

УДК: 616-053.31-003.96-085.371

О.О.Лошак**, Л.В.Язикова**,
О.О.Язиков**, Т.В.Петрицюк**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЯК ЗАСІБ АДАПТАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ЖІНОК З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології
НАМН України» (м.Київ, Україна)*,
Ужгородський Національний Університет
(м.Ужгород, Україна)**

Ключові слова: новонароджений, алергія, дисбіоз, пробіотик, мікст-інфекції.

Резюме. В статті представлені результати дослідження ефективності призначення пробіотика Лактомун™ вагітним з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями та їх новонародженим дітям з метою профілактики дисбіозу кишечника у немовлят. Доведено його високу ефективність під час вагітності, про що свідчить зниження частоти передчасних пологів, передчасного розриву навколоплідних оболонок, розвитку хоріонамніоніту та внутрішньо-утробного інфікування у новонароджених. Профілактичне призначення пробіотика Лактомун™ новонародженим від матерів із бактеріально-вірусними мікст-інфекціями сприяє оптимальному становленню мікробіоценозу, запобігає розвитку дисбіозу, інфекційних ускладнень та зменшує ризик виникнення атопій у дітей раннього віку.

Вступ

Вивчення мікробної ендоекології людини стає дедалі більш актуальним напрямком медичної галузі. Такий інтерес до дослідження мікробіоценозу обумовлений тим, що вплив багатьох факторів навколишнього середовища призводить до зміни в системі взаємовідносин між організмом «господаря» та його мікробіотою, що, в свою чергу, може слугувати пусковим механізмом до розвитку різноманітних патологічних процесів [1].

Історія вивчення даного питання налічує понад 100 років. Ще в квітні 1873 року на засіданні Французької медичної академії Луї Пастер вперше ствердив, що між захворюванням та наявністю мікроорганізмів у людському організмі існує тісний взаємозв'язок. У другій половині XIX та на початку XX століття завдяки науковим досягненням Пастера, Коха, Ерліха та інших мікробіологів було встановлено, що багато захворювань, що мають здатність легко поширюватись, викликаються певними мікроорганізмами – збудниками інфекцій. В 1907 році російський вчений І.І.Мечніков висунув гіпотезу, що причиною виникнення певних хвороб є загальна дія на клітини та тканини людського організму різноманітних токсинів та метаболітів, що продукуються мікроорганізмами. Відомий мікробіолог заявляв, що бактерії, які заселяють шкіру, слизові, насамперед шлунково-кишко-

вий тракт, виділяють корисні та шкідливі речовини, які, діючи на наш організм, можуть викликати захворювання, або забезпечити організму чудове самопочуття.

Надзвичайно глибоким для усвідомлення значення мікробіоти у розвитку патологічних станів макроорганізму є висловлювання професора Ашота Хачатаряна: «Ми подібні до дерева, тільки корені його знаходяться всередині організму, в кишечнику. Від того, які «добрива» туди потрапляють, і залежить, яким буде весь організм, все дерево – зеленим, квітучим, чи хворим, з пожовклим тьмяним листям. Ні одному садівнику не приходить в голову реанімувати загибле листя, він спочатку підживлює ґрунт. Лікарі ж часто намагаються лікувати «листя», а не «кореневу» причину захворювання».

Термін «дисбактеріоз» був впроваджений в наукову літературу в 1916 році німецьким лікарем А.Нісселе для визначення змін мікрофлори в організмі під впливом різноманітних факторів.

Даний термін у наш час не використовується, оскільки вважається застарілим, та таким, що не відображає глибину патологічних змін мікробіоти людини [8]. Тому все частіше у повсякденній лікарській практиці застосовується термін «дисбіоз» – клініко-лабораторний синдром, пов'язаний зі змінами кількісного та/або якісного складу мікрофлори кишків-

ника з подальшим розвитком метаболічних та імунологічних порушень з можливим розвитком шлунково-кишкових розладів [6]. Це стан мікробної екологічної системи, коли спостерігається одночасне порушення функцій та механізмів взаємодії її ключових компонентів: макроорганізму та індигенної мікробіоти, асоційованої зі слизовими оболонками порожнинних органів та шкірними покривами [8].

