

УДК 616.34-008.7-085.33-06-053:615.324:579.8-026.81

**Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, Т.В. Іовіца,  
О.В. Хомич, О.А. Дмитришин, Г.Г. Шеф**

## Використання пробіотики «Неофлорум» для попередження ураження шлунково-кишкового тракту при антибіотикотерапії в дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 3(139): 7-16. doi: 10.15574/SP.2024.139.7

**For citation:** Marushko YuV, Hyshchak TV, Iovitsa TV, Khomych OV, Dmytryshyn OA, Shef GG. (2024). Use of Neoflorum probiotic to prevent gastrointestinal tract damage during antibiotic therapy in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(139): 7-16. doi: 10.15574/SP.2024.139.7.

Застосування антибіотиків може впливати на стійкість кишкової мікрофлори, спричиняючи розлади травлення та антибіотикоасоційовану діарею (ААД). Препарат «Неофлорум», який містить *Lactobacillus rhamnosus* та *Saccharomyces boulardii*, є перспективним комбінованим пробіотиком.

**Мета** — дослідити ефективність профілактики ААД і безпечність застосування пробіотики «Неофлорум» у дітей, які отримують антибіотики з приводу гострої респіраторної інфекції (ГРІ).

**Матеріали та методи.** Проведено відкрите, проспективне, неінтервенційне, порівняльне дослідження. Обстежено 47 дітей віком від 3 до 13 років. До основної групи дослідження залучено 25 дітей, які отримували в комплексному лікуванні ГРІ антибіотик і пробіотик «Неофлорум». 22 дитини контрольної групи отримували антибіотик без пробіотики.

**Результати.** На початку дослідження жоден із пацієнтів обох груп не висловлював скарги на диспепсичні розлади. Аналіз копрологічних досліджень та рівня кальпротектину в калі в обох групах на початку лікування не виявив патологічних змін. ААД розвинулася у 20% дітей основної групи та в 45,5% дітей контрольної групи, що було у 2,3 раза менше.

Майже в усіх дітей з ААД (крім однієї дитини контрольної групи) рівень кальпротектину калу в першу добу появи діареї був нормальним. 92% дітей відзначали гарну переносимість пробіотики, двоє — задовільну. Побічних явищ під час застосування пробіотики «Неофлорум» не спостерігалося.

**Висновки.** Під час проведення пероральної антибактеріальної терапії на тлі застосування з першого дня лікування пробіотики «Неофлорум» ААД виявлялась у 2,3 раза рідше, ніж без фоновго застосування пробіотики. Застосування пробіотики «Неофлорум» з першої доби антибіотикотерапії дало змогу вже на 4–5-ту добу досягти статистично значущого антидіарейного ефекту, на що вказувала достовірно менша кількість дітей з ААД в основній групі (16% проти 45,5% у контрольній групі). Гарну переносимість пробіотики «Неофлорум» відзначали 92% пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом клінічної бази. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, антибіотикоасоційована діарея, пробіотики, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, кальпротектин.

### Use of Neoflorum probiotic to prevent gastrointestinal tract damage during antibiotic therapy in children

**Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, T.V. Iovitsa, O.V. Khomych, O.A. Dmytryshyn, G.G. Shef**  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The use of antibiotics can affect the resistance of the intestinal microflora, causing digestive disorders and antibiotic-associated diarrhea (AAD). The drug «Neoflorum», which contains *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii*, is a promising combined probiotic for maintaining the health of the intestinal microflora.

**The aim** of the study is to investigate the effectiveness of the probiotic «Neoflorum» in the prevention of AAD and the safety of the use in children, who are receiving antibiotics because of acute respiratory infection (ARI).

**Materials and methods.** An open, prospective, non-interventional, comparative study was conducted. 47 children aged 3–13 were examined (average age 6.91±2.87 years). The main group of the study included 25 children who received an antibiotic and a combined probiotic «Neoflorum» in the complex treatment of an ARI. 22 children of control group received an antibiotic without a probiotic.

**Results.** At the beginning of the study, none of the patients in both groups complained of dyspeptic disorders. Analysis of coprological studies and the level of fecal calprotectin in both groups at the initial stage of treatment did not reveal any pathological changes. AAD developed in 20% of children in the intervention group and 45.5% of children in the control group, which was 2.3 times less. The level of fecal calprotectin was normal in almost all children with AAD (except one child of the control group) on the first day of the diarrhea. 92% of children in the main group noted good tolerance of «Neoflorum», and two children — satisfactory tolerance. There were no side effects while taking «Neoflorum».

**Conclusions.** In the case of conducting oral antibacterial therapy against the background of the use of the probiotic Neoflorum AAD from the first day of treatment, AAD was detected 2.3 times less often than when conducting antibiotic therapy without the background intake of a probiotic. The use of the Neoflorum probiotic from the first day of antibiotic therapy made it possible to achieve a statistically significant antidiarrheal effect already on the 4–5th day, as indicated by a significantly lower number of children with AAD in the main group — 16% compared to the control group — 45.5%. Good tolerance of «Neoflorum» is noted by 92% of patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the clinical base. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, antibiotic-associated diarrhea, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, calprotectin.

## Вступ

Відомо, що в кишечнику людини мешкають понад чотириста видів бактерій, і баланс цих мікроорганізмів важливий для нормальної роботи шлунково-кишкового тракту та імунної системи [5,14,15]. Лікування антибіотиками може порушити колонізаційну резистентність шлунково-кишкової мікрофлори, що призводить до розладів травлення, найбільш загрозливим з яких є антибіотикоасоційована діарея (ААД).

Частота розвитку ААД різниться, за даними різних досліджень, становить від 5% до 35% [18,34], у дітей — від 11% до 40% [31] і залежить від багатьох причин [32]. Частіше ААД трапляється в госпіталізованих пацієнтів порівняно з амбулаторними [29]. Високі дозування та тривалість терапії призводять до більшого негативного впливу антибіотика на мікробіом кишечника [21]. Пероральні антибіотики, які добре всмоктуються в тонкому кишечнику, менше впливають на мікробну екосистему товстого кишечника, тоді як антибіотики, які погано всмоктуються, можуть викликати значні зміни.

