

УДК 616.34 – 008.314. 4 – 085

Маслянюк Р.П., д.б.н., професор, **Флюнт Р.Б.**, к.вет.н., доцент,
Романович М.С., к.вет.н. доцент, **Сілантьєва Т.Р.**, ст. лаборант ©
*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького*

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ АНТИБІОТИКО - АСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ

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

Ключові слова: пробіотики, антибіотики, мікрофлора кишечника, лікування.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) характеризується складною бактеріальною системою. Нормальна мікрофлора кишечника колонізує всю його поверхню та нараховує приблизно в сотні разів більше генів, ніж геном тварини чи людини [16]. Популяція кишкової мікрофлори містить біля 10^{14} бактерій і більше ніж 1000 видів мікроорганізмів [25], серед яких анаеробні види за чисельністю перевищують у сотні разів аеробів. На всьому протязі ШКТ, а також у пристінковому шарі кишечника та в її порожнинах, склад мікробіоценозу неоднорідний, в ньому спостерігаються різні кількісні та видові різниці [1, 3, 8, 19].

Відомо, що нормальна мікрофлора кишечника відіграє важливу роль у фізіології тварин і людини. Вона бере участь у розщепленні харчових волокон, поліцукрів, синтезі вітамінів, жирних кислот. Крім цього, здійснюється колонізація стінок кишечника мікроорганізмами, конкуренція за точки адгезії на слизових оболонках кишечника. Слід також пам'ятати, що представники кишкової мікрофлори впливають на бар'єрну функцію слизової оболонки кишечника потенціюючи метаболізм і виживання кишкового епітелію, та збільшуючи продукцію слизу та зміцнюючи стабільні міжклітинні сполуки [12]. Відомий також взаємозв'язок між кишковою мікрофлорою та

імунною системою організму шляхом стимулюючої дії на епітеліальні клітини, спеціалізовані М – клітини та клітини lamina propria [15, 27].

Вияснено, що серед різних груп тварин і людей спостерігаються варіації у складі кишкової мікрофлори, при цьому вона характеризується стабільною протягом тривалого періоду життя [9, 13, 32]. Багато факторів можуть порушувати цю постійність, особливе значення відводиться застосуванню антибіотиків у патогенезі дисбактеріозу.

У більшості випадків дисбаланс в мікрофлорі носить короткочасний характер, але останнім часом все частіше виникають стани дисбіозу з порівняно тривалим періодом часу. Поки що до кінця не вивчені всі клінічні прояви дисбалансу мікрофлори, зокрема синдром роздратованого кишечника (СРК) і алергія.

Починаючи з відкриття О. Флемінгом в 1928 р. першого антибіотика – пеніциліну, антибіотики стали одним із наріжних каменів в лікуванні та профілактиці інфекційних захворювань. Вони безпосередньо впливають на мікрофлору кишечника та виявляють пряму алергічну і токсичну дію на слизову оболонку кишечника, що негативно відображається на моториці кишок, імунній реактивності організму та інших фізіологічних функціях [9, 11, 18, 30].

Одним із побічних ефектів антибіотикотерапії є антибіотикоасоційована діарея (ААД), яка може виникати відразу після застосування антибіотиків, чи протягом декількох тижнів після застосування антибіотиків, чи протягом декількох тижнів після припинення антибіотикотерапії [10, 18]. За даними [18], частота виникнення ААД складає 5-39 % і залежить від антибіотика, способу застосування та стану організму людини.

Детальні огляди результатів досліджень порушень мікробіоценозу кишечника в результаті застосування різних антибіотиків представлено в працях [14, 28]. В цих дослідженнях показано, що порушення в мікрофлорі кишечника зберігається протягом 1-2 місяців після застосування антибіотикотерапії. Ці дані базуються на використанні звичайних мікробіологічних методів. Недоліком цих досліджень є те, що лише 25 % мікробної популяції може бути визначена звичайними мікробіологічними методами дослідження [2, 25,32].