Протягом останніх років спостерігається неухильний ріст дисбіозів кишківника, що обумовлено підсиленням негативної дії хімічних факторів, погіршенням екологічної ситуації, підвищенням радіаційного фону, збільшенням стресових впливів, масовим, безконтрольним застосуванням антибіотиків та хімотерапевтичних препаратів, а також неповноцінним харчуванням.

З дисбіозом пов'язують розвиток багатьох патологічних станів та захворювань: хвороб органів травлення, гнійно-запальних захворювань, імунологічних та алергічних захворювань, хвороб, пов'язаних з порушеннями метаболізму. Саме тому дедалі більшу увагу вчені приділяють становленню нормальної мікробіоти у період новонародженості, адже за умови нормального первинного формування мікробної екологічної системи, вона є досить стабільною та стійкою до дії багатьох факторів впродовж всього життя [5].

Становлення мікробіоценозу у немовлят починається після розриву навколоплодових оболонок та при проходженні через родові шляхи матері, де організм дитини колонізується мікрофлорою матері, передусім, лактобацилами піхви. Далі в процесі формування біоценозу новонароджений колонізується лакто- і біфідобактеріями та умовно-патогенною мікрофлорою матері, інших членів родини, навколишнього середовища, медичного персоналу [2]. Первинна бактеріальна колонізація є фізіологічним процесом та має безпосередній зв'язок з джерелами нормальної мікрофлори. Основним таким джерелом повинна бути мати дитини, мікробіота якої споріднена до організму новонародженого в антигенному відношенні, контролюється імунною системою і забезпечує колонізаційну резистентність проти патогенної мікрофлори [7].

Останнім часом зросла кількість вагітних з групи перинатального ризику (хронічні інфекційно-запальні процеси, антибіотикотерапія під час вагітності, урогенітальні інфекції (в тому числі мікст-інфекції), загрози переривання вагітності, звичне невиношування, безсимптомна бактеріурія, тощо), у яких від-

мічається порушення мікробіоценозу вагіни. Бактеріальний вагіноз не має яскраво вираженої клінічної картини і у 50% жінок протікає безсимптомно. Піхвові виділення, які є основним клінічним проявом захворювання, характерні для десятків інших патологічних процесів. За даними деяких авторів, бактеріальний вагіноз виявляється у 21-33% жінок дітородного віку, у 10-30% вагітних, у 24-40% жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, у 35% пацієнток із запальними захворюваннями органів малого тазу [4]. Бактеріальний вагіноз та бактеріально-вірусні мікст-інфекції завжди асоціюються з дисбіозом кишківника. Порушення мікроекологічної системи у вагітної та роділлі призводить до порушення становлення мікробіоти у новонародженого. Саме цей факт диктує актуальність питання корекції дисбіотичних розладів під час вагітності [3].

Одна з перших наукових праць з вивчення клінічного ефекту корекції дисбіозу довела, що призначення пробіотиків вагітним та новонародженим суттєво знижує ризик ранніх atopічних захворювань у дітей 1-го року життя [9].

Метою роботи було вивчення ефективності застосування пробіотика Лактомун™ вагітним з бактеріальним вагінозом та мікст-інфекціями та їх новонародженим дітям з метою профілактики дисбіозу кишечника у немовлят.

Матеріали та методи дослідження

Проводилось бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження піхвового вмісту у вагітних, клінічного стану новонароджених та мікробіоценозу їх кишківника, імунологічні дослідження.

Обстежено 146 вагітних із бактеріальним вагінозом та мікст-інфекціями. Вік жінок складав від 18 до 35 років, термін гестації - 34-36 тижнів.

Проводили мікроскопію вагінальних мазків та бактеріологічне дослідження.

Аналізувався перебіг пологів та післяпологового періоду, оцінювався стан новонароджених. У віці 1 місяця всім немовлятам проводилось визначення секреторного імуноглобуліну А у слині та бактеріологічні дослідження випорожнень (дослідження sIgA проводили методом імуноферментного аналізу у медичній лабораторії «Діла»).

З метою оцінки запропонованого методу корекції дисбіотичних порушень всіх вагітних було розподілено на 3 групи. До I групи уві-

йшли 50 вагітних, яким призначався Лактомун™ протягом 4 тижнів до пологів. II група включала 50 вагітних, що аналогічно I групі отримували Лактомун™, а їх новонародженим призначався Лактомун™ на протязі 2 тижнів після пологів. Контрольну групу склали 46 вагітних, яким не проводилась профілактична про біотична корекція.