Таблиця 1  
Початок антибіотикоасоційованої діареї, спричиненої різними антибіотиками

| Антибіотик              | Медіана, дні (Q1–Q3) |
|-------------------------|----------------------|
| Amoxicillin             | 8 (4–34)             |
| Amoxicillin-clavulanate | 8 (3–11)             |
| Piperacillin-tazobactam | 7 (3–13)             |
| Cephalexin              | 8 (4–16)             |
| Cefepime                | 6 (3,3–18,3)         |
| Cefpodoxime             | 5 (4–11)             |
| Cefdinir                | 7.5 (3–10)           |
| Cefuroxime              | 7 (3,8–8)            |
| Cefixime                | 6 (4–8)              |
| Cefoperazone-sulbactam  | 3 (2–10)             |
| Ceftriaxone             | 6 (3–10,5)           |
| Cefotaxime              | 6 (4,5–24)           |
| Ceftazidime             | 8.5 (4,5–10)         |
| Cefazolin               | 3 (1–6)              |
| Meropenem               | 11 (6–23,5)          |
| Imipenem-cilastatin     | 8 (3–16)             |
| Erythromycin            | 5.5 (4–11,5)         |
| Clarithromycin          | 6 (3–8)              |
| Azithromycin            | 4 (2–5,3)            |
| Ciprofloxacin           | 8 (4–15)             |
| Moxifloxacin            | 6.5 (2–10)           |
| Levofloxacin            | 8 (4–12,3)           |
| Doxycycline             | 15 (7–53)            |
| Metronidazole           | 8 (3–13,3)           |
| Clindamycin             | 8 (4–11)             |

Примітки: Q1 — перший квартиль; Q3 — третій квартиль. За результатами дослідження [8].

Результати наукових досліджень свідчать, що майже всі антибіотики корелюють з ААД, за винятком тобраміцину і моноцикліну [8]. За даними досліджень Н. Huang і співавторів [8], така кореляція може виявлятися у вигляді ранжування від найбільш значущих антибіотиків в етіології ААД до найменш значущих: лінкоміцини > цефалоспорины третього покоління > цефалоспорины другого покоління > інгібітори β-лактамаз > карбапенеми > цефалоспорины четвертого покоління > пеніциліни > фторхінолони > нові цефалоспорины > еритроміцини > тетрацикліни > аміноглікозиди.

На подібні зв'язки вказують і інші дослідження. Виявлено, що ААД часто виникає на тлі амоксициліну/клавуланату (у 10–25% випадків), цефіксиму (у 15–20% випадків), рідше — інших цефалоспоринів і макролідів (у 2–5% випадків) [17]. Доведено, що найбільш несприятливу дію на мікрофлору шлунково-кишкового тракту мають антибіотики, що діють на анаероби (амінопеніциліни, цефалоспорины, кліндаміцин тощо) [5] та антибіотики-інгібітори ферментів [13,34]. У літературі є повідомлення про зниження кількості грам-позитивних аеробних коків і підвищення резистентності ентеробактерій під впливом антибіотиків групи амоксициліну [20,27].

Час появи діареї від початку антибіотикотерапії різниться залежно від антибіотика, але можливий початок ААД на 1–2-гу добу антибіотикотерапії [8]. Причому навіть для антибіотиків однієї групи характерний різний термін виникнення ААД від початку терапії (табл. 1). Зокрема, час появи ААД, індукованої цефалоспоринами, коливався від 3 діб (цефазолін) до 8,5 доби (цефтазидим) [8].

За даними літератури, за 20–30% випадків ААД відповідає *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [1,12,19]. Загалом інфекція *C. difficile* є основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій, особливо в розвинених країнах [2]. У Європі, де кількість випадків інфекції, пов'язаних із наданням медичної допомоги, становить 124 000 на рік, *C. difficile* посідає шосте місце серед причинно-значущих мікроорганізмів [24]. Хоча майже всі антибіотики можуть призводити до ААД, вищий ризик індукції інфекції *C. difficile* мають пеніциліни широкого спектра дії, цефалоспорины, кліндаміцин і фторхінолони [4].

У всіх інших випадках, коли ріст патогенної мікрофлори не виявлений, ААД пов'язують із порушенням кишкового травлення і функ-

Таблиця 2

**Типи пробіотиків, які можна розглянути для лікування або профілактики шлунково-кишкового захворювання/розладу [7]**

| <b>Захворювання/розлад шлунково-кишкового тракту</b>  | <b>Пробіотики</b>  |
|---|--|
| Гострий гастроентерит — лікування   | <i>L. rhamnosus</i> GG<br><i>S. boulardii</i><br><i>L. reuteri</i> DSM 17938<br>Комбінація <i>L. rhamnosus</i> 19070-2 і <i>L. reuteri</i> DSM 12246 |
| ААД — профілактика  | <i>S. boulardii</i><br><i>L. rhamnosus</i> GG  |
| Дитячі кольки — скорочення часу плачу   | <i>L. reuteri</i> DSM 17938<br><i>B. lactis</i> BB-12  |
| Функціональний біль у животі — зменшення інтенсивності болю   | <i>L. reuteri</i> DSM 17938  |
| Синдром подразненого кишечника — зменшення частоти та інтенсивності болю  | <i>L. rhamnosus</i> GG   |
| <i>Helicobacter pylori</i> — підвищення рівня ерадикації та зменшення побічних ефектів з боку травного тракту, пов'язаних із лікуванням | <i>S. boulardii</i>  |

ціональними розладами, що виникають під впливом дисбіозу: зниженням виробництва коротколанцюгових жирних кислот, електrolітним дисбалансом і дисфункцією кишкового бар'єра [3].

