

Няньковський С.Л.<sup>1</sup> , Няньковська О.С.<sup>1</sup> , Яцула М.С.<sup>1</sup> , Городиловська М.І.<sup>1</sup> , Томків Я.В.<sup>2</sup>, Вівчарівська Г.З.<sup>2</sup>, Шайдич В.Д.<sup>2</sup>, Горайська О.М.<sup>2</sup>, Заставна Л.В.<sup>2</sup>, Томків З.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна

## Особливості застосування пробіотиків при антибіотикоасоційованій діарей в дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(2):92-98. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200272

**Резюме.** Антибіотикоасоційована діарея (ААД) виникає тоді, коли антибіотик порушує екологію мікробіоти кишечника, змінюючи різноманітність і кількість бактерій у ньому. Ці зміни можуть вплинути на здатність резидентної мікробіоти протистояти вторгненню патогенних мікроорганізмів або зростанню умовно-патогенних видів, що ендогенно присутні в мікробіомі. Тому ААД може призвести до тривалої госпіталізації, збільшення витрат і погіршення якості життя. Діарея найчастіше пов'язана із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії. Пробіотики — це «живі мікроорганізми, які при застосуванні в достатній кількості дають користь здоров'ю хазяїна». Численні клінічні дослідження вивчають ефективність *Lactobacillus rhamnosus GG* для запобігання ААД. Метою роботи було вивчити ефективність застосування препарату Пробіолог Бейбі у дітей віком від 4 міс. до 9 років життя з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, а також дослідити його вплив на дисбіотичні зміни кишок. Під нашим спостереженням перебували 28 дітей віком від 4 міс. до 9 років (середній вік  $4,6 \pm 1,9$  року) з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, серед них 57 % хлопчиків і 43 % дівчаток. Діти отримували Пробіолог Бейбі по 1 стіку на день протягом 10 днів. Через 10 днів лише у 2 дітей (7,2 %) були скарги на діарею проти 100 % на початку спостереження. Застосування штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103) у дітей з антибіотикоасоційованою діареєю сприяє зменшенню діареї, кольок, здуття живота, нудоти, блювання, неспокою і поганого сну. Беручи до уваги комплексний вплив штаму *Lactobacillus rhamnosus GG*, можна стверджувати, що Пробіолог Бейбі збільшує рівень біфідобактерій і лактобактерій у випорожненнях, а також зменшує ріст грибків роду *Candida* й патогенної кишкової флори.

**Ключові слова:** антибіотикоасоційована діарея; *Lactobacillus rhamnosus GG*; дисбіоз; *Candida*; біфідобактерії; лактобактерії; Пробіолог Бейбі; діти

### Вступ

Антибіотики — це лікарські препарати, що часто використовуються в педіатричній практиці. Їх застосування пов'язане з різноманітними побічними ефектами. Найпоширенішими з них є шлунково-кишкові, такі як нудота й діарея. Антибіотикоасоційована діарея (ААД) виникає в тих випадках, коли антибіотик порушує екологію мікробіоти кишечника, змінюючи різноманітність і кількість бактерій у ньому. Ці зміни можуть вплинути на здатність резидентної мікробіоти протистояти вторгненню патогенних мікроорганізмів [1] або зростанню умовно-патогенних видів, що ен-

догенно присутні в мікробіомі [2, 3]. Навіть після відновлення загальної кількості бактерій може спостерігатися тривалий вплив на баланс кишкової мікробіоти і, отже, на сприйнятливості пацієнта до інфекції та інших захворювань [4, 5]. Тому ААД може призвести до тривалої госпіталізації, збільшення витрат, погіршення якості життя та інших ускладнень. Діарея найчастіше пов'язана із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії [6–9].

У педіатричній популяції захворюваність на ААД становить 5–30 %, у дорослих — 5–70 % [10]. До антибіотиків, що найчастіше пов'язані з ААД, належать

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Няньковський Сергій Леонідович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nianksl@gmail.com; контактний тел.: +380322917851

For correspondence: Serhiy Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; phone: +380322917851

Full list of author information is available at the end of the article.

