

Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить ранние и поздние осложнения антибактериальной терапии у детей раннего возраста? (Результаты открытого рандомизированного клинического исследования)

А. И. Хавкин^{*}, ¹, доктор медицинских наук, профессор

М. М. Гурова^{**}, ^{***}, [#], доктор медицинских наук

В. П. Новикова^{**}, доктор медицинских наук, профессор

О. Б. Федотова^{##}, доктор технических наук

Д. В. Макаркин^{###}, кандидат технических наук

Ю. А. Кошкарлова^{####}

Н. А. Пенкина^{####}

^{*} НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

^{**} ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

^{***} ФГАОУ ВО НИУ БелГУ, Белгород, Россия

[#] СПб ГБУЗ КДЦД, Санкт-Петербург, Россия

^{##} ФГАНУ ВНИМИ, Москва, Россия

^{###} АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия

^{####} ГБУЗ МО Дмитровская ГБ, Дмитров, Россия

Резюме. Представлены результаты мультицентрового открытого рандомизированного клинического исследования, цель которого заключалась в оценке протективных свойств кисломолочного пробиотического напитка, содержащего штаммы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), обогащенного пребиотиком (инулин), цинком, кальцием и витамином D₃ для профилактики развития ранних и поздних осложнений антибактериальной терапии у детей от 8 до 36 месяцев с острой респираторной инфекцией. В задачи исследования входило определение частоты развития и выраженности желудочно-кишечных расстройств в зависимости от включения в рацион питания пробиотического кисломолочного напитка для ежедневного употребления в течение трех месяцев. Показана информативность использования Брюссельской шкалы форм кала (BITSS) для детей раннего возраста при оценке характера стула у детей с острой респираторной инфекцией, получивших курс антибактериальной терапии. Установлено, что прием кисломолочного пробиотического напитка, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, инулин, цинк, кальций и витамин D₃, в течение трех месяцев, начиная с первого дня антибактериальной терапии, способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе лечения и в период восстановления после него снижает частоту развития желудочно-кишечных расстройств, риск развития ранних и поздних осложнений, связанных с приемом антибиотиков.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, осложнения антибактериальной терапии, профилактика желудочно-кишечных расстройств, Брюссельская шкала форм кала, пробиотический кисломолочный напиток.

Для цитирования: Хавкин А. И., Гурова М. М., Новикова В. П., Федотова О. Б., Макаркин Д. В., Кошкарлова Ю. А., Пенкина Н. А. Могут ли пробиотические кисломолочные продукты предотвратить ранние и поздние осложнения антибактериальной терапии у детей раннего возраста? (Результаты открытого рандомизированного клинического исследования) // Лечащий Врач. 2021; 8 (24):

31-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.005

¹ Контактная информация: gastropedclin@gmail.com

Can probiotic fermented milk products prevent early and late complications of antibiotic therapy in young children? (Results of an open randomized clinical trial)

A. I. Khavkin^{*}, M. M. Gurova^{**,***,#}, V. P. Novikova^{**}, O. B. Fedotova^{##}, D. V. Makarkin^{###}, Yu. A. Koshkarova^{####}, N. A. Penkina^{####}

^{*} Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^{**} Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

^{***} Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State University», Belgorod, Russia

[#] Saint Petersburg State budgetary Institution of Healthcare «Consultative and diagnostic center for children», St. Petersburg, Russia

^{##} All-Russian Research Institute of the Dairy Industry, Moscow, Russia

^{###} JSC «PROGRESS», Moscow, Russia

^{####} State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Dmitrovskaya City Hospital», Dmitrov, Russia

Abstract. The paper presents the results of a multicenter, open, randomized clinical trial aimed at assessing the protective properties of a fermented milk probiotic drink containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), enriched with prebiotic (inulin), zinc, calcium and vitamin D₃ to prevent the development of early and late complications of antibiotic therapy in children aged 8 to 36 months with acute respiratory infection. The objectives of the study were to determine the incidence and severity of gastrointestinal disorders depending on the inclusion in the diet of a probiotic fermented milk drink for daily use for three months. The informative value of using the Brussels Infant and Toddler Stool Scale (BITSS) for young children in assessing the nature of stool in children with acute respiratory infection who received a course of antibiotic therapy was shown. It was found that taking a fermented milk probiotic drink containing *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, inulin, zinc, calcium and vitamin D₃ for three months, starting from the first day of antibiotic therapy, helps to maintain the stability of the consistency of feces during treatment and during the recovery period after it reduces the incidence of gastrointestinal disorders, the risk of early and late complications associated with taking antibiotics.

Keywords: antibiotic therapy, complications of antibiotic therapy, prevention of gastrointestinal disorders, The Brussels Infant and Toddler Stool Scale, probiotic fermented milk drink.

For citation: Khavkin A. I., Gurova M. M., Novikova V. P., Fedotova O. B., Makarkin D. V., Koshkarova Yu. A., Penkina N. A. Can probiotic fermented milk products prevent early and late complications of antibiotic therapy in young children? (Results of an open randomized clinical trial) // *Lechaschy Vrach*. 2021; 8 (24): 31-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.005

Открытие антибиотиков британским ученым Александром Флемингом ознаменовало начало эры эффективной борьбы со многими инфекционными заболеваниями. Антибиотики, или, как их первоначально называли, чудо-препараты, открыли путь для спасения миллионов людей. Однако вскоре уверенность ученых поколебалась и пришло понимание, что антимикробные препараты воздействуют на организм не только положительно. Несмотря на их эффективность, есть и негативная сторона воздействия как на организм в целом, так и на кишечную микробиоту. Поэтому в настоящее время четко обозначились глобальные проблемы, требующие принятия адекватных решений. К ним относятся лекарственная аллергия, токсические осложнения, антибиотикорезистентность, суперинфекция и дисбиоз [1].

