

PRACA POGLĄDOWA

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG – SPRZYMIERZENIEC W WALCE Z ANTYBIOTYKOOPORNOŚCIĄ?

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG – AN ALLY IN THE FIGHT AGAINST ANTIBIOTIC RESISTANCE?

✉ BOŻENA CUKROWSKA

Pracownia Immunologii Zakładu Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Bożena Cukrowska
Kierownik Pracowni Immunologii
Zakład Patologii
Instytut – Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
Tel.: 22 815 19 69
b.cukrowska@ipczd.pl

Wpłynęło: 08.08.2018
Zaakceptowano: 07.09.2018
Opublikowano on-line: 20.09.2018

Cytowanie: Cukrowska B. *Lactobacillus rhamnosus* GG – sprzymierzeniec w walce z antybiotykoopornością? Zakażenia XXI wieku 2018;1(4):169–174.
doi: 10.31350/zakazenia/2018/4/Z2018029

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Antybiotykooporność mikroorganizmów stanowi obecnie jeden z najpoważniejszych problemów medycyny. Strategia walki z antybiotykoopornością obejmuje wiele obszarów, wśród których ogromne znaczenie ma odpowiedzialne stosowanie antybiotyków oraz poszukiwanie nowych substancji o działaniu przeciwbakteryjnym. Probiotyki, definiowane jako żywe mikroorganizmy, korzystnie wpływające na zdrowie, mogą być pomocne w zwalczaniu antybiotykooporności. Modułują skład mikrobioty jelitowej, eliminują odporne patogeny z organizmu oraz wzmacniają odporność, co skutkuje obniżeniem ryzyka zakażeń i zmniejszeniem antybiotykoterapii. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) to szczep probiotyczny o najbardziej udowodnionych efektach klinicznych w obszarze walki z antybiotykoopornością. Doustne podawanie LGG obniża zarówno ryzyko infekcji, w tym infekcji szpitalnych, jak też stosowanie antybiotyków u małych dzieci oraz zmniejsza nosicielstwo enterokoków wankomycynoopornych u dzieci i dorosłych.

SŁOWA KLUCZOWE: antybiotykooporność, probiotyki, *Lactobacillus rhamnosus* GG

ABSTRACT:

Antibiotic resistance of microorganisms is currently one of the most serious problems of medicine. The strategy of combating antibiotic resistance covers many areas, among which the responsible use of antibiotics and the search for new substances with antimicrobial activity is of great importance. Probiotics, defined as live microorganisms beneficial to health, can be helpful in combating antibiotic resistance. Probiotics modulate the composition of intestinal microbiota, eliminate resistant pathogens from the body and strengthen immunity, which results in lowering the risk of infections and reducing antibiotic therapy. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) is a probiotic strain with the most proven clinical effects in the fight against antibiotic resistance. Oral administration of LGG reduces the risk of infection, including nosocomial infections and the use of antibiotics in young children, and reduces the incidence of vancomycin-resistant enterococci in children and adults.

KEY WORDS: antibiotic resistance, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* GG

WSTĘP

Antybiotykooporność mikroorganizmów stanowi obecnie jeden z najpoważniejszych problemów medycyny. W opublikowanym w kwietniu 2014 r. raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) podkreśla się, że antybiotykooporność zagraża osiągnięciom współczesnej medycyny – stajemy się obecnie świadkami ery postantybiotykowej, kiedy ponownie banalne infekcje mogą prowadzić do śmierci [1].

Głównym powodem powstawania oporności jest nadmierne stosowanie antybiotyków nie tylko wśród ludzi, ale również w medycynie weterynaryjnej oraz szerokie stosowanie antybiotyków w rolnictwie (jako dodatek do pasz zwierząt hodowlanych lub środek ochrony roślin). Strategia walki z antybiotykoopornością obejmuje celowane stosowanie antybiotyków, zapobieganie zakażeniom oraz wspieranie badań nad nowymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi. W obszarze poszukiwania bezpiecznych środków przeciwbakteryjnych duże znaczenie mogą odegrać probiotyki. Badania potwierdzają, że stosowanie probiotyków zapobiega infekcjom w środowisku zarówno szpitalnym, jak i pozaszpitalnym, zmniejsza stosowanie antybiotyków oraz eliminuje nosicielstwo szczepów patogennych [2–6]. Jednym z najbardziej przebadanych szczepów probiotycznych w tym zakresie jest *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

