



УДК 616.34-008.87-053.2

Н. Л. Аряев, Ю. В. Десятская

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Одесский государственный медицинский университет

Биоценоз пищеварительного тракта у новорожденных после рождения находится в процессе формирования [1; 2]. Особое влияние на эти процессы оказывает наличие очагов хронической инфекции у матери ребенка; течение острых и обострение хронических инфекционных заболеваний во время беременности. Гипоксия плода, перинатальная патология, искусственное вскармливание, прием антибактериальных препаратов также приводят к дисбалансу микроорганизмов, принадлежащих к симбиотической микрофлоре, нарушая детоксикационную, пищеварительную, защитную, иммунную и другие ее функции [2; 3]. При нарушении микроэкологии нижних отделов пищеварительного тракта, дефиците бифидофлоры и лактобактерий, беспрепятственном заселении кишечника условно-патогенными и патогенными микроорганизмами возникают условия для снижения общей резистентности организма, нарушаются резорбция и усвоение питательных веществ, появляются клинические признаки различных функциональных нарушений пищеварения (диарея, запор, кишечные колики, метеоризм и др.) [3; 4; 8].

Коррекция биоценоза у новорожденных детей с сочетанной (инфекционный процесс и по-

ражение центральной нервной системы) перинатальной патологией, получающих массивную комплексную медикаментозную терапию, в том числе антибактериальную, является неотъемлемой составной частью их постнатального ведения [4; 7]. Состояние микробиоценоза основных локусов у новорожденных рассматривают как достаточно информативный маркер, отражающий систему адаптационных процессов [5; 7].

**Целью** нашего исследования стало изучение клинической эффективности и безопасности препарата «Бебинорм» у новорожденных с нарушениями микробиоценоза кишечника.

«Бебинорм» — препарат «НПП «Ариадна»» — содержит *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, полигалактуроновую кислоту, лактулозу. Выпускается в виде капсул. Одна доза содержит не менее  $5 \cdot 10^7$  КОЕ/г живых бактерий. Лечение-профилактические свойства «Бебинорма» обусловлены содержанием бифидо- и лактобактерий, которые в иммобилизованном состоянии обеспечивают высокую локальную колонизацию слизистой оболочки кишечника и являются активными антагонистами широкого спектра условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Высокое содержание бифидо- и лактобактерий

— представителей нормофлоры кишечника ребенка — стимулирует деятельность пищеварительной системы, улучшает обменные процессы, способствует нормализации биоценоза желудочно-кишечного тракта, повышает неспецифическую резистентность организма [4; 6]. Действие бифидо- и лактобактерий усиливается благодаря содержанию в препарате лактулозы, которая, являясь пребиотиком, создает благоприятную среду для роста бифидо- и лактобактерий, что выгодно отличает «Бебинорм» от других препаратов аналогичной направленности [1; 4; 5; 8].

### Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах, отобранных методом стратифицированной рандомизации среди 45 новорожденных с перинатальной патологией и находящихся на стационарном лечении в базовом лечебном учреждении кафедры педиатрии № 1 и неонатологии Одесского государственного медицинского университета — отделении патологии новорожденных Одесской областной детской клинической больницы.

Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ОДКБ. Родители включен-



ных в исследование детей получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 45 новорожденных детей, рожденных в сроке 37–42 нед., в возрасте 3–7 дней жизни с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром, запоры, колики, неустойчивый стул, метеоризм), а также проявлениями антибиотик-ассоциированной диареи.

Методом слепой выборки дети разделены на две однородные группы: 1-я основная группа (n=25, 10 мальчиков и 15 девочек) — новорожденные, в базисное комплексное лечение основного заболевания которых была включена биологически активная добавка (БАД) «Бебинорм»; 2-я — контрольная группа (n=20, 10 мальчиков и 10 девочек) — новорожденные, получающие исключительно базисную терапию.

У всех пациентов изучался анамнез (характер течения беременности и родов, наличие хронических заболеваний у матери, тяжесть состояния при рождении), проводилось ежедневное врачебное исследование с оценкой характера вскармливания, показателей физического развития и патологических изменений.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям.

1. Клиническая оценка периода адаптации:

- величина первичной потери массы тела;
- возраст восстановления массы тела при рождении;
- длительность физиологической желтухи;
- время эпителизации пупочной ранки;
- среднесуточная прибавка массы тела.