Хоча в більшості пацієнтів на тлі застосування антибіотиків спостерігається легка діарея, у деяких випадках, особливо в ослаблених пацієнтів, може виникнути небезпечний для життя фульмінантний псевдомембранозний коліт. Тому клініцистами і науковцями в усьому світі докладаються зусилля для запобігання ААД і визначення ефективних пробіотиків [28].

У 2016 р. робоча група ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) розглянула питання профілактики ААД за допомогою пробіотиків. Цей огляд визначив два ефективні пробіотичні штами: *L. rhamnosus* GG (рекомендація: сильна; якість доказів: помірна) і *S. boulardii* (рекомендація: сильна; якість доказів: помірна) [26]. Подальший метааналіз, опублікований у 2021 р., підтвердив ефективність *S. boulardii* CNCM I-745 і *L. rhamnosus* GG у профілактиці ААД в амбулаторних і госпіталізованих дітей [23].

Хоча зараз доступні нові дані, рекомендації в новому документі 2023 р. про позицію ESPGHAN залишаються незмінними [25]. Використання високих доз ( $\geq 5$  млрд КУО на добу) *S. boulardii* або *L. rhamnosus* GG для профілактики ААД рекомендовано за наявності факторів ризику, таких як клас антибіотиків, тривалість лікування антибіотиками, вік пацієнта, необхідність госпіталізації, супутні захворювання або попередні епізоди діареї ААД [25]. Ці штами слід призначати одночасно з

антибіотикотерапією амбулаторним пацієнтам і госпіталізованим дітям (достовірність доказів: помірна; ступінь рекомендації: помірна) [25].

Нещодавно опубліковані дані свідчать, що в профілактиці ААД не втрачається значення і пробіотиків на основі *Lactocaseibacillus*, що особливо ефективні за комбінованого використання з іншими пробіотиками [22].

Роботи останніх років приділяють увагу пошуку видової специфічності дії різних штамів мікроорганізмів при тих чи інших захворюваннях (табл. 2) [7]. Результати наведеного в таблиці 2 описового огляду вказують на докази щодо застосування пробіотиків у профілактиці та лікуванні поширених шлунково-кишкових захворювань у дітей, враховуючи штами і дози.

Одним із перспективних комбінованих пробіотиків, що містить комбінацію пробіотичних бактерій *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus* у дозі не менш як  $5 \times 10^9$  КУО та *Saccharomyces boulardii* в дозі 125 мг, є Неофлорум.

На сьогодні існує обмежена кількість робіт, присвячених вивченню ефективності і безпечності цього пробіотика. В одному дослідженні [11] проведено порівняльний аналіз ефективності і безпечності Неофлоруму з деякими іншими пробіотиками в пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненої кишки з діареєю. Виявлено, що серед них найвищу ефективність і найменшу частоту побічних дій має саме Неофлорум. Порівняно з іншими пробіотиками застосування Неофлоруму супроводжувалося більшим клініко-мікробіологічним ефектом, зокрема, достовірно частішим зникненням/поліпшенням основних клінічних

симптомів, а також зниженням частоти виявлення кишкового дисбіозу після місячного курсу лікування.

Однак на сьогодні недостатньо даних щодо ефективності і безпечності застосування Неофлоруму в дітей для профілактики ураження шлунково-кишкового тракту на тлі антибіотикотерапії.

**Мета** роботи — дослідити ефективність профілактики ААД і безпечність застосування пробіотика «Неофлорум» у дітей, які отримують антибіотики з приводу гострої респіраторної інфекції (ГРІ).

### Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, проспективне, не інтервентне, порівняльне дослідження.

Обстежено 47 дітей віком 3–13 років (середній вік —  $6,91 \pm 2,87$  року), які застосовували антибіотики з приводу ГРІ та її ускладнень. Серед них у 16 дітей виявлено гострий бронхіт, у 2 дітей — позагоспітальну пневмонію середнього ступеня тяжкості, у 5 дітей — гнійний середній отит, в 1 дитини — гнійний риносинусит, у 28 дітей — гострий фаринготонзиліт. Було 23 дівчинки і 24 хлопчики.

До основної групи дослідження залучено 25 дітей (середній вік —  $6,56 \pm 2,4$  року), які отримували в комплексному лікуванні ГРІ антибіотик і комбінований пробіотик «Неофлорум», до складу якого входять *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*. До контрольної групи залучено 22 дитини (середній вік —  $7,32 \pm 3,34$  року), які отримували антибіотик без пробіотика. Діти основної групи отримували пробіотик «Неофлорум» протягом 10 діб по 1 капсулі під час їжі не раніше ніж за 2 години після застосування антибіотика.

До дослідження *не залучено*: дітей віком до 3 років; дітей з хронічними захворюваннями в стадії загострення; дітей з легким і тяжким перебігом ГРІ; дітей, які отримували антибіотик і/або пробіотик протягом останніх двох тижнів до початку дослідження.

Тривалість застосування антибіотиків становила 6–8 діб. Захищені пеніциліни (амоксцилін + клавуланова кислота) отримувала 21 дитина (16 дітей основної групи та 5 дітей контрольної групи), цефалоспорини другого покоління (цефуроксим) — 4 дитини контрольної групи, цефалоспорини третього покоління (цефіксим) — 21 дитина (8 дітей ос-

новної групи і 13 дітей контрольної групи), макролідні антибіотики (кларитроміцин) — 1 дитина основної групи.

Крім загальноклінічного обстеження (оцінювання скарг і виявлення симптомів ураження шлунково-кишкового тракту, аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма), проведено анкетування щодо переносимості та профілактичної ефективності пробіотика «Неофлорум».

Антибіотикоасоційовану діарею встановлено за наявності трьох м'яких або рідких випорожнень на добу під час лікування антибіотиками.

На початку дослідження і протягом 7–10 діб лікування оцінено наявність і виразність таких скарг, як погане самопочуття, порушення сну, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, пронос, закреп.