Помимо непосредственного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) самим инфекционным агентом, а также постинфекционных осложнений (дисбиоз кишечника, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста и других расстройств функций ЖКТ), у пациентов высок риск развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД) — одного из наиболее частых и достаточно опасных осложнений антибактериальной терапии (АБТ) [2]. ААД обусловлена соответствующими клиническими проявлениями комплекса патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника, развившихся после применения антибиотиков [3].

Согласно современному определению, ААД — это как минимум три и более эпизода неоформленного стула на фоне при-

менения антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. При этом важно представлять, что такое диарея как патологический симптомокомплекс — учащенное опорожнение кишечника с повышенным содержанием воды в кале. Так, у детей раннего возраста диарея может быть верифицирована при объеме стула более 10 г/кг в сутки, а у детей трех лет и старше — при объеме стула более 200 г в сутки с частотой более двух раз в день. Диарея с полифекацией диагностируется также при объеме кала более 2% от съеденной пищи и выпитой жидкости.

Распространенность ААД у детей варьирует в достаточно широких пределах — от 6,2% до 80%, что обусловлено различными критериями постановки диагноза и неоднородными возрастными группами [4]. Тем не менее ААД чаще всего наблюдается у новорожденных и детей до 5 лет, что связано с процессом становления кишечной микрофлоры [1].

Следует отметить, что у здоровых детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, частота стула в норме может быть до 10 раз в сутки. Кал при этом мягкий, кашицеобразный или водянистый, может содержать некоторое количество видимой слизи. Изменение характера стула (разжижение, появление большего количества слизи) и увеличение частоты дефекации у новорожденного по сравнению с привычным характером испражнений должно быть расценено как диарея [5]. Факторы риска развития ААД — использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6–7 лет, наличие более

одного сопутствующего заболевания, иммунодефицитные состояния [2].

К сожалению, недостаточная информированность о проблеме ААД приводит к тому, что диарею у детей, получающих курс АБТ, чаще всего объясняют дисбактериозом кишечника, который является только фоном данного расстройства. Однако механизмы развития диареи, обусловленной приемом антибактериальных препаратов, намного сложнее и представлены в табл. 1.

Следует отметить и существование зависимости частоты развития ААД от вида применяемого антибиотика. Диарея развивается после курса клиндамицина и линкомицина в 20-30% случаев, амоксициллина/клавулановой кислоты — 10-25%, цефиксима — 15-20%, ампициллина — 5-10% и, наконец, цефалоспоринов и макролидов — в 2-5% случаев. Редко диарею вызывают фторхинолоны, а также триметоприм-сульфаметоксазол (1-2%) [2, 6, 7].

В подавляющем же большинстве случаев причиной ААД является избыточный рост таких микроорганизмов, как *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. Такая диарея носит название идиопатической [2].

У детей средней и старшей возрастных групп, а также у взрослых в 20-45% всех случаев причиной ААД является грамположительная, спорообразующая, облигатно-анаэробная бактерия *Clostridium difficile*. *C. difficile*, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитной флоре и играют важную роль в процессах метаболизма [3]. Однако *C. difficile*, продуцирующие токсины (энтеротоксин А, цитотоксин В, фактор адгезии

Механизмы развития диареи у детей, получавших антибиотики / Mechanisms for the development of diarrhea in children who received antibiotics	
Неинфекционные факторы	Инфекционные факторы
Гиперкинетический механизм стимуляция моторики пищеварительного тракта — мотилиноподобное действие 14-членных макролидов, послабляющее действие клавулановой кислоты Гиперосмолярный механизм скрытая индукция мальабсорбции — неполное всасывание цефопиразона, цефиксима из просвета кишечника Гиперсекреторный механизм прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника (неомицин, тетрациклин)	Антибиотикоассоциированный колит подавление нормофлоры ЖКТ при <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированном колите: Гиперсекреторный механизм воздействие энтеротоксина и желчных кислот Гиперосмолярный механизм нарушение пищеварительно-транспортного конвейера Гиперэкссудативный механизм воспалительная экссудация в просвет кишечника

и гиалуронидазу), переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов как возбудители псевдомембранозного колита [1]. Энтеротоксин А и цитотоксин В способны связываться со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки кишки и проникать через клеточные мембраны, вызывая воспаление и лизис клеток, проявляющиеся водянистой диареей.

Обращает на себя внимание тот факт, что у здоровых детей первого года жизни в 30-90% случаев *C. difficile* обнаруживается

- Кисломолочные напитки «Иммуно Бэби» «ФрутоНяня» для детей старше 8 месяцев.
- Сочетает полезные свойства пребиотика инулина, витаминно-минерального премикса «ImmunoBaby» (минеральное вещество-цинк (Zn), витамин D3), закваски из термофильных молочнокислых стрептококков и пробиотиков – закваска молочнокислых ацидофильных палочек, пробиотика – бифидобактерии (BB-12™).
- Одобрено и рекомендовано Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.
- Помогают поддержать защитные силы организма, при регулярном ежедневном употреблении — доказано клинически в 2021 году.