Ефективність лікування оцінювали на основі клініко-бактеріологічного обстеження.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office). У роботі був прийнятий ме-

тод достовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Бактеріологічний аналіз показав у вагітних всіх груп наявність лактобактерій у піхвових виділеннях у концентрації 10^4 і менше КУО/мл. Найчастіше виділялись *E. Colli* (у 22%), *G. vaginalis* (у 19%), *Staph. epidermidis* (у 10%), та мікст-форми (у 49%).

При аналізі перебігу пологів виявлено, що у вагітних з I та II групи, яким призначався Лактомун™ вірогідно рідше мали місце передчасні пологи (у 4% та 6% випадків відповідно), тоді як у пацієток контрольної групи

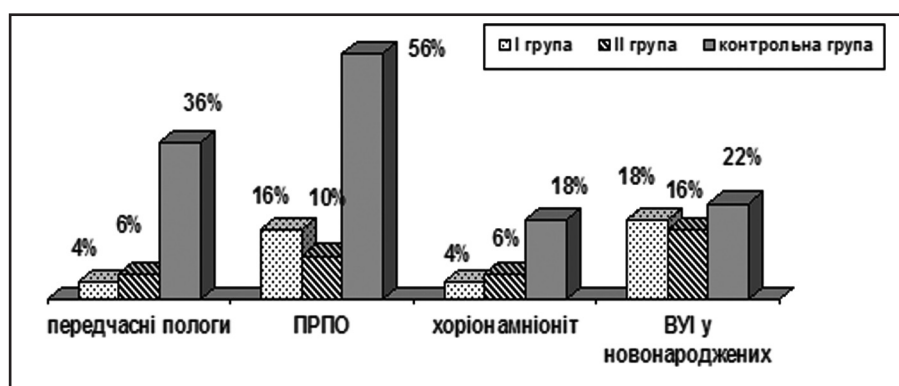


Рис 1. Перебіг пологів у обстежених жінок

вони відмічались у 36%.

У 56% жінок контрольної групи спостерігався передчасний розрив плідних оболонок (проти 16% у I групі та 10% у II групі).

Отримані дані підтверджують патогенетичний механізм передчасних пологів при бактеріальному вагінозі та мікст-інфекціях, який полягає в тому, що багато БВ-асоційованих мікроорганізмів виробляють різні протеази, які можуть руйнувати певні типи колагену, який складає каркас сполучної тканини і визначає

міцність і еластичність плідних оболонок. Серед протеаз необхідно відзначити муциназу і Ig A-протеазу, які гідролізують відповідно цервікальний слиз і Ig A слизових оболонок - головних елементів захисту нижнього відділу статевих шляхів.

Із інфекціями статевих органів пов'язаний розвиток хоріоамніоніту. Його частота у I групі становила 4%, у II групі - 6%, а в контрольній - 18%, що відповідає даним літератури [4].

Хоріоамніоніт зустрічався значно часті-

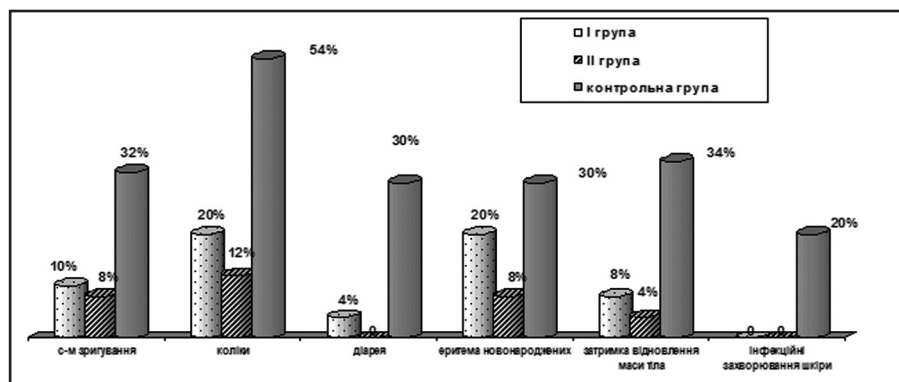


Рис 2. Перебіг раннього періоду адаптації у обстежених новонароджених

ше у породіль, які не отримували корекцію дисбіозу, що підвищувало ризик виникнення післяродових гнійно-септичних ускладнень.

