как изменения в составе и популяционном разнообразии среди бактериоидов и филаментных бактерий сохранялись более 3 нед. [27].

Вызванные антибиотиком нарушения в биоценозе кишечника могут приводить к серьезным функциональным изменениям в микробном метаболизме, то есть в коллективном биохимическом взаимодействии всего микробиоценоза и организма человека. Это является причиной уменьшения колонизационной резистентности кишечника и снижения иммунной реактивности организма хозяина в условиях дисбиоза [9]. Клинические последствия антибиотикотерапии до конца неизвестны. Имеющиеся результаты исследований подтверждают возникновение многих патологических состояний, аллергий, диареи, СРК, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), рака ободочной и прямой кишки [4, 28–30]. Нарушение в микробиоценозе кишечника в результате применения антибиотиков связано с изменениями в иммунной системе организма человека [28, 31, 32].

Большое количество эпидемиологических исследований было проведено у детей. Прослежена связь между использованием антибиотиков в раннем детском возрасте и увеличением риска развития аллергии или бронхиальной астмы [33–36]. Кроме того, изменение кишечной микрофлоры при лечении антибиотиками обуславливало развитие ВЗК [37]. Таким образом, понимание тонких механизмов формирования дисбиоза при применении антибиотиков имеет огромную клиническую значимость для разработки новых способов восстановления микробиоценоза кишечника.

В большинстве случаев упомянутую проблему помогают решить пробиотические препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые в достаточном количестве могут вызывать улучшение здоровья организма человека, предотвращать или лечить ААД. Пробиотики были пред-

метом многих исследований, результаты которых представлены в нескольких метаанализах (таблица). В материалах, опубликованных Cremonini, D'Souza, Szajewska и Johnson, показано, что при сравнительной оценке плацебо и пробиотиков в качестве средства профилактики АДД объединенный относительный риск развития АДД составлял 0,37–0,44 в пользу пробиотика и существенно отличался от такого группы сравнения [38–42]. McFarland и Sazawal [43, 44] провели метаанализ (25 и 19 исследований соответственно) исследований по изучению действия различных штаммов микроорганизмов в составе пробиотиков. Они показали, что эффективность профилактического действия пробиотиков при антибиотикотерапии по относительному риску составила 0,43 и 0,48 соответственно.

Кроме того, McFarland подтвердил, что пробиотики, содержащие *S. boulardii* и *Lactobacillus* GG или другие поликомпонентные пробиотики, обладают наибольшей эффективностью [43]. Sazawal проанализировал результаты использования пробиотиков в качестве средства профилактики и лечения острой диареи (34 исследования). Анализируемая подгруппа была отобрана по степени тяжести дисбактериоза (всего 19 исследований АДД) и разделена по возрастным группам, качеству выполненного исследования, варианту пробиотика. Установлено, что только степень тяжести дисбактериоза и вариант пробиотика влияли на эффективность проводимого лечения [44].

Опубликованы результаты еще 3 метаанализов и системные обзоры литературы, посвященные эффективности применения пробиотиков

Таблица. Метаанализы и системные обзоры литературы, посвященные эффективности пробиотиков при АДД

Исследование	Количество исследований	Количество больных	Пациенты	Пробиотики	Результаты (p < 0,05)
Метаанализы					
A.L. D'Souza и соавт., 2002 [55]	9	1214	Взрослые/ дети	Мультивидовые или комбинации монокомпонентных пробиотиков: 4 – <i>S. Boulardii</i> ; 5 – недрожжевые пробиотики	0,37 (0,26–0,53) 0,39 (0,25–0,62) 0,34 (0,19–0,61)
F. Cremonini и соавт., 2002 [56]	7	881	Взрослые/ дети	<i>Lactobacillus</i> spp. и <i>S. boulardii</i>	0,40 (0,27–0,57)
H Szajewska, J. Mrukowicz, 2005 [41]	5	1076	Взрослые/ дети	<i>S. boulardii</i>	0,43 (0,23–0,78)
H. Szajewska и соавт., 2006 [57]	6	766	Дети	Мультивидовые или комбинации монокомпонентных пробиотиков	0,44 (0,25–0,77)
L.V. McFarland, 2006 [43]	25	2810	Взрослые/ дети	Мультивидовые или комбинации монокомпонентных пробиотиков: 6 – <i>S. boulardii</i> ; 6 – <i>L. rhamnosus</i> GG; 6 – монокомпонентные пробиотики; 7 – мультивидовые пробиотики.	0,43 (0,31–0,58) 0,37 (0,26–0,52) 0,31 (0,13–0,72) 0,46 (0,21–1,03)
	6 КДАД	354	Взрослые	Комбинации монокомпонентных пробиотиков	0,51 (0,38–0,68) 0,59 (0,41–0,85)
B.C. Johnston и соавт., 2006 [40]	6	707	Дети	Мультивидовые или комбинации монокомпонентных пробиотиков	0,43 (0,25–0,75)
S. Sazawal и соавт., 2006 [44]	19	2050	Взрослые/ дети	Мультивидовые или комбинации монокомпонентных пробиотиков	0,48 (0,35–0,65)
Системные обзоры					
J.A. Hawrelak и соавт., 2005 [45]	6	692	Взрослые/ дети	<i>L. rhamnosus</i> GG	0,13 (0,02–0,94)/ 0,32 (0,09–1,11)
I. Scheike и соавт., 2006 [47]	23	3365	Взрослые/ дети	Мультивидовые или комбинации монокомпонентных пробиотиков	0,48 (0,37–0,63)
B.C. Johnston и соавт., 2007 [46]	10	1986	Дети	Мультивидовые или комбинации монокомпонентных пробиотиков	0,49 (0,32–0,74)