В усіх дітей до початку антибіотикотерапії визначено рівень кальпротектину в калі експрес-методом. Застосовано експрес-тест для визначення кальпротектину в калі у форматі device-касети фірми «Assure Tech», СРТ-F23. У 5 дітей основної групи і 10 дітей контрольної групи визначено рівень кальпротектину в калі повторно протягом першої доби виникнення в них діареї. Одній дитині контрольної групи, у якої результат аналізу на кальпротектин був позитивним, експрес-аналіз виконано ще двічі до нормалізації показника.

Згідно з інструкцією до експрес-тесту для визначення кальпротектину в калі у форматі device-касети фірми «Assure Tech», СРТ-F23 пристрій виявляє кальпротектин людини шляхом візуальної інтерпретації зміни кольору на внутрішній смужці. Це швидкий візуальний імуноаналіз для якісного імовірного виявлення кальпротектину людини в зразках калу. Антитіла до кальпротектину людини іммобілізуються на тестовій ділянці мембрани. Під час тестування зразок реагує з антитілами проти кальпротектину людини, кон'югованими з кольоровими частинками та попередньо нанесеними на пробну прокладку тесту. Потім суміш мігрує через мембрану шляхом капілярної дії та взаємодіє з реагентами на мембрані. Якщо в зразку є достатня кількість людського кальпротектину, на досліджуваній ділянці мембрани утвориться кольорова смуга. Наявність цієї кольорової смуги свідчить про позитивний результат, а її відсутність — про негативний результат.



Таблиця 3  
Частота клінічних симптомів в основній і контрольній групах на початку лікування, абс. (%)

| Клінічні симптоми           | Основна група, n=25 | Контрольна група, n=22 | Odds ratio (p) |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|----------------|
| Погане самопочуття          | 23 (92)             | 18 (81,8)              | 2,56 (0,3085)  |
| Порушення сну               | 12 (48)             | 14 (63,9)              | 0,52 (0,2842)  |
| Кашель                      | 22 (88)             | 20 (90,6)              | 0,73 (0,7476)  |
| Нежить                      | 19 (76)             | 20 (90,6)              | 0,32 (0,1898)  |
| Підвищення температури тіла | 24 (96)             | 21 (95,5)              | 1,14 (0,9264)  |
| Біль у горлі                | 15 (60)             | 13 (59,1)              | 1,04 (0,9495)  |
| Біль у вухах                | 2 (12)              | 3 (13,6)               | 0,58 (0,5673)  |

Таблиця 4  
Частота клінічних симптомів у групах спостереження під впливом терапії (%)

| Клінічні симптоми                            | Основна група, n=25 | Контрольна група, n=22 | Odds ratio (p) |
|--|---------------------|------------------------|----------------|
| <i>1–3-тя доба застосування антибіотиків</i> |                     |                        |                |
| Погане самопочуття                           | 23 (92)             | 18 (81,8)              | 2,56 (0,3085)  |
| Порушення сну                                | 12 (48)             | 14 (63,9)              | 0,52 (0,2842)  |
| Біль у животі                                | 9 (36)              | 14 (63,9)              | 0,32 (0,0621)  |
| Нудота                                       | 3 (12)              | 5 (22,7)               | 0,46 (0,963)   |
| Блювання                                     | 0                   | 5 (22,7)               | 0,06 (0,066)   |
| Метеоризм                                    | 9 (36)              | 16 (72,7)              | 0,21 (0,0142)  |
| Діарея                                       | 5 (20)              | 9 (40,9)               | 0,42 (0,1807)  |
| Закреп                                       | 8 (32)              | 4 (18,2)               | 2,12 (0,2835)  |
| <i>4–5-та доба застосування антибіотиків</i> |                     |                        |                |
| Погане самопочуття                           | 16 (64)             | 22 (100)               | 0,039 (0,0286) |
| Порушення сну                                | 2 (8)               | 13 (59,1)              | 0,06 (0,001)   |
| Біль у животі                                | 3 (12)              | 10 (45,5)              | 0,16 (0,0158)  |
| Нудота                                       | 1 (4)               | 4 (18,2)               | 0,188 (0,1492) |
| Блювання                                     | 0                   | 0                      | 0,88 (0,9506)  |
| Метеоризм                                    | 8 (32)              | 19 (86,4)              | 0,07 (0,0012)  |
| Діарея                                       | 4 (16)              | 10 (45,5)              | 0,23 (0,0333)  |
| Закреп                                       | 3 (12)              | 0                      | 7,0 (0,2067)   |

Аналіз результатів дослідження і лікування пацієнтів проведено з використанням статистичних пакетів «MedStat», «EZR». Відмінності показників визнано достовірними за умови  $p < 0,05$ . Для оцінювання непараметричних критеріїв застосовано відношення шансів (Odds Ratio), стандартну помилку та 95% довірчий інтервал (CI) розраховано відповідно до Altman, 1991.

Усі дослідження виконано відповідно до етичних принципів, прийнятих Гельсінською декларацією і якісною клінічною практикою (GCP стосовно медичного дослідження, яке проводиться на людях). Отримано схвалення етичного комітету клінічної бази, на якій виконано дослідження. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження жоден із пацієнтів обох груп не висловлював скарги на шлунково-кишкові розлади. Серед респіраторних проявів з однаковою частотою ( $p > 0,05$ ) в основ-

ній і контрольній групах спостерігалися такі симптоми, як погане самопочуття, порушення сну, підвищення температури тіла, кашель, нежить, біль у горлі, біль у вухах (табл. 3).

У загальному аналізі крові в більшості дітей обох груп відзначалися лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули ліворуч і підвищення швидкості осідання еритроцитів. Результати копрологічного дослідження і рівень кальпротектину калу в обох групах не виявили патологічних змін на початку лікування.

У процесі антибіотикотерапії в частини пацієнтів розвинулися шлунково-кишкові розлади у вигляді болю в животі, нудоти, блювання, метеоризму, проносу або закрепу (табл. 4).

