

УДК: 616.34-0002-036.2-053.2

Ю.В. Марушко, А.О. Асонов

Клінічні можливості застосування комплексного пробіотика «Пробіз» з метою профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї та інших запальних уражень кишечника (огляд літератури)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.8(80):123-128; doi 10.15574/SP.2016.80.123

Основним потенційно загрозливим ефектом антибактеріальної терапії є діарея, яку прийнято називати антибіотикоасоційованою. Застосування комплексного пробіотика, що містить у своєму складі *Saccharomyces boulardii*, лакто- та біфідобактерії, є ефективним методом профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї та інших запальних уражень кишечника у дітей.

Ключові слова: діарея, Пробіз, діти.

Вступ

Антибіотикотерапія докорінно змінила лікування бактеріальних інфекцій та врятувала значну кількість людських життів. Проте останні роки характеризуються зростанням питомої ваги небажаних ефектів антибіотикотерапії. Серед них — антибіотикоасоційована діарея, дисбіози та інші ураження кишечника. Це вимагає застосування у комплексній терапії пацієнтів, які отримують антибіотики, пробіотичних препаратів з метою профілактики і лікування дисбіотичних порушень [18,31,38,47].

Мета роботи — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо можливостей застосування пробіотичних бактерій у профілактиці та комплексній терапії уражень кишечника, що виникли на тлі застосування антибактеріальних препаратів.

Основним потенційно загрозливим ефектом антибактеріальної терапії є діарея, яку прийнято називати антибіотикоасоційованою (ААД).

Під терміном ААД розуміють діарею, яка виникла на тлі застосування антибіотиків через кілька днів після початку їх вживання і аж до 4-тижневого строку після його припинення (за відсутності інших причин для розвитку діарейного синдрому) [18]. За даними Експертного комітету ВООЗ (2010), до 30% усіх побічних реакцій антибіотикотерапії — це ААД.

Частота реєстрації ААД серед дітей, які отримували пероральні антибактеріальні препарати, за даними зарубіжних авторів, становить від 5 до 62% [31,38,47]. У дослідженнях, що були проведені в Україні, частота ААД у дітей, які отримували антибактеріальну терапію в амбулаторно-поліклінічних умовах, становить 15,5% [12], в умовах палат інтенсивної терапії педіатричних стаціонарів — 21% [8].

Слід зазначити, що частота ААД повсюдно зростає. Клінічні її прояви стають важчими, що відбивається на відчутному зростанні частоти летальних випадків при цьому захворюванні. Тривожною тенденцією формування захворюваності ААД стали періодичні епідемічні спалахи ААД у лікарняних закладах, які спостерігали в Канаді і Швейцарії, з особливо тяжким перебігом діареї і високою летальністю. Слід зазначити, що ААД найчастіше спостерігається у новонароджених і дітей віком до 5 років, що пов'язують із процесом становлення мікрофлори кишечника [5].

Механізми розвитку ААД у дітей можуть бути пов'язані з впливом інфекційних та неінфекційних факторів.

Практично будь-який антибактеріальний препарат може викликати ААД, але найчастіше вона виникає у пацієнтів при лікуванні ампіциліном, амоксициліном, клавуланатом, кліндоміцином, лінкоміцином, цефіксимом та іншими цефалоспоринами, що пов'язано з впливом препаратів на мікрофлору кишечника, фармакологічними, алергічними та токсичними впливами [11,19,54].

Прийом деяких антибактеріальних засобів може викликати розвиток гіпермоторної діареї. Зокрема 14-членні макроліди можуть чинити мотиліноподібний вплив на шлунково-кишковий тракт, підвищуючи тиск у стравохідному сфінктері, прискорюючи шлункову евакуацію та посилюючи перистальтику проксимального відділу товстого кишечника, що збільшує частоту дефекації до 3–5 разів на добу [16,41]. Послаблюючим впливом володіє клавуланова кислота. Бета-лактамі антибіотики (переважно цефалоспорини) можуть стимулювати моторику кишечника, впливаючи на постсинаптичні рецептори гамма-аміномасляної кислоти у мезентеріальних сплетіннях [24].