цефалоспори́ни, кліндаміцин, пеніцилі́ни широкого спектра дії, такі як амоксицилін та ампіцилін, фторхінолони, такі як ципрофлоксацин і левофлоксацин. ААД може виникнути через кілька годин після прийому антибіотиків або через декілька місяців після їх відміни [7, 11]. У більшості випадків ААД інфекційного агента не виявлено. Однак *Clostridium difficile* висівається в найтяжчих випадках [12, 13].

Точних патофізіологічних механізмів розвитку ААД не встановлено. Порушення складу кишкової мікрофлори супроводжується ланцюгом патогенетичних реакцій, що спричиняють порушення функції кишечника. Ключовим є вплив на фекальну мікрофлору: зміни мікроорганізмів у товстій кишці можуть знизити метаболізм коротколанцюгових жирних кислот з подальшими змінами рН у просвіті й осмотичним навантаженням. Зміни метаболізму вуглеводів флорою можуть спричинити діарею, що за патофізіологією схожа на діарею при непереносимості лактози [14].

Пробіотики — це «живі мікроорганізми, які при застосуванні в достатній кількості дають користь здоров'ю хазяїна» [15]. Основна перевага пробіотиків полягає в сприянні підтриманню збалансованої мікробіоти і, отже, створенні сприятливого кишкового середовища [16]. Крім того, пробіотики підтримують здоров'я травного тракту й імунної системи [16]. Позитивний вплив пробіотиків на здоров'я кишечника в різних умовах (ААД, синдром подразненого кишечника, некротизуючий ентероколіт тощо) оцінювався в низці рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [17]. Пробіотики можуть антагонізувати з хвороботворними мікроорганізмами різними способами. Вони можуть конкурувати з патогенами за поживні речовини й місце адгезії на слизовій шлунково-кишкового тракту [18, 19] у процесі виключення конкуренції [20]. Крім того, прямий антагонізм може виникати через вироблення бактеріоцинів або метаболітів з антимікробною активністю проти патогенних мікроорганізмів [21, 22]. Нарешті, пробіотики здатні модулювати й стимулювати місцеві та системні імунні реакції в пацієнта [23].

У кокранівському огляді було переглянуто 33 дослідження застосування пробіотиків у дітей для запобігання розвитку ААД. Під час досліджень були обстежені 6352 дитини (віком від 3 днів до 17 років), які отримували пробіотики разом з антибіотиками для профілактики ААД. Учасники отримували пробіотики (*Lactobacilli* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp. або *Saccharomyces boulardii* самостійно або в комбінації), плацебо (таблетки, що не включають пробіотики), інші методи лікування, які, як вважають, запобігають ААД (наприклад, діосмектит або дитяча суміш), або не отримували лікування. Дослідження були короткочасними й тривали від 5 днів до 12 тижнів. Аналізи показали, що пробіотики ефективні для профілактики ААД. Захворюваність на ААД у групі, яка приймала пробіотики, становила 8 % (259/3232) порівняно з 19 % (598/3120) у контрольній групі [24].

На кожних 9 дітей, які лікуються антибіотиками, пробіотики запобігають одному випадку діареї. Крім

того, дані свідчать про те, що більш високі дози пробіотиків ( $\geq 5 \times 10^9$  КУО на день) знижують захворюваність на ААД. У 8 % дітей із групи, що приймала пробіотики (162/2029), останні призначались у високих дозах. Пробіотики, як правило, добре переносяться, і незначні побічні ефекти (наприклад, висип, нудота, гази, метеоризм, здуття живота, запори) трапляються нечасто. Дані свідчать про те, що пробіотики ефективні для помірного зменшення тривалості діареї (майже на один день). Серед різних оцінюваних пробіотиків найбільш відповідними для запобігання ААД у дітей, які отримують антибіотики, виявляються *Lactobacillus rhamnosus* або *Saccharomyces boulardii* в дозуванні  $5\text{--}40 \times 10^9$  КУО [24].

Численні клінічні дослідження вивчають ефективність *Lactobacillus rhamnosus* GG (*LGG*) для запобігання ААД. Майже всі вони виявили перевагу над плацебо [25].

