



Пробіотична терапія антибіотик-асоційованої діареї в дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(6):379-385. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179246

Резюме. Антибіотик-асоційована діарея (AAD) вважається одним з найпоширеніших ускладнень антибіотикотерапії на амбулаторному й госпітальному етапах лікування в дітей. Провідними факторами ризику розвитку AAD є порушення колонізаційної резистентності кишкового мікробіому або безпосереднє подразнення антибіотиками (АБ) слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Тяжкі форми AAD, відомі як псевдомембранозний коліт, асоційовані з інфікуванням *Clostridium difficile*, що є одним з лідерів у структурі нозокомі- альних і позагоспітальних інфекцій і характеризується значною резистентністю до медикаментозного лікування. Досліджені альтернативні стратегії лікування, а саме можливості ад'ювантної пробіотичної терапії, що може сприяти нормалізації порушеного внаслідок впливу АБ балансу індигенної мікробіоти й бути доцільною для профілактики розвитку й лікування AAD і *Clostridium difficile*-інфекції (CDI). Проведений огляд літератури щодо оцінки клінічної ефективності профілактики й лікування AAD і CDI пробіотичними препаратами й певними пробіотичними штамами. Пошук літератури здійснювався за допомогою електронних баз даних (Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИИЦ). Подана загальна характеристика пробіотичних препаратів, розглянуті механізми дії пробіотиків і проаналізовані підґрунтя ефектів впливу пробіотичних штамів. Систематизовані й проаналізовані дані рандомізованих контрольованих досліджень, подані докази ефективності профілактики й лікування AAD і CDI за допомогою пробіотичних препаратів. Проаналізовані штамоспецифічні ефекти пробіотиків щодо профілактики й лікування AAD і CDI у дітей. Розглянуті індивідуальні властивості пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG*. Подана порівняльна характеристика доказової бази доцільності застосування пробіотиків у певних клінічних ситуаціях. Надані рекомендації щодо оцінки можливості застосування пробіотичних штамів і вибору конкретного штаму пробіотика для профілактики й лікування AAD і CDI у дітей, які отримують антибіотики.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея; пробіотики; профілактика; лікування; діти; огляд

Вступ

Основна частина споживання антибіотиків (АБ) у загальній популяції припадає на сектор первинної медичної допомоги. Дані досліджень демонструють загальний високий рівень призначень АБ у країнах Східної Європи й свідчать про те, що в значній кількості випадків їх застосування в амбулаторній практиці є невиправданим, що в умовах глобалізації та активізації міграційних процесів сприяє антибіотикорезистентності [1]. Водночас у ситуаціях, коли антибіотикотерапія вважається необхідною, доцільним є втілення легкодоступних, економічно ефективних і безпечних

способів запобігання розвитку АБ-асоційованих побічних ефектів і ускладнень, одним з яких може бути ад'ювантна пробіотична терапія.

Загальна характеристика антибіотик-асоційованої діареї

У сучасному світі антибіотики є найпоширенішими лікарськими засобами, що використовуються в дитячій і дорослій популяції. За даними американських дослідників, у дітей АБ становлять близько 24–27 % рецептурних призначень, загалом понад 50 % дітей отримують АБ-терапію у віці до 18 років хоча б одноразово [2]. Ан-