W obecnej publikacji omówiono mechanizmy prowadzące do rozwoju antybiotykooporności oraz mechanizmy działania probiotyków, ze szczególnym uwzględnieniem LGG, oraz przedstawiono przegląd badań klinicznych z zastosowaniem probiotyków dotyczących zapobiegania zakażeniom i eliminowania szczepów antybiotykoopornych.

ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ – DEFINICJA I MECHANIZMY POWSTAWANIA

Antybiotykooporność mikroorganizmów definiujemy jako ich zdolność do przeżywania i rozmnażania w obecności antybiotyku [7]. Do najczęściej spotykanych mechanizmów odpowiedzialnych za zjawisko antybiotykooporności zaliczamy zdolność bakterii do produkcji enzymów niszczących antybiotyki. Typowym przykładem unieczynnienia antybiotyku na drodze enzymatycznej są β-laktamazy – enzymy rozkładające wiązanie β-laktamowe w cząsteczce antybiotyku lub enzymy modyfikujące cząsteczkę leku, np. acetylotransferazy. Niektóre bakterie mogą produkować β-laktamazy EESBL (ang. extremely extended spectrum β-lactamase) o rozszerzonym spektrum substratowym, przez co stają się odporne na penicylinę i cefalosporyny, a także KPC (ang. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) karbapenemazy – enzymy hydrolizujące wszystkie karbapenemy:

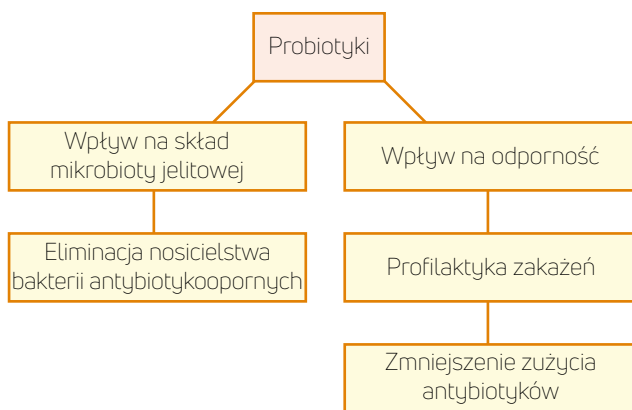
imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem. W ostatnich latach u bakterii *Klebsiella pneumoniae* zidentyfikowano gen kodujący enzym NDM-1 (ang. New Delhi metallo-beta-lactamase), który rozkłada większość antybiotyków β-laktamowych. Konsekwencją aktywności KPC i NDM-1 jest nabywanie przez mikroorganizmy oporności na wszystkie dostępne antybiotyki [8].

Bakterie odporne na antybiotyki rozwijają również wiele mechanizmów utrudniających przenikanie antybiotyku do komórki bakterii, np. utrata poryny D2 w ścianie zewnętrznej odpornej na imipen bakterii *Pseudomonas aeruginosa* czy też zmniejszających powinowactwo antybiotyków do miejsc wiążących, np. do rybosomów (*Staphylococcus aureus*) lub receptorów dla antybiotyku. Zmiany ilości lub/i konformacji receptora dla antybiotyku są charakterystyczne dla szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę (MRSA, ang. methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) oraz inne antybiotyki: tetracyklinę, makrolidy, glikopeptydy. W obrębie tego gatunku wyróżniamy również szczepy niewrażliwe na wszystkie antybiotyki β-laktamowe (w tym penicylinę, karbapenemy, cefalosporynę). Oporność taką warunkuje obecność w ścianie komórkowej białka PBP2a (ang. penicillin binding protein), które ma niskie powinowactwo do antybiotyków β-laktamowych.