*Lactobacillus rhamnosus* GG — один з найбільш вивчених пробіотиків на ринку. З моменту відкриття Шервудом Горбахом і Баррі Голдіном у 1985 році його застосовували при різних станах і захворюваннях у клінічних випробуваннях.

Систематичний огляд 2005 року оцінював ефективність *Lactobacillus rhamnosus* GG у профілактиці ААД. Було знайдено шість рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. У чотирьох з них було встановлено, що прийом *LGG* порівняно з плацебо значно знижує ризик розвитку ААД у пацієнтів, які отримували антибіотики [26]. Запропоновано низку механізмів, за допомогою яких *LGG* може запобігти ААД [27]. Серед них — дія розчинних білків *LGG*, що підсилюють прилипання *LGG* до клітин епітелію кишечника і захищають їх від пошкодження, спричиненого цитокінами, регулюючи кілька сигнальних шляхів. Крім того, із середовища, що кондиціонується *LGG*, було виділено сім різних пептидів, які виявляли антиграмнегативну та антигрампозитивну бактеріцидну активність [28].

**Пробіолог Бейбі (Mayoly Spindler, Франція)** — це харчова добавка у формі стіка для дітей і немовлят, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103)  $10^9$  КУО — додаткове джерело життєздатних пробіотичних бактерій для відновлення балансу мікрофлори кишечника й покращання природного захисту організму. Бактерії надійно захищені від низького рівня рН шлункового соку, жовчних кислот і травних ферментів завдяки запатентованій технології мікроінкапсуляції — Microbac®. Відзначається не менше ніж 90% виживання. Препарат не містить лактози й глютену.

**Мета роботи:** вивчити ефективність застосування препарату Пробіолог Бейбі в дітей віком від 4 міс. до 9 років життя з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, а також дослідити його вплив на дисбіотичні зміни кишок.

## Матеріали та методи

Під наше спостереження були взяті 32 дитини віком від 4 міс. до 9 років життя з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї. Тривалість спостереження становила

10 днів, у кінці залишилось 28 дітей, 4 дитини вибули у зв'язку з недотриманням протоколу призначеної терапії. Діти отримували Пробіолог Бейбі по 1 стіку протягом 10 днів.

Критерії включення: вік дітей від 4 місяців до 9 років; діагноз — антибіотикоасоційована діарея; доношена дитина — термін гестації 37–42 тижні; маса при народженні — понад 2500 г; згода на отримання препарату й повторне обстеження під час і після закінчення терапії.

Критерії виключення — наявність будь-якої вродженої та органічної патології, тяжких супутніх захворювань, непереносимість препаратів або їх компонентів, недотримання протоколу призначеної терапії.

Оцінка ефективності застосування препарату Пробіолог Бейбі проводилась за допомогою анкетно-опитувальних, клінічних, лабораторних (копрограма, кал на біоценоз) та інструментальних (ультразвукове дослідження внутрішніх органів) методів обстеження на початку спостереження й через 10 днів. Симптоми й скарги оцінювали згідно з показниками ступеня вираженості, де 0 — симптому немає, 1 — незначний ступінь, 2 — значний ступінь.

Отже, під нашим спостереженням перебували 28 дітей віком від 4 міс. до 9 років (середній вік —  $4,6 \pm 1,9$  року) з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, серед них 57 % хлопчиків і 43 % дівчаток, які лікувалися на базі КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова».

Статистичні розрахунки проведені з використанням статистичного пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft, США), електронних таблиць Excel 2009 (Microsoft, США).

## Результати та обговорення

На початку спостереження перед застосуванням Пробіолог Бейбі в анкетах 28 дітей (які закінчили спостереження) з антибіотикоасоційованою діареєю реєстрували діарейний синдром без температури у 82,1 % дітей; діарейний синдром із субфебрильною темпера-

турою — у 17,9 % дітей, кольки — у 85,7 % дітей; здуття живота — у 92,9 % дітей, нудоту — у 64,3 % дітей, блювання — у 42,9 % дітей, поганий сон — у 82,1 %, неспокій — у 42,9 % (табл. 1).

Середня маса дітей становила  $18,8 \pm 4,6$  кг, середній зріст —  $105,80 \pm 14,08$  см. У всіх дітей психомоторний розвиток відповідав віку, а фізичний розвиток не відповідав віку у 2 дітей (7,1 %).