для лечения и профилактики АДД [45–47]. Так, Nawtelak показал, что в 4 из 6 исследований отмечено достоверное сокращение частоты возникновения ААД. В одном исследовании показано, что пробиотики достоверно сокращают длительность АДД [45].

Scheike проанализировал результаты 23 исследований эффективности пробиотиков при лечении АДД. В 8 исследованиях в 52 % случаев пробиотики снижали относительный риск развития ААД [47]. Полученные результаты подтверждают то, что мультивидовые пробиотики более эффективны, чем препараты, обладающие моновидовым составом.

Часть исследований была посвящена эффектам пробиотиков при профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее (КДАД). Целью некоторых исследований было изучение механизмов действия и возможного потенциала пробиотиков при восстановлении микрофлоры кишечника в условиях антибиотикотерапии.

Большинство результатов этих исследований касаются выживаемости микрофлоры пробиотиков, важных аспектов развития антибиотикорезистентности, оценки потенциального восстанавливающего действия микробиоценоза кишечника [48–52].

В медицинском центре Маастрихтского университета проведено исследование по оценке бактериологической, иммунологической и клинической эффективности мультивидового пробиотика Ecologic AAD (производства компании Winclove Bio Industries BV, Нидерланды) при использовании препарата у здоровых добровольцев на фоне проводимой терапии амоксициллином [58]. В Украине этот препарат представлен под торговым названием «Лациум» (эксклюзивный представитель ООО «Универсальное агентство «Профарма»). Оценивали состояние микрофлоры кишечника до лечения, во время лечения и после отмены антибиотика. Пациенты основной группы получали амоксициллин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и «Лациум» по 1 саше 2 раза в сутки в течение 14 дней. В группе сравнения терапию проводили амоксициллином по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и плацебо два раза в сутки в течение 14 дней. Микробиологический контроль состояния микрофлоры проводили на 7, 14 и 63-е сутки. Полученные результаты показали наличие прямой взаимосвязи между нарушением

кишечной микрофлоры и развитием диареи. Было установлено, что использование пробиотика «Лациум» значительно уменьшало частоту возникновения симптомов и длительность диареи (48 % против 79 %, $p < 0,05$) [58]. Данный эффект объясняется лучшей нормализацией микробиоценоза кишечника у больных, которые получали «Лациум», вследствие сохранения стабильного состава нормальной микрофлоры по сравнению с плацебо [53, 54]. В последующем было установлено, что совместное применение амоксициллина с «Лациумом» у здоровых добровольцев способствовало сокращению длительности нарушений микробиоценоза кишечника.

Селективный комбинированный пробиотик «Лациум» был разработан для решения конкретной проблемы — лечения и профилактики ААД. Микробиологический состав препарата представлен десятью специфическими штаммами микроорганизмов в количестве 10^9 КОЕ/г (*Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis* (2 штамма), *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* (2 штамма), *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*), которые способны ингибировать рост бактерий рода *Clostridium* и других патогенов, обладают синергическим действием, проявляют иммуномодулирующий эффект. Более того, пробиотические бактерии имеют антибиотикоустойчивые свойства, поэтому «Лациум» можно применять одновременно с антибиотикотерапией. Особая форма выпуска пробиотика — саше — содержит комплекс минеральных веществ и пребиотических субстанций в виде «матрицы», которая обеспечивает бактериям метаболическую активность, максимальную выживаемость в кислой среде желудка и длительность пребывания в кишечнике (усиливает колонизационную резистентность).

Таким образом, применение антибиотиков может приводить к непродолжительным или длительным нарушениям в составе микрофлоры кишечника, а также к развитию ААД. Хотя многие негативные последствия применения антибиотикотерапии в настоящее время полностью не изучены, имеющиеся данные свидетельствуют о многоуровневых нарушениях в организме больного. Пробиотик «Лациум» показал высокую эффективность и селективность при профилактике ААД, а также при восстановлении нарушений в микробиоценозе.