Деякі антибіотики (наприклад, неоміцин, канаміцин, тетрациклін) чинять прямий токсичний вплив на слизову оболонку кишечника, що спричиняє мальабсорбцію та діарею [1]. Такі препарати, як ампіцилін, кліндаміцин, нетилміцин, еритроміцин, метронідазол, можуть призводити до зниження кількості анаеробів у просвіті товстого кишечника, що веде до зниженого розщеплення вуглеводів, підвищення осмотичного тиску в просвіті кишки та розвитку діареї. Також осмотична діарея може розвиватися через неповне всмоктування деяких антибіотиків або їх метаболітів (наприклад, цефіксиму і цефоперазону).

На тлі прийому деяких антибіотиків (наприклад, кліндаміцину, ампіциліну) знижується кількість 7α-дегідроксілюючих лактобактерій, що призводить до накопичення первинних жовчних кислот (хенодезоксіхолової), які стимулюють секрецію хлору і води в порожнину товстого кишечника [16,41], що спричиняє розвиток секреторної діареї.

Щодо інфекційного механізму, то антибіотики порушують якісний та кількісний склад мікрофлори кишечника, що може призводити до розмноження у ньому *Clostridium difficile* та розвитку діареї. Наразі інфекція, що викликається токсигенними штамами *Clostridium difficile*, є визнаною причиною ААД у 10–30% дітей на високому доказовому рівні в усьому світі [42].

Антибіотикоасоційована діарея етіологічно може бути пов'язана з впливом й інших мікроорганізмів: *Clostridium*

perfringens, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а також грибів роду *Candida*. У такому випадку говорять про ідіопатичну ААД, коли зазвичай не вдається виявити конкретного збудника. Серед головних принципів лікування ідіопатичної ААД є відміна антибактеріального препарату або зниження його дози. За необхідності призначають антидіарейні засоби, регідратаційну терапію та препарати-пробіотики, що сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишечника.

Однак найбільш важкі форми ААД та псевдомембранозного коліту обумовлені наявністю *C. difficile*.

C. difficile — грампозитивний споротвірний анаероб, стійкий до алкогольовмісних антисептиків, чутливий до кислого середовища шлунка (при рН нижче 3,5) [43]. Особливістю життєвого циклу *C. difficile* є розвиток двох форм — вегетативної та спор. Спори надзвичайно стійкі до різноманітних зовнішніх впливів та можуть залишатись життєздатними протягом багатьох років у зовнішньому середовищі [10]. Вегетативні форми *C. difficile* мають властивість продукувати екзотоксини, серед яких ідентифіковані ентеротоксин (токсин А) та цитотоксин (токсин В), що пошкоджують стінку кишечника та резистентні до більшості антибіотиків (природних та напівсинтетичних пеніцилінів, інгібітор-захисених пеніцилінів, цефалоспоринов, лінказамідів тощо) [32,43].

На сьогоднішнє доведено, що токсин А підвищує секрецію рідини у просвіт кишечника, що сприяє розвитку діареї. Токсин В інгібує процеси синтезу білка в ентероцитах та колоноцитах, чинить виразну цитопатогенну дію, порушуючи функції клітинних мембран та призводячи до втрати калію і розвитку виразних електролітних порушень. Токсин В чинить свою дію лише за присутності токсину А. Энтеротоксичність *C. difficile* реалізується двома шляхами: прямий ефект від безпосередньої дії токсинів на ентероцити та нервовий апарат кишкової стінки; непрямий забезпечується за рахунок активації макрофагів, тучних клітин та підвищення продукції прозапальних цитокінів [3].

У дослідженнях, які були проведені у Чехії, Польщі та інших країнах Європи та у США, відмічається, що токсигенні штами *C. difficile* є причиною генералізації інфекцій та пов'язані зі спалахами внутрішньолікарняних інфекцій [20,21,52].

Інфікування *C. difficile* відбувається фекально-оральним шляхом, резервуаром можуть бути бактеріоносії, пацієнти та медпрацівники, а також контаміновані поверхні в стаціонарах та амбулаторіях. Контактно-побутовий шлях передачі *C. difficile* створює значний ризик розвитку внутрішньолікарняної інфекції. Окрім того, встановлено, що групою ризику щодо розвитку діареї та коліту, обумовлених інфекцією *C. difficile*, в амбулаторних умовах є діти раннього віку, що використовували у лікуванні антибіотики широкого спектра дії [2,46].

Клінічні прояви інфекції *C. difficile* у дітей можуть варіювати від асимптомного носійства, легкої діареї до загрозливих життю станів, таких як псевдомембранозний коліт чи блискавичний коліт [6,11,25].