2. Безопасность и переносимость препарата оценивали по наличию или отсутствию ожидаемых побочных действий — появлению или усилению срыгиваний, метеоризма, измене-

нию частоты и консистенции стула, включая аллергические реакции, случаи индивидуальной непереносимости.

3. Микробиологическое исследование состава (качественное и количественное) микрофлоры кишечника в кале перед назначением БАД «Бебинорм» и через 10 дней от начала его использования.

4. Динамика клинико-лабораторных показателей:

— копрологическое исследование;

— клинические анализы крови и мочи;

— биохимические показатели (общий белок, трансаминазы, электролиты) в сыворотке крови в начале исследования и через 10 дней после его начала.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica.

### Результаты исследования и их обсуждение

Пациентам основной группы пробиотик «Бебинорм» назначался в дозе 0,5 капсулы 1 раз в сутки. Продолжительность курса терапии составляла 10 дней.

Гестационный возраст, весоростовые показатели, характер основной и сопутствующей патологии, объем проводимой в неонатальном периоде комплексной базисной терапии у пациентов группы сравнения соответствовали показателям основной группы.

Основную группу наблюдения составили 25 новорожденных детей, которые родились у женщин с отягощенным анамнезом — хроническая гинекологическая и соматическая патология, эндокринопатии, угроза прерывания и гестозы во время настоящей беременности. Путем операции кесарева сечения родилось 8 детей. После рождения состояние всех детей основной группы было тяжелым из-за асфиксии и церебральной ишемии; 4 ребенка получали респираторную поддержку с помощью ИВЛ.

Основной клинический диагноз у всех детей — церебраль-

ная ишемия 2–3-й степени, причем у 10 (40 %) детей отмечалось сочетание угнетения с элементами возбуждения, у 5 (20 %) — угнетения; у 12 детей, наряду с этим, отмечались вегетовисцеральные нарушения, выражавшиеся в наличии лабильности ЧСС и ЧД, выраженных микроциркуляторных расстройств, диспепсии (срыгивания, парез кишечника, метеоризм, изменение характера стула). У 4 детей установлен диагноз внутриутробной пневмонии. У двоих из них была угроза по генерализации внутриутробной инфекции и развитию сепсиса. У остальных детей первой группы не отмечено инфекционно-воспалительных заболеваний (хотя большинство детей расценивались как имеющие потенциальную угрозу по риску реализации внутриутробного инфицирования и соответственно получали антибактериальную терапию). При поступлении состояние детей было тяжелым. Положительная клиническая динамика — улучшение состояния до средне-тяжелого, уменьшение явлений церебральной депрессии и ликвидация очагов инфекционно-воспалительных заболеваний — отмечалась не раньше 2-й недели жизни. В качестве сопутствующих состояний отмечались конъюнкционная желтуха 1–2-й степени, ЗВУР. Все дети получали базисную терапию (оксигенотерапию, антибактериальную и инфузионную терапию, метаболиты, по показаниям — нейротрофические средства). Восемь (32 %) детей основной группы находилось на смешанном вскармливании (грудное молоко в сочетании с индивидуально подобранной адаптированной молочной смесью), 4 (16 %) ребенка получали искусственное вскармливание в связи с отсутствием грудного молока у матери.

Группу сравнения составляли 20 новорожденных детей, также отобранных методом слепой выборки из контингента пациентов отделения, удовлетворяющих требованиям включения в исследование. В груп-



пе сравнения все дети родились при сроке гестации 37–42 нед. Масса тела составила от 2100 до 3500 г. Как и в основной группе, перинатальный анамнез детей был отягощен (заболевания матери, патология беременности и родов), 6 детей рождены путем операции кесарева сечения, 4 детей получали респираторную поддержку с помощью ИВЛ. Все дети родились в тяжелом состоянии вследствие перенесенной внутриутробной и интранатальной гипоксии. Основной клинический диагноз — церебральная ишемия 2–3-й степени. Характер сопутствующей патологии соответствовал таковому в основной группе. На смешанном вскармливании находилось 6 детей, 6 — на искусственном.

Таким образом, группы сопоставимы по степени зрелости детей, выраженности патологических процессов и характеру вскармливания; сравнимы они также и по особенностям базисной терапии (антибиотики, метаболиты, ферменты, билирубинсвязывающие и желчегонные средства).