Кількість дітей із метеоризмом у перші доби лікування в контрольній групі була достовірно більшою порівняно з основною групою (100% і 36%, відповідно;  $p = 0,0034$ ). На 4–5-ту добу застосування антибіотиків різниця між групами стала ще більш помітною. У контрольній групі частіше спостерігався біль у животі (45,5% порівняно з 12%;  $p = 0,0158$ ) і метеоризм

Таблиця 5

**Особливості клінічної картини дітей контрольної групи в динаміці лікування залежно від виду антибіотика, абс. (%)**

| Клінічні симптоми                            | Захищені пеніциліни, n=5 | Цефалоспорины третього покоління, n=13 | Odds ratio (p) |
|--|--------------------------|--|----------------|
| <i>1–3-тя доба застосування антибіотиків</i> |                          |  |                |
| Погане самопочуття                           | 5 (100)                  | 13 (100)                               | 0,41 (0,6634)  |
| Порушення сну                                | 5 (100)                  | 9 (69,2)                               | 5,21 (0,2974)  |
| Біль у животі                                | 5 (100)                  | 9 (69,2)                               | 5,21 (0,2974)  |
| Нудота                                       | 5 (100)                  | 0                                      | 297 (0,0058)   |
| Блювання                                     | 5 (100)                  | 0                                      | 297 (0,0058)   |
| Метеоризм                                    | 5 (100)                  | 11 (84,6)                              | 2,39 (0,5936)  |
| Діарея                                       | 5 (100)                  | 4 (30,8)                               | 23,2 (0,0471)  |
| Закреп                                       | 0                        | 0                                      | 2,45 (0,6634)  |
| <i>4–5-та доба застосування антибіотиків</i> |                          |  |                |
| Погане самопочуття                           | 5 (100)                  | 13 (100)                               | 0,41 (0,6634)  |
| Порушення сну                                | 5 (100)                  | 4 (30,8)                               | 23,22 (0,0471) |
| Біль у животі                                | 5 (100)                  | 5 (38,5)                               | 17,0 (0,0721)  |
| Нудота                                       | 0                        | 0                                      | 2,45 (0,6634)  |
| Блювання                                     | 0                        | 0                                      | 2,45 (0,6634)  |
| Метеоризм                                    | 5 (100)                  | 13 (100)                               | 0,41 (0,6634)  |
| Діарея                                       | 5 (100)                  | 5 (38,5)                               | 17,0 (0,0721)  |
| Закреп                                       | 0                        | 0                                      | 2,45 (0,6634)  |

(86,4% порівняно з 32%;  $p=0,0012$ ). У контрольній групі також достовірно частіше відзначалися погане самопочуття і порушення нічного сну (табл. 4).

Антибіотикоасоційована діарея розвинулася у 20% дітей основної групи і 45,5% дітей контрольної групи. В основній групі ААД виявлялась у 2,3 рази рідше, ніж у контрольній. На 4–5-ту добу антибіотикотерапії вона спостерігалася в 4 (16%) дітей основної групи і 10 (45,5%) дітей контрольної групи ( $p=0,0333$ ).

У контрольній групі ААД виникла у 2 дітей на 1-шу добу антибіотикотерапії, у 3 дітей – на 2-гу добу, у 4 дітей – на 3-тю добу, в 1 дитини – на 4-ту добу (у середньому – на  $2,4 \pm 0,97$  доби). В основній групі ААД виникла в 1 дитини на 1-шу добу антибіотикотерапії, у 2 дітей – на 2-гу добу, у 2 дітей – на 3-тю добу (у середньому – на  $2,2 \pm 0,84$  доби). З 5-ї доби нові випадки розвитку діареї в обох групах не спостерігалися. Статистично достовірної різниці в часі появи ААД не виявлено.

На тлі продовження комбінованої пробіотичної терапії шлунково-кишкові розлади, виявлені в пацієнтів основної групи, істотно зменшилися протягом 4–6 діб від початку антибіотикотерапії, і на 7-му добу в жодній дитини основної групи не спостерігалася біль у животі, нудоти, блювання, метеоризму і діареї. У двох дітей зберігалася схильність до закріпів, яку можна було пов'язати з напівліжковим режимом і тривалим збереженням високої температури тіла.

У дітей контрольної групи під впливом антибактеріальної терапії шлунково-кишкові прояви збільшувалися на 3–5-ту добу, що змусило призначити Неофлорум на 8–10 діб. У подальшому спостереженні за цими дітьми був отриманий позитивний ефект у вигляді нормалізації діяльності шлунково-кишкового тракту протягом 5–10 діб.

У таблицях 5 і 6 наведено особливості клінічної картини в динаміці лікування залежно від групи антибіотика, що призначався при ГРІ.

Діти основної та контрольної груп у переважній більшості (89,3%) отримували захищені пеніциліни та цефалоспорины третього покоління, що дало змогу порівняти основні клінічні симптоми в динаміці лікування обох груп за підгрупами цих антибіотиків. Особливості клінічної картини в дітей цих підгруп контрольної групи в динаміці лікування наведено в таблиці 5, а основної групи – в таблиці 6.

У контрольній групі найбільша різниця між показниками відзначалася в перші доби лікування. Усі п'ятеро дітей, які застосовували захищені пеніциліни, скаржилися на нудоту і блювання, а ті, що використовували цефалоспорины третього покоління, таких скарг не мали. Проте на 4–5-ту добу ці симптоми вже не спостерігалися в обох підгрупах. На 4–5-ту добу достовірні розбіжності спостерігалися тільки стосовно порушення сну, які частіше виявлялися в групі, у якій діти застосовували захищені пеніциліни.

