

Застосування *Saccharomyces boulardii* для попередження антибіотикоасоційованої діареї у дітей з пневмонією та бронхітом

Ю. В. Марушко, Т. В. Гищак, А. О. Писарєв, Т. В. Іовіца

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

Протягом останніх років реєструється зростання поширеності антибіотикоасоційованої діареї у дітей (AAD). За сучасних умов відбуваються зміни мікробного спектра збудників AAD та їхньої чутливості до антимікробних препаратів. Це свідчить про необхідність проведення подальших досліджень щодо ефективності та безпеки застосування антидіарейних препаратів, зокрема *Saccharomyces boulardii* (SB), у клінічній практиці.

Мета дослідження: аналіз клінічної ефективності та безпеки застосування SB щодо попередження проявів AAD у дітей.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження та лікування 84 дітей віком від 1 до 16 років з пневмонією (n=50) та з гострим бронхітом бактеріальної етіології (n=34). Пацієнтів, співставних за віком, статтю, етіологією та клінічною формою гострого респіраторного захворювання, було розподілено на дві групи дослідження: I (основна) група – 44 дитини, які в комплексному лікуванні (антибактеріальна та симптоматична терапія) отримували SB курсом 10–12 днів та II (контрольна) група – 40 пацієнтів, які отримували лише антибіотикотерапію та не приймали пробіотичні препарати.

Під час дослідження оцінювали стан травного тракту (апетит, наявність нудоти і блювання, частоту та тяжкість діареї), шкірних покривів (сухість, попрілості), нервової системи (порушення сну, неспокій).

Результати. На початку дослідження статистичної різниці між частотою патологічних симптомів у групах дослідження виявлено не було. У процесі лікування спостерігалась позитивна динаміка клінічних проявів ураження респіраторного тракту у дітей в групах спостереження. У хворих I групи, які отримували SB, на 10-ту добу в усіх пацієнтів випорожнення були сформованими, тоді як у II групі на 10-ту добу діарея виявлялась у 12 (30%) із 40 дітей (p<0,01). У динаміці лікування на 10–12-й день зниження кількості біфідобактерій (<10¹⁰) залишалось у 2 (6,7%) із 30 дітей I групи і у 15 (60%) із 25 дітей II групи (p<0,01).

Зниження кількості лактобактерій (<10⁷) виявлено в 1 (3,3%) із 30 дітей I групи та у 9 (36,0%) із 25 пацієнтів II групи (p<0,05). Майже у всіх дітей I групи на 10–12-й день вдалося досягти повної нормалізації функції кишечника. Побічних явищ під час вживання препарату не було.

Висновки. Призначення SB одночасно з антибактеріальною терапією дозволило достовірно зменшити на 5-ту добу комплексного лікування явища метеоризму та кишкові кольки у 86,4–88,6% дітей. В основній групі швидко нормалізувалися частота і консистенція випорожнень. У групі порівняння такої динаміки клінічної симптоматики не спостерігалось.

Ключові слова: пневмонія, бронхіт, антибіотикоасоційована діарея, якість життя, пробіотики, *Saccharomyces boulardii*, діти.

Use of *Saccharomyces boulardii* to prevent antibiotic-associated diarrhea in children with pneumonia and bronchitis

Yu. V. Marushko, T. V. Hyshchak, A. O. Pysariev, T. V. Iovitsa

In recent years, an increase in the prevalence of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in children has been registered. In modern conditions, there are changes in the microbial spectrum of AAD pathogens and their sensitivity to antimicrobial drugs. This indicates the need for further research on the effectiveness and safety of the use of antidiarrheal drugs, in particular *Saccharomyces boulardii* (SB), in clinical practice.

The objective: to analyze the clinical effectiveness and safety of the use of SB in the prevention of AAD manifestations in children.

Materials and methods. The results of examination and treatment of 84 children aged 1 to 16 years with pneumonia (n=50) and acute bronchitis of bacterial etiology (n=34) were analyzed. Patients comparable in age, gender, etiology and clinical form of acute respiratory disease were divided into two research groups: I (main) group – 44 children who received SB for a course of 10–12 days in complex treatment (antibacterial and symptomatic therapy) and II (control) group – 40 patients who received only antibiotic therapy and did not take probiotic drugs.

During the study, the condition of the digestive tract (appetite, presence of nausea and vomiting, frequency and severity of diarrhea), skin (dryness, drowsiness), nervous system (sleep disturbances, restlessness) was assessed.

Results. At the beginning of the study there was no statistical difference between the frequency of pathological symptoms in the research groups. In the course of treatment, positive dynamics of clinical manifestations of respiratory tract lesions were observed in children in the groups. In the patients of the I group who received SB, on the 10th day all patients had formed stools, while in the II group, on the 10th day diarrhea was detected in 12 (30%) of 40 children (p<0.01). In the dynamics of treatment on the 10th–12th day, the decrease in the number of bifidobacteria (<10¹⁰) was found in 2 (6.7%) of 30 children of the I group and in 15 (60%) of the 25 children of the II group (p<0.01).