В основной группе величина первичной потери массы (%) составила  $12,7 \pm 2,2$ . На фоне приема БАД «Бебинорм» у большинства детей первичная потеря массы компенсировалась в среднем до  $(9,7 \pm 1,2)$  дня жизни. У детей группы сравнения отмечены несколько более поздние темпы восстановления первоначального веса (в среднем до  $(14,0 \pm 1,5)$  дня жизни). Эпителизация пупочной ранки у детей основной группы наблюдалась в среднем до  $(8,3 \pm 1,7)$  дня жизни, желтуха угасла до  $(12,0 \pm 1,5)$  дня жизни,  $(10,5 \pm 2,2)$  и  $(14,7 \pm 2,5)$  дня — в контрольной. Среднесуточная прибавка массы у детей основной группы составила  $(20,2 \pm 2,5)$  г/(кг·сутки) и с учетом тяжести состояния детей расценивалась как удовлетворительная, также как и в группе сравнения —  $(15,2 \pm 3,3)$  г/(кг·сутки).

Таким образом, основные показатели периода адаптации были сопоставимы у детей обе-

их групп. Тем не менее, можно отметить более быстрое восстановление первичной массы тела, что свидетельствовало о благоприятном влиянии комплексного лечения, включающего БАД «Бебинорм».

Переносимость пробиотика оценивалась по появлению или усилению срыгиваний, метеоризма, изменению частоты и консистенции стула, а также состоянию кожных покровов. Ни у одного ребенка основной группы не отмечено возникновения аллергических изменений со стороны кожных покровов. Появление срыгиваний (1–4 раза в сутки объемом 3–5 мл) на 1–4-й день от начала использования БАД (как проявление адаптационного синдрома) отмечено у 6 детей основной группы (24 %). Усиление диарейного синдрома (увеличение кратности стула и изменение его консистенции до водянистого), нарастание метеоризма не отмечено ни у одного ребенка основной группы.

До начала использования пробиотика «Бебинорм» у всех детей основной группы отмечались диспептические явления с изменением характера стула: у большинства детей (65,3 %) наблюдался разжиженный стул с примесью слизи, зелени, непереваренных комочков. Подобные изменения стула связаны с ранним возрастом детей, использованием антибактериальной терапии (у 10 детей — двумя препаратами) с первых дней жизни, что создает угрозу развития антибиотикоассоциированной диареи. У 5 детей к моменту назначения пробиотика отмечалась диарея: стул был учащен до 8–10 раз, желтого цвета, имел водянистую консистенцию, кислый запах, «пенистый» характер. Наряду с этим, у 8 детей обнаруживалась примесь слизи в кале. У 4 новорожденных, получавших искусственное вскармливание, отмечались запоры. Стул был только после клизмы, имел плотный гомогенный характер, желто-зеленоватый цвет с примесью слизи. Наряду с изменением характера стула, у

всех детей основной группы имелись другие проявления диспепсии: метеоризм от выраженной до умеренной интенсивности, вздутие живота, колики. У 6 детей наблюдался синдром срыгивания.

Включение в комплексное лечение БАД «Бебинорм» сопровождалось положительным клиническим эффектом — у большинства детей до 7–9-го дня лечения удалось устранить колики, метеоризм, нормализовать стул. Важно отметить, что использование пробиотика «Бебинорм» не сопровождалось усилением диарейного синдрома.

Клиническая эффективность БАД «Бебинорм» подтверждалась результатами исследования копрологии кала и микробиоценоза толстой кишки.

Копрологические анализы кала были выполнены у всех детей перед назначением пробиотика и после окончания курса терапии. Лишь у 2 детей основной группы исходные анализы были в пределах нормы; у остальных детей (86,5 %) отмечена примесь слизи, эритроциты, лейкоциты, крахмал (внеклеточный и внутриклеточный), значительное количество нейтрального жира. По окончании терапии (до 10–14-го дня жизни) у 16 детей копрологический анализ нормализовался: исчезла слизь, лейкоциты, эритроциты; у 2 детей, получавших искусственное вскармливание, сохранялось умеренное количество нейтрального жира в кале.

Новорожденные группы сравнения также имели диспептические явления: разжиженный стул с примесью слизи, непереваренными комочками наблюдался у 15 детей, у 5 — запоры. В группе сравнения у 7 новорожденных с разжиженным стулом в копрологических анализах на протяжении всего периода исследования сохранялись примесь слизи, лейкоциты, значительное количество нейтрального жира, отмечалась положительная реакция на кровь — 4 детей, у 5 детей определялся внеклеточный крахмал, у 3 — внутри-



клеточный. Нормализация показателей копрологического исследования отмечалась до 17–21-го дня жизни.