Bakterie antybiotykooporne rozwijają również alternatywne drogi przemiany materii, które omijają blokadę stworzoną przez antybiotyki. Niektóre z nich nabywają zdolność tworzenia „pomp”, które szybko usuwają antybiotyki z komórki, np. *Staphylococcus aureus* usuwa fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, klindamycynę [9].

NOSICIELSTWO BAKTERII ANTYBIOTYKOOPORNYCH

Mikroorganizmy w sposób naturalny zasiedlają organizm człowieka tuż po urodzeniu i stanowią jego integralną część. Najlichniesza mikrobiota zlokalizowana jest na błonach śluzowych przewodu pokarmowego, szczególnie jelit, i to jelita są głównym rezerwuarem bakterii antybiotykoopornych. Antybiotykoterapia prowadzi do tzw. dysbiozy, czyli do zaburzenia składu mikrobioty jelitowej i kolonizacji organizmu przez oportunistyczne bakterie patogenne, w tym antybiotykooporne *Clostridium difficile*, patogeny z rodziny *Enterobacteriaceae* (np. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*) oraz wankomycynoporne enterokoki (VRE, ang. Vancomycin Resistant *Enterococcus*) [10]. Kolonizujące organizm antybiotykooporne patogeny stają się potencjalnym źródłem infekcji – zakażenie rozwinie się u ok. 10% nosicieli szczepów VRE [11]. Jednocześnie bakterie antybiotykooporne przenoszone są przez nosicieli do środowiska i na inne osoby, zasiedlając górne drogi oddechowe oraz przewód pokarmowy,



Ryc. 1. Obszary działania probiotyków w walce z antybiotykoopornością.

często nie wywołując objawów chorobowych. Szczególnie niebezpieczne są szpitalne patogeny antybiotykooporne, które przenoszone są na pacjentów i personel. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że odporne szczepy zasiedlają noworodki nieleczone antybiotykami urodzone w warunkach szpitalnych. W Grecji – kraju, w którym zużycie antybiotyków jest najwyższe w Europie – analiza molekularna enterokoków i streptokoków wyizolowanych z kału czterniodniowych zdrowych noworodków wykazała wysoki odsetek szczepów opornych na tetracyklinę (39,9%), erytromycynę (35,1%) i wankomycynę (19,6%) [12].

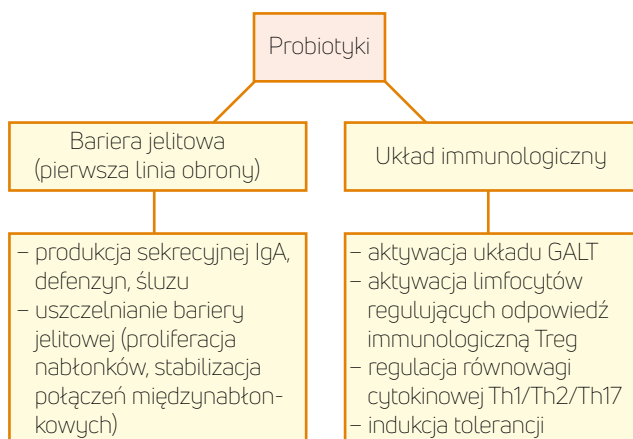
Obecnie poszukuje się bezpiecznych metod eliminujących nosicielstwo. W tym zakresie stosowanie probiotyków wydaje się bardzo obiecujące.

PROBIOTYKI – DEFINICJA I MECHANIZM DZIAŁANIA

Probiotyki definiowane są jako „żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiedniej dawce wywierają pozytywny wpływ na zdrowie gospodarza” [13]. Wpływ probiotyków na organizm człowieka wynika przede wszystkim z ich zdolności do modulacji składu mikroorganizmów zasiedlających błony śluzowe przewodu pokarmowego, układu oddechowego, układu moczowo-płciowego oraz do aktywacji układu immunologicznego [14]. W efekcie probiotyki chronią organizm przed kolonizacją patogenami, w tym nosicielami genów antybiotykooporności, i rozwojem zakażeń (ryc. 1). Mechanizmy kształtowania biocenozy jelitowej przez probiotyki są dobrze poznane. Bakterie probiotyczne z rodzaju *Lactobacillus* obniżają wartość pH w środowisku jelitowym, ograniczając wzrost i aktywność metaboliczną mikroorganizmów o potencjale patogennym poprzez produkty metabolizmu, takie jak kwas mlekowy, octowy, masłowy. Ponadto, bakterie probiotyczne syntetyzują substancje