Легкий перебіг характеризується клінічними проявами неускладненого коліту (ентероколіту) без лихоманки та інтоксикації. Відбувається збільшення кількості дефекацій за добу, що здебільшого не призводить до водно-електролітних порушень [46]. Іноді, за відсутності адекватної терапії, відмічається посилення болю в животі, наростання інтоксикації, діареї та прогресування процесу [6].

Клінічні прояви псевдомембранозного коліту (ПМК) у дітей різноманітні та розвиваються гостро. Дітям молод-

шого віку притаманні лихоманка, відмова від їжі, наростання інтоксикації, зривування, діарея з водно-електролітними порушеннями, здуття, болісність при пальпації живота за ходом товстого кишечника [6,46]. Випорожнення часті, у калових масах — домішки слизу, рідше — крові. Іноді більшість випорожнень являє собою густий білуватий слиз та уривки фібринозних нашарувань. Можливий розвиток ексикозу та порушення кровообігу. Перебіг ПМК може ускладнюватись кишковою кровотечею, перфорацією кишечника з розвитком перитоніту. Таким пацієнтам обов'язково необхідний сумісний огляд педіатра та хірурга [2,22,46].

При бактеріоносійстві *C. difficile* та легких варіантах перебігу ААД змін у клінічному аналізі крові, як правило, не спостерігається. При маніфестних формах інфекції зміни в крові характеризуються нейтрофільним лейкоцитозом, зсувом лейкоцитарної формули вліво та прискоренням ШОЕ [15].

Лікування дітей, хворих на різноманітні клінічні форми інфекції *C. difficile*, включає такі основні напрямки: етіотропну терапію (метронідазол, ванкоміцин), використання сорбентів, відновлення мікробної екосистеми кишечника, а також усунення дегідратації та корекцію водно-електролітних порушень [12,23].

У здорових дітей безсимптомне носійство *C. difficile* не потребує проведення лікувальних заходів. Маніфестні форми інфекції *C. difficile*, незалежно від важкості клінічних проявів, потребують негайної відміни застосовуваних антибактеріальних засобів та відновлення водноелектролітного балансу. Етіотропна терапія повинна призначатися в кожному випадку індивідуально, з урахуванням віку дитини, ступеня важкості та фонових станів [2].

У дітей раннього віку, у пацієнтів з нейтропенією, важкими хронічними захворюваннями та вадами розвитку навіть за розвитку легких форм інфекції, призначення етіотропної терапії вважається обґрунтованим [3].

Таким чином, у лікуванні та профілактиці ААД інфекційного і неінфекційного характеру важливе місце посідають заходи, спрямовані на нормалізацію кишкової мікрофлори шляхом застосування пробіотиків.

Термін «пробіотики» вперше був використаний у 1965 р. D.M. Lilly і R.H. Stilwell для означення мікробних субстратів, які стимулюють ріст інших мікроорганізмів [37]. На сьогодні, згідно з висновком експертної групи ВООЗ, пробіотиками є живі мікроорганізми, які при використанні у адекватній кількості чинять позитивну дію на здоров'я хазяїна [29].

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації гастроентерологів (WGO 2008), пробіотики — це живі мікроорганізми, які можуть бути представлені у вигляді різноманітних типів продуктів, включаючи харчову продукцію, лікарські засоби та дієтичні добавки. Найширше у якості пробіотиків використовуються види *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, а також дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*) і деякі види *E. coli* та *Bacillus*.

Вибір пробіотика для використання в лікувальній практиці має ґрунтуватися на його відповідності вимогам FAO/WHO: містити живі клітини, які володіють значною антагоністичною активністю по відношенню до патогенних та умовно-патогенних бактерій; зберігати стабільність складу протягом усього терміну зберігання; не пригнічувати власну мікрофлору кишечника; бути непатогенним та нетоксичним; виживати в кишечнику; не викликати побічних ефектів; мати генетичний паспорт як доказ генетичної стабільності [4,7,9].