тибіотик-асоційована діарея (ААД) виникає практично в кожного третього хворого в загальній популяції й вважається одним з найпоширеніших ускладнень антибіотикотерапії на амбулаторному й госпітальному етапах лікування в дітей [3]. Так, за даними епідеміологічних досліджень, ААД супроводжує АБ-терапію у 11–62 % загальної дитячої популяції, а серед госпіталізованих дітей раннього віку цей показник становить 80 % [4]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ААД — патологічний стан, пов'язаний із застосуванням антибактеріальних препаратів, що характеризується збільшенням кратності дефекацій (≥ 3 /добу) і розрідженням випорожнень унаслідок порушень колонізаційної резистентності кишкового мікробіому або безпосереднього подразнюючого впливу АБ на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту [5]. Практично всі АБ для перорального й парентерального застосування можуть бути причиною розвитку ААД, але ризик її виникнення значно зростає при використанні АБ, активних щодо анаеробної мікрофлори: захищених або незахищених амінопеніцилінів, цефалоспоринів, кліндаміцину. Зазвичай клінічні симптоми ААД з'являються негайно на тлі прийому АБ, але в деяких випадках можуть бути відкладеними в часі й виникати через кілька тижнів або навіть місяців після припинення медикаментозного лікування, що вимагає певної пильності при з'ясуванні анамнезу хвороби й диктує необхідність проведення диференціальної діагностики з гострими гастроентеритами іншої етіології. Перебіг ААД варіює від легкого до фульмінантного, причому тяжкі форми ААД, відомі як псевдомембранозний коліт, розвиваються зазвичай у пацієнтів із порушенням цілісності слизової оболонки кишечника внаслідок певних хронічних захворювань (запальних захворювань кишечника, муковісцидозу) й обумовлені певним збудником — *Clostridium difficile* [6, 7]. Саме цей патоген через здатність його вегетативних форм колонізувати епітелій кишечника й продукувати екзотоксини А і В спричиняє безпосереднє пошкодження епітеліоцитів кишечника й ініціює розвиток локальної й системної запальної відповіді. Факторами ризику інфікування *Clostridium difficile* у дітей, окрім експозиції АБ, вважаються пригнічення шлункової секреції внаслідок застосування інгібіторів протонної помпи, злякисні новоутворення, хірургічні втручання, трансплантація солідних органів, наявність трахеостоми або гастростоми й перебування в закладах охорони здоров'я [8]. Легкість трансмісії *Clostridium difficile* через антибіотикорезистентні спори, які виявляються практично на 20–50 % поверхонь приміщень лікарень і рук персоналу й пацієнтів клінік, робить цей збудник одним з лідерів у структурі нозокоміальних інфекцій, пояснюючи високий рівень госпітальної захворюваності на *Clostridium difficile* в Північній Америці та Європі — 453 000 і 124 000 нових випадків інфікування щорічно відповідно [9, 10]. Слід відзначити, що паралельно зі збільшенням кількості випадків внутрішньогоспітального інфікування *Clostridium difficile* у дітей доля позагоспітального інфікування також зростає і становить 80 % за даними експертів Європейської спілки дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриці-

ологів (ESPGHAN), практично втричі, на відміну від дорослих із домінуванням госпітального інфікування, перевищуючи кількість випадків інфікування в лікарні [8]. Діагноз ААД вважається діагнозом виключення, що вимагає мікробіологічного й вірусологічного тестування на інфекційні збудники гострої діареї. Золотим стандартом діагностики *Clostridium difficile*-інфікування є визначення токсинів А і В у копрофільтраті шляхом проведення тестів ампліфікації нуклеїнових кислот, у тому числі полімеразної ланцюгової реакції, але в клінічній практиці у зв'язку зі швидкістю виконання зазвичай користуються імуноферментними тестами, при інтерпретації результатів яких слід зважати на нижчу порівняно з ПЛР чутливість, що призводить до зростання кількості хибнонегативних реакцій [11, 12]. Провідними напрямками лікування ААД, безумовно, є негайне припинення застосування АБ-препарату, що був тригером, забезпечення й підтримання адекватного рівня гідратації, емпірична антибактеріальна терапія у випадках, асоційованих із *Clostridium difficile*, трансплантація фекальної мікробіоти при рецидивах інфікування [8, 11]. У зв'язку з тим, що *Clostridium difficile*, за даними Центру з контролю й профілактики захворювань США (CDC), вважається одним із трьох найбільш резистентних до медикаментозного лікування збудників, пошук альтернативних стратегій лікування є актуальним.