przeciwdrobnoustrojowe, takie jak reuteryna, nadtlenuk wodoru, związki bakteriocynopodobne [15]. W systemach *in vitro* symulujących środowisko przewodu pokarmowego pokazano, że szczep LGG w porównaniu z innymi szczepami probiotycznymi z rodzaju *Lactobacillus* wykazuje najsilniejsze działanie przeciwbakteryjne [16]. Znaczenie ma także współzawodnictwo z patogenami o substancje odżywcze i adherencję do komórek nabłonkowych jelita. Białka powierzchniowe probiotycznych bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (tzw. białka warstwy S) wpływają na ekspresję białek adhezyjnych patogenów, np. *Escherichia coli* O157:H7, i ograniczają ich właściwości adhezyjne do nabłonka jelitowego [17]. Wykazano również, że w genomie LGG obecne są geny *spa* kodujące białka adhezyjne pili (piliny), które wykazują wysoką homologię z patogennymi enterokokami, w tym szczepami VRE [18]. Dotyczy to głównie białka zwanego SpaC – typowego dla szczepu LGG, które indukuje powstawanie w organizmie człowieka przeciwciał skierowanych przeciwko temu białku, co może blokować adherencję antybiotykoopornych szczepów VRE. Z LGG wyizolowano również lektyny – białka wiążące reszty cukrowe, które hamują przyleganie i tworzenie biofilmu przez patogeny kolonizujące układ moczowo-płciowy (*Escherichia coli*) i przewód pokarmowy (*Salmonella* spp.) [19]. Szczepy probiotyczne stymulują również komórki nabłonka jelitowego do wytwarzania mucyny, co ogranicza penetrację bakterii patogennych przez barierę jelitową.

Probiotyki oprócz wpływu na kształtowanie biocenozy aktywują również układ immunologiczny przewodu pokarmowego (układ GALT, ang. gut associated lymphoid tissue) przez receptory rozpoznające wzorce molekularne (np. receptory Toll podobne – TLR, ang. Toll like receptors) zlokalizowane na nabłonkach oraz komórkach dendrytycznych [14]. Szczepy probiotyczne, w tym LGG, aktywują produkcję sekrecyjnej immunoglobuliny w klasie A (sIgA), która tworzy pierwszą linię obrony, reagując z szerokim spektrum patogenów. Odporność jest wzmacniana również poprzez wpływ na barierę jelitową (stabilizacja połączeń międzynabłonkowych) i aktywację wyspecjalizowanych komórek nabłonkowych do syntezy przeciwbakteryjnych defenzyn (przez komórki Panetha) i śluzu (przez komórki kubkowe) [20]. Probiotyki regulują również odpowiedź immunologiczną na antygeny zewnętrzne przez aktywację limfocytów Treg (ryc. 2). W eksperymentalnych modelach infekcyjnych pokazano, że szczep LGG podany zwierzętom hamował rozwój zapalenia płuc spowodowanego *Pseudomonas aeruginosa* [21]. Obserwowany korzystny efekt prewencyjny był związany z aktywacją komórek Foxp3+ Treg w grupie suplementowanej probiotykiem oraz wpływem LGG na wzmocnienie bariery jelitowej (zwiększona produkcja śluzu, zwiększenie ekspresji kładyny-2, tj. białka stabilizującego międzynabłonkowe połączenia ściśle TJ) [22].



Ryc. 2. Probiotyki a odporność – mechanizmy wpływające na barierę jelitową i układ immunologiczny.

PROBIOTYKI W WALCE Z ANTYBIOTYKOOPORNOŚCIĄ – BADANIA KLINICZNE

Badania kliniczne w zakresie znaczenia probiotyków w walce z antybiotykoopornością potwierdziły korzystne efekty w dwóch głównych obszarach (ryc. 1):

- prewencji infekcji, co skutkuje obniżeniem podawania antybiotyków,
- eliminacji nosicielstwa szczepów opornych na antybiotyki.