У 2015 р. були опубліковані результати Кокранівського огляду «Пробіотики для профілактики антибіотик-асоційованої діареї», у якому розглянуті 23 дослідження, які надають найкращу доказову базу. В усіх обстеженнях в цілому були включені 3938 дітей (віком від 2 тижнів до 17 років), що отримували пробіотики одночасно з антибіотиками для профілактики ААД. Учасники отримували пробіотики (*Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Saccharomyces boulardii* окремо або в комбінації), плацебо (таблетки, які не містили пробіотиків), інші види лікування, що запобігають ААД (наприклад, діосметит або дитяче харчування) або не отримували нічого (відсутність лікування). Аналіз досліджень показав, що пробіотики можуть бути ефективними для профілактики ААД. Захворюваність на ААД у групі дітей, що отримували пробіотики, була 8% (163/1992), а у контрольній групі — 19% (364/1906). Пробіотики, як правило, добре переносяться, незначні побічні ефекти виникали рідко, без суттєвих відмінностей між групами пробіотиків та контролю. Серед пробіотиків, які вивчалися, саме прийом *Lactobacillus rhamnosus* або *Saccharomyces boulardii* у дозах від 5 до 40×10^9 КУО на день може бути доцільним для профілактики ААД у дітей, які отримують антибіотики [48].

Ефективність пробіотиків у профілактиці ААД пов'язана з безпосереднім впливом на патогени та їх токсини, з імуномодулюючою активністю та з посиленням бар'єрної функції кишечника. При цьому тільки у *Saccharomyces boulardii* виявлена здатність продукувати 54-kDa протеазу, яка безпосередньо інактивує токсини *Cl. difficile* та блокує епітеліальні рецептори для фіксації *Cl. difficile*. Також *Saccharomyces boulardii* стимулюють вироблення імунної відповіді до токсинів А і В *Cl. difficile* [40]. Виявлено, що *Saccharomyces boulardii* здатні захищати клітини кишечника і печінки від токсичного впливу антибіотиків (наприклад, кліндаміцину), що проявлялося в зниженні рівня перекисного окислення ліпідів, зменшенні інфільтрації нейтрофілів. Крім того, застосування *Saccharomyces boulardii* на тлі прийому кліндаміцину попереджало підвищення часу транзиту по кишечнику, викликаного цим антибіотиком [50].

S. boulardii — це аскоміцети, які володіють генетично детермінованою стійкістю практично до всіх антибактеріальних препаратів, що принципово відрізняє *S. boulardii* від інших мікробних пробіотиків і використовується як перевага, оскільки даний пробіотик можна призначати одночасно з курсом антибактеріальної терапії. Ці дріжджові гриби для людини є транзитною флорою, тому через кілька днів після закінчення прийому препарату повністю виводяться з організму без побічних явищ [26].

Натепер існує вага доказова база, яка підтверджує ефективність і безпеку *S. boulardii* у профілактиці і лікуванні не тільки ААД, але й у лікуванні інфекційної діареї та «діареї мандрівників». Можливі механізми дії при даних станах — пряме конкурентне витіснення патогенних мікроорганізмів з кишечника, антисекреторний ефект, антиоксидантна дія, а також посилення і модуляція імунної відповіді [36].

За результатами метааналізу, присвяченого застосуванню *S. boulardii* при різноманітних патологічних станах у дорослих, встановлено, що з 31 рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження у 84% випадків пробіотик продемонстрував статистично достовірну вищу, ніж плацебо, ефективність та безпечність [40].

У 2014 р. був виконаний систематичний огляд, у ході якого оцінювалася ефективність *S. boulardii* при гострій діареї у дітей. Пошук досліджень для включення в систе-

матичний огляд здійснювався в базах даних Medline, Embase, CINAHL, Scopus і Кокранівської бібліотеки (Cochrane Library) до вересня 2013 року включно, без мовних обмежень. Об'єднані дані досліджень показали, що *S. boulardii* статистично достовірно скорочує тривалість діареї (середнє розходження — 19,7 год, 95% ДІ від -26,05 до -13,34), зменшує частоту випорожнень на другий день захворювання (середнє розходження — 0,74, 95% ДІ від -1,38 до -0,10) і на третій день захворювання (середнє розходження -1,24, 95% ДІ від -2,13 до -0,35), а також знижує ризик збереження діареї до третього дня (відношення ризиків 0,41, 95% ДІ 0,27–0,60) та до четвертого дня захворювання (відношення ризиків 0,38, 95% ДІ 0,24–0,59) порівняно з контрольною групою. Таким чином, результати систематичного огляду чітко продемонстрували ефективність і безпеку застосування *S. boulardii* для лікування дітей з гострою діареєю [30].