Загальний стан як незадовільний відзначали батьки 19 дітей на початку спостереження. У 25 дітей (89,2 %) перед початком дослідження висіяли *Candida* у випорожненнях, з них: у 12 дітей (42,9 %) —  $10^4$  КУО, у 7 дітей (25 %) —  $10^5$  КУО, у 6 дітей (21,4 %) —  $\geq 10^6$  КУО. Патогенні мікроорганізми родини кишкових було висіяно в 14 дітей (50 %) на початку спостереження. Недостатня кількість *Bifidobacterium* ( $\leq 10^7$  КУО/г) на початку спостереження була виявлена в 19 дітей (67,9 %), дефіцит *Lactobacillus* ( $\leq 10^7$  КУО/г) — у 24 дітей (85,7 %).

При копрологічному дослідженні калу на початку спостереження патологічні зміни було виявлено в 100 % дітей. Так, лейкоцити було виявлено в 4 дітей (14,3 %), неперетравлену клітковину — у 4 дітей (14,3 %), нейтральний жир — у 9 дітей (32,2 %), м'язові волокна — у 13 дітей (46,4 %), слиз — у 16 дітей (57,1 %), крохмаль — у 5 дітей (17,8 %), йодофільну флору — у 22 дітей (78,6 %).

Дані анкетного опитування свідчать про те, що застосування препарату Пробіолог Бейбі сприяло покращанню динаміки всіх клінічних симптомів. Так, через 10 днів тільки у 2 дітей (7,2 %) були скарги на діарею проти 100 % на початку спостереження (рис. 1). При цьому в одній дитині — без температури і в одній — із субфебрилітетом. У цих дітей ступінь вираженості даного симптому змінився від значного до незначного.

Така ж істотна позитивна динаміка спостерігалась при кишкових кольках і здутті живота. Так, на початку нашого спостереження кишкові кольки відзначались у 85,7 % дітей, а через 10 днів їх не було в жодній дитині, здуття живота відзначалося в 92,9 % дітей проти 18 %

**Таблиця 1. Клінічна симптоматика в дітей з антибіотикоасоційованою діареєю на початку спостереження**

Ознака	Ступінь вираженості ознаки			
	Незначний		Значний	
	Абс.	%	Абс.	%
Діарейний синдром без температури	15	53,5	8	28,6
Діарейний синдром із субфебрилітетом	1	3,6	4	14,3
Кольки	19	67,9	5	17,8
Здуття живота	17	60,7	9	32,2
Нудота	11	39,3	7	25
Блювання	9	32,2	3	10,7
Поганий сон	20	71,4	3	10,7
Неспокій	9	32,2	3	10,7

дітей відповідно, але ступінь його вираженості зменшився (рис. 2).

Схожа ситуація спостерігалася і з такими симптомами, як нудота й блювання. Так, нудота після лікування утримувалася лише в 4 дітей (14,3 %) проти 64,3 % на початку спостереження, блювання не було в жодній дитини проти 42,9 % дітей відповідно (рис. 3).

Аналогічна ситуація була з поганим сном і неспокоєм дітей. Так, поганий сон, який на початку спостереження батьки відзначали у 23 дітей (82,1 %), через 10 днів утримувався в 3 дітей (10,7 %), а неспокій — у 2 дітей (7,1 %) проти 12 дітей (42,9 %) на початку спостереження (рис. 4).

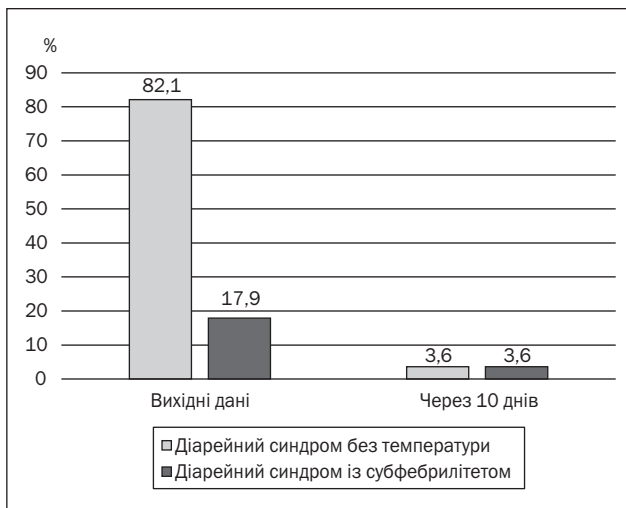
У 13 дітей (46,4 %) на початку спостереження визначалася сухість шкіри, а після проведеного лікування — у 4 дітей (14,3 %).