PROBIOTYKI A PREWENCJA ZAKAŻEŃ

Najczęstszą przyczyną stosowania antybiotykoterapii są ostre infekcje dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, chociaż w zdecydowanej większości są to choroby wywołane zakażeniem wirusowym. Szczególnie narażone na ostre infekcje i antybiotykoterapię są dzieci, głównie te znajdujące się w opiece żłobkowej i przedszkolnej, które średnio 2–3 razy częściej chorują niż dzieci pozostające w domu [23]. Badania kliniczne potwierdzają skuteczność terapii probiotykowej w prewencji ostrej infekcji dróg oddechowych w tej grupie pacjentów. Metaanaliza badań z randomizacją pokazała, że podawanie doustne probiotyków zmniejsza zarówno ryzyko ostrej infekcji dróg oddechowych (RR=0,89, 95% CI=0,82–0,96), jak i nieobecność dzieci w placówkach opiekuńczych [2]. Analiza poszczególnych badań pokazuje, że efekty działania probiotyków są niezależne. W bazie PubMed i Cochrane znajduje się 12 badań klinicznych z randomizacją w tej grupie dzieci i tylko dwa szczepy mają więcej niż jedno badanie: LGG (3 badania) oraz *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 (4 badania). Jedynie suplementacja szczepem LGG (liczba dzieci włączonych do badań 1375) znacząco redukowała zarówno

liczbę infekcji górnych dróg oddechowych, jak i przepisywanych antybiotyków w porównaniu do grupy kontrolnej [24]. Takiego efektu nie obserwowano w przypadku podawania *Bifidobacterium* Bb12. Wykazano, że podawanie LGG (przez 7 miesięcy codziennie) dzieciom w wieku przedszkolnym wpływa na stosowanie antybiotykoterapii. Trzyletnia obserwacja tej grupy w badaniu z randomizacją i grupą kontrolną pokazała, że dzieci suplementowane LGG rzadziej stosowały antybiotyki, szczególnie makrolidy (RR=0,68, 95% CI=0,46–1,02) i sulfametoksazol-trimetoprim (RR=0,6, 95%; CI=0,36–0,99) [3].

Podawanie probiotyków ma również znaczenie w prewencji infekcji szpitalnych. W krajach wysokorozwiniętych ponad 10% dzieci choruje na infekcje w trakcie pobytu w szpitalu, najczęściej są to zakażenia górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego [25]. Ostatnio opublikowany przez ekspertów ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) przegląd systematyczny badań z randomizacją potwierdził skuteczność aplikacji szczepu LGG (użyty łącznie w 3 badaniach na 8 przeprowadzonych) w prewencji szpitalnych zakażeń przewodu pokarmowego [4]. LGG znacząco zmniejszał odsetek chorych z ostrą biegunką do 5,2% w porównaniu do 13,9% w grupie kontrolnej (n=1823, RR=0,35, 95% CI=0,19–0,65). W odróżnieniu od tych wyników szczep *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (oceniany w 2 badaniach) miał negatywny wpływ (RR=1,11, 95% CI=0,68–1,81). Wykazano również, że szczep LGG (jedno badanie, do którego włączono 742 dzieci) jest skuteczny w zmniejszeniu ryzyka zakażeń górnych dróg oddechowych. Takiego efektu nie obserwowano w przypadku podawania *Bifidobacterium lactis* Bb12. Biorąc pod uwagę powyższe prace, eksperci ESPGHAN stwierdzają, że jeżeli bierzemy pod uwagę podawanie probiotyków w celu prewencji zakażeń szpitalnych u dzieci, to szczepem z wyboru powinien być LGG podawany w dawce co najmniej 10^9 komórek/dobę przez cały czas pobytu dziecka w szpitalu [4].

W badaniach klinicznych potwierdzono również korzystny wpływ suplementacji probiotykami na rozwój biegunek poantybiotykowych, w tym wywołanych *Clostridium difficile*. ESPGHAN rekomenduje 2 probiotyki do stosowania w trakcie antybiotykoterapii u dzieci: szczep LGG oraz *Saccharomyces boulardii* [26].