В основній групі дітей, які отримували цефалоспорины третього покоління, виявляли-

Таблиця 6

**Особливості клінічної картини дітей основної групи в динаміці лікування залежно від виду антибіотика, абс. (%)**

| Клінічні симптоми                            | Захищені пеніциліни, n=16 | Цефалоспорины третього покоління, n=8 | Odds ratio (p) |
|--|---------------------------|---------------------------------------|----------------|
| <i>1–3-тя доба застосування антибіотиків</i> |                           |                                       |                |
| Погане самопочуття                           | 14 (87,5)                 | 8 (100)                               | 0,34 (0,5037)  |
| Порушення сну                                | 8 (50,0)                  | 4 (50,0)                              | 0,75 (0,7527)  |
| Біль у животі                                | 4 (25,0)                  | 5 (62,5)                              | 0,20 (0,0838)  |
| Нудота                                       | 3 (18,8)                  | 0                                     | 4,41 (0,3460)  |
| Блювання                                     | 0                         | 0                                     |                |
| Метеоризм                                    | 4 (25,0)                  | 5 (62,5)                              | 0,20 (0,0838)  |
| Діарея                                       | 1 (6,3)                   | 4 (50,0)                              | 0,07 (0,0305)  |
| Закреп                                       | 6 (37,5)                  | 2 (25,0)                              | 1,80 (0,5429)  |
| <i>4–5-та доба застосування антибіотиків</i> |                           |                                       |                |
| Погане самопочуття                           | 10 (62,5)                 | 5 (62,5)                              | 1,0 (1,0)      |
| Порушення сну                                | 2 (12,5)                  | 0                                     | 2,93 (0,5037)  |
| Біль у животі                                | 2 (12,5)                  | 0                                     | 2,93 (0,5037)  |
| Нудота                                       | 1 (6,3)                   | 0                                     | 1,65 (0,295)   |
| Блювання                                     | 0                         | 0                                     | 0              |
| Метеоризм                                    | 2 (12,5)                  | 5 (62,5)                              | 0,09 (0,0194)  |
| Діарея                                       | 1 (6,3)                   | 3 (37,5)                              | 0,11 (0,0824)  |
| Закреп                                       | 3 (18,8)                  | 0                                     | 4,41 (0,3460)  |

ся достовірно частіші прояви діареї і метеоризму в перші доби лікування порівняно з дітьми, які отримували захищені пеніциліни.

Дослідження вмісту кальпротектину в калі до призначення антибіотиків показало його нормальний рівень (негативний результат) у всіх дітей основної і контрольної груп.

З метою уточнення причини виникнення діареї у всіх дітей із діарейним синдромом протягом 1-ї доби появи діареї проведено дослідження кальпротектину калу експрес-методом. В 1 дитини контрольної групи з проявами діареї експрес-аналіз кальпротектину показав позитивний результат, що може вказувати на наявність запальних змін у кишечнику. В основній групі пацієнтів із діареєю результати експрес-тесту на кальпротектин були негативними. При цьому статистично достовірних розбіжностей між основною і контрольною групами виявити не вдалося ( $p=0,44$ ). Ці дані можуть свідчити, що шлунково-кишкові розлади в обстежуваних дітей мали переважно функціональний характер.

Копрологічне дослідження проведено всім дітям до початку антибактеріальної терапії. Враховуючи появу в частини пацієнтів диспепсичних розладів на 1–4-ту добу від початку антибіотикотерапії, кал на копрограму досліджено під час розпаду диспепсичних проявів — на 3–5-ту добу. У той самий термін досліджено кал у дітей, в яких не було виразних шлунково-кишкових розладів.

На тлі застосування пробіотика «Неофлорум» спостерігалася гарна позитивна динаміка

патологічних змін із боку шлунково-кишкового тракту, відображена в результатах дослідження випорожнень обстежених пацієнтів (табл. 7).

За даними таблиці 7, у дітей на тлі застосування пробіотика на 3–5-ту добу достовірно рідше траплялися порушення консистенції випорожнень, незначне підвищення кількості лейкоцитів, елементи гриба, подібного до дріжджового, та слизу у випорожненнях.

В основній групі 23 (92%) з 25 дітей відзначили гарну переносимість пробіотика «Неофлорум», 2 (8%) дитини — задовільну переносимість. Побічні явища на тлі застосування пробіотика не спостерігалися.

Проведене дослідження засвідчило, що в дітей із ГРІ на тлі перорального застосування захищених пеніцилінів і цефалоспоринов без фонового використання пробіотика шлунково-кишкові розлади у вигляді болю в животі, нудоти, метеоризму і діареї виникали переважно на 1–4-ту добу. При цьому діарея і біль у животі на 4–5-ту добу лікування антибіотиками спостерігалися у 45,5%, метеоризм — у 86,4%, нудота — у 18,2% дітей. Певною мірою це могло бути пов'язане з перебігом основної патології — симптомами інтоксикації, надсадного кашлю, незбалансованого харчування і недостатнього вживання рідини в гострий перебіг захворювання. Проте роль кишкового дисбіозу в цій симптоматиці мала значення, оскільки на тлі застосування пробіотика «Неофлорум» такі шлунково-кишкові розлади спостерігалися рідше.

Таблиця 7

Результати дослідження калу в динаміці лікування, абс. (%)

| Симптоми                                 | Основна група, n=25 |             | Контрольна група, n=22 |             |
|--|---------------------|-------------|------------------------|-------------|
|  | до лікування        | 3-5-та доба | до лікування           | 3-5-та доба |
| Кашкоподібний                            | 0                   | 4 (16,0)    | 0                      | 10 (45,5)** |
| Оформлений                               | 25 (100)            | 21 (84)     | 22 (100)               | 12 (54,5)** |
| Колір коричневий                         | 25 (100)            | 25 (100)    | 22 (100)               | 22 (100)    |
| Лейкоцити 1-2 у полі зору                | 25 (100)            | 16 (64)*    | 22 (100)               | 13 (59,1)*  |
| Лейкоцити 3-5 у полі зору                | 0                   | 9 (36)#     | 0                      | 9 (40,9)#   |
| Йодофільна флора                         | 1 (4)               | 2 (8)       | 2 (9,1)                | 9 (40,9)**  |
| Елементи гриба, подібного до дріжджового | 1 (4)               | 0           | 1 (4,5)                | 8 (36,4)**  |
| Слиз                                     | 2 (8)               | 8 (32)#     | 2 (9,1)                | 10 (45,5)#  |
| Позитивна реакція на кальпротектин       | 0                   | 0           | 0                      | 1 (4,5)     |

Примітки: \* — достовірність у динаміці лікування між групами на 3–5-ту добу спостереження менше 0,05; # — достовірність у динаміці лікування в групі між даними до лікування і на 3–5-ту добу.