Через 10 днів загальний стан дитини як незадовільний не відзначили жодні батьки, у той час як на початку спостереження — 19 батьків (67,5 %).

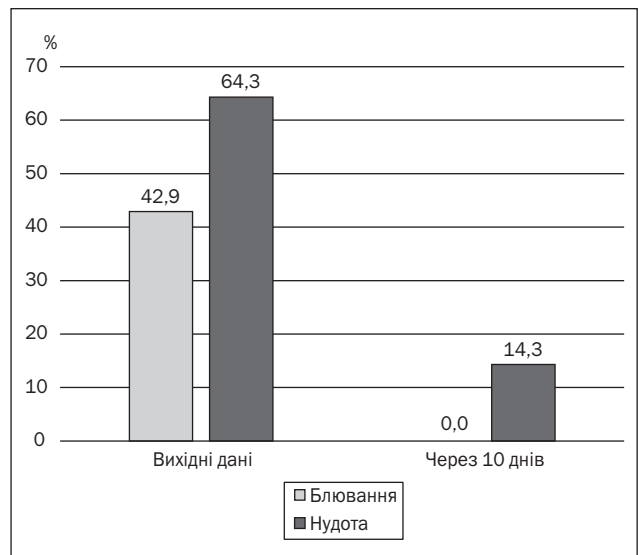
При повторному аналізі калу на біоценоз було виявлено позитивну динаміку. Так, гриби роду *Candida* висіялися в 14 дітей (50 %) проти 25 дітей (89,2 %) на початку спостереження (табл. 2).

У той же час після 10 днів прийому Пробиолог Бейбі збільшився рівень біфідо- і лактофлори і зменшився рівень патогенних мікроорганізмів родини кишкових (табл. 3).

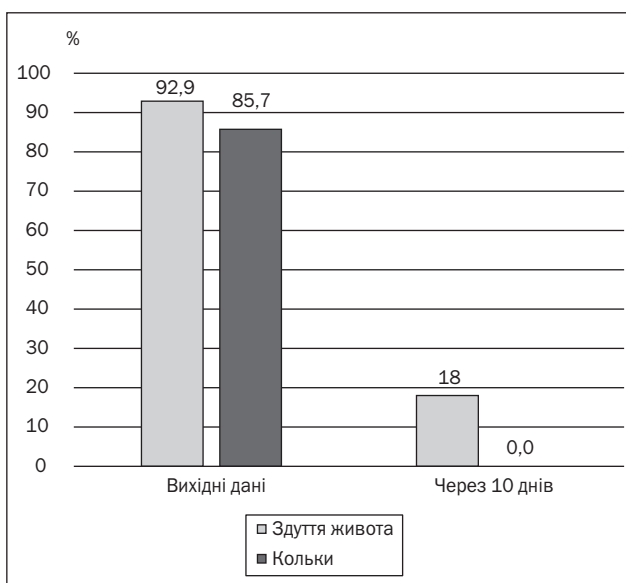
Також спостерігалися позитивні зміни при копрологічному дослідженні. Так, лейкоцитів не було виявлено в жодній дитини, неперетравлена клітковина все ще виявлялася у 2 дітей (7,1 %), нейтральний жир — у 3 дітей (10,7 %), м'язові волокна — у 7 дітей (25 %), слиз — у 4 дітей (14,3 %), крохмаль — у 3 дітей (10,7 %), йодофільна флора — в 11 дітей (39,3 %).