Пробіотичні препарати

Пробіотики, за визначенням Інтернаціонального консенсусу експертів, є препаратами, що містять живі штами бактерій або грибів, які при застосуванні в достатній кількості можуть змінити стан мікрофлори кишечника хазяїна, призводячи до покращання мікробного балансу й чинячи сприятливий вплив на стан здоров'я хазяїна [13]. На думку ВООЗ, пробіотичними можуть вважатися лише ті штами, сприятливий вплив яких на стан здоров'я доведений у клінічних дослідженнях. Головними вимогами щодо пробіотичних штамів є генетична стабільність, безпечність за умов рекомендованого використання, здатність зберігати активність при транзиті через шлунково-кишковий тракт, здатність до проліферації в кишечнику, ефективність порівняно з плацебо, життєздатність наприкінці терміну придатності. Можливість використання пробіотичних препаратів для профілактики й лікування ААД спирається на гіпотезу, що інтервенція пробіотичних штамів може привести до нормалізації порушеного внаслідок впливу АБ балансу індигенної мікробіоти [3]. Теоретично ефекти впливу пробіотиків здійснюються через зміни складу мікробіоти кишечника за рахунок конкуренції з представниками патогенної мікрофлори, підтримку й відновлення цілісності кишкового бар'єра, запобігання бактеріальній транслокації й модуляцію активності локальної імунної відповіді (рис. 1), однак ефективність пробіотиків є високоштамоспецифічною й дозозалежною [14].

Пробіотики та профілактика ААД

На сьогодні ефективність і доцільність застосування пробіотиків для превенції ААД у дітей є предметом численних досліджень. Значна кількість сис-

тематичних оглядів і метааналізів демонструють, що пробіотики як загальна група є ефективними засобами щодо профілактики виникнення ААД у дитячій популяції [15, 16]. Метааналіз Susanne Hempel і співавт. (2012), який об'єднав дані 82 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (РКД) в різних вікових групах, більшість з яких базувалась на інтервенції *Lactobacillus*, продемонстрував зниження ризику виникнення ААД у загальній популяції (відносний ризик (ВР) 0,58; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50–0,68), а також серед дітей раннього й молодшого віку (ВР 0,55; 95% ДІ 0,38–0,80), але якість отриманих доказів розцінена авторами як низька, що обумовлюється значущою гетерогенністю проаналізованих досліджень [17]. Об'єднані результати 21 РКД, наведені Робочою групою ESPGHAN з вивчення пробіотиків, показали, що порівняно з плацебо пробіотичні препарати знижують ризик розвитку ААД на 52 % (ВР 0,48; 95% ДІ 0,37–0,61) [3].

Чисельні дослідження дозволили довести ефективність пробіотичної терапії щодо профілактики розвитку псевдомембранозного коліту. Так, систематичний огляд і метааналіз, проведений Кокрейнівською спілкою (2013), продемонстрував редукцію ризику *Clostridium difficile*-асоційованої діареї при застосуванні пробіотичних препаратів порівняно з плацебо на 64 % у загальній популяції дітей і дорослих, зниження ризику з 5,9 до 2,3 % (ВР 0,40; 95% ДІ 0,17–0,96) у дитячій популяції [18]. Опублікований у 2017 році кокрейнівський систематичний огляд і метааналіз 31 РКД, що включив 8672 пацієнти, з помірним рівнем доказовості також підтвердив ефективність пробіотичної терапії, демонструючи 70% редукцію ризику розвитку *Clostridium difficile*-асоційованої діареї серед пацієнтів із базовим ризиком її виникнення > 5 % [19]. Крім того, автори продемонстрували, що пробіотична терапія су-

проводжується зниженням ризику розвитку побічних ефектів лікування на 17 % (ВР 0,83; 95% ДІ 0,71–0,97; рівень доказовості дуже низький).

Штамспецифічні ефекти пробіотиків щодо профілактики ААД у дітей

Найбільш вивченими в клінічних дослідженнях на сьогодні пробіотичними штамми є *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *L.casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, *Streptococcus* spp., *Saccharomyces boulardii* [20]. Дослідження, що ґрунтуються на порівнянні частоти виникнення ААД у групах «пробіотик + плацебо», демонструють чіткі докази вищої ефективності двох пробіотичних штамів — *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* — щодо впливу на захворюваність на ААД (табл. 1).