Застосування генетичних методик визначення видового пейзажу бактеріальних біоценозів, оснований на виявленні видоспецифічної 16 р РНК «забезпечує точну ідентифікацію культивованих і некультивованих мікроорганізмів, що дозволяє виявити різноманітність кишкової мікрофлори та ступінь цих порушень в екосистемі кишечника, що виникають при застосуванні антибіотиків [9,11, 19, 28].

Згідно даних [20], 7-денне застосування кліндаміцину викликає короткочасне порушення в мікробіоценозі. Значні зміни визначались в складі бактероїдів, який не відновлювався протягом двох років після припинення антибіотикотерапії. Подібні дослідження проведені іншими авторами [12], де було відмічено зменшення стабільності та різноманітності однієї третини мікробного біоценозу кишечника після 5 – денного курсу ципрофлоксацину.

Більшість мікробного біоцезу відновлювалося до початкового стану через 4 дні після припинення лікування, в той час, коли ряд мікроорганізмів не відновлювався навіть після 6 місяців після відміни антибіотика [12].

За даними [21] застосування кліндаміцину істотно змінює варіабельність *Enterococcus* spp. Крім цього, в досліджах на мишах, із застосуванням q PCR техніки показано, що загальна кількість бактеріальної популяції відновлюється протягом одного тижня після відміни антибіотика, в той час, коли зміни у складі та популяційній різноманітності серед бактероїдів та філаментних бактерій зберігалися більше 3 – тижнів [13].

Викликані антибіотиком порушення в біоценозі кишечника, тобто в колективній біохімічній взаємодії всього мікробіоценозу в організмі тварин і людини. Це є причиною зменшення колонізаційної резистентності кишечника та зменшення імунної реактивності організму господаря в умовах дисбіозу [2,9]. Клінічні наслідки антибіотикотерапії недостатньо вивчені. Найвні результати досліджень підтверджують виникнення численних патологічних станів, включаючи алергію, діарею, пухлини різних відділів кишечника [8,23, 25]. Порушення в мікробіоценозі кишечника результаті застосування антибіотиків зв'язують зі змінами імунної системи організму [8, 23, 27].

Більшість епідеміологічних досліджень проведено на дітях. Простежується зв'язок між застосуванням антибіотиків у ранньому віці та збільшенням ризику розвитку алергії та бронхіальної астми [30]. Показано також, що зміни кишкової мікрофлори при лікуванні антибіотиками зумовлювало розвиток захворювань ШКТ [3, 7, 27]. Таким чином, розуміння тонких механізмів формування дисбіозу при застосуванні антибіотиків має важливе клінічне значення для розробки нових способів відновлення мікробіоценозу кишечника.

Останнім часом згадану проблему вирішують за допомогою пробіотичних препаратів, які містять живі мікроорганізми, які можуть поліпшити здоров'я організму, попередити або лікувати ААД. Пробиотики були предметом досліджень багатьох авторів [19, 22, 24, 26, 27]. В цих дослідженнях показана висока ефективність дії пробіотиків при антибіотикотерапії. Особлива цінність була відмічена при застосуванні пробіотиків, які містять *S. Boulardii* і *Lactobacillus GG* та інші полікомпонентні пробіотики [28, 29].

Таким чином застосування антибіотиків може призвести до тривалих або короткочасних порушень у складі мікрофлори та розвитку синдромів діареї. Хоча багато негативних наслідків застосування антибіотикотерапії в даний час повністю не вивчено, проте наявні дані свідчать про багаторівневі порушення в організмі хворих людей і тварин.

Опубліковано результати ще трьох досліджень, присвячених аналізу та системні огляди літератури про ефективність застосування пробіотиків для лікування та профілактики ААД [17, 26]. Так, в роботі [17] відмічено, що в 4 – х із 6 – ти досліджень вірогідно скорочувалась частота виникнення ААД.

Результати 23 досліджень ефективності пробіотиків при лікуванні ААД показали, що в 52 % випадків препарати знижували відносний ризик розвитку

захворювань кишечника [26]. Ці результати підтверджують те, що мультивидові пробіотики більш ефективні, ніж препарати, що володіють моно видовим складом.