A decrease in the number of lactobacilli ($<10^7$) was found in 1 (3.3%) of 30 children of group I and in 9 (36.0%) of 25 patients of group II ($p < 0.05$). On the 10th–12th day, it was possible to achieve complete normalization of intestinal function in almost all children of the I group. There were no side effects during the use of the drug.

Conclusions. The use of SB simultaneously with antibacterial therapy made it possible to reliably reduce flatulence and intestinal colic in 86.4–88.6% of children on the 5th day of complex treatment. In the main group the frequency and consistency of bowel movements quickly normalized. Such dynamics of clinical symptoms was not observed in the comparison group.

Keywords: pneumonia, bronchitis, antibiotic-associated diarrhea, quality of life, probiotics, *Saccharomyces boulardii*, children.

Антибіотикоасоційована діарея (ААД) – важлива проблема педіатрії, що визначається появою трьох і більше епізодів неоформлених водянистих випорожнень протягом двох і більше днів на тлі антибіотикотерапії або протягом 8 тиж після відміни антибіотиків. Ризик розвитку ААД залежить від антибактеріального препарату, який застосовується. Згідно з даними ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), ААД може розвиватися як при пероральному вживанні, так і при парентеральному введенні антибактеріальних лікарських засобів. На сьогодні не існує уніфікованих клінічних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з ААД. Проте є низка досліджень щодо профілактики та перспективності лікування цього ускладнення антибіотикотерапії [1].

За результатами епідеміологічних досліджень, ААД діагностують у 5–35% пацієнтів на фоні лікування антибіотиками або протягом 8 тиж після їх застосування [2]. Частота виникнення ААД у дітей становить від 11% до 40%. В Україні частота виявлення ААД у дітей становить 15,5%, але збільшується у 3 рази за наявності токсигенних штамів *Cl.difficile* [3, 4].

Під дією антибіотиків змінюється якісний та кількісний склад мікробіоценозу кишечника внаслідок надмірного розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, що призводить до порушення функції травлення, запальних захворювань кишечника. За даними літератури, ААД часто виникає на тлі використання амокцициліну/клавуланату (у 10–25% випадків), цефіксиму (у 15–20% випадків), рідше – при використанні інших цефалоспоринів та макролідів (у 2–5% випадків) [5]. Саме тому в клінічній практиці на тлі антибіотикотерапії часто постає необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів, що направлені на запобігання розвитку ААД, зокрема застосування пробіотиків [6].

Пробіотики мають широкий спектр дії на організм людини:

- продукують низку протимікробних речовин,
- позитивно впливають на імунну відповідь організму,
- вступають у конкурентну взаємодію з іншими мікроорганізмами щодо засвоєння харчових речовин,
- сприяють перетравленню їжі тощо [7].

З-поміж величезної кількості сучасних пробіотиків (моно-, полікомпонентних, комбінованих, метаболічних препаратів) привертають увагу антагоністи патогенної та умовно-патогенної флори, що самостійно елімінуються, а саме – *Saccharomyces boulardii* (SB). Відомо, що препарати, створені на основі дріжджових грибів родини *Saccharomyces*, можуть використовуватися паралельно з антибактеріальною терапією [8]. SB мають виражений антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, що зумовлено при-

родними властивостями грибів. Потрапивши до травного каналу, SB починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °C є оптимальною для їхнього росту. Кисле середовище шлунка не впливає на SB, вони також не перетравлюються і зберігають життєздатність у всіх відділах травної системи, де впливають на патогенну й умовно патогенну флору та формують сприятливе середовище для подальшого заселення кишечника корисними бактеріями [9].

Головним механізмом дії SB є прямий антагонізм (антимікробна дія), пов'язаний із здатністю SB пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, які порушують мікробіоценоз кишечника, таких, як *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*.

Крім того, препарати на основі SB підвищують місцевий імунний, захищають слизову оболонку кишечника, стимулюючи продукцію IgA та інших імуноглобулінів [10]. Механізм антиоксидантної дії SB пов'язаний із виробленням протеаз, здатних розщеплювати ентеротоксини (особливо щодо цитотоксину А. *Clostridium difficile*). SB підвищують активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази), справляють трофічну дію на слизову оболонку кишечника за рахунок вивільнення сперміну і спермідину [11].

На рис. 1 наведено огляд основних механізмів дії, які підтримують пробіотичну активність SB в епітелії кишечника [29].