BB-12™, CHR. HANSEN BB-12® принадлежат Chr. Hansen (A/S). Лучшим питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Информацию о возрастных ограничениях смотрите на индивидуальной упаковке продукта. Реклама.

в кале. Поэтому на фоне приема антибиотиков у данной группы детей редко развивается псевдомембранозный колит. Это феномен связан с отсутствием на клетках слизистой ЖКТ у детей первого года жизни рецепторов к токсинам *C. difficile*.

Первые клинические симптомы ААД, как правило, появляются на 4–10 дни после начала приема антибиотиков. Это чувство абдоминального дискомфорта или боль, возможные тенезмы, вздутие живота, водянистая диарея с частотой стула до 10 раз в сутки. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня. При среднетяжелом течении частота стула возрастает до 10–15 раз в сутки, наблюдаются боль в животе, лихорадка до 38 °С, умеренная дегидратация, лейкоцитоз в общем анализе крови [4]. При легкой и средней степени тяжести специального лечения, как правило, не требуется. При прекращении приема антибиотиков симптомы купируются сами по себе в течение нескольких дней.

Профилактика и лечение ААД включают прекращение антибиотикотерапии, если это возможно, или замену антибиотика менее «агрессивным» по отношению к кишечной микрофлоре, а также прием энтеросорбентов. Важный компонент терапии — пробиотики, живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав кишечной микрофлоры [5].

Как и лекарственные препараты, различные виды пробиотиков имеют разные эффекты. При этом метаанализы показывают неоднозначные результаты из-за отсутствия однородности исследований. Например, отмечено значительное снижение случаев ААД при использовании *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* и *Saccharomyces boulardii* в виде капсул, таблеток или йогуртов [7, 8]. Композиция пробиотических препаратов варьирует от микроорганизма одного вида до многовидовых коктейлей, а дозы в разных исследованиях — от 10^7 до 10^{10} КОЕ/г. Исследования у взрослых пациентов показали, что *LGG* можно использовать для лечения устойчивых к ванкомицину *Enterococcus* и предотвращения диареи, связанной с приемом антибиотиков и *Clostridium difficile* [7, 8].

Тем не менее вопросы применения пробиотиков при инфекции, вызванной *Clostridioides difficile* (таксономия обновлена в 2016 г.), являются предметом дискуссии. Так, эксперты Американской коллегии гастроэнтерологии (ACG) опубликовали клинические рекомендации 2021 г. по лечению инфекции *Clostridioides difficile* [7]. В рекомендациях постулирован отказ от использования пробиотиков одновременно с антибиотиками для профилактики инфекции *Clostridioides difficile*. При первом эпизоде легкого течения ассоциация рекомендует пероральный прием ванкомицина в дозировке 125 мг 4 раза в день или фидаксомицина — по 200 мг два раза в день в течение 10 дней. Метронидазол перорально (по 500 мг 3 раза в день в течение 10 суток) может быть рассмотрен для лечения первого нетяжелого эпизода заболевания для пациентов с низким риском. При тяжелом течении в качестве терапии первой линии рекомендуется ванкомицин по 125 мг четыре раза в день или фидаксомицин по 200 мг два раза в день в течение 10 суток. Пациентам начиная со второго рецидива инфекции рекомендуется трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ) для предотвращения дальнейших рецидивов. Рекомендовано проводить ТФМ с помощью колоноскопии или капсул. Возможна повторная ТФМ пациентам, у которых возник рецидив инфекции в течение 8 недель после проведенной ТФМ. Больным с тяжелым, фульминантным течением инфекции, резистентной к терапии антибиотиками, тоже рекомендована ТФМ. Это также относится к пациентам, которым противопоказано хирургическое вмешательство. Новые антибиотики узкого спектра действия оказывают меньшее

влияние на микробный состав кишечника, что может снизить риск рецидива, считают авторы рекомендаций. Развитие технологий работы с микробиотой позволит более эффективно подходить к лечению инфекции *Clostridioides difficile* [8–10].

В настоящее время существуют единичные исследования, посвященные изучению эффективности пробиотических кисломолочных продуктов у детей. Данные продукты все чаще рассматриваются как привлекательные средства доставки терапевтического агента, потому что они легкодоступны, экономичны, хорошо переносятся и, помимо лечебного эффекта, являются источником нутриентов [11, 12]. В РФ коммерчески доступными детскими кисломолочными продуктами являются продукты, содержащие заквасочные культуры в комбинации с *Bifidobacterium lactis*.

Предыдущие исследования [13–17], оценивающие влияние продуктов, обогащенных пробиотиками, на пациентов при приеме антибиотиков, были сосредоточены только на наличии или отсутствии ААД. Однако этот подход не в полной мере позволяет оценить степень отрицательного влияния АБТ: использование Бристольской шкалы, не учитывающей особенности форм кала у детей раннего возраста, а также учет не только ранних, но и поздних осложнений.