Статья предоставлена
ООО «Универсальное агентство «Профарма»

Список літератури

- Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiom // *Science* — 2006.— Vol. 312 (5778).— P. 1355—1359.
- Rajilic-Stojanovic M., Smidt H., De Vos W.M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited // *Environ Microbiol.*— 2007.— Vol. 9, N 9.— P. 2125—2136.
- Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Probiotics // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 18, N 2.— P. 299—313.
- Dethlefsen L., Eckburg P.B., Bik E.M., Relman D.A. // Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol.*— 2006.— Vol. 21, N 9.— P. 517—523.
- Galdeano C.M., de Moreno de LeBlanc A., Vinderola G. et al. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria // *Clin. Vaccine Immunol.*— 2007.— Vol. 14, N 5.— P. 485—492.
- Shida K., Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff // *Trends Immunol.*— 2008.— Vol. 29, N 11.— P. 565—573.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.*— 2005.— Vol. 308 (5728).— P. 1635—1638.
- Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota // *Gut.*— 2008.— Vol. 57, N 11.— P. 1605—1615.
- Beaugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 18, N 2.— P. 337—352.
- Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 27, N 4.— P. 702—710.
- Van Vlem B., Vanholder R., De Paepe P. et al. Immunomodulating effects of antibiotics: literature review // *Infection.*— 1996.— Vol. 24, N 4.— P. 275—91.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis.*— 1992.— Vol. 15, N 4.— P. 573—581.
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // *Dig. Dis.*— 1998.— Vol. 16, N 5.— P. 292—307.
- McFarland L.V. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients // *Am. J. Infect. Control* — 1995.— Vol. 23, N 5.— P. 295—305.
- Wilkins T.D., Lysterly D.M. Clostridium difficile testing: after 20 years, still challenging // *J. Clin. Microbiol.*— 2003.— Vol. 41, N 2.— P. 531—534.
- Pillai A., Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2008.— 23 (1).— CD004611.
- Edlund C., Nord C.E. Probiotics // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2000.— Vol. 46, suppl. 1.— P. 41—48.
- Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // *Lancet.*— *Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 1, N 2.— P. 101—14.
- Tannock G.W. Analysis of the intestinal microflora using molecular methods // *Eur J Clin Nutr.*— 2002.— Vol. 56.— Suppl 4.— S44—49.
- Zoetendal E.G., Vaughan E.E., de Vos W.M. A microbial world within us // *Mol. Microbiol.*— 2006.— Vol. 59, N 6.— P. 1639—1650.
- De La Cochetiere M.F., Durand T. et al. Effect of antibiotic therapy on human fecal microbiota and the relation to the development of Clostridium difficile // *Microb. Ecol.*— 2008.— Vol. 56, N 3.— P. 395—402.
- De La Cochetiere M.F., Durand T., Lepage P. et al. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge // *J. Clin. Microbiol.*— 2005.— Vol. 43, N 11.— P. 5588—5592.
- Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing // *PLoS Biol.*— 2008.— N 6 (11).— e280.
- Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota // *ISME J.*— 2007.— N 1.— P. 56—66.
- Young V.B., Schmidt T.M. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota // *J. Clin. Microbiol.*— 2004.— Vol. 42, N 3.— P. 1203—1206.
- Lindgren M., Lofmark S., Edlund C. et al. Prolonged impact of a one-week course of clindamycin on Enterococcus spp. in human normal microbiota // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 41, N 3.— P. 215—219.
- Crowell A., Amir E., Teggatz P. et al. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric Salmonella infection // *Infect. Immun.*— 2009.— Vol. 77, N 7.— P. 2741—2753.
- Othman M., Aguero R., Lin H.C. Alterations in intestinal microbial flora and human disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 24, N 1.— P. 11—16.
- Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders // *Allergy.*— 2007.— Vol. 62, N 11.— P. 1223—1236.
- Shreiner A., Huffnagle G.B., Noverr M.C. The «Microflora Hypothesis» of allergic disease // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2008.— Vol. 635.— P. 113—134.
- Rautava S., Isolauri E. The development of gut immune responses and gut microbiota: effects of probiotics in prevention and treatment of allergic disease // *Curr. Issues Intest. Microbiol.*— 2002, N 1.— P. 15—22.
- Preidis G.A., Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 136, N 6.— P. 2015—2031.
- Droste J.H., Wieringa M.H., Weyler J.J. et al. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? // *Clin. Exp. Allergy.*— 2000.— Vol. 30, N 11.— P. 1547—1553.
- Farooqi I.S., Hopkin J.M. Early childhood infection and atopic disorder // *Thorax.*— 1998.— Vol. 53, N 11.— P. 927—932.
- Johnson C.C., Ownby D.R., Alford S.H. et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2005.— Vol. 115, N 6.— P. 1218—24.
- Wickens K., Pearce N., Crane J., Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma // *Clin. Exp. Allergy.*— 1999.— Vol. 29, N 6.— P. 766—771.
- Spiller R., Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 22, N 1.— P. 13—17.
- Cremonini F., Di Caro S., Covino M., Armuzzi A. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97, N 11.— P. 2744—2749.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.*— 2002.— Vol. 324 (7350) — P. 1361.
- Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *CMAJ.*— 2006.— Vol. 175, N 4.— P. 377—383.
- Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22, N 5.— P. 365—372.
- Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.*— 2006.— Vol. 149, N 3.— P. 367—372.
- McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101, N 4.— P. 812—822.
- Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U. et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials // *Lancet.*— *Infect. Dis.*— 2006, N 6.— P. 374—382.
- Hawrelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P. Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review // *Digestion.*— 2005.— Vol. 72, N 1.— P. 51—56.
- Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M., Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— 2.— CD004827.
- Scheike I., Connock M., Taylor R. et al. Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea: A systematic