Liczba badań, do których włączono pacjentów dorosłych, jest znacznie mniejsza w porównaniu z populacją dziecięcą. Dostępna jest jedna metaanaliza, w której analizowano znaczenie probiotyków w prewencji zakażeń po zabiegach operacyjnych u chorych z rakiem jelita grubego [27]. Tylko w jednym badaniu (z 4 włączonych do metaanalizy) obserwowano obniżenie ryzyka zakażenia po suplementacji probiotykami. Pokazano jednak, że probiotyki korzystnie wpływają na zahamowanie translokacji bakterii do krwi (ocena posiewów krwi, w 4 badaniach z 6) oraz zmniejszają

Tab. 1. Zestaw badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną oceniających wpływ podawania probiotyków na nosicielstwo patogenów opornych na antybiotyki.

Szczep probiotyczny	Grupa badana	Badany patogen	Uzyskany efekt	Literatura
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Dorośli nosiciele VRE	VRE	Obniżenie liczby nosicieli VRE	Manley i wsp. [6]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Dzieci nosiciele VRE	VRE	Obniżenie liczby nosicieli VRE	Szachta i wsp. [5]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35	Dorośli nosiciele VRE	VRE	Brak efektu	Vidal i wsp. [28]
Mieszanka szczepów <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i>	Dorośli pacjenci szpitalni	ARE VRE	Brak efektu	de Regt i wsp. [29]
<i>Lactobacillus</i> F19	Dorośli leczeni antybiotykami	Enterokoki oporne na fluorochinolony, enterobakterie oporne na ampicylinę	Brak efektu	Sullivan i wsp. [32]
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	Wcześnieiki	Bakterie należące do różnych gatunków	Brak efektu	Mohan i wsp. [31]
Synbiotyki (<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + fruktooligosacharydy)	Dorośli nosiciele MDR Gram(-) pałeczek	MDR Gram(-) pałeczki	Brak efektu	Salomão i wsp. [33]
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Dorośli nosiciele MDR <i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> oporna na norfloksacynę	Brak efektu	Tannock i wsp. [30]

VRE – wankomycynooporne enterokoki, ARE – ampicylinooporne enterokoki, MRSA – metycylinooporny *Staphylococcus aureus*, MDR – wielooporność

liczbę komplikacji pooperacyjnych (2 badania z 7). Autorzy metaanalizy stwierdzają, że probiotyki, szczególnie szczepy *Lactobacillus*, wydają się obiecujące u chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka jelita grubego, jednak są wskazane dalsze badania.

PROBIOTYKI A ELIMINACJA SZCZEPÓW ANTYBIOTYKOOPORNÝCH

Eliminacja nosicielstwa patogenów opornych na antybiotyki ma ogromne znaczenie w zmniejszeniu ryzyka zakażenia, ale przede wszystkim ogranicza szerzenie się antybiotykooporności, gdyż może mieć wpływ na zahamowanie przenoszenia patogenów opornych na osoby niezakażone oraz ogranicza przenoszenie genów antybiotykooporności na inne bakterie i ich rozpowszechnianie w środowisku. Obecnie przeprowadzono zaledwie kilka badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (tab. 1) oceniających wpływ terapii probiotycznej na eliminację z organizmu bakterii opornych na antybiotyki.

Korzystne efekty doustnej suplementacji w zakresie eliminacji VRE z przewodu pokarmowego obserwowano jedynie po suplementacji szczepem LGG. Badania przeprowadzone w grupie pacjentów leczonych szpitalnie wykazały znamienne statystycznie obniżenie liczby nosicieli VRE po 3-tygodniowej (w przypadku dzieci) [5] i 4-tygodniowej (w przypadku pacjentów dorosłych) terapii [6]. Brak skuteczności w eliminacji VRE wykazano dla innego szczepu tego samego gatunku – Lcr35 [28]. Nie uzyskano również obniżenia

liczby nosicieli VRE leczonych szpitalnie po ponad 4-miesięcznej kuracji mieszaniną innych szczepów probiotycznych [29]. Inne probiotyki, takie jak *E. coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Lactobacillus* F19 czy wieloszczepowy synbiotyki, nie miały wpływu na eradykację bakterii opornych na antybiotyki [30–33]. Pilotażowe badanie (bez randomizacji i grupy kontrolnej) z użyciem *Lactobacillus rhamnosus* HN001 wskazuje na możliwe pozytywne efekty terapii prowadzonej tym szczepem u chorych dorosłych leczonych antybiotykami, skutkujące obniżeniem liczby nosicieli MRSA i VRE po 4 tygodniach suplementacji [34].