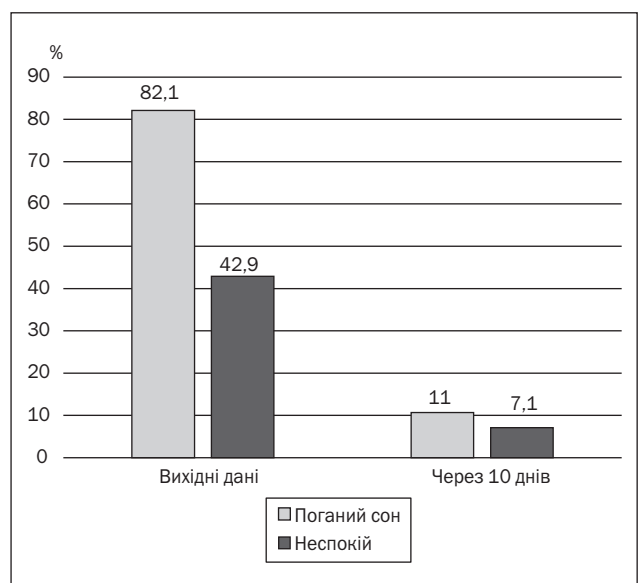
**Рисунок 1. Динаміка діарейного синдрому в дітей на початку та в кінці спостереження**



**Рисунок 3. Динаміка нудоти та блювання у дітей на початку та в кінці спостереження**



**Рисунок 2. Динаміка кольок і здуття живота в дітей на початку та в кінці спостереження**



**Рисунок 4. Динаміка поганого сну й неспокою в дітей на початку та в кінці спостереження**

Таблиця 2. Динаміка кількості грибів роду *Candida* при дослідженні калу

	До початку дослідження			Через 10 днів		
	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup> КУО/г	10 <sup>5</sup> КУО/г	10 <sup>6</sup> КУО/г і більше	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup> КУО/г	10 <sup>5</sup> КУО/г	10 <sup>6</sup> КУО/г і більше
Частка дітей, у яких виявлено гриби роду <i>Candida</i> , %	42,9	25	21,4	39,3	3,6*	3,6

Примітка: \* – вірогідно ( $p < 0,05$ ) щодо даних на початку спостереження.

Таблиця 3. Динаміка кишкового мікробіоценозу в дітей з антибіотикоасоційованою діареєю

Склад мікрофлори	Частка дітей, %	
	До початку спостереження	Через 10 днів
<i>Bifidobacterium</i> ( $\leq 10^7$ КУО/г)	67,9	35,7
<i>Lactobacillus</i> ( $\leq 10^7$ КУО/г)	85,7	25*
Патогенні мікроорганізми родини кишкових	50	17,8*

Примітка: \* – вірогідно ( $p < 0,05$ ) щодо даних на початку спостереження.

При повторному ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини відхилення від норми все ще мали місце в 10 дітей (35,7 %) проти 23 дітей (82,1 %) на початку спостереження.

## Висновки

Результати проведеної оцінки ефективності пробіотичного препарату Пробиолог Бейбі дозволяють дійти висновку, що застосування штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) у дітей з антибіотикоасоційованою діареєю сприяє зменшенню діареї, кольок, здуття живота, нудоти, блювання, неспокою і поганого сну в дітей. Беручи до уваги комплексний вплив штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG, можна стверджувати, що Пробиолог Бейбі збільшує рівень біфідобактерій і лактобактерій у випорожненнях, а також зменшує ріст грибів роду *Candida* й патогенної кишкової флори.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## References

- Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, Finlay BB. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014;68:217–235. doi:10.1146/annurev-micro-091313-103456.
- Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol.* 2016;6:1543. doi:10.3389/fmicb.2015.01543.
- Sarker P, Mily A, Mamun AA, et al. Ciprofloxacin Affects Host Cells by Suppressing Expression of the Endogenous Antimicrobial Peptides Cathelicidins and Beta-Defensin-3 in Colon Epithelia. *Antibiotics (Basel).* 2014;3(3):353–374. doi:10.3390/antibiotics3030353.
- Croswell A, Amir E, Teggatz P, Barman M, Salzman NH. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric *Salmonella* infection. *Infect Immun.* 2009;77(7):2741–2753. doi:10.1128/IAI.00006-09.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007;1(1):56–66. doi:10.1038/ismej.2007.3.
- Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):22–26. doi:10.1097/00005176-200307000-00004.
- Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(1):43–50. doi:10.1093/jac/47.1.43.
- Kramer MS, Hutchinson TA, Naimark L, Contardi R, Flegel KM, Leduc DG. Antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in general pediatric outpatients. *Pediatrics.* 1985;76(3):365–370.
- Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):103. doi:10.1186/s12876-018-0831-x.
- McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2202–2222. doi:10.3748/wjg.v16.i18.2202.
- Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(1):43–50. doi:10.1093/jac/47.1.43.
- Coté GA, Buchman AL. Antibiotic-associated diarrhoea. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):361–372. doi:10.1517/14740338.5.3.361.
- Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2177–2184. doi:10.1001/archinte.162.19.2177.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149–1157. doi:10.1111/apt.13404.
- Surawicz CM. Antibiotic-associated diarrhea in children: how many dirty diapers?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):2–3. doi:10.1097/00005176-200307000-00002.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization; 2006. 50p.
- 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;11(8):506–514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66.

18. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012;7(4):e34938. doi:10.1371/journal.pone.0034938.
19. Lee YK, Puong KY, Ouwehand AC, Salminen S. Displacement of bacterial pathogens from mucus and Caco-2 cell surface by lactobacilli. *J Med Microbiol*. 2003;52(Pt 10):925–930. doi:10.1099/jmm.0.05009-0.
20. von Ossowski I, Reunanen J, Satokari R, et al. Mucosal adhesion properties of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG SpaCBA and SpaFED pilin subunits. *Appl Environ Microbiol*. 2010;76(7):2049–2057. doi:10.1128/AEM.01958-09.
21. Collado MC, González A, González R, Hernández M, Ferrús MA, Sanz Y. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(5):385–391. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.01.017.
22. Cotter PD, Hill C, Ross RP. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(10):777–788. doi:10.1038/nrmicro1273.
23. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2004;28(4):405–440. doi:10.1016/j.femsre.2004.01.003.
24. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938–956. doi:10.1080/10408398.2011.619671.
25. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. Published 2019 Apr 30. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub5.
26. Floch MH, Ringel Y, Walker WA. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis*. Elsevier Inc.; 2017. 442p.
27. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion*. 2005;72(1):51–56. doi:10.1159/000087637.
28. Yan F, Polk DB. *Lactobacillus rhamnosus* GG: An Updated Strategy to Use Microbial Products to Promote Health. *Funct Food Rev*. 2012;4(2):77–84.
29. Lu R, Fasano S, Madayiputhiya N, Morin NP, Nataro J, Fasano A. Isolation, identification, and characterization of small bioactive peptides from *Lactobacillus* GG conditional media that exert both anti-Gram-negative and Gram-positive bactericidal activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):23–30. doi:10.1097/MPG.0b013e3181924d1e.

Отримано/Received 11.01.2020

Рецензовано/Revised 18.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2020 ■

#### Information about authors

S.L. Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>  
 O.S. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>  
 M.S. Yatsula, MD, PhD, Assistant Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>  
 M.I. Horodylovska, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>  
 Y.V. Tomkiv, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine  
 H.Z. Vivcharivska, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine  
 V.D. Shaidych, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine  
 O.M. Horayska, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine  
 L.V. Zastavna, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine  
 Z.V. Tomkiv, MD, PhD, Assistant at Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Няньковский С.Л.<sup>1</sup>, Няньковская Е.С.<sup>1</sup>, Яцула М.С.<sup>1</sup>, Гордиловская М.И.<sup>1</sup>, Томкив Я.В.<sup>2</sup>, Вивчаривская Г.З.<sup>2</sup>, Шайдич В.Д.<sup>2</sup>, Горайская О.М.<sup>2</sup>, Заставная Л.В.<sup>2</sup>, Томкив З.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

<sup>2</sup>Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская детская клиническая больница г. Львова», г. Львов, Украина