У всех детей были выполнены исследования микробного пейзажа кала. При сравнительном анализе до и после проведенного лечения у детей основной группы были обнаружены следующие изменения в микрофлоре кишечника: частота обнаружения бифидобактерий (при уровне разрешения  $\geq 10^6$  КОЕ/г) в интестинальной микрофлоре в начале наблюдения составила 25 %. На фоне проводимого лечения происходило достоверное ( $P < 0,05$ ) повышение этого показателя до 97 %. Кроме того, наблюдалось и достоверное увеличение количественного уровня бифидобактерий, среднее количество которых до приема препарата составляло  $(9,8 \pm 0,1)$  КОЕ/г исследуемого материала, а через 10 дней после приема препарата повысилось до  $(10,7 \pm 0,1)$  КОЕ/г исследуемого материала ( $P < 0,05$ ).

Так же, как и для бифидобактерий, частота обнаружения лактобацилл у детей до лечения была значительно снижена и составляла только 35 %. В дальнейшем на фоне проводимого лечения частота выявления лактобацилл у детей достоверно увеличивалась и составила 82 % ( $P < 0,05$ ). Количественный уровень лактобацилл также имел тенденцию к увеличению —  $(5,5 \pm 0,8)$  и  $(8,4 \pm 0,3)$  КОЕ/г исследуемого материала до и после лечения соответственно.

Доминирующей группой факультативно-анаэробных бактерий у детей основной группы до лечения были энтерококки, обнаруженные в 85 % случаев в средней концентрации, равной  $(9,3 \pm 0,4)$  КОЕ/г исследуемого материала. После лечения частота встречаемости бактерий этой группы не изменялась, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до  $(8,3 \pm 0,1)$  КОЕ/г исследуемого материала ( $P < 0,05$ ).

Энтеробактерии до лечения были обнаружены у 65 % де-

тей основной группы и в основном были представлены бактериями родов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Кишечные палочки были обнаружены только у 10 % детей. После лечения наблюдалось достоверное увеличение числа детей, колонизированных кишечными палочками (75 %,  $P < 0,05$ ).

У 2 детей основной группы до лечения из кишечника высеивались синегнойные палочки. После лечения бактерии этого вида не были обнаружены ни у одного пациента.

Использование пробиотика «Бебинорм» не приводило к достоверным изменениям параметров как частоты обнаружения, так и общего количества стафилококков. Однако после лечения в основной группе было выявлено достоверное увеличение числа детей, колонизированных *Staphylococcus aureus* (5 и 45 % соответственно,  $P < 0,05$ ).

На фоне проводимой терапии у детей основной группы выявлена тенденция к снижению частоты колонизации кишечника бактериями рода *Candida*, выражавшаяся в их полном исчезновении, в то время как до лечения эти микроорганизмы были обнаружены у 28 % детей.

В группе сравнения были обнаружены следующие изменения в микрофлоре кишечника: частота обнаружения бифидобактерий в интестинальной микрофлоре в начале наблюдения составила 35 %. На фоне проводимого симптоматического лечения происходило увеличение этого показателя до 75 %, однако изменение количественного уровня бифидобактерий не носило статистически достоверного характера.

Так же, как и у детей основной группы, частота обнаружения лактобацилл у детей группы сравнения до лечения была значительно снижена, составляя только 25 %. На фоне проводимого симптоматического лечения частота выявления лактобацилл достоверно увеличивалась и составила 75 % ( $P < 0,05$ ).

Доминирующей группой факультативно-анаэробных бактерий у детей этой группы до лечения, как и у детей основной группы, были энтерококки, обнаруженные в 100 % случаев в средней концентрации, равной  $(9,8 \pm 0,3)$  КОЕ/г исследуемого материала. После лечения не происходило изменения частоты встречаемости бактерий этой группы, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до  $(8,3 \pm 0,1)$  КОЕ/г исследуемого материала ( $P < 0,05$ ).

Энтеробактерии до лечения обнаружены у 50 % детей этой группы и были представлены исключительно бактериями рода *Klebsiella*. Кишечные палочки обнаружены не были. После лечения наблюдалось увеличение числа детей, колонизированных кишечными палочками (50 %). Достоверных изменений в качественном и количественном составе других энтеробактерий выявлено не было.

Как и в основной группе, у одного ребенка группы сравнения до лечения из кишечника высеивались синегнойные палочки. После лечения бактерии этого вида не были обнаружены ни у одного пациента в группе сравнения.