Учитывая вышеизложенное, нами было проведено исследование, целью которого стала оценка протективных свойств кисломолочного пробиотического напитка, содержащего в качестве закваски *Lactobacillus acidophilus* и обогащенного пробиотическим штаммом *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) 1×10^6 КОЕ/г, пребиотиком инулином, а также цинком, кальцием и витамином D₃, для профилактики развития желудочно-кишечных расстройств на фоне АБТ у детей от 8 до 36 месяцев с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [5, 18–20].

В задачи исследования входило определение частоты развития и выраженности желудочно-кишечных расстройств в зависимости от подключения к диетотерапии пробиотического кисломолочного напитка для ежедневного употребления в течение трех месяцев.

Материалы и методы исследования

В мультицентровое исследование были включены 60 детей от 8 до 36 месяцев (средний возраст составил $22 \pm 0,3$ мес), поступивших в стационар детского инфекционного отделения ГБУЗ МО Дмитровская ГБ на 1–3 сутки заболевания с симптомами, типичными для ОРИ, а также дети, находившиеся под наблюдением в отделении абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой ГБУЗ КДЦД Санкт-Петербурга. В отделении при первичном осмотре проводился сбор анамнеза, объективный осмотр с оценкой симптомов респираторной инфекции, назначалось лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства по показаниям) и стартовое лечение лечащим врачом согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России.

После подписания родителем информированного согласия на участие в клиническом исследовании пациент рандомизировался в одну из двух групп в зависимости от назначенной лечащим врачом терапии (табл. 1).

Для анализа частоты возникновения ранних осложнений АБТ пациенты были разделены на 2 группы: первую основную группу ($n = 30$) и вторую группу сравнения ($n = 30$). В основную подгруппу вошли дети, получавшие АБТ

и кисломолочный пробиотический напиток «Иммуно Бэби» ФрутоНяня, содержащий *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) 1×10^6 КОЕ/г, пребиотик инулин, а также цинк, кальций и витамин D₃; в группу сравнения — дети, получавшие АБТ и кисломолочный напиток, содержащий *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г. АБТ назначалась курсом 5–10 дней, дети из основной группы вместе с АБТ с 1-х суток и в течение всего периода (90 ± 1 день) получали кисломолочный пробиотический напиток; дети из группы сравнения находились под наблюдением во время или после окончания ОРИ и получали кисломолочный продукт без пробиотических бактерий, содержащий *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г.

Для анализа частоты возникновения поздних осложнений АБТ в обеих группах был проведен анализ характера стула для выявления пациентов, страдающих функциональными нарушениями ЖКТ (избыточным метеоризмом или функциональным запором). У детей от 8 до 36 месяцев была использована Брюссельская шкала форм кала и проведено сопоставление с Бристольской шкалой форм кала для валидации полученных данных о характере стула у детей от одного до 48 месяцев (рис. 1).

Несмотря на достоинства Бристольской шкалы форм кала (BSS), таких как возможность визуальной оценки, унифицированный подход, соотношение плотности стула со временем транзита по толстой кишке, у нее есть недостатки — невозможность использования у детей раннего возраста, риск неправильной интерпретации может привести к неправильной формулировке диагноза. Поэтому Бристольская шкала оценки характера стула не рекомендуется к применению у детей раннего возраста с несформированными навыками пользования туалетом [21], в связи с чем экспертами Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

(ESPGHAN) была разработана Брюссельская шкала оценки стула для детей раннего возраста (BITSS) (рис. 2).

Как показали исследования, по шкале BSS чаще выявлялся нормальный характер стула (58,6%) по сравнению с BITSS (13,6%), ($p < 0,0001$), а по BITSS чаще выявлялись нарушения стула (86,4%) по сравнению со шкалой BSS (41,4%), ($p < 0,0001$). Это значит, что шкала BITSS помогает лучше выявлять плотный стул, чем шкала BSS, при соответствии детей другим критериям диагностики функционального запора [22–25].

Таким образом, пациентам обеих групп проводили анализ частоты дефекации, кала и его оценку по BITSS для детей раннего возраста, сопоставляя с целью валидации со шкалой BSS в пяти точках: до начала болезни, в первый день проведения АБТ, в день окончания АБТ (7 ± 1 день от начала терапии); через 14 дней после окончания АБТ (21 ± 1 день от начала терапии) и на 90 ± 1 день от начала терапии. Сравниваемые подгруппы были статистически проверены на сбалансированность по полу, характеру вскармливания, заболеванию (ОРИ), назначенному антибиотическому препарату, частоте стула, его оценке по Бристольской шкале, возрасту. Статистический анализ проводился путем попарного сравнения всех временных точек.

Статистический анализ включал в себя расчет объема выборки, валидацию данных, анализ полученных переменных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel, а также статистического пакета Statistica-6. Проводилась оценка относительных и абсолютных показателей: процентное выражение ряда данных (%), расчет среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (m), медианы (Me), максимального (Max) и минимального (Min) значений. Для анализа качественных переменных применялись критерии непараметрической статистики, для количественных — критерии параметрической или непараметрической статистики после проверки распределений на соответствие нормальности распределения.

Для оценки различий между показателями использовались t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными — при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными — при $p > 0,05$. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью двухстороннего критерия Фишера для частот менее 5.

Исследование проведено в строгом соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964–2004 гг.), правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), Федеральным законом № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», постановлением Правительства РФ № 714 от 13 сентября 2010 г. «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата», другими соответствующими законодательными актами и приказами Минздрава РФ.