SB – активна діюча речовина лікарського препарату Нормгут. Одна капсула препарату Нормгут містить 250 мг ліофілізованих сухих дріжджів SB із мінімумом 1010 клітин/г, що включає: 221,25 мг дріжджів, 28,75 мг лактози моногідрату і допоміжні речовини. Нормгут сприяє відновленню нормальної мікрофлори кишечника, справляє виражену етіопатогенетичну антидіарейну дію.

Генетично зумовлена стійкість SB до дії антибіотиків дозволяє застосовувати їх одночасно з антибіотиками для захисту нормального мікробіоценозу травного тракту (ТТ). Після вживання препарату Нормгут швидко досягається висока концентрація SB у товстому кишечнику, яка підтримується протягом доби. SB не проникають у системний кровотік і мезентеріальні лімфатичні вузли. Після закінчення лікування SB повністю виводяться з калом протягом 3–5 днів.

Використання SB у комбінації з антибіотикотерапією позитивно позначається на динаміці клінічних симптомів, функціональних розладів ТТ і на нормалізації мікробіоценозу кишечника [7, 12].

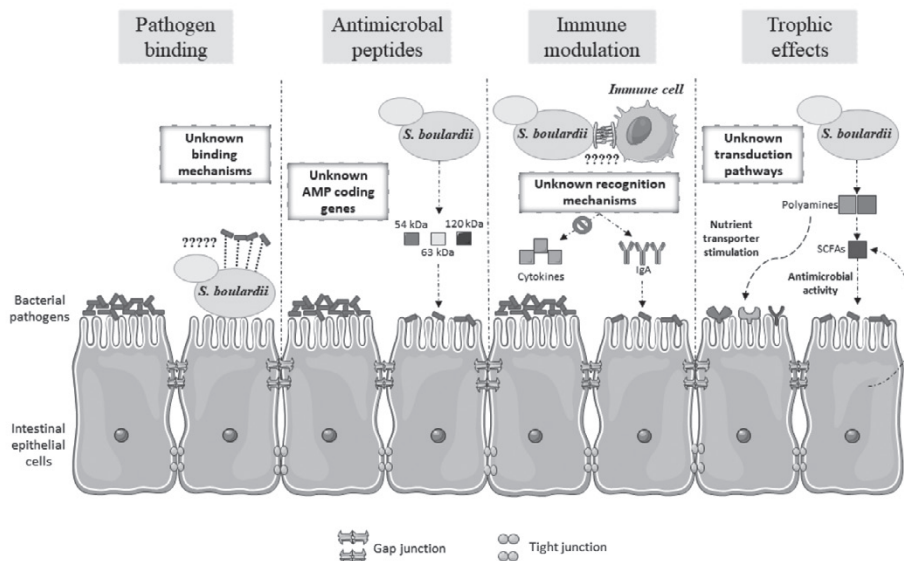


Рис. 1. Основні механізми дії, що підтримують пробіотичну активність *S. boulardii* в епітелії кишечника

Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів разом з Європейським товариством із вивчення дитячих інфекційних захворювань (ESPGHAN/ESPID) у 2014 р. провели низку клінічних досліджень і дійшли висновку, що пробіотики доцільно використовувати у лікуванні та профілактиці шлунково-кишкових розладів різної етіології, зокрема для запобігання розвитку ускладнень з боку ТТ на тлі антибактеріальної терапії. Одним із рекомендованих пробіотиків є SB [13]. Ці дані були підтверджені у 2017–2019 рр. [3, 7, 14, 15].

Клінічними дослідженнями було підтверджено, що використання SB на тлі антибактеріальної терапії у дітей знижує ризик виникнення ААД. Так, з метою оцінювання ефективності SB у запобіганні ААД було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження. Авторами М. Kotowska, Р. Albrecht, Н. Szajewska обстежено 269 дітей віком від 6 міс до 14 років із гострими респіраторними інфекціями (фарингітом, пневмонією, бронхітом), у яких для лікування основного захворювання використовували стандартну антибактеріальну терапію, до якої додавали 250 мг SB двічі на день протягом усього періоду застосування антибіотика.

Згідно з даними літератури, до експериментальної групи було включено 132 пацієнти, до контрольної групи (плацебо) – 137 дітей. За результатами дослідження встановлено, що SB на тлі антибактеріальної терапії достовірно знижують ризик виникнення ААД (виявлено у 3,4% дітей основної групи та у 17,3% дітей із групи плацебо; $p < 0,05$). SB як складова комплексної терапії основного захворювання характеризувалися гарною переносимістю у всіх пацієнтів [5, 16–18].

Під різними торговими назвами SB представлений на фармацевтичних ринках більш як у 102 країнах світу [19]. З 1984 р. близько 250 млрд людей пройшли лікування SB, а безпека та хороша переносимість SB на сьогодні підтверджена численними клінічними дослідженнями [20, 25].