- review; Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, Report No. 56, 2006.
48. Jernberg C., Sullivan A., Edlund C., Jansson J.K. Monitoring of antibiotic-induced alterations in the human intestinal microflora and detection of probiotic strains by use of terminal restriction fragment length polymorphism // *Appl. Environ. Microbiol.*— 2005.— Vol. 71, N 1.— P. 501—506.
 49. Madden J.A., Plummer S.F., Tang J. et al. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study // *Int. Immunopharmacol.*— 2005.— N 6.— P. 1091—1097.
 50. Plummer S.F., Garaiova I., Sarvotham T. et al. Effects of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2005.— Vol. 26, N 1.— P. 69—74.
 51. Sullivan A., Barkholt L., Nord C.E. Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis and Lactobacillus F19 prevent antibiotic-associated ecological disturbances of Bacteroides fragilis in the intestine // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2003.— Vol. 52, N 2.— P. 308—311.
 52. Sullivan A., Johansson A., Svenungsson B., Nord C.E. Effect of Lactobacillus F19 on the emergence of antibiotic-resistant microorganisms in the intestinal microflora // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2004.— Vol. 54, N 4.— P. 791—797.
 53. Koning C.J., Jonkers D., Smidt H. et al. The effect of a multi-species probiotic on the composition of the faecal microbiota and bowel habits in chronic obstructive pulmonary disease patients treated with antibiotics // *Br. J. Nutr.*— 2010.— Vol. 103, N 10.— P. 1452—1460.
 54. Koning C.J.M. Multispecies probiotics and antibiotic-associated side effects — pathophysiological and clinical evidence. University Maastricht, the Netherlands, 2010.
 55. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.*— 2002.— Vol. 324.— P. 1361.
 56. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 16, N 8.— P. 1461—1467.
 57. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.*— 2006.— Vol. 149, N 3.— P. 367—372.
 58. Koning C.J., Jonkers D.M., Stobberingh E.E. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— N 103 (1).— P. 178—189.

C.J.M. Koning

Актуальні аспекти застосування пробіотиків для профілактики і лікування антибіотикасоційованої діареї

Одним з побічних ефектів застосування антибіотиків є порушення мікрофлори кишечника, що може призвести до виникнення антибіотикасоційованої діареї (ААД). Вважається, що ці порушення є нетривалими, але результати нещодавніх досліджень свідчать про існування таких порушень у середньостроковій і довгостроковій перспективі. Клінічні наслідки порушень у мікробіocenозі кишечника ще точно не встановлено, але з'ясовано, що вони можуть спричинити синдром подразненого кишечника та алергію. Наведено огляд літератури щодо застосування різних пробіотиків для лікування та профілактики антибіотикасоційованої діареї. В Маастрихтському університеті проведено дослідження пробіотика «Лациум» для профілактики ААД. Встановлено відновлення мікробіocenозу кишечника при застосуванні цього пробіотика.

C.J.M. Koning

Topical aspects of the use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea

The intestine microflora abnormality resulting in the antibiotic-associated diarrhea (AAD) is one of the side effects of antibiotics intake. It is considered that that these disturbances are of short duration but results of recent studies showed the existence of such disturbances in the medium- and long-term perspective. The clinical consequences of intestinal microbiocenosis disturbances are not exactly established but it has been found out that they can cause the irritable bowel syndrome and allergy. The article presents literature review as regards the use of different probiotics in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. The trial of "Lacium" probiotic for AAD prevention has been carried out in Maastricht University, and the restoration of intestinal microbiocenosis with this probiotic has been established.

Контактна інформація

Catherina J.M. Koning
Hulstweg 11
1032 LB, Amsterdam, The Netherlands
Тел. +31 20435-02-35. Факс +31 20435-02-36
Karenkoning@winclove.nl

Стаття надійшла до редакції 30 березня 2011 р.