Результаты и обсуждение

При обследовании у 16 пациентов основной группы (53,3%) диагностирована внебольничная пневмония, у 5 (16,7%) — острый тонзиллит, у 6 (20,0%) — острый синусит, у 3 (10%) — острый отит. Течение заболевания во всех наблюдениях имело среднюю степень тяжести. Большинство пациентов — 24 (80,0%) получали цефотаксим, 5 пациентов (16,7%) —



Брюссельская шкала форм кала (1–48 мес.)		Бристольская шкала форм кала > 48 мес	
Тип кала	Описание внешнего вида кала	Форма	
1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются		
2	В форме колбаски комковатой		
3	В форме колбаски с ребристой поверхностью		
4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий		
5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями		
6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул		
7	Водянистый без твердых частиц		

Рис. 2. Соответствие Брюссельской и Бристольской шкал форм кала [22, 23] / Correspondence of the Brussels and Bristol scales of feces forms [22, 23]

Таблица 2

Состав обследованных пациентов / The composition of the examined patients

Параметры		Группы				Статистически достоверная разница (p)
		Основная		Сравнения		
		п	%	п	%	
Всего пациентов		30	100	30	100	> 0,05
Пол	М	14	46,7	15	50,0	> 0,05
	Ж	16	53,3	15	50,0	> 0,05
Основной диагноз (уровень поражения)	Внебольничная пневмония	16	53,3	15	50,0	> 0,05
	Острый тонзиллит	5	16,7	6	20,0	> 0,05
	Острый синусит	6	20,0	5	16,7	> 0,05
	Острый отит	3	10,0	4	13,3	> 0,05
Цефтриаксон		5	16,7	6	20,0	> 0,05
Цефотаксим		24	80,0	22	73,3	
Цефтриаксон + цефотаксим		1	3,3	2	6,7	

цефтриаксон, у одного ребенка в ходе терапии была проведена смена антибактериального препарата с цефотаксима на цефтриаксон. Длительность АБТ составила от 5 до 10 дней. Сравняемые группы были сопоставимы по основным анализируемым характеристикам до начала терапии (табл. 2), а также статистически проверены на сопоставимость по частоте стула, его оценке по Бристольским шкалам.

Анализ результатов лечения основной группы и группы сравнения позволил оценить различия в клинических показателях. На фоне проводимой терапии температура снизилась в течение первых двух суток у 37% детей из основной группы и только у 18% детей в группе сравнения ($p < 0,05$). Общая продолжительность лихорадки у всех пролеченных детей не превышала 4 дней. До начала терапии у 80% детей сравниваемых групп был снижен аппетит. Нормализацию аппетита в течение первых суток мы наблюдали у 44% детей из основной группы и у 32% пациентов из группы сравнения. К моменту выписки из стационара снижение аппетита сохранялось в 22% наблюдений в основной группе и в 40% — в группе сравнения ($p < 0,05$).

До начала терапии повышенную раздражительность отметили 81% матерей обследованных детей. К моменту выписки из стационара (7 ± 2 дня) выраженная раздражительность сохранялась в 14% наблюдений в основной группе и в 57% — в группе сравнения ($p < 0,05$). В большинстве случаев беспокойство детей подгрупп сравнения связано с желудочно-кишечным дискомфортом (вздутие, дискомфорт и боли в животе, метеоризм, флатуленция, борборигмы).

Таким образом, назначение кисломолочного пробиотического продукта питания с первых дней проводимой АБТ значимо уменьшало выраженность синдрома интоксикации и желудочно-кишечного дискомфорта по сравнению с детьми, получавшими монотерапию антибиотиками и кисломолочный продукт без пробиотиков только как компонент рациона.

За все время наблюдения был зафиксирован характер кала по шкале BITSS от 1-го до 4-го типа. Для удобства оценки мы определяли кал 1-го типа по шкале BITSS как плотный стул или склонность к запорам (соответствие 1-му и 2-му типу шкалы BSS), 2-го типа — как нормальный кал (соответствие 3-му и 4-му типам шкалы BSS), 3-го типа — как кашицеобразный стул (соответствие 5-6 типу по шкале BSS) и 4-го типа — как водянистый, соответствующий 7-му типу по шкале BSS. То есть 3-й и 4-й типы форм кала по шкале BITSS условно расценивались нами как диарея в соответствии с определени-

ем данного понятия [1-3]. Полученные данные представлены графически на рис. 1 и 2.

До начала АБТ кратность стула превышала 3 раза в сутки у 2 детей из основной группы и 2 — из группы сравнения. Перед выпиской из стационара учащение стула (максимально до 5 раз в сутки) было зафиксировано у 2 пациентов из основной подгруппы и у 16 детей в группе сравнения (рис. 3).