Частина досліджень була присвячена ефектам пробіотиків при профілактиці *Clostridium difficile* – асоційованої діареї (КДАД). Метою деяких досліджень було вивчення механізмів дії та можливого потенціалу пробіотиків при відновленні мікрофлори кишечника в умовах антибіотикотерапії.

Більшість результатів цих досліджень посвячені виживанню мікрофлори пробіотиків, важливих аспектів розвитку антибіотикорезистентності, оцінки потенційного відновлюючого впливу мікробіоценозу кишечника [19, 22, 24, 28, 29].

В медичному центрі Мастрихського університету проведено дослідження, присвячені оцінці бактеріологічної, імунологічної та клінічної ефективності мультивидового пробіотика Ecologic ААД (виробництва компанії Winclowe Bio Industries BV Голандія) при застосуванні препарату у здорових добровольців на тлі проведеної терапії амоксициліном [21]. В Україні цей препарат представлено під торговою назвою «Лаціум». В роботі оцінювали стан мікрофлори кишечника до лікування, під час лікування, та після відміни антибіотика. Біохімічний і мікробіологічний стан мікрофлори проводили на 7, 14 і 63 – доби. Отримані результати показали прямий взаємозв'язок між порушенням мікрофлори ШКТ і розвитком діареї. Встановлено, що застосування пробіотика «Лаціум» значно зменшувало частоту виникнення та тривалість діареї (48% проти 79% [21].

Селективний комбінований пробіотик «Лаціум» був розроблений для вирішення проблеми – лікування і профілактики захворювань кишечника. Структурний склад препарату представлений десятьма специфічними штамми мікроорганізмів в кількості 10^9 КОЕ/2 (*Bifidobacterium bifidum*, *B – lactis*, *L. Plantarum*, *L.rhamnosus*, *L. Salivarius*), які здатні інгібувати ріст бактерій роду *Clostridium* і інших патогенів, проявляючи імунний ефект.

Таким чином, застосування антибіотиків може приводити до різної тривалості порушень в складі мікрофлори кишечника, а також до розвитку кишечних захворювань, які супроводжуються діареєю та іншими клінічними синдромами. Хоча багато негативних наслідків застосування антибіотикотерапії сьогодні повністю не вивчені, наявні дані свідчать про багаторівневий стан порушення в організмі хворого. Пробіотик «Лаціум» показав високу ефективність та селективність при лікуванні та профілактиці захворювань кишечника, а також при відновленні порушень в мікробіоценозі.

Література

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов (М. Д. Ардатская // Гастроэнтерология. – 2006. - № 2. – С. 4 – 18.
2. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико – лабораторный синдром: современные проблемы (В.И. Бондаренко, Т.В. Мацулевич // м. ГЭОТАР – Мэдия. – 2007.