Проведене нами раніше дослідження також показало гарну ефективність *Saccharomyces boulardii* у профілактиці ААД у дітей з ГРІ [15]. Призначення *Saccharomyces boulardii* одночасно з антибактеріальною терапією дало змогу 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 цьому дослідженні була застосована комбінована терапія *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, що також показала гарну профілактичну ефективність комбінованого пробіотика.

У нещодавно проведеному метааналізі, що включав 33 дослідження за участю 6 352 дітей віком від 3 днів до 17 років [5], показано, що застосування разом з антибіотикотерапією пробіотиків на основі *Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *S. boulardii* окремо або в комбінації ефективно запобігало розвитку ААД. Частота ААД у групі пробіотиків становила 8% (259/3232) порівняно з 19% (598/3120) у контрольній групі, демонструючи помірне зниження (на 11%). На кожні 9 дітей, які пройшли лікування, пробіотики запобігали одному випадку діареї. За нашими даними, комбінація *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus* запобігала виникненню діареї в дітей, що підтверджувалося зменшенням майже у 2,3 разі кількості випадків діареї та швидким регресом діарейного синдрому, на що вказує достовірно менша кількість дітей з ААД вже на 4–5-ту добу в основній групі (16% відносно 45,5% у групі порівняння;  $p=0,0333$ ).

Подібні результати отримано в іншому дослідженні, у якому встановлено, що середня тривалість ААД у разі застосування *S. boulardii* в дітей була меншою, ніж у контрольній групі ( $p<0,05$ ) [33].

Серед дітей з ААД запальні зміни в кишечнику, які підтверджували б підвищений рівень кальпротектину, виявлялися тільки в 1 дитини контрольної групи. В основній групі в жодної дитини не розвинулися запальні зміни в кишечнику. На жаль, цих даних недостатньо, щоб стверджувати про ефективність пробіотика щодо попередження саме інфекції *C. difficile*. Проте з іншого боку, це свідчить, що в більшості дітей на тлі антибіотикотерапії розвиваються функціональні порушення шлунково-кишкового тракту, які не супроводжуються підвищенням рівня кальпротектину.

На роль визначення кальпротектину для диференційної діагностики діареї в дітей вказано в багатьох роботах [6,9,10,30]. У роботі О.Г. Іванько та співавторів [9] встановлено, що кальпротектин підвищується в 91% випадків бактеріального гострого гастроентериту, у 80% випадків ротавірусного гострого гастроентериту і відсутній у всіх дітей з неінфекційною діареєю.

Отже, результати досліджень та отримані нами дані вказують на доцільність призначення пробіотика «Неофлорум», що містить *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, у комплексному лікуванні на тлі антибіотикотерапії в дітей.

## Висновки

На тлі пероральної антибіотикотерапії ГРІ на 4–5-ту добу лікування діарея та біль у животі



спостерігалися у 45,5%, метеоризм — у 86,4%, нудота — у 18,2% дітей. Ці шлунково-кишкові розлади мали переважно функціональний характер.

Під час пероральної антибактеріальної терапії на тлі застосування з 1-ї доби лікування пробіотики «Неофлорум» ААД виявлялась у 2,3 рази рідше, ніж без фонового використання пробіотики.

Застосування пробіотики «Неофлорум» із 1-ї доби антибіотикотерапії дало змогу вже на

4–5-ту добу досягти статистично значущого антидіарейного ефекту, на що вказує достовірно менша кількість дітей з ААД в основній групі (16% (n=4) відносно 45,5% (n=10) у контрольній групі; p=0,0333).