Через неделю после поступления в стационар у большинства детей из основной группы сохранялся нормальный стул, у двух отмечался разжиженный, частый (до 4 раз в сутки) пенистый стул, у троих — склонность к запорам. У детей из группы сравнения более чем в половине случаев имел место учащенный, пенистый, зловонный стул. На 21 ± 1 день от начала терапии у большинства наблюдаемых пациентов из основной группы отмечена тенденция к нормализации частоты стула, у двух детей отмечалась склонность к запорам. У 8 детей, не получавших кисломолочный пробиотический продукт, сохранялись запоры, у трех — учащение стула по сравнению с моментом поступления до 4 раз в сутки максимально. Анализ динамики

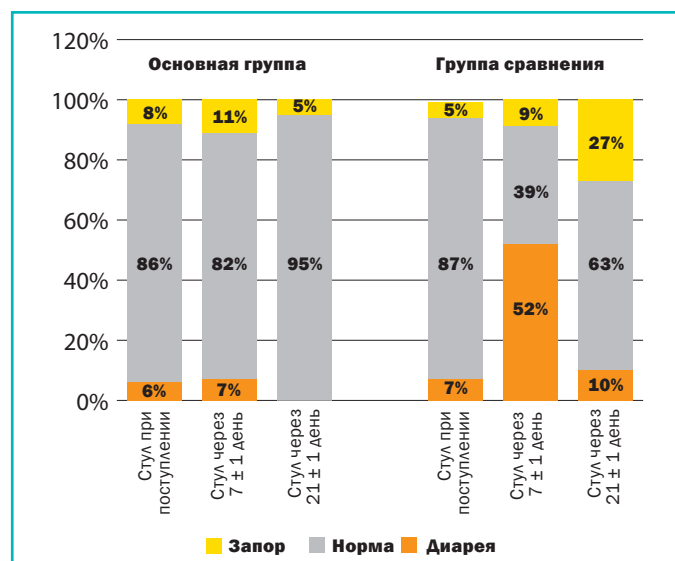


Рис. 3. Динамика характера стула на фоне АБТ / The dynamics of the nature of the stool against the background of antibiotic therapy

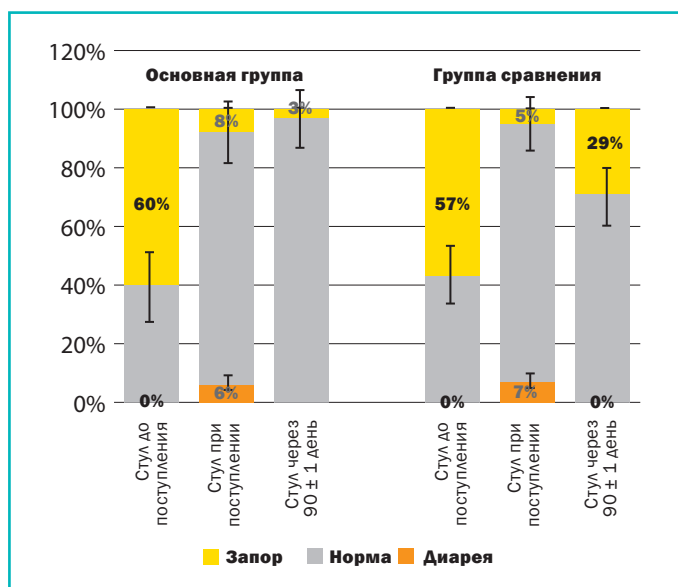


Рис. 4. Динамика характера стула на фоне приема кисломолочного пробиотического напитка / The dynamics of the nature of the stool against the background of taking a fermented milk probiotic drink