Враховуючи, що за сучасних умов відбуваються зміни мікробного спектра збудників ААД, їхньої чутливості до антимікробних препаратів, постає необхідність у подальших дослідженнях щодо ефективності та безпеки застосування антидіарейних мікробних препаратів, зокрема SB у клінічній практиці.

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності та безпеки застосування SB (Нормагут) щодо попередження проявів ААД у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і КНП «Дитяча клінічна лікарня № 5» (м. Київ). Було обстежено 84 дитини віком від 1-го до 16 років. З приводу пневмонії лікувалися 50 дітей, гострого бронхіту бактеріальної етіології – 34 хворих.

Усі діти отримували антибактеріальну терапію, а саме: у 28 дітей застосовували β-лактамі антибіотики (амоксацилін з клавулоновою кислотою) перорально, цефалоспорины приймали 35 пацієнтів перорально та внутрішньом'язово, 21 дитина отримувала макроліди перорально (кларітроміцин – 10 дітей, азитроміцин – 11 пацієнтів). Серед обстежених 28 дітей протягом останніх 6 міс пройшли два курси антибіотикотерапії, 2 дітей – три курси антибіотикотерапії.

З діагнозом «Позагоспітальна пневмонія середнього ступеня тяжкості» було 50 дітей, у 14 з них виявлено супутній гострий середній отит. Відзначали таку клінічну картину: лихоманка 5–6 днів, кашель з малопродуктивним мокротинням, біль у вухах, зниження апетиту, порушення сну, неспокій.

У 34 дітей було діагностовано гострий бронхіт бактеріальної етіології, у 10 з них було додатково виявлено гострий середній отит. Клінічна картина хворих проявлялася також лихоманкою 4–5 днів, сухим непродуктивним кашлем, болем у вухах, зниженням

Частота окремих симптомів у обстежених дітей до початку лікування (n, %)

Симптом	I група, n=44	II група, n=40	p
Неспокій	36 (81,8)	33 (82,5)	0,98
Порушення сну	36 9 (81,8)	34 (85,0)	0,91
Зниження апетиту	36 (81,8)	34 (85,0)	0,91
Підвищення температури тіла	34 (77,3)	32 (80,0)	0,92
Кашель	44 (100)	40 (100)	1,00
Біль у вухах	14 (31,8)	10 (25,0)	0,61
Періодичний біль у животі	15 (34,1)	14 (35,0)	0,95
Кишкові кольки	15 (34,1)	14 (35,0)	0,95
Поприлісті	7 (15,9)	2 (5,0)	0,16
Сухість шкірних покривів	36 (81,8)	33 (82,5)	0,98
Метеоризм	15 (34,1)	14 (35,0)	0,95
Діарея	1 (2,3)	1 (2,5)	0,95
Закреп	1 (2,3)	1 (2,5)	0,95

Примітка. p – Статистична значущість розбіжностей між групами.

Як видно з даних табл. 1, статистичної різниці між частотою патологічних симптомів у групах порівняння на початку дослідження виявлено не було. Серед скарг переважали такі клінічні симптоми, як кашель (у 100% дітей обох груп), зниження апетиту, порушення сну та загальний неспокій (у 81,8–85,0%). Біль у вухах спостерігався у 31,8–25,0% дітей, періодичний біль у животі, кишкові кольки, метеоризм – у 34,1–35,0%, діарея і закреп – у 2,3–2,5% дітей.

У загальному аналізі крові у більшості дітей обох груп було виявлено лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво і підвищення ШОЕ (табл. 2).

Результати копрограми у дітей обох груп спостереження до початку лікування наведені у табл. 3.

За даними табл. 3, у копрограмі дітей кількість лейкоцитів 1–2 у полі зору виявлено у 61,6–65,0% дітей, а 3–5 у полі зору – у 38,6–31,8% дітей, йодофільну флору та слиз – у 25,0–31,8% дітей. У 4,5–5,0% пацієнтів у копрограмі було виявлено елементи грибів, подібних до дріжджових.

У процесі комплексного лікування спостерігали позитивну динаміку клінічних проявів ураження респіраторного тракту в обстежених дітей, що більш швидко у пацієнтів I групи, які отримували Нормагут. Також було виявлено, що пацієнти I групи досягали більш швидше

Таблиця 2

Кількість дітей із зміненими показниками загального аналізу крові на початку лікування (n, %)

Показник	I група, n=44	II група, n=40	p
Лейкоцитоз	42 (95,4)	39 (97,5)	0,94
Зсув лейкоцитарної формули вліво	39 (88,6)	35 (87,5)	0,97
Підвищення ШОЕ	44 (100)	40 (100)	1,0

Примітка. p – Статистична значущість розбіжностей між групами.

апетиту, порушенням сну, неспокоєм. Пацієнти з ураженням клінічної картини отримували антибіотикотерапію курсом 7–10 днів.