Робочою групою ESPGHAN з вивчення пробіотиків був проведений штамспецифічний систематичний огляд, що був покладений в основу клінічних рекомендацій, присвячених доцільності використання пробіотиків для профілактики ААД у дітей, опублікованих у 2016 році [3]. Аналіз ефективності застосування окремих штамів продемонстрував редукцію ризику ААД у випадках призначення *Lactobacillus rhamnosus* GG з 23 до 9,6 % (ВР 0,48, 95% ДІ 0,26–0,89), *Saccharomyces boulardii* — з 20,9 до 8,8 %, що дозволило експертам ESPGHAN з високим рівнем обґрунтованості рекомендувати ці штами до застосування з метою превенції ААД у дітей.

Дозозалежність ефективності пробіотиків

Даними клінічних досліджень продемонстрована необхідність дотримання певних режимів дозування пробіотиків: при порівнянні впливу пробіотичних

	Механізм дії	Біологічні ефекти
Пробіотики	Інтерференція з патогенами	Продукція індолу, бактеріоцинів, коротколанцюгових жирних кислот, H ₂ O ₂ Адгезія Конкуренція за нутрієнти
	Покращання бар'єрної функції	Щільні контакти ↑ продукції муцинів, IgA, дефензинів ↑ активності макрофагів
	Імуномодуляція	Продукція цитокінів Th-відповідь Treg-відповідь
	Продукція нейротрансмітерів	GABA Триптофан Серотонін Катехоламіни Ацетилхолін

Рисунок 1. Механізми дії пробіотиків

штамів на захворюваність доведено, що застосування високих доз пробіотиків (від 5×10^9 до 40×10^9 КУО) характеризується значно вищою ефективністю [26].

Пробіотики й лікування ААД у дітей

Застосування пробіотиків не обмежується лише сферою профілактики ААД, не менш активно досліджується вплив пробіотиків на перебіг ААД. Продемонстровано наявність асоціації вживання пробіотиків зі зменшенням середньої тривалості ААД до 18 годин, проте не було підтверджено впливу пробіотиків на добову кількість випорожнень [26, 27].

Індивідуальні характеристики *Lactobacillus rhamnosus* GG

Бактерії *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) — пробіотичний штам із доведеною ефективністю щодо лікування й профілактики багатьох гастроентерологічних захворювань. Зокрема, кокрейнівський огляд 2015 року підкреслив, що порівняно з іншими пробіотиками, які застосовуються для превенції ААД, LGG характеризується найнижчою ймовірністю розвитку побічних ефектів лікування [26]. Штам LGG відрізняється від інших пробіотиків вищим рівнем колонізаційної активності, обумовленим наявністю фімбрієподібних мембранних придатків і здатністю до продукції розчинних білків, що підвищують адгезивні властивості пробіотичного штаму. Сформована *Lactobacillus rhamnosus* GG на поверхні кишечника біоплівка виконує функцію механічного захисту слизової оболонки, а розчинні фактори, що продукуються LGG, забезпечують пригнічення апоптоїчної загибелі епітелію ки-

шечника, збереження цілісності цитоскелету й крипт [28, 29]. Крім того, здатність LGG до продукції лектиноподібних білків пояснює інгібуючий вплив штаму на формування біоплівки іншими ентеропатогенними збудниками [30]. Зрештою, LGG має здатність сприяти підвищенню імунореактивності за рахунок зниження експресії прозапальних маркерів на моноцитах і макрофагах і посилення продукції інтерлейкіну-10 і -12 і туморнекротизуючого фактора альфа в макрофагах [31]. Штами *Lactobacillus* взагалі й *Lactobacillus rhamnosus* GG зокрема характеризуються високою чутливістю до деяких антибіотиків, зокрема пеніциліну, тому їх колонізаційна здатність може бути обмежена на тлі антибіотикотерапії, що треба брати до уваги при виборі схеми призначення [32].

Рівні доказовості клінічних досліджень доцільності застосування пробіотиків у певних клінічних ситуаціях за критеріями Оксфордського центру медицини й режими дозування пробіотиків у дітей, запропоновані Всесвітньою гастроентерологічною організацією (WGO), подані в табл. 2.

За даними WGO, штам *Lactobacillus rhamnosus* GG є єдиним пробіотичним штамом, що демонструє найвищий рівень доказовості при оцінці доцільності використання LGG для профілактики ААД у дітей, профілактики нозокоміальної діареї в дітей, а також превенції ААД у госпіталізованих пацієнтів.