Згідно з позицією робочої групи Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition — ESPGHAN) щодо пробіотиків, *S. boulardii* включений до переліку пробіотиків з високим рівнем рекомендацій до використання для лікування дітей із гострим гастроентеритом у якості доповнення до регідратації [51].

За результатами метааналізу 12 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень встановлено, що застосування *S. boulardii* статистично достовірно попереджує виникнення «діареї мандрівників» [39].

Бактерії роду *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, штам GG, *L. casei*, *L. acidophilus*) були успішно застосовані для лікування пацієнтів з діареєю, пов'язаною з *C. difficile*. Слід підкреслити, що сьогодні лактобацили входять до складу більшості найефективніших пробіотиків. Прийом цих пробіотиків призводить до значного скорочення клінічних симптомів ААД [49].

Механізм дії пробіотиків, що містять мікроорганізми роду *Lactobacillus*, при лікуванні і профілактиці ААД полягає у стимуляції місцевого імунітету слизової кишечника (синтез IgA і IgG, вивільнення інтерферону), у виробленні сполук з антимікробною активністю та перешкоджанні адгезії ентеропатогена до епітеліоцитів [28].

Із фізіологічної точки зору важливою є присутність у кишечнику біфідобактерій. Більша частина біфідобактерій розташовується в товстій кишці та є її основною мікрофлорою. У дітей така флора становить понад 90% усіх мікроорганізмів кишечника, залежно від віку, та домінує в мікробному пейзажі у здорових новонароджених, які перебувають на природному вигодовуванні. Біфідобактерії сприяють утилізації харчових інгредієнтів, синтезують вітаміни К та Е, деякі вітаміни групи В, сприяють всмоктуванню вітаміну D, заліза та кальцію [12]. Тому відновлення та підтримка нормальної кількості захисної мікрофлори кишечника є однією з головних задач при лікуванні ААД у дітей.

Окрім того, лакто- та біфідобактерії чинять імуномодулюючий вплив на імунну систему, зміцнюючи баланс Th1/Th2 у бік Th1, сприяючи збільшенню синтезу інтерферону- γ [34]. *L. plantarum* при пероральному прийомі сприяють посиленню синтезу IgA як в кишечнику, так і в легенях [44].

За даними N. Phavichitr та співавт. (2013), використання *L. acidophilus* та *B. bifidum* у терапії дітей, госпіталізованих з приводу гострої діареї, скорочує строки перебування пацієнтів у стаціонарі [45].

Останніми роками збільшилась кількість досліджень, які вказують на можливість використання лактобактерій

у профілактиці алергічних захворювань у дітей. У метааналізі 2012 року продемонстровано, що прийом лактобацил під час вагітності попереджує появу atopічної екземи у дітей віком від 2 до 7 років [35]. Встановлена ефективність *L. rhamnosus* при боротьбі з екземою протягом перших двох років життя [17].

Відомі позитивні ефекти від використання лакто- та біфідобактерій у профілактиці та лікуванні синдрому подразненого кишечника, кишкових кольок немовлят, інфекцій дихальних шляхів тощо [13].

Обговорення результатів огляду літератури. Таким чином, у комплексній терапії запальних захворювань кишечника, дисбіозів та ААД з метою корекції мікрофлори кишечника доцільно використовувати комбінації пробіотиків — лакто-, біфідофлору та споротворні — *S. boulardii*. Такі комбінації пробіотиків призначаються курсами тривалістю до одного місяця та більше [14,27,33,53].

Одним із нових ефективних сучасних комбінованих мультиштамових пробіотиків, що застосовуються в Україні, є «Пробіз» (компанія Organosyn, Санітарно-епідеміологічний висновок МОЗ України №05.03.02–03/88940 від 07.09.2012 р.), який містить вдало підібрану суміш живих пробіотичних бактерій — *Lactobacillus acidophilus*

(2×10^9 КУО), *Lactobacillus rhamnosus* ($1,5 \times 10^9$ КУО), *Lactobacillus plantarum* ($1,5 \times 10^9$ КУО), *Lactobacillus reuteri* (1×10^9 КУО), *Lactobacillus casei* (1×10^9 КУО), *Bifidobacterium bifidum* (1×10^9 КУО), *Saccharomyces boulardii* (2×10^9 КУО). Дані бактерії чинять антагоністичний вплив на *C. difficile* та інші патогени, а присутність у складі препарату біфідобактерій сприяє заселенню кишечника облігатною мікрофлорою. Комплекс пробіотиків можна застосовувати з народження дитини, проте, враховуючи дану лікарську форму, її рекомендовано призначати дітям старше шести років. За необхідності дітям молодше десяти років дозволено відкривати капсулу перед вживанням.