Хворих було розподілено на дві групи дослідження:

I група (основна, n=44) – діти, що в комплексному лікуванні (антибактеріальна та симптоматична терапія) отримували SB (Нормагут) курсом 10–12 днів. До групи було включено 26 дітей з гострою пневмонією та 18 дітей з гострим бронхітом.

II група (контрольна, n=40) – діти, що отримували лише антибіотикотерапію та не приймали пробіотичні препарати. До групи увійшли 24 дитини з гострою пневмонією і 16 дітей з гострим бронхітом.

Групи пацієнтів підбирали за випадковим принципом, вони були співставні за віком, статтю, етіологією і клінічною формою гострого респіраторного захворювання (бронхіти, пневмонії, отити), з приводу чого отримували антибіотики.

Критерії виключення з дослідження:

- вроджені вади кишечника,
- лактазна недостатність,
- діти з ротавірусною та ентеровірусною інфекціями.

Тривалість захворювання до госпіталізації становила 3–7 днів. Діагноз ААД встановлювали згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Діарея – це епізоди рідких чи водянистих випорожнень більше трьох разів на добу або частіше, ніж зазвичай у конкретної людини [21–24]. Згідно з даними ESPGHAN, антибіотикоасоційована діарея може розвиватися як при пероральному вживанні, так і при парентеральному введенні антибактеріальних лікарських засобів.

Під час дослідження оцінювали стан ТТ (апетит, наявність нудоти і блювання, частоту та тяжкість діареї), шкірні покриви (сухість, поприлісті), стан нервової системи (порушення сну, неспокій).

SB (Нормагут) призначали по 1 капсулі двічі на добу протягом 14-ти днів. Дітям віком до 6 років безпосередньо перед вживанням відкривали капсулу і висипали її вміст у 50 мл води кімнатної температури (20–22 °C). Дослідження було схвалено комітетом біоетики КНП «Дитяча клінічна лікарня № 5» м. Києва, протокол № 2 від 04.10.2021 р.

Статистичні розрахунки були проведені з використанням програм MedStat v 5.2 та EZR v1.35 (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan 2017) з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У клінічній картині обох груп окрім проявів основного захворювання (пневмонія, бронхіт, отит) спостерігались з різною частотою клінічні симптоми, а саме: неспокій, зниження апетиту, біль у лівій здухвинній ділянці або нечіткої локалізації, явища метеоризму, часті рідкі випорожнення, нерідко з патологічними домішками, слизом, що, на нашу думку, були викликані повторним призначенням антибіотиків в анамнезі. Загальний стан дітей було оцінено як середнього ступеня тяжкості.

Дані щодо окремих клінічних ознак до початку лікування представлені в табл. 1.

Характеристика випорожнень в обстежених пацієнтів на початку лікування (n, %)

Ознака	I група, n=44	II група, n=40	p
Кашкоподібна консистенція	3 (6,81)	2 (5,0)	0,74
Оформлений	41 (93,2)	38 (95,0)	0,95
Колір коричневий	44 (100)	40 (100)	1,00
Лейкоцити 1–2 у полі зору	27 (61,6)	26 (65,0)	0,87
Лейкоцити 3–5 у полі зору	17 (38,6)	14 (31,8)	0,87
Йодофільна флора	14 (31,8)	10 (25,0)	0,61
Елементи гриба, подібного до дріжджового	2 (4,5)	2 (5,0)	0,92
Слиз	14 (31,8)	10 (25,0)	0,61

Примітка. p – Статистична значущість розбіжностей між групами.

го регресу загальноклінічних симптомів та симптомів з боку ТТ порівняно з дітьми, які отримували традиційне лікування без використання пробіотиків (табл. 4).

За даними табл. 4, у дітей як I, так і II групи на 5-ту добу лікування покращився загальний стан і апетит. У групі хворих, які отримували SB, на 5-ту добу лікування явища метеоризму та кишкові кольки залишались в 11,4–13,6%, а на 10-ту добу зникли майже у всіх дітей і спостерігались тільки в 1 (2,3%) дитини. У групі порівняння на 5-ту добу лікування ці симптоми залишались у 25,0–35,0% пацієнтів (p<0,01 між групами). В осно-

вній групі також швидше нормалізувалися частота і консистенція випорожнень. На 5-й день діарея зберігалася тільки у 8 (18,2%) із 44 пацієнтів. Водночас у групі порівняння діарею фіксували у 10 (25,0%) із 40 дітей (p<0,01 між групами). На 10-ту добу в основній групі в усіх пацієнтів випорожнення були сформованими, тоді як у групі порівняння на 10-ту добу діарею виявляли у 12 (30,0%) із 40 дітей (між групами p<0,01).