На сьогодні пробіотичний штам *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 на фармацевтичному ринку України представлений препаратом Актив Флора бєбі фармкомпанії «Альпен Фарма АГ». Препарат випускається у вигляді розчину для перорального за-

Таблиця 1. Вплив пробіотичних штамів на захворюваність на ААД

Штам	Інцидентність ААД		p	Посилання
	Пробіотик, %	Плацебо, %		
Йогурт, що містить <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG), <i>Bifidobacterium lactis</i> (BB-12), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (La-5)	0	18	0,025	[21]
<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM9843 (LP299V)	39	44	0,26	[22]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	11,4	6,5	0,17	[23]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	7,9	29,2	< 0,001	[24]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10	40	0,002	[25]

Таблиця 2. Характеристика доказової бази доцільності застосування пробіотиків [33]

Показання	Пробіотичний штам	Рівень доказовості	Коментарі	Посилання
Профілактика ААД	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1	Робоча група ESPGHAN з пробіотиків	[3, 34]
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	1		[35]
Профілактика нозокоміальної діареї	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1	Метааналіз РКД	[35]
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	2		[36]
Інфекції в організованих дітей	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1	Профілактика ААД у госпіталізованих пацієнтів	[37–39]
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	2		[40, 41]

стосування об'ємом 5 мл у флаконах із кришкою-крапельницею. 1 крапля розчину містить максимальну порівняно з іншими пробіотиками кількість живих бактерій (1×10^9 КУО), які перебувають в активному стані й починають реалізовувати позитивні ефекти впливу відразу після потраплення в організм на відміну від ліофілізованих форм препаратів. Вміст пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 в одиниці об'єму співвідноситься з рекомендованими межами ефективного дозування відносно профілактики й лікування ААД (не менше від 10^9 КУО). Пробиотичний штам, що входить до складу препарату Актив Флора бебі, характеризується генетичною стабільністю й може застосовуватися одночасно з антибактеріальними препаратами. Безпечність транзиту пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 у складі препарату Актив Флора бебі через шлунково-кишковий тракт забезпечується створенням стійкої до впливу соляної кислоти й жовчі білкової оболонки, що зберігає життєздатність пробіотичного штаму. Ефективність і безпека застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG у педіатричній практиці підтверджені чисельними рандомізованими клінічними дослідженнями, проведеними також за участю предчасно народжених дітей і немовлят із низькою масою тіла при народженні [42]. Препарат не містить алергенних речовин, таких як білки коров'ячого молока, глютен, не містить лактози, сахарози, штучних пігментів, барвників і консервантів.

Отже, аналіз літературних джерел свідчить про доцільність і доводить ефективність застосування пробіотиків і певних пробіотичних штамів для профілактики й лікування антибіотик-асоційованої діареї в дітей й дозволяє з найвищим рівнем обґрунтованості рекомендувати використання ад'ювантної пробіотичної терапії з метою зменшення ускладнень АБ-терапії в дітей.

Висновки

Для профілактики й лікування ААД у дітей доцільно обирати пробіотичні препарати, ефективність яких доведена якісно спланованими дослідженнями, а виробництво має регульований контроль якості складу пробіотика й вмісту пробіотичного штаму в препараті.

Ефективність і безпечність терапії конкретними пробіотичними штамми є суто штамспецифічною й не повинна екстраполюватися на інші пробіотичні штами, а повинна встановлюватися після ретельного оцінювання наявної доказової бази.