Висновки

Проблема запальних захворювань кишечника, дисбіозів та, особливо, ААД є актуальною у педіатрії. Використання в якості допоміжної терапії комбінації пробіотиків, що містять у своєму складі *S. boulardii*, лакто- та біфідобактерій, є ефективним методом профілактики та лікування вищевказаної патології у дітей. Сучасний комбінований мультиштамовий пробіотик «Пробіз» чинить антагоністичний вплив на *C. difficile* та інші патогени і сприяє заселенню кишечника дітей облігатною мікрофлорою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антибиотик-ассоциированная диарея: механизмы развития и возможности коррекции / Л. В. Загордонец, С. А. Крамарев, Т. В. Береговая, А. Н. Толстова // Здоровье ребенка. — 2013. — № 7 (50). — С. 69—73.
2. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение / Захарова И. Н., Мазанкова Л. Н. [и соавт.]. — Москва, 2011. — 48 с.
3. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? / И. Н. Захарова, И. В. Бережная, Ю. А. Дмитриева, Н. Г. Сугян // РМЖ. — 2015. — № 3. — С. 128.
4. Гришель А. И. Пробиотики и их роль в современной медицине / А. И. Гришель, Е. П. Кишурно // Вестник фармации. — 2009. — № 1(43). — С. 90—93.
5. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н. П. Шабалова. — Москва: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
6. Заплатников А. Л. Clostridium difficile-инфекция у детей / А. Л. Заплатников, И. Н. Захарова, Н. А. Коровина // РМЖ. — 2004. — № 5. — С. 373—377.
7. Захарова И. Н. Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей / И. Н. Захарова, Л. Н. Мазанкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы совр. педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 109—113.
8. Іванько О. Г. Клінічні аспекти антибіотикоасоційованої діареї у дітей / О. Г. Іванько // Современная педиатрия. — 2014. — № 2(58). — С. 2—6.
9. Кривущев Б. И. Дисбактериоз и пробиотики / Б. И. Кривущев // Здоровье ребенка. — 2010. — № 3 (24).
10. Лечение колита, связанного с приемом антибиотиков: Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств / Фекети Р. (Fekety R.), Дюпон Х. Л. (DuPont H. L.), Куперсток М. (Cooperstok M.) [и др.]; под ред. Т. Р. Бим (T. R. Veam); пер. с англ. под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина и проф. Л. С. Страчунского. — Смоленск: Амипресс, 1996. — С. 302—306.
11. Майданник В. Г. Антибиотикассоциированная диарея, связанная с Clostridium difficile / В. Г. Майданник // Здоров'я України. — 2010. — С. 20—22.
12. Майданник В. Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей / В. Г. Майданник. — Киев, 2011. — 250 с.
13. Майданник В. Г. Пробиотики: перспективы применения в детском возрасте / В. Г. Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 4, № 3.
14. Марушко Ю. В. Сучасний стан проблеми антибіотикоасоційованих уражень кишечника у дітей / Ю. В. Марушко Г. Г. Шеф // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 4(32). — С. 65—67.
15. Шевяков М. А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики / М. А. Шевяков // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, № 10. — С. 26—29.
16. Щербаков П. Л. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: особенности коррекции микрофлоры / П. Л. Щербаков, П. М. Цветков, Л. В. Нечаева // Вопросы совр. педиатрии. — 2004. — № 3 (2). — С. 44—51.
17. A protective effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years / Wickens K., Black P., Stanley T. V. [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2012. — Vol. 42. — P. 1071—1079.
18. Barbut F. Managing antibiotic associated diarrhoea / F. Barbut, J. L. Meynard // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 1345—1346.
19. Bartlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea / J. G. Bartlett // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 5. — P. 334—339.
20. Clostridium difficile infection in hospitalized children in the United States / Nyland C. M., Goudie A., Garza J. M. [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2011. — Vol. 165. — P. 451—457 [PMID: 21199971 DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.282].
21. Clostridium difficile PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland / Nyc O., Pituch H., Matejkova J. [et al.] // Lancet. — 2011. — Vol. 377 (9775). P. 1407.
22. Clostridium difficile-associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center / Curtin B. F., Zarbalian Y., Flasar M. H., von Rosenvinge E. // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19 (46). — P. 8647—8651. ISSN 1007—9327 (print) ISSN 2219—2840 (online).
23. David A. Johnson, MD C difficile: Guidelines to Diagnose, Treat, and Prevent [Electronic resource] / David A. Johnson. Medscape. May 31, 2013. — URL : http://www.medscape.com/viewarticle/804729_4.
24. David M. S. Association Between Antibiotic Use and Primary Idiopathic Intussusception / M. S. David, H. A. Donald, B. Fabio // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2003. — Suppl. 157 (1). — P. 54—59.
25. Delmee M. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile disease / M. Delmee // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — Vol. 7 (8). — P. 411—416.
26. Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for acute infectious diarrhea / Dinleyici E. C., Eren M., Ozen M. [et al.] // Expert Opin Biol Ther. — 2012. — Vol. 12 (4). — P. 395—410.
27. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microflora in irritable bowel syndrome / Kajander K., Krogius-Kurikka L., Rintila T. [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 463—73.
28. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials / S. Sazawal, G. Hiremath, U. Dhingra [et al.] // Lancet. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 6 (6). — P. 374—382.
29. FAO/WAO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. — Argentina, 2001. [Electronic resource]. — URL : <http://www.fao.org/es/esn/Probio/report.pdf>. — Title from screen.