У процесі дослідження нами були виявлені деякі особливості в копрограмі обстежених дітей. Результати аналізу випорожнень пацієнтів відображені у табл. 5.

Таблиця 4

Частота клінічних симптомів у групах дослідження під впливом терапії (n, %)

Симптом	I група, n=44			II група, n=40		
	1-а доба	5-та доба	10-та доба	1-а доба	5-та доба	10-та доба
Неспокій	36 (81,8)	6 (13,6)	1 (2,3)*	33 (82,5)	7 (17,5)	7 (17,5)
Порушення сну	35 (79,5)	5 (11,4)	0	34 (85,0)	6 (15,0)	4 (10,0)
Зниження апетиту	36 (81,8)	6 (13,6)	0	33 (82,5)	6 (15,0)	4 (10,0)
Періодичний біль у животі/ кишкові кольки	15 (34,1)	6 (13,6)	1 (2,3)**	14 (35,0)	10 (25,0)	12 (30,0)
Метеоризм	13 (29,5)	5(11,4)*	0**	12 (30,0)	14 (35,0)	14 (35,0)
Діарея	1 (2,3)	8 (18,2)	0**	1 (2,5)	10 (25,0)	12 (30,0)
Закреп	1 (2,3)	0	0**	1 (2,50)	3 (7,5)	0

Примітки: * – у динаміці лікування у групі p<0,05; ** – p<0,01.

Таблиця 5

Показники копрограми в групах спостереження в динаміці лікування (n, %)

Симптом	I група, n=44		II група, n=40	
	1-а доба	5-та доба	1-а доба	5-та доба
Кашкоподібний	3 (6,81%)	1 (2,3%)***	2 (5,0%)	25 (62,5%)
Оформлений	41 (93,2%)	43(97,7%)*	38 (95,0%)	15 (37,5%)
Колір коричневий	44 (100%)	44 (100%)	40 (100%)	34 (85,0%)
Лейкоцити 1–2 у полі зору	27 (61,6%)	44 (100%)*	26 (65,0%)	21 (52,5%)
Лейкоцити 3–5 у полі зору	17 (38,6%)	0*	14 (31,8%)	9 (22,5%)
Йодофільна флора	14 (31,8%)	2 (4,5%)*	10 (25,0%)	19 (47,5%)
Елементи гриба, подібного до дріжджового	2 (4,5%)	0**	2 (5,0%)	18 (45,0%)
Слиз	14 (31,8%)	0**	10 (25,0%)	20 (50,0%)

Примітки: достовірність у динаміці лікування між групами спостереження: * – у динаміці лікування в групі p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Показники кишкового біоценозу у групах спостереження в динаміці лікування (n, %)

Мікрофлора	I група, n=30		II група, n=25	
	До лікування	На 10–12-ту добу лікування	До лікування	На 10–12-ту добу лікування
Біфідобактерії < 10 ¹⁰	4 (13,3%)	2 (6,7%)**	5 (20,0%)	15 (60,0%)
Лактобактерії < 10 ⁷	7 (23,3%)	1 (3,3%)*	6 (24,0%)	9 (36,0%)
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i> ≥ 10 ³	9 (30,0%)	1 (3,3%***)	8 (32,5%)	17 (68,0%)

Примітки: достовірність у динаміці лікування між групами на 10–12-ту добу спостереження: * – у динаміці лікування в групі p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Як видно з даних табл. 5, у копрограмі дітей основної групи в динаміці лікування на тлі вживання SB (Нормагут) на 9–10-й день нормалізувалися частота і консистенція випорожнень у 97,7% дітей, лейкоцити 1–2 у полі зору були у 100% дітей на відміну від групи спостереження (у 52,5% дітей; p<0,05). Йодофільна флора була виявлена лише у 4,5% дітей основної групи та у 47,5% дітей групи порівняння (між групами p<0,01). Також позитивну динаміку було відзначено в основній групі, зокрема не виявлялись елементи дріжджоподібних грибів та слиз. На відміну від групи спостереження елементи дріжджоподібних грибів та слиз зберігались у 45,0–50,0% дітей (між групами p<0,01).

Усім хворим до лікування та на 10–12-у добу терапії здійснювали бакпосів кала на патологічну флору. У процесі дослідження були виявлені деякі особливості видового складу мікрофлори товстого кишечника в обстежених дітей. Результати аналізу випорожнень пацієнтів відображені у табл. 6.

Як видно з даних табл. 6, у динаміці лікування на тлі вживання SB (Нормагут) на 10–12-й день зниження кількості біфідобактерій <10¹⁰ залишалося у 2 (6,7%) із 30 дітей 1-ї групи і у 15 (60,0%) із 25 дітей 2-ї групи (p<0,01). Зниження кількості лактобактерій <10⁷ виявлено в 1 (3,3%) із 30 дітей 1-ї групи і у 9 (36,0%) із 25 дітей 2-ї групи (p<0,05). Також в аналізі калу цих дітей значно знижувалася кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* (p<0,005). Отже, у майже всіх дітей 1-ї групи на 10–12-ту добу вдалося досягти повної нормалізації функції кишечника.