Гарну переносимість пробіотики «Неофлорум» відзначають 92% пацієнтів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abad CLR, Safdar N. (2021). A Review of Clostridioides difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 50(2): 323–340. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.010.
2. Alyousef AA. (2018). Clostridium difficile: Epidemiology, Pathogenicity, and an Update on the Limitations of and Challenges in Its Diagnosis. *J AOAC Int.* 101(4): 1119–1126. doi: 10.5740/jaoacint.17-0352.
3. BaùM, MorettiA, BertoniE, VazzolerV, LuiniC, AgostiM, Salvatore S. (2020). Risk and Protective Factors for Gastrointestinal Symptoms associated with Antibiotic Treatment in Children: A Population Study. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 23: 35–48. doi: 10.5223/pghn.2020.23.1.35.
4. Czepiel J et al. (2019). Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 38(7): 1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
5. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. (2019). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 4(4): CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
6. Havelka A, Larsson AO, Mårtensson J, Bell M, Hultström M, Lipcsey M, Eriksson M. (2023). Analysis of Calprotectin as an Early Marker of Infections Is Economically Advantageous in Intensive Care-Treated Patients. *Biomedicine.* 11(8): 2156. doi: 10.3390/biomedicine11082156.
7. Hojsak I, Kolaček S. (2024). Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 27(1): 1–14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1.1.
8. Huang H, Li L, Wu M, Liu Z, Zhao Y, Peng J, Ren X, Chen S. (2023). Antibiotics and antibiotic-associated diarrhea: a real-world disproportionality study of the FDA adverse event reporting system from 2004 to 2022. *BMC Pharmacol Toxicol.* 24(1): 73. doi: 10.1186/s40360-023-00710-w.
9. Ivanko OH, Bondarenko VM. (2021). Klasternyi analiz prychny hostrykh diarei u ditei rannoho viku, hospitalizovanykh v infektsiine viddilennia. *Patolohiia.* 18(2): 196–202. [Іванько ОГ, Бондаренко ВМ. (2021). Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення. *Патологія.* 18(2): 196–202]. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.229500.
10. Kolho KL, Alfthan H. (2020). Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0–18 years. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 55(9): 1024–1027. doi: 10.1080/00365521.2020.1794026.
11. Kuzenko YuH. (2021). Porivniannia efektyvnosti riznykh probiotyktiv u razi postinfektsiinoho syndromu podraznenoï kyshky. *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia».* 8(511): 49–50. [Кузенко ЮГ. (2021). Порівняння ефективності різних пробіотиків у разі постінфекційного синдрому подразненої кишки. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя».* 8(511): 49–50].
12. Larcombe S, Hutton ML, Lyras D. (2016). Involvement of Bacteria Other Than Clostridium difficile in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Trends Microbiol.* 24(6): 463–476. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.001.
13. Litao G et al. (2018). Risk Factors for Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit.* 24: 5000–5007. doi: 10.12659/MSM.911308.
14. Marushko YuV, Hyshchak TV, Chabanovych OV. (2021). Osnovni mekhanizmy vplyvu kyshkovoï mikroflory na imunnu systemu ta yikh znachennia v klinichnii praktytsi. *Simeina medytsyna.* 4: 19–27. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ, Чабанович ОВ. (2021). Основні механізми впливу кишкової мікрофлори на імунну систему та їх значення в клінічній практиці. *Сімейна медицина.* 4: 19–27]. doi: 10.30841/2307-5112.4.2021.249409.
15. Marushko YuV, Hyshchak TV, Pysariiev AO, Iovitsa TV. (2023). Zastosuvannia Saccharomyces boulardii dlia poperedzhennia antybiotykoasotsiiovanoi diarei u ditei z pnevmoniiieu ta bronkhitom. *Simeina Medytsyna. Yevropeïski praktyty.* 3: 55–62. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ, Писарев АО, Іовіца ТВ. (2023). Застосування Saccharomyces boulardii для попередження антибіотикоасоційованої діареї у дітей з пневмонією та бронхітом. *Сімейна Медицина. Європейські практики.* 3: 55–62]. doi: 10.30841/2786-720X.3.2023.289354.
16. Marushko YuV, Hyshchak TV, Todyka YuA. (2021). Profilaktychnyi efekt probiotychnoho vtruchannia u ditei, skhylynykh do hostrykh infektsii verkhnikh dykhalnykh shliakhiv: randomizovane kontrolované doslidzhennia. *Medychna nauka Ukrainy (MDU).* 17(3): 51–65. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ, Тодика ЮА. (2021). Профілактичний ефект пробіотичного втручання у дітей, схильних до гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів: рандомізоване контрольоване дослідження. *Медична наука України (МДУ).* 17(3): 51–65]. doi: 10.32345/2664-4738.3.2021.06.
17. Marushko Yu, Moskovenko O. (2018). Efektyvnist i bezpeka zastosuvannia Saccharomyces boulardii u klinichnii praktytsi. *Pediatrica.* 3(46): 37–38.
18. Nasiri MJ et al. (2018). Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe.* 50: 32–37. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.011.

19. Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, Ghazi M, Goudarzi H, Pouriran R. (2018). Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*. 50: 32–37. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.011.
20. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, Mele MC. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 7: 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
21. Salvatore S, Pensabene L, Borrelli O, Saps M, Thapar N, Concolino D, Staiano A, Vandenplas Y. (2018). Mind the gut: Probiotics in paediatric neurogastroenterology. *Beneficial microbes*. 9(6): 883–898. doi: 10.3920/BM2018.0013.
22. Saviano A, Petruzzello C, Cancro C, Macerola N, Petti A, Nuzzo E et al. (2024). The Efficacy of a Mix of Probiotics (Limosilactobacillus reuteri LMG P-27481 and Lactocaseibacillus rhamnosus GG ATCC 53103) in Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infection in Hospitalized Patients: Single-Center, Open-Label, Randomized Trial. *Microorganisms*. 12(1): 198. doi: 10.3390/microorganisms12010198.
23. Storr M, Stengel A. (2021). Klinische Evidenz zu Probiotika in der Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö : Systematischer Review [Systematic review: clinical evidence of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 163(4): 19–26. doi: 10.1007/s15006-021-9762-5.
24. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML et al. (2018). Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 23(46): 1800516. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516.
25. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio Fetal. (2023). Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 76(2): 232–247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
26. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S et al. (2016). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 62(3): 495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
27. Thursby E, Juge N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*. 474(11): 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
28. Tsiupa I. (2020). Saccharomyces boulardii – probiotyky, yakomu mozna doviryaty. *Zdorovya Ukrainy*. 2(53): 18–19.
29. Urbańska M, Szajewska H. (2014). The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: A review of the current evidence. *European journal of pediatrics*. 173(10): 1327–1337. doi: 10.1007/s00431-014-2328-0.
30. Walsham NE, Sherwood RA. (2016). Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2016(9): 21–29. doi: 10.2147/CEG.S51902.
31. Wan CM, Yu H, Liu G, Xu HM, Mao ZQ, Xu Y et al. (2017). 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*. 55(5): 349–354. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.isn.0578-1310.2017.05.008.
32. Wilkins T, Sequoia J. (2017). Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *American family physician*. 96(3): 170–178.
33. Zhang J, Wan S, Gui Q. (2021). 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*. 10(6): 1677–1685. doi: 10.21037/tp-21-195.
34. Zhang Y et al. (2018). Enzyme Inhibitor Antibiotics and Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit*. 24: 8781-8788. doi: 10.12659/MSM.913739.

#### Відомості про авторів:

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

**Гишак Тетяна Віталіївна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

**Іовіца Тетяна Володимирівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

**Хомич Ольга Вікторівна** — асистент каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>.

**Дмитришин Ольга Андріївна** — асистент каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

**Шеф Геннадій Геннадійович** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0002-6957-0007>.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2024 р., прийнята до друку 09.04.2024 р.