характера стула в обеих группах по сравнению с периодом до начала заболевания и применения АБТ и через 90 дней с момента приема кисломолочного пробиотического напитка и без пробиотика показал (рис. 4), с одной стороны, сопоставимость и отсутствие статистической межгрупповых различий ($p > 0,05$) до начала лечения и, с другой стороны, выраженные отличия в характере стула ($p < 0,01$) с преобладанием запоров в группе сравнения. Кроме того, у 17 пациентов группы сравнения (51%) даже при нормальном стуле (2-й вид по шкале BITS) отмечались выраженный метеоризм и флатуленция с отхождением газов с неприятным запахом, борборигмы, вздутие живота после приема пищи и перед дефекацией.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования показана информативность использования Брюссельской шкалы форм кала (BITSS) для детей раннего возраста (до 48 мес), преимущество перед Бристольской шкалой форм кала (BSS), использование которой оптимально после 48 месяцев жизни. Установлено, что прием кисломолочного пробиотического напитка, содержащего *Lactobacillus acidophilus* 1×10^7 КОЕ/г и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) 1×10^6 КОЕ/г, пребиотик инулин, а также цинк, кальций и витамин D₃, в течение трех месяцев, начиная с первого дня АБТ, способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее, а также протективно влияет на частоту развития желудочно-кишечных расстройств, снижая риск развития ранних и поздних осложнений АБТ. Важно отметить, что в процессе исследования ни у одного пациента основной группы не было отмечено побочных реакций на фоне применения пробиотического продукта. Кисломолочный напиток «Иммуно Беби» ФрутоНяня может служить эффективной профилактикой нарушений ЖКТ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волинец Г. В. и др. Болезни кишечника у детей. Том 2. М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. 496 с.
[Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., Alkhasov A. B., Bekhtereva M. K., Volynets G. V., etc. *Bolezni kishchechnika u detei*. [Intestinal diseases in children.] Vol. 2. M.: Publishing House «Medpraktika-M», 2018. 496 p.]
- Хавкин А. И. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков // Трудный пациент. 2018; 1-2 (16): 21-26.
[Khavkin A. I. Antibiotik-assotsirovannaya diareya: vozmozhnosti primeneniya probiotikov [Antibiotic-associated diarrhea: the possibility of using probiotics] // Trudnyi patsient. 2018; 1-2 (16): 21-26.]
- Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волинец Г. В. и др. Болезни кишечника у детей. Т. 1. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. 436 с.
[Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., Alkhasov A. B., Bekhtereva M. K., Volynets G. V., etc. *Bolezni kishchechnika u detei* [Intestinal diseases in children.] Vol. 1. M.: Publishing House «Medpraktika-M», 2018. 436 p.]
- Алешина Е. И., Бельмер С. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А., Воронцова Л. В., Гасилина Т. В. и др. Неонатальная гастроэнтерология. СПб: СПГПМУ, 2020. 344 с.
[Aleshina E. I., Belmer S. V., Bekhtereva M. K., Bogdanova N. M., Boytsova E. A., Vorontsova L. V., Gasilina T. V. et al. *Neonatalnaya gastroenterologiya* [Neonatal gastroenterology.] St. Petersburg: From: «St. Petersburg State Pediatric Medical University», 2020. 344 p.]
- Хавкин А. И., Комарова О. Н. Пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) — опыт и перспективы применения в клинической практике // Вопросы практической педиатрии. 2017; 5 (12): 25-34.
[Khavkin A. I., Komarova O. N. Probioticheskiy shtamm *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) — opyt i perspektivy primeneniya v klinicheskoy praktike [The probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) — experience and prospects of application in clinical practice] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2017; 12 (5): 25-34. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-25-34.
- Kelly C. R., Fischer M., Allegretti J. R., La Plante K., Stewart D. B., Limketkai B. N., Stollman N. H. // The American Journal of Gastroenterology. 2021; 6 (116): 1124-1147. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.
- Комарова О. Н., Хавкин А. И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2017; 62 (5): 80-86.
[Komarova O. N., Havkin A. I. Kislomolochnye produkty v pitanii detei: pishchevaya i biologicheskaya tsennost [Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value] // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2017; 62 (5): 80-86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86>.
- Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Власов В. В. Микробиоценоз кишечника у больных с рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*, язвенным колитом и синдромом раздраженной кишки после трансплантации фекальной микрофлоры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (7): 69-77.
[Shrainer E. V., Khavkin A. I., Vlasov V. V. Intestinal microbiocenosis in patients with recurrent Microbiocenoz kishchechnika u bolnyh s recidiviruyushchei infekciei *Clostridium difficile*, yavennym kolitom i sindromom razdrzhennoi kishki posle transplantatsii fekalnoi mikroflory [Clostridium difficile infection, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome after transplantation of fecal microflora] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; (7): 69-77. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-69-77>.
- Шрайнер Е. В., Морозов В. В., Хавкин А. И., Власов В. В., Куликов В. Г., Кольцова С. Т. Опыт проведения трансплантации фекальной микробиоты у пациентки с клостридиальной инфекцией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 12 (160): 80-83.
[Shrainer E. V., Morozov V. V., Khavkin A. I. et al. Opyt provedeniya transplantatsii fekalnoi mikrobioty u pacientki s klostridialnoi infekciei [Experience with