Побічних явищ під час вживання препарату Нормагут не спостерігалось.

Дослідження ефективності SB у ліванні ААД у дітей проведене низкою авторів (С. М. Wan та співавторами, Н. Szajewska та співавторами, Jiawei Zhang та співавторами) [26–28].

Дані мета-аналізу Н. Szajewska та співавторів [27], метою якого було оцінити ефективність SB у запобіганні діареї, пов'язаної з вживанням антибіотиків у дітей продемонстрували, що застосування SB знизило ризик діареї з 20,9% до 8,8% (6 рандомізованих контрольованих досліджень, n=1653, ОР: 0,43, 95% ДІ: 0,3–0,6).

С. М. Wan та співавтори [26] виявили, що у дітей з ААД на тлі застосування SB діарея зникала протягом п'яти діб у 74% ($\chi^2=7,38$; p<0,05) та у 63%

дітей ($\chi^2=16,87$; p<0,05), коли вживання антибіотиків тривало більше 5 днів. Вони зазначили, що у більшості пролікованих дітей діарея також зникла протягом перших 5-ти діб та залишалась тільки у 8 (18,2%) із 44 дітей. Проте вони не досліджували інші клінічні симптоми ААД. Також у роботі відсутні дані щодо складу кишкової мікрофлори у досліджуваних дітей.

У нашому дослідженні при застосуванні SB для лікування та профілактики ААД у дітей не було виявлено жодного побічного ефекту. Подібні дані були підтверджені і результатами інших досліджень. С.М. Wan та співавтори, L.-S. Shan та співавтори, Q. Guo та співавтори вивчали ризик виникнення ААД на тлі антибіотикотерапії при паралельному застосуванні SB та виявили хорошу ефективність та переносимість препарату за відсутності побічних ефектів [7, 23, 26]. За даними дослідження Jiawei Zhang та співавторів, середня тривалість діареї при застосуванні SB у дітей була меншою, ніж у контрольній групі, а різниця була статистично значущою 79,51±23,25 год (p<0,05) [28].

У нашому дослідженні у пацієнтів основної групи, які отримували SB (Нормагут), на 10–12-ту добу лікування випорожнення були сформованими, тоді як у групі порівняння на 10–12-ту добу діарея збільшилась у 12 (30,0%) із 40 дітей (p<0,001).

Отже, зазначене вище свідчить про доцільність призначення пробіотика SB (Нормагут) у комплексному ліванні при антибіотикотерапії у дітей.

ВИСНОВКИ

1. За даними літератури та особистими спостереженнями, у дітей, які повторно отримують антибактеріальну терапію, фіксували шлунково-кишкові розлади (зниження апетиту, біль у лівій здухвинній ділянці або нечіткої локалізації, явища метеоризму, часті рідкі випорожнення, нерідко з патологічними домішками, слизом).

2. Призначення SB (Нормагут) одночасно з антибактеріальною терапією дозволило достовірно зменшити на 5-ту добу комплексного лікування явища метеоризму та кишкові кольки у 86,4–88,6% дітей. На 10-ту добу кишкові кольки залишались лише в 1 (2,3%) із 44 обстежених (p<0,01). В основній групі швидко нормалізувалися частота і консистенція випорожнень. У групі порівняння такої динаміки клінічної симптоматики не спостерігалось.

Відомості про авторів

Марушко Юрій Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8066-9369

Гишак Тетяна Віталіївна – д-р мед. наук, проф., кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: tgischak@i.ua*

ORCID: 0000-0002-7920-7914

Писарев Андрій Олександрович – д-р мед. наук, проф., кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: andypysarev@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9978-8031

Іовіца Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: iovitsadoc@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7952-2650

Information about authors

Marushko Yurii V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8066-9369

Hyshchak Tetyana V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: tgischak@i.ua*

ORCID: 0000-0002-7920-7914

Pysarev Andrii O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: andypysarev@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9978-8031

Iovitsa Tetyana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: iovitsadoc@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7952-2650