Високий рівень обґрунтованості щодо застосування з метою превенції ААД у дітей мають пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii*. *Lactobacillus rhamnosus* GG має найвищий рівень доказовості при оцінці доцільності використання LGG для профілактики ААД у дітей, профілактики нозокоміальної діареї у дітей, а також превенції ААД у госпіталізованих пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014 May;14(5):381-7. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70071-4.
2. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015 Oct;27:51-6. doi: 10.1016/j.mib.2015.07.007.
3. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):495-506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
4. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*. 2018 Feb;128:63-72. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.001.
5. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
6. Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver*. 2019 Jan 15;13(1):16-24. doi: 10.5009/gnl18071.
7. Rancich M, Roman C. Updated guidelines for diagnosing and managing *Clostridium difficile*. *JAAPA*. 2019 Feb;32(2):48-50. doi: 10.1097/01.JAA.0000552734.33929.01.
8. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jan;68(1):130-143. doi: 10.1097/MPG.0000000000002205.
9. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill*. 2012 Nov 15;17(46). pii: 20316. doi: 10.2807/ese.17.46.20316-en.
10. McFarland LV, Ship N, Auclair J, Millette M. Primary prevention of *Clostridium difficile* infections with a specific probiotic combining *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, and *L. rhamnosus* strains: assessing the evidence. *J Hosp Infect*. 2018 Aug;99(4):443-452. doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.017.
11. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
12. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. *BMJ*. 2019 Aug 20;366:l4609. doi: 10.1136/bmj.l4609.
13. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
14. Sansotta N, Peroni DG, Romano S, et al. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2019 Oct;31(5):661-669. doi: 10.1097/MOP.0000000000000808.
15. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 22;(12):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
16. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017 Oct 12;6(4). pii: E21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.
17. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959-69. doi: 10.1001/jama.2012.3507.
18. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.

19. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
20. Perceval C, Szajewska H, Indrio F, Weizman Z, Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Sep;3(9):655-662. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30182-8.
21. Fox MJ, Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ, Eri RD. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open*. 2015 Jan 14;5(1):e006474. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006474.
22. Olek A, Woynarowski M, Ahrén IL, et al. Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (LP299V) in the Prevention of Antibiotic-Associated Gastrointestinal Symptoms in Children-Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pediatr*. 2017 Jul;186:82-86. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.047.
23. Kolodziej M, Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jun;25(6):699-704. doi: 10.1016/j.cmi.2018.08.017.
24. Shan LS, Hou P, Wang ZJ, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes*. 2013 Dec 1;4(4):329-34. doi: 10.3920/BM2013.0008.
25. Esposito C, Roberti A, Turrà F, et al. Frequency of Antibiotic-Associated Diarrhea and Related Complications in Pediatric Patients Who Underwent Hypospadias Repair: a Comparative Study Using Probiotics vs Placebo. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018 Jun;10(2):323-328. doi: 10.1007/s12602-017-9324-4.
26. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
27. Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and children. *JAMA*. 2016 Oct 11;316(14):1484-1485. doi: 10.1001/jama.2016.11838.
28. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG - host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014 Aug 29;13 Suppl 1:S7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
29. Yan F, Polk DB. *Lactobacillus rhamnosus* GG: an updated strategy to use microbial products to promote health. *Funct Food Rev*. 2012 Jun;4(2):77-84.
30. Petrova MI, Imholz NC, Verhoeven TL, et al. Lectin-Like Molecules of *Lactobacillus rhamnosus* GG Inhibit Pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* Biofilm Formation. *PLoS One*. 2016 Aug 18;11(8):e0161337. doi: 10.1371/journal.pone.0161337.
31. Fong FLY, Kirjavainen PV, El-Nezami H. Immunomodulation of *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)-derived soluble factors on antigen-presenting cells of healthy blood donors. *Sci Rep*. 2016 Mar 10;6:22845. doi: 10.1038/srep22845.
32. Goldstein EJ, Tyrrell KL, Citron DM. *Lactobacillus* species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60 Suppl 2:S98-107. doi: 10.1093/cid/civ072.
33. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. Accessed: Feb 2017.
34. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(10):1149-57. doi: 10.1111/apt.13404.
35. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793-801. doi: 10.1111/apt.13344.
36. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994 Oct 15;344(8929):1046-9. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
37. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013 Apr;50(4):377-81. doi: 10.1007/s13312-013-0123-z.
38. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001 Jun 2;322(7298):1327. doi: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
39. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2010 Jun;29(3):312-6. doi: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
40. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1155-64. doi: 10.1542/peds.2011-1379.
41. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e904-9. doi: 10.1542/peds.2013-0652.
42. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2018 Apr;195:73-79.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.055.