- transplantation of fecal microbiota in a patient with clostridial infection] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 12 (160): 80–83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-80-83.
10. *Хавкин А. И., Шрайнер Е. В., Денисов М. Ю., Деровс А. А., Горелова Ю. С.* Трансплантация фекальной микрофлоры при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: опыт и перспективы // Вопросы практической педиатрии. 2018; 3 (13): 20–28.
[*Khavkin A. I., Shrainer E. V., Denisov M. Yu., Derovs A. A., Gorelova Yu. S.* Transplantaciya fekalnoi mikroflory pri vospalitelnykh zabolevaniyakh kishechnika u detei: opyt i perspektivy [Transplantation of fecal microflora in inflammatory bowel diseases in children: experience and prospects] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; 3 (13): 20–28.] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-20-28.
 11. *Хавкин А. И.* Нарушения микробиологии кишечника и их диетологическая коррекция. В кн. Клиническая диетология детского возраста Руководство для врачей / Под ред. Боровик Т. Э., Ладодо К. С. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008 г. С. 393–400.
[*Khavkin A. I.* Narusheniya mikroekologii kishechnika i ikh diyetologicheskaya korrektsiya. V kn. Klinicheskaya diyetologiya detskogo vozrasta Rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. Borovik T. E., Ladodo K. S. M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2008. S. 393–400.]
 12. *Хавкин А. И., Федотова О. Б., Волюнец Г. В., Кошкарлова Ю. А., Пенкина Н. А., Комарова О. Н.* Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию // Вопросы детской диетологии. 2019; 1 (17): 29–37.
[*Khavkin A. I., Fedotova O. B., Volynets G. V., Koshkarova Yu. A., Penkina N. A., Komarova O. N.* Rezultaty prospektivnogo sravnitel'nogo otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu effektivnosti jogurta, obogashchennogo prebiotikami i probiotikami, u detei rannego vozrasta, pereneshih ostruyu respiratornuyu infektsiyu [The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection] // Vopr. det. dietol. 2019; 17 (1): 29–37. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
 13. *Богданова Н. М., Хавкин А. И., Колобова О. Л.* Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа // Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2020; 65 (3): 160–168.
[*Bogdanova N. M., Khavkin A. I., Kolobova O. L.* Perspektivy ispolzovaniya fermentirovannykh molochnykh produktov u detei s pervichnoy gipolaktaziei vzroslogo tipa [Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type] // Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2020; 65 (3): 160–168. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168.
 14. *Хавкин А. И., Волюнец Г. В., Федотова О. Б., Соколова О. В., Комарова О. Н.* Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы // Трудный пациент. 2019; 17 (1–2): 28–36.
[*Khavkin A. I., Volynets G. V., Fedotova O. B., Sokolova O. V., Komarova O. N.* Primenenie kislomolochnykh produktov v pitanii detei: opyt i perspektivy [The use of dairy products in children's nutrition: experience and prospects] // Trudnyi patsient. 2019; 17 (1–2): 28–36. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005.
 15. *Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б.* Кисломолочные продукты и здоровье ребенка // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2020; 6 (65): 155–165.
[*Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B.* Kislomolochnye produkty i zdorovie rebenka [Fermented Milk Products and Child Health.] // Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2020; 6 (65): 155–165. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165.
 16. *Хавкин А. И.* Lactobacillus rhamnosus GG и кишечная микробиота. Вопросы детской диетологии. 2018; 16 (2): 42–51.
[*Khavkin A. I.* Lactobacillus rhamnosus GG i kishechnaya mikrobiota [Lactobacillus rhamnosus GG and intestinal microbiota] // Voprosy detskoy dietologii. 2018; 16 (2): 42–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51. (In Russ.)]
 17. *Комарова О. Н., Хавкин А. И.* Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт // Вопросы практической педиатрии. 2018; 13 (5): 33–39.
[*Komarova O. N., Khavkin A. I.* Vliyaniye prebiotikov na pishchevaritel'nyi trakt [Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; 13 (5): 33–39. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39.
 18. *Хавкин А. И., Блат С. Ф.* Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 1 (56): 159–174.
[*Khavkin A. I., Blat S. F.* Mikrobiotsenoz kishechnika i immunitet [Intestinal microbiocenosis and immunity] // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; 1 (56): 159–174. (In Russ.)]
 19. *Хавкин А. И., Богданова Н. М., Новикова В. П.* Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2021; 1 (66): 31–38.
[*Khavkin A. I., Bogdanova N. M., Novikova V. P.* Biologicheskaya rol zonulina i effektivnost ego ispolzovaniya v kachestve biomarkera sindroma povyshennoy kishechnoy pronicaemosti [Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome] // Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2021; 1 (66): 31–38. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.
 20. *Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б.* Кисломолочные пробиотические продукты — пища или лекарство? // Вопросы детской диетологии. 2021; 19 (3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68
[*Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B.* Kislomolochnye probioticheskiye produkty — pishcha ili lekarstvo? [Probiotic fermented dairy products — food or medication?] // Vopr. det. dietol. 2021; 19 (3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68.]
 21. *Benninga M. A., Faure C., Hyman P. E., Roberts I. St. James, Schechter N. L., Nurko S.* Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler // Gastroenterology. 2016; S0016-5085(16)00182-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
 22. *Huysentruyt K., Koppen I., Benninga M., Cattae T., Cheng J., De Geyter C.* et al. BITSS working group. The Brussels Infant and Toddler Stool Scale: A Study on Interobserver Reliability // Multicenter Study J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68 (2): 207–213. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002153.
 23. *Velasco-Benitez C. A., Llanos-Chea A., Saps M.* Utility of the Brussels Infant and Toddler Stool Scale (BITSS) and Bristol Stool Scale in non-toilet-trained children: A large comparative study. Neurogastroenterology and Motility // the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2020; e14015. DOI: 10.1111/nmo.14015.
 24. *Дубровская М. И., Грязнова Е. И., Хавкин А. И.* Взаимосвязь между эмоциональным состоянием матери во время беременности и функциональными нарушениями пищеварения у ребенка // Вопросы детской диетологии. 2020; 18 (4): 54–61.
[*Dubrovskaya M. I., Griaznova E. I., Khavkin A. I.* Vzaimosvyaz mezhdru emocional'nym sostoyaniem materi vo vremya beremennosti i funktsional'nymi narusheniyami pishchevareniya u rebenka [Interrelation between the maternal emotional state during pregnancy and childhood functional gastrointestinal disorders] // Vopr. det. dietol. 2020; 18 (4): 54–61. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-54-61.
 25. *Басина Р. М., Палаус Е. И., Махаури К. М., Фесенко Н. К., Абзалиева А. Д., Боган Н. В., Гречаный С. В., Хавкин А. И.* Связь пищевого поведения младенцев с развитием детско-материнских отношений и уровнем тревоги и депрессии матерей // Вопросы детской диетологии. 2020; 18 (3): 99–110.
[*Basina R. M., Palaus E. I., Mahauri K. M., Fesenko N. K., Abzalieva A. D., Bogan N. V., Grechanyi S. V., Khavkin A. I.* Svyaz pishchevogo povedeniya mladencev s razvitiem detsko-materinskih otnoshenij i urovnem trevogi i depressii materei [Interrelations between baby eating behaviours and the development of the mother-infant relationships and maternal anxiety and depression levels] // Vopr. Det. dietol. 2020; 18 (3): 99–110. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-99-110.