3. Бельмер С.В. Гастроэнтерология детского возраста (С.В. Бельмер // М. – Медпрактика – 2010. – 476 с.
4. Вялов С.С. Сравнительная оценка эффективности антацидных препаратов в лечении патологии желудочно – кишечного тракта (С.С. Вялов// Рус. мед. журн. – 2010 - № 28 С. 17234 – 1727.
5. Калмыкова А.И. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков (А.И. Калмыкова, В.Г. Селятицкая // Новосибирск. – 2007. 280 с.
6. Малый В.П. Общая характеристика острых кишечных инфекций (В.П. Малый // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2010. - № 7 – С. 14 – 30.
7. Мамедова Л.Д. Применение антацидов в гастроэнтерологии / Л.Д. Мамедова, И.Д. Лоранская, Л.Г. Ракитская // РМЖ. – 2010 – т. 18 – С. 841 – 843.
8. Николаева Т.Н. Иммуномодулирующая и антиканцерогенная активность нормальной микрофлоры кишечника / Т.Н. Николаева, В.В. Зорина, В.М. Бондаренко // Экспер. И клин. Гастроэнтерология – 2004. - № 4. – С. 54 – 59.
9. Харченко Н.В. Актуальные вопросы нарушения биоциноза кишечника/ Н.В. Харченко // Сучасні інфекції . № 1. – С.12 – 19.
10. Bartiett I. G/ Antibiotic – associated diarrhea (I. G. Bartiett || Clin. Infect. Dis. – 1992/ - V. 15. – P. 573 – 581.
11. Beaugeria L. Microbial gut interactions in health and disease. Antibiotic – associated diarrhea| L. Beaugeria, I. I. Petit|| Best/ Pract. Res. Clin. Gastroenterol. - 2009. V. 18. P.337 – 352/
12. Dethiefsen I. Assembly of the human intestinal microbiota | I. Dethiefsen , P. B. Eckburg, E. M. Bik|| Trends Ecol. – 2006 – v. 21. – P. 517 – 523.
13. Eckburg P.B. Diversity of the gastrointestinal microbial flora | P.B Eckburg, E. M. Bik|| Science. – 2005. – v. 308 – P.1635 – 1638.
14. Galdeano C.M. Proposed model mechanisms of immunomodulation induced by probiotic barriers |C. M. Galdeano || Clin. Vaccine Immunol – 2007 – V.14 - H. 485 – 492.
15. G. i U. S. R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome| S. R. G. i U R. T. Deboy, M. Pop|| Science/ - 2006 – v. 312 – P. 1355 – 1359/
16. Hawrelak J. A. Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhea a systemic review | J. A. Hawrelak || Digestion. – 2005/ - v. 72 – P. 51 – 56.
17. Hogenauer C. Mechanisms and management of antibiotic – associated diarrhea| C. Hogenauer, H. E. Hammer, G. J. Kreijs|| Clin. Infect. Dis. – 1998. – v. 27.- P. 702 – 710.
18. Isolauri E. Microbiota – gut interaction in health and disease || E. Isolauri , S. Isolauri, S. Saminen|| Best/ Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2004 v. 18 – P. 299-313.
19. Jernberg C. Monitoring of antibiotic – induced alteration in the intestinal microflora and detection of probiotic strains by use of terminal restriction fragment

length polymorphism | C. Jernberg, A. Sullimen || Appl. Environ. Microbiol. – 2005. – v.71. – P. 501 – 506.

20. Koning C. J. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers | C. J. Koning || Am. J. Gastroenterol. – 2008. – № 103. – P. 178 – 189.

21. Lindgren M. Prolonged impact of a one – week course of clindamycin on Enterococcus spp in human normal microflora | M. Lindgren, S. Lehmark || Scan. J. Infect. Dis. – 2009. v. 41. – P.215 – 219.

22. Madden J. A. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microbiota following antibiotic therapy (Y. A. Madden, S. E. Plummer, J. Tang || Int. Immunopharmacol – 2005. – v. 6. – P. – 1091 – 1097.

23. McFarland L.V. Epidemiology risk factor and treatments for diarrhea | L.V.Farland || Dis. – Dis. – v. 16 – P.292 – 307.

24. Plummer S.F., Effects of probiotic on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy (S. F. Plummer, L. Galalova || Int. J. Antimicrob. Agents. 2005. – v. 26 - P. 69 – 74.

25. Rajilic – Stojanovic M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited | M. Rajilic – Stojanovic, H. Smidt || Environ. Microbiol. – 2007. v.9 – P. 2125 – 2136.

26. Scheirke I. Probiotic for the prevention of enteritis diarrhea. A systematic review |

I. Scheirke, M. Connock || Department of Public Health and Epidemiol. Univ of Birmingham. -2006. № - 56.

27. G. Shita K. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff G. Shita K, M. Nanno || Trends Immunol. – 2008 / - v.29 – P. 565 – 573.

28. Sullivan A. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of microbiota |

A. Sullivan Edlung || Lancet. - Infect. Dis. – 2001. – v. 1. – P. 101 – 114.

29. Sullivan A. Effect of Lactobacillus F 19 on emergence of antibiotic resistant microorganism in the intestinal microflora | A. Sullivan, A. Johansson || Antimicrob. – 2004/ - v. 54 – P. 791 – 797.

Summary

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

Рецензент – к.б.н., професор Семанюк В.І.