ПОСИЛАННЯ

- Kramarov S. Probiotics for diarrhea in children: evidence base. *Ukr Med Chasopys.* 2019;1.
- Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, Ghazi M, Goudarzi H, Pouriran R. Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe.* 2018;50:32-7. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.011.
- Wan CM, Yu H, Liu G, Xu HM, Mao ZQ, Xu Y, et al. A multicenter randomized controlled study of Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017;55(5):349-54. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0578-1310.2017.05.008.
- Maidannyk V. Antybytyko-asotsiiovana diareia u ditei. *Kyiv: Klinichni rekomendatsii.*; 2016. 32 p.
- Marushko Yu, Moskovenko O. Effectiveness and safety of the use of Saccharomyces boulardii in clinical practice. *Pediatr.* 2018;3(46):37-8.
- Tsyupa I. Saccharomyces boulardii is a probiotic you can trust. *Healthy Ukraine.* 2020;2:53.
- 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. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
- Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. Saccharomyces boulardii: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):78. doi: 10.3390/jof6020078.
- Ramos SF, Araújo-Neto FC, Aires-Moreno GT, de Araújo DCSA, Lima EDC, de Lyra DP Jr. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(5):1293-301. doi: 10.1007/s11096-021-01249-8.
- Duysburgh C, Van den Abbeele P, Morera M, Marzorati M. Lacticaseibacillus rhamnosus GG and Saccharomyces cerevisiae boulardii supplementation exert protective effects on human gut microbiome following antibiotic administration in vitro. *Benef Microbes.* 2021;12(4):59-73. doi: 10.3920/BM2020.0180.
- INSTRUCTION MHU Normahut capsules blister, No. 10. 6 wad. Kyiv: Internet issuance; 2019. 1600 p.
- Goldenberg JZ, Lytyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
- Jin Y, Yu S, Liu JJ, Yun EJ, Lee JW, Jin YS, et al. Production of neoagarooligosaccharides by probiotic yeast Saccharomyces cerevisiae var. boulardii engineered as a microbial cell factory. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):160. doi: 10.1186/s12934-021-01644-w.
- Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the Prevention of Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea. *Explore (NY).* 2016;12(6):463-6. doi: 10.1016/j.explore.2016.08.015.
- Investigating Group for Prevention of AAD in Children with Pneumonia by Clostridium Butyricum and Bifidobacterium. Multicenter, randomized, controlled clinical trial on preventing antibiotic-associated diarrhea in children with pneumonia using the live Clostridium butyricum and Bifidobacterium combined Powder. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2012;50(10):732-6.
- Feng J, Zhang C, Chen H, Chen Z, Chen Y, He D, et al. Shen-Ling-Bai-Zhu-San Enhances the Antipneumonia Effect of Cefixime in Children by Ameliorating Gut Microflora, Inflammation, and Immune Response. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:7752426. doi: 10.1155/2022/7752426.
- Łukasik J, Guo Q, Boulous L, Szajewska H, Johnston BC. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated adverse events in children-A scoping review to inform development of a core outcome set. *PLoS One.* 2020;15(5):e0228824. doi: 10.1371/journal.pone.0228824.
- Czerucka D, Rampal P. Diversity of Saccharomyces boulardii CNCM 1-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2188-203. doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2188.
- 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.
- Mourey F, Sureja V, Khani D, Shah P, Parikh D, Upadhyay U, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Saccharomyces boulardii in Infants and Children With Acute Diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(11):e347-e51. doi: 10.1097/INF.0000000000002849.
- Nenkovskiy S, Neyankovskaya O, Yatsula M, Gorodilovskaya M. Peculiarities of ingestion of probiotics in antibiotic association of diarrhea in children. *Healthy Kids.* 2020;15(2):55-61.
- Shadrin O, Marushko T, Marushko R. Ways to prevent antibiotic-associated diarrhea in children of early age. *Healthy Kids.* 2018;13(5):11-5.
- Shan LS, Hou P, Wang ZJ, Liu FR, Chen N, Shu LH, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with Saccharomyces boulardii in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes.* 2013;4(4):329-34. doi: 10.3920/BM2013.0008.
- Mourey F, Sureja V, Khani D, Shah P, Parikh D, Upadhyay U, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Saccharomyces boulardii in Infants and Children With Acute Diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(11):e347-e51. doi: 10.1097/INF.0000000000002849.
- Sen S, Mansell TJ. Yeasts as probiotics: Mechanisms, outcomes, and future potential. *Fungal Genet Biol.* 2020;137:103333. doi: 10.1016/j.fgb.2020.103333.
- Wan CM, Yu H, Liu G, Xu HM, Mao ZQ, Xu Y, et al. A multicenter randomized controlled study of Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017;55(5):349-54. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0578-1310.2017.05.008.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):793-801. doi: 10.1111/apt.13344.
- Zhang J, Wan S, Gui Q. Comparison of safety, effectiveness and serum inflammatory factor indexes of Saccharomyces boulardii versus Bifidobacterium triple viable in treating children with chronic diarrhea: a randomized trial. *Transl Pediatr.* 2021;10(6):77-1685. doi: 10.21037/tp-21-195.
- Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. Saccharomyces boulardii: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):78. doi: 10.3390/jof6020078.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2023. – Дата першого рішення 12.06.2023. – Стаття подана до друку 10.07.2023