### Особенности применения пробиотиков при антибиотикоассоциированной диарее у детей

**Резюме.** Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) возникает тогда, когда антибиотик нарушает экологию микробиоты кишечника, изменяя разнообразие и количество бактерий в нем. Эти изменения могут повлиять на способность резидентной микробиоты противостоять вторжению патогенных микроорганизмов или росту условно-патогенных видов, которые эндогенно присутствуют в микробиоме. Поэтому ААД может привести к длительной госпитализации, увеличению расходов и ухудшению качества жизни. Диарея чаще всего связана с применением антибиотиков широкого спектра действия. Пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при применении в достаточном количестве приносят пользу здоровью хозяина». Многочисленные клинические исследования изучают эффективность *Lactobacillus rhamnosus* GG для предотвращения ААД. Целью работы было изучить эффективность применения препарата Пробиолог Бейби у детей в возрасте от 4 мес. до 9 лет жизни с диагнозом антибиотикоассоциированной диареи, а также исследовать его влияние на дисбио-

тические изменения кишечника. Под нашим наблюдением находилось 28 детей в возрасте от 4 мес. до 9 лет (средний возраст —  $4,6 \pm 1,9$  года) с диагнозом антибиотикоассоциированной диареи, среди них 57 % мальчиков и 43 % девочек. Дети получали Пробиолог Бейби по 1 стикку в день в течение 10 дней. Через 10 дней только у 2 детей (7,2 %) были жалобы на диарею против 100 % в начале наблюдения. Применение штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) у детей с антибиотикоассоциированной диареей способствует уменьшению диареи, колик, вздутия живота, тошноты, рвоты, беспокойства и плохого сна. Принимая во внимание комплексное воздействие штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG, можно утверждать, что Пробиолог Бейби увеличивает уровень бифидобактерий и лактобактерий в кале, а также уменьшает рост грибов рода *Candida* и патогенной кишечной флоры.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированная диарея; *Lactobacillus rhamnosus* GG; дисбиоз; *Candida*; бифидобактерии; лактобактерии; Пробиолог Бейби; дети

S.L. Nyankovskyy<sup>1</sup>, O.S. Nyankovska<sup>1</sup>, M.S. Yatsula<sup>1</sup>, M.I. Horodylovska<sup>1</sup>, Ya.V. Tomkiv<sup>2</sup>, H.Z. Vivcharivska<sup>2</sup>, V.D. Shaidych<sup>2</sup>, O.M. Horayska<sup>2</sup>, L.V. Zastavna<sup>2</sup>, Z.V. Tomkiv<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Nonprofit Organization "Lviv City Children's Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

### Features of the use of probiotics for antibiotic-associated diarrhea in children

**Abstract.** Antibiotic-associated diarrhea arises when the antibiotic disrupts the ecology of the intestinal microbiota, by altering the diversity and number of bacteria in the gut. These changes can affect the capacity of the resident microbiota to resist the invasion of pathogenic microorganisms or the overgrowth of opportunistic pathogens species that are endogenously present in the microbiome. Therefore, antibiotic-associated diarrhea may result in prolonged hospitalization, increased health care costs and other complications. Diarrhea is most frequently associated with the use of broad-spectrum antibiotics. Probiotics are "live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host". Numerous clinical researches evaluate the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. The aim of our research was to study the efficacy of the probiotic Probiolog Baby in children aged from 4 months to 9 years with antibiotic-associated diarrhea, and

to investigate its effect on dysbiotic bowel changes. We observed 28 children aged from 4 months to 9 years (average age  $4.6 \pm 1.9$  years) with antibiotic-associated diarrhea, including 57 % of boys and 43 % of girls. The children received the probiotic Probiolog Baby — 1 stick daily for 10 days. In 10 days, only 2 children (7.2 %) had complaints about diarrhea against 100 % at the beginning of our research. The use of *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) in children with antibiotic-associated diarrhea helps reduce diarrhea, colic, bloating, nausea, vomiting, anxiety and poor sleep in children. Considering the combined effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG strain, it can be argued that Probiolog Baby increases the levels of bifidobacteria and lactobacilli in the stool and also reduces the growth of *Candida* and pathogenic intestinal flora.

**Keywords:** antibiotic-associated diarrhea; *Lactobacillus rhamnosus* GG; dysbiosis; *Candida*; bifidobacteria; lactobacilli; Probiolog Baby; children