ПробіЗ

капсули № 30

Унікальний мультибіотик.
Комплекс сахароміцетів, лакто- і біфідобактерій



Може застосовуватись:

- ✓ з першого дня прийому антибіотика¹
- ✓ для відновлення нормальної мікрофлори²
- ✓ при синдромі подразненого кишківника³
- ✓ з метою зміцнення імунітету⁴

Показання:

Рекомендується при дисбіозі кишківника, антибіотико-асоційованій діарей, СПК, з метою підвищення якості антихелікобактерної терапії²

Склад: Кожні 500 мг твердої желатинової капсули містять:

Lactobacillus acidophilus	2 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus rhamnosus	1.5 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus plantarum	1.5 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus reuteri	1 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus casei	1 x 10 ⁹ КУО
Bifidobacterium bifidum	1 x 10 ⁹ КУО
Saccharomyces boulardii	2 x 10 ⁹ КУО
Всього живих пробіотичних організмів. Допоміжні речовини: лактоза, аеросил, стеарат магнію.	10 x 10 ⁹ КУО

Діти: Можна застосовувати, починаючи з народження, але, враховуючи лікарську форму (капсули), рекомендовано використовувати дітям старше 6 років. Дітям до 6 років, які не в змозі проковтнути капсулу, — перед вживанням капсулу потрібно розкрити і змішати вміст капсули з невеликою кількістю води або молока.

Можлива побічна дія: Невідома

Схема прийому:

Приймати по 1 капсулі 1–2 рази на день. Для визначення тривалості застосування рекомендується консультація лікаря. Не запивати дуже холодною або дуже гарячою водою.

ТОВ "Органосін ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел./факс +38(044) 456 99 33

Реєстраційні свідоцтва: РП № UA / 8968/01/01 від 23.09.2013 до 23.09.2018.

1. Szawal et al. 2006; 2. O. Я. Бабак «Антихелікобактерна терапія. Акцент на пробіотики». 3. С. М. Івач «Ефективність мультикомпонентного пробіотика у лікуванні СПК та ААД». 4. Г. А. Анохіна «Обережно харчові продукти» «Частковий вчитель» Ексклюзивний випуск 2016 р.