PODSUMOWANIE

Narastająca antybiotykooporność jest obecnie największym wyzwaniem medycyny. Strategia walki z antybiotykoopornością obejmuje wiele obszarów, wśród których ogromne znaczenie ma odpowiedzialne stosowanie antybiotyków oraz poszukiwanie nowych substancji o działaniu przeciwbakteryjnym.

Probiotyki mogą być pomocne w zwalczaniu antybiotykooporności. Terapia probiotykowa wzmacnia odporność i zmniejsza ryzyko infekcji. Skutkuje to obniżeniem stosowania antybiotyków oraz wpływa na eliminację patogenów opornych na antybiotyki z organizmu, co ogranicza szerzenie genów antybiotykooporności.

Lactobacillus rhamnosus GG to szczep probiotyczny o najbardziej udowodnionych efektach klinicznych w obszarze walki z antybiotykoopornością. Doustne podawanie LGG

obniża ryzyko infekcji, w tym infekcji szpitalnych, i stosowania antybiotyków u małych dzieci oraz zmniejsza nosicielstwo szczepów VRE u dzieci i dorosłych.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

- Raport WHO, Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014.
- Wang Y, Li X, Ge T i wsp. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(31):e4509 [doi: 10.1097/MD.0000000000004509].
- Korpela K, Salonen A, Virta LJ i wsp. *Lactobacillus rhamnosus* GG Intake Modifies Preschool Children's Intestinal Microbiota, Alleviates Penicillin-Associated Changes, and Reduces Antibiotic Use. *PLoS One* 2016;25,11(4):e0154012 [doi: 10.1371/journal.pone.0154012].
- Hojsak I, Szajewska H, Canani RB i wsp. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(1):3–9 [doi: 10.1097/MPG.0000000000001637].
- Szachta P, Ignys I, Cichy W. An evaluation of the ability of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG to eliminate the gastrointestinal carrier state of vancomycin-resistant enterococci in colonized children. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(10):872–877 [doi: 10.1097/MCG.0b013e318227439f].
- Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC i wsp. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2007;186(9):454–457.
- Mazur E, Klag S. Mechanizm lekooporności bakterii. *Medycyna Rodzinna.* 2004;6:278–281.
- Neonakis IK, Samonis G, Messaritakis H. Resistance status and evolution trends of *Klebsiella pneumoniae* isolates in a university hospital in Greece: ineffectiveness of carbapenems and increasing resistance to colistin. *Chemotherapy* 2010;56:448–452 [doi: 10.1159/000320943].
- David M, Daum S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):616–687 [doi: 10.1128/CMR.00081-09].
- Buffie ChG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013;13(11):790–801 [doi: 10.1038/nri3535].
- Tavadze M, Rybicki L, Mossad S i wsp. Risk factors for vancomycin-resistant *enterococcus* bacteremia and its influence on survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(10):1310–1316 [doi: 10.1038/bmt.2014.150].
- Mitsou EK, Kirtzalidou E, Pramateftaki P, Kyriacou A. Antibiotic resistance in faecal microbiota of Greek healthy infants. *Benef Microbes* 2010;1(3):297–306 [doi: 10.3920/BM2010.0007].
- FAO/WHO Consultations and Workshops. Safety assessment of foods derived from genetically modified microorganisms. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology 2001:11–29.
- Cukrowska B, Czarnowska E. Wpływ probiotyków na układ immunologiczny. *Zakażenia* 2007;1:59–64.
- Spinler JK, Taweechoitaptr M, Rognerud CL i wsp.: Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe.* 2008;14(3):166–171 [doi: 10.1016/j.anaerobe.2008.02.001].
- Marianelli C, Cifani N, Pasquali P. Evaluation of antimicrobial activity of probiotic bacteria against *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *typhimurium* 1344 in a common medium under different environmental conditions. *Res Microbiol* 2010;161(8):673–680 [doi: 10.1016/j.resmic.2010.06.007].