Качественные и количественные параметры колонизации кишечника бактериями рода *Staphylococcus* у детей группы сравнения не претерпевали достоверных изменений. Однако у детей группы сравнения после лечения наблюдалась тенденция к увеличению общего количества стафилококков по сравнению с детьми основной группы —  $(5,1 \pm 0,6)$  и  $(7,5 \pm 1,2)$  КОЕ/г исследуемого материала соответственно.

На фоне проводимой терапии не было обнаружено статистически значимых изменений частоты встречаемости и в количественном уровне дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

По изменениям в анализах крови в клинических и биохимических показателях существенной разницы между детьми сравниваемых групп не установлено.



Как показали полученные результаты, использование пробиотика «Бебинорм» у новорожденных с сочетанной перинатальной патологией позволило эффективно восстановить баланс кишечной микрофлоры, купировать функциональные нарушения пищеварения, обеспечить благоприятное течение неонатального периода. Терапия хорошо переносилась, случаев аллергических реакций и непереносимости «Бебинорма» не наблюдалось.

### Выводы

Проведенное изучение эффективности пробиотика «Бебинорм» в формировании адаптационных механизмов и профилактике функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у новорожденных детей с перинатальной патологией позволили сделать следующие выводы:

1. Препарат «Бебинорм» поддерживает нормальный микробный баланс кишечника на фоне антибиотикотерапии у ново-

рожденных с перинатальной патологией.

2. Включение в терапию препарата «Бебинорм» снижает относительный риск развития антибиотико-ассоциированной диареи у новорожденных, получающих антибиотикотерапию.

3. «Бебинорм» отличается хорошей индивидуальной переносимостью у новорожденных, отсутствием развития побочных эффектов и не препятствует формированию приверженности терапии.

4. Эффективность и безопасность «Бебинорма» позволяют рекомендовать его в качестве лечебно-профилактического средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением микробиоценоза кишечника у новорожденных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аряев Н. Л. Уточнение концепции дисбактериоза кишечника / Н. Л. Аряев // Журнал АМН Украины. — 2006. — Т. 12, № 3. — С. 510-516.
2. Патогенез дисфункций желудочно-кишечного тракта у детей груд-

ного возраста / И. А. Беляева, Г. В. Яцык, И. В. Дворяковский [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2007. — № 4. — С. 4-7.

3. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных / И. А. Беляева, Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова, А. А. Степанов // Там же. — 2007. — № 3. — С. 49-54.

4. Діагностика, сучасна фармакотерапія і профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей / В. В. Бережний, Н. К. Уніч [та ін.]. — К., 2000. — 36 с.

5. Козько Н. Н. Еубиоз, дисбактериоз, пробиотики / Н. Н. Козько // Лікування та діагностика. — 2001. — № 2. — С. 21-28.

6. Застосування мультикомпонентних пробіотиків у профілактиці та лікуванні мікроекологічних порушень у дітей / В. Д. Отт, Д. С. Яновський [та ін.]. — К., 2001. — 26 с.

7. Поліщук О. І. Нові підходи до оцінки кишкових дисбактеріозів у дітей / О. І. Поліщук // Лабораторна діагностика. — 2000. — № 4. — С. 41-44.

8. Hunter J. O. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics / J. O. Hunter, J. A. Madden // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88 (Suppl. 1). — P. 6-17.

УДК 616-003.96+616.24-002]-053.2

Н. Б. Галіяш

## МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТИПУ ЗАГАЛЬНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ Й ЕНДОТОКСЕМІЇ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ І ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

### Вступ

Згідно з сучасними дослідженнями, в Україні до 40 % дитячого населення мають порушення адаптаційних можливостей і перебувають у стані передхвороби [1]. Аналіз рівнів і структури захворюваності дітей показує, що перше місце в усіх вікових групах належить хворо-

бам органів дихання (VIII клас) [2; 3]. Дослідження адаптаційних можливостей організму за показниками лейкограми набуває особливої актуальності, оскільки дає змогу оцінювати рівень неспецифічної резистентності, адаптабельності, резерви та рівень здоров'я дитячого організму в цілому [4-6]. Л. Х. Гаркаві і співавтори з'ясували,

що загальною закономірністю фізіологічної адаптації є послідовна зміна її фаз: реакції стресу, тренування, спокійної або підвищеної активації чи переактивації, які проявляються змінами у формулі крові [7]. Втім, залишається остаточно невизначеним взаємозв'язок окремих ланок імунної системи, ендотоксикації з типом загальної не-