Отримано/Received 05.08.2019

Рецензовано/Revised 12.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2019 ■

Information about authors

Zavhorodnia Natalia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobzhanskiy Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: nazvorgodni75@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-1351>

Ludmila Petrenko, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-285X>

Завгородня Н.Ю.¹, Петренко Л.Л.²

¹ГУ «Институт гастроэнтерологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Днепр, Украина

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Пробиотическая терапия антибиотик-ассоциированной диареи у детей

Резюме. Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) считается одним из самых распространенных осложнений антибиотикотерапии на амбулаторном и госпитальном этапах лечения у детей. Ведущими факторами риска развития ААД являются нарушение колонизационной резистентности кишечного микробиома или непосредственное раздражение антибиотиками (АБ) слизистой оболочки желудочно-ки-

шечного тракта. Тяжелые формы ААД, известные как псевдомембранозный колит, ассоциированы с инфицированием *Clostridium difficile*, который является одним из лидеров в структуре нозокомиальных и внегоспитальных инфекций и характеризуется значительной резистентностью к медикаментозному лечению. Исследованы альтернативные стратегии лечения, а именно рассмотрены возможности адьювант-

ной пробиотической терапии, которая может способствовать нормализации нарушенного вследствие воздействия АБ баланса индигенной микробиоты и быть целесообразной в профилактике развития и лечении ААД и *Clostridium difficile*-инфекции (CDI). Проведен обзор литературы по оценке клинической эффективности профилактики и лечения ААД и CDI пробиотическими препаратами и определенными пробиотическими штаммами. Поиск литературы осуществлялся с помощью электронных баз данных (Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ). Представлена общая характеристика пробиотических препаратов, рассмотрены механизмы действия пробиотиков и проанализированы основные эффекты влияния пробиотических штаммов. Систематизированы и проанализированы данные рандомизированных контроли-

руемых исследований, представлены доказательства эффективности профилактики и лечения ААД и CDI с помощью пробиотических препаратов. Проанализированы штамм-специфические эффекты пробиотиков в профилактике и лечении ААД и CDI у детей. Рассмотрены индивидуальные свойства пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG. Представлена сравнительная характеристика доказательной базы целесообразности применения пробиотиков в определенных клинических ситуациях. Даны рекомендации по оценке возможности применения пробиотических штаммов и выбора конкретного штамма пробиотика для профилактики и лечения ААД и CDI у детей, получающих антибиотиков.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея; пробиотики; профилактика; лечение; дети; обзор

N.Yu. Zavhorodnia¹, L.L. Petrenko²

¹SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²SI "Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Probiotics for the treatment of antibiotic-associated diarrhea in children

Abstract. Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is considered to be one of the most common complications of antibiotic therapy at the outpatient and inpatient stages of treatment in children. The major risk factors for the development of AAD are impaired colonization resistance of the intestinal microflora or direct mucosal irritation with the antibiotics (AB). Severe forms of AAD, known as pseudomembranous colitis, have been associated with *Clostridium difficile* infection (CDI), which is one of the leading causes in the structure of nosocomial and community-acquired infections and is characterized by considerable resistance to drug treatment. Alternative treatment strategies have been investigated, namely the possibility of adjuvant probiotic therapy, which may contribute to the normalization of indigenous microbiota impaired by AB and be appropriate for the prevention of AAD and CDI development. A review of the literature on the evaluation of the clinical efficacy of the prevention and treatment of AAD and CDI by probiotic drugs and certain probiotic strains was conducted. The literature was searched using electronic databases (Scopus, Web of Science,

MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC). The general characteristics of probiotic preparations are presented, the mechanisms of probiotic action are considered, and the bases of the effects of probiotic strains are analyzed. Data from randomized controlled trials have been systematized and analyzed; evidence of the effectiveness of AAD and CDI prevention and treatment by using probiotics is presented. The specific effects of probiotics on the prevention and treatment of AAD and CDI in children have been analyzed. The individual properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG are considered. The comparative characteristics of the evidence base of using probiotics in certain clinical situations are presented. Recommendations have been given to evaluate the possibility of using probiotic strains and to select a specific probiotic strain for the prevention and treatment of AAD and CDI in children receiving antibiotics.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea; probiotics; prevention; treatment; children; review