30. Feizizadeh S. Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Acute Diarrhea / S. Feizizadeh, A. Salehi-Abargouei, V. Akbari // *Pediatrics*. — 2014. — Vol. 134(1). — P. 76–91.
31. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 47(1). — P. 43–50.
32. Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome / Marra A. R., Edmond M. B., Wenzel R. P., Bearman G. M. // *BMC Infect Dis.* — 2007. — Vol. 7. — P. 42 [PMID: 17517130].
33. How patients view probiotics: findings from a multicenter study of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome / Mercer M., Brinich M. A., Geller G. [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — № 46. — P. 138–144.
34. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on both murine and human mitogen-activated T cells / Lin H. C., Lai C. H., Lu J. J. [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 156(2). — P. 128–36.
35. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood — a meta-analysis / Doege K., Grajecki D., Zyriax B. C. [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1–6.
36. Kligler B. Probiotics / B. Kligler, A. Cohn // *Am. Fam. Physician.* — 2008. — Vol. 78. — P. 1073–1078.
37. Lilly D. M. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms / D. M. Lilly, R. H. Stilwell // *Science*. — 1965. — Vol. 147. — P. 747–748.
38. McFarland L. V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment / L. V. McFarland // *Future Microbiol.* — 2008. — Vol. 3(5). — P. 563–578.
39. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea / L. V. McFarland // *Travel Med Infect Dis.* — 2007. — Vol. 5(2). — P. 97–105.
40. McFarland L. V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients / L. V. McFarland // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16(18). — P. 2202–2222.
41. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea / Hogenauer C., Hammer H. F., Krejs G. J., Reisinger E. C. // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 27. — P. 702–710.
42. *Nelsons Text Book of pediatrics*, 19-th edition, 2011.
43. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) / Hedge D. D., Strain J. D., Heins J. R., Farver D. K. // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. — 2008. — Vol. 4(5).
44. Oral Administration of *Lactobacillus plantarum* Strain AYA Enhances IgA Secretion and Provides Survival Protection against Influenza Virus Infection in Mice / Kikuchi Y., Kunitoh-Asari A., Hayakawa K. [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9(1): e86416.
45. Phavichitr N. Cost-benefit analysis of the probiotic treatment of children hospitalized for acute diarrhea in Bangkok, Thailand / N. Phavichitr, P. Puwdee, R. Tantibhaedhyangkul // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. — 2013. — Vol. 44(6). — P. 1065–71.
46. Predictors of First Recurrence in *Clostridium difficile*-Associated Disease. A Study of 306 Patients Hospitalized in a Romanian Tertiary Referral Center / Lupse M., Flonta M., Cioara A. [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis. Dec.* — 2013. — Vol. 22, № 4. — P. 397–403.
47. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus* sporegens and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study / LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. [et al.] // *Minerva Pediatr.* — 2003. — Vol. 55. — P. 447–452.
48. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / Goldenberg J. Z., Lytvyn L., Steurich J. [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.*
49. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis / A. L. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke, C. J. Bulpitt // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324, № 7350. — P. 1361–1366.
50. *Saccharomyces boulardii* ameliorates clarithromycin- and methotrexate-induced intestinal and hepatic injury in rats / Duman D. G., Kumral Z. N., Ercan F. [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2013. — № 2. — P. 1–7.
51. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics / Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. [et al.] on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // *JPGN*. — 2014. — Vol. 58(4). — P. 531–9.
52. Warren C. A. Pathogenic *C. difficile* is here (and everywhere) to stay / C. A. Warren, R. L. Guerrant // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377(9759). P. 8–9.
53. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews / K. Whelan // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. — 2011. — № 14. — P. 581–587.
54. Wistrom J. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / J. Wistrom, S. R. Norrby, E. B. Myhre // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 47. — P. 43–50.

Клинические возможности применения комплексного пробиотика «Пробиз» с целью профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи и других воспалительных поражений кишечника (обзор литературы)

Ю.В. Марушко, А.А. Асонов

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Основной потенциальной угрозой при назначении антибактериальной терапии является диарея, которую принято называть антибиотикоассоциированной. Применение комплексного пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii*, лакто- и бифидобактерии, является эффективным методом профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи и других воспалительных поражений кишечника у детей.

Ключевые слова: диарея, Пробиз, дети.

Clinical possibilities of complex probiotic Probiz for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and other intestinal inflammatory lesions (review)

Iu.V. Marushko, A.O. Asonov

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Antibiotic-associated diarrhea is the primary potential negative effect of antibiotic therapy. Use of complex comprising a probiotic composition in a *Saccharomyces boulardii*, lactobacilli and bifidobacteria is an effective method of preventing and treating antibiotic-associated diarrhea and other intestinal inflammatory diseases in children.

Key words: diarrhea, Probiz, children.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Асонов Антон Алексеевич — ассистент каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-37-09.

Статья поступила в редакцию 5.12.2016 г.