- Johnson-Henry KC, Hagen KE, Gordonpour M i wsp. Surface-layer protein extracts from *Lactobacillus helveticus* inhibit enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 adhesion to epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2007;9(2):356–367 [doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00791.x].
- Tytgat HL, Douillard FP, Reunanen J i wsp. *Lactobacillus rhamnosus* GG Outcompetes *Enterococcus faecium* via Mucus-Binding Pili: Evidence for a Novel and Heterospecific Probiotic Mechanism. *Appl Environ Microbiol* 2016;82(19):5756–5762 [doi: 10.1128/AEM.01243-16].
- Petrova MI, Imholz NC, Verhoeven TL i wsp. Lectin-Like Molecules of *Lactobacillus rhamnosus* GG Inhibit Pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* Biofilm Formation. *PLoS One* 2016;11(8):e0161337 [doi: 10.1371/journal.pone.0161337].
- Kozakova H, Schwarzer M, Tuckova L i wsp. Colonization of germ-free mice with a mixture of three *Lactobacillus* strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cell Mol Immunol* 2016;13(2):251–262 [doi: 10.1038/cmi.2015.09].
- Khailova L, Baird CH, Rush AA i wsp. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves outcome in experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: potential role of regulatory T cells. *Shock.* 2013;40(6):496–503 [doi: 10.1097/SHK.0000000000000066].
- Khailova L, Baird CH, Rush AA i wsp. *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment improves intestinal permeability and modulates inflammatory response and homeostasis of spleen and colon in experimental model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1549–1557 [doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.025].
- Silverstein M, Sales AE, Koepsell TD. Health care utilization and expenditures associated with child care attendance: a nationally representative sample. *Pediatrics* 2003;111:e371–375.
- Hojsak I. Probiotics in children: What is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20(3):139–146 [doi: 10.5223/pghn.2017.20.3.139].
- World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva, 2011.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A i wsp. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):495–506 [doi: 10.1097/MPG.0000000000001081].
- de Andrade Calaça PR, Bezerra RP, Albuquerque WWC i wsp. Probiotics as a preventive strategy for surgical infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:67 [doi: 10.21037/tgh.2017.08.01].
- Vidal M, Forestier C, Charbonnel N i wsp. Probiotics and intestinal colonization by vancomycin-resistant enterococci in mice and humans. *J Clin Microbiol* 2010;48:2595–2598 [doi: 10.1128/JCM.00473-10].
- de Regt MJ, Willems RJ, Hené RJ i wsp. Effects of probiotics on acquisition and spread of multiresistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(7):2801–2805 [doi: 10.1128/AAC.01765-09].
- Tannock GW, Tiong IS, Priest P i wsp. Testing probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor) for its ability to reduce carriage of multidrug-resistant *E. coli* by elderly residents in long-term care facilities. *J Med Microbiol* 2011;60:366–370 [doi: 10.1099/jmm.0.025874-0].
- Mohan R, Koebnick C, Schildt J i wsp.: Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4025–4031 [doi: 10.1128/JCM.00767-06].
- Sullivan A, Johansson A, Svenungsson B, Nord CE. Effect of *Lactobacillus* F19 on the emergence of antibiotic-resistant microorganisms in the intestinal microflora. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(4):791–797 [doi: 10.1093/jac/dkh406].
- Salomão MC, Heluany-Filho MA, Meneguetti MG i wsp. A randomized clinical trial on the effectiveness of a symbiotic product to decolonize patients harboring multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49(5):559–566 [doi: 10.1590/0037-8682-0233-2016].
- Warrack S, Panjigar P, Duster M, Safdar N. Tolerability of a probiotic in subjects with a history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation. *Benef Microbes* 2014;5(4):389–395 [doi: 10.3920/BM2013.0062].