Передчасний розрив навколоплідних оболонок і висока концентрація бактерій у піхві при бактеріальному вагінозі та мікст-інфекціях у жінок зумовлює зростання ризику інфікування плода. Як показали наші дослідження, внутрішньоутробне інфікування значно рідше зустрічалось у немовлят, матері яких отримували Лактомун™ перед пологами (18% та 16% у I та II групах проти 22,0% у контрольній групі).

З метою оцінки запропонованого методу корекції дисбіозу проводився аналіз перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації.

В контрольній групі немовлят, матері яких не отримували пробіотик значно частіше діагностувався синдром зригування (32,0%), еритема новонароджених (30,0%) та інфекційні захворювання шкіри (20,0%), у більшості випадків мали місце коліки (54,0%) та діарея (30,0%), що відповідно, призводило до затримки у відновленні маси тіла (яка спостерігалась у 34,0% відсотків новонароджених).

Усі згадані дезадаптаційні симптоми спостерігались вірогідно рідше у I та II групах дітей.

У віці 1 місяць усім дітям були проведені бактеріологічні дослідження стільця (рис.3).

В результаті цих досліджень було встановлено, що частота виявлення біфідобактерій у

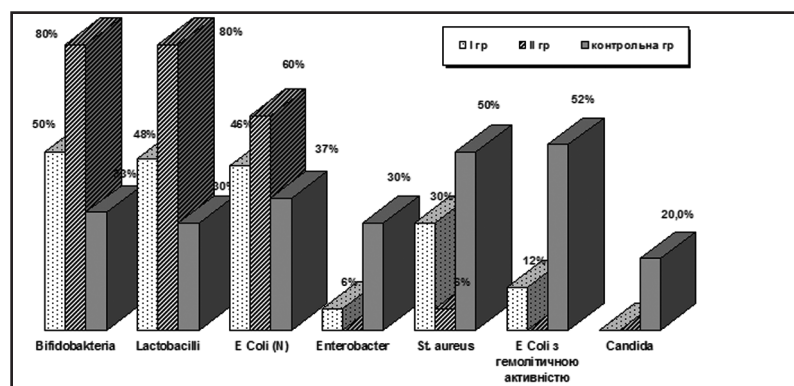


Рис 3. Склад мікробіоти у дітей у віці 1 місяць

кількості більше 107 КОЕ/г становила 50,0% у дітей I групи, 80% - другої групи та 33% у малюків контрольної групи. Аналогічно й нормальна кількість лактобацил (більше 107 КОЕ/г) спостерігалась частіше у групі дітей, матері яких отримували Лактомун™ перед пологами, особливо у II групі (з профілактичним призначенням пробіотику новонародженим). Повноцінна у ферментативному відношенні кишкова паличка частіше виділялась у I та II групі.

Виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів найрідше зустрічалось у групі дітей, матері яких отримали пробіотик перед пологами та у періоді новонародженості малюкам був призначений Лактомун™ (p<0,05).

Біфідобактерії беруть активну участь у фор-

муванні імунологічної реактивності шляхом стимуляції лімфоїдного апарату, синтезу імуноглобулінів, сприяючи збільшенню рівня пропердину та комплементу. У випадках порушення мікроекології, при недостатності біфідобактерій відбувається підвищення проникності епітеліального бар'єру кишечника для харчових молекул та знижується рівень секреторного IgA, що в свою чергу сприяє виникненню atopії. Доведено зв'язок між складом мікрофлори та зрілістю імунної відповіді у дітей, оскільки її реалізація обумовлена впливом мікробіоти на диференціювання Т-лімфоцитів у Пейєрових пляшках. У свою чергу, призначення пробіотиків призводить до переключення Th2 на Th1-імунну відповідь, що викликає підсилення протиінфекційного іму-

Таблиця 1

Імунологічні показники у обстежених дітей

Показник	Норма	I група	II група	Контрольна група
sIgA, г/л	0,4-0,6	0,22±0,03*	0,45±0,06*#	0,01±0,002

Примітки: * - різниця достовірна відносно показника контрольної групи (p<0,05);
 - різниця достовірна відносно показника новонароджених I групи (p<0,05).

нітету та сприяє профілактиці atopії (табл. 1).

У результаті наших досліджень виявлено достовірно вищий рівень sIgA у дітей I групи по відношенню до контрольної, та найвищий рівень sIgA у II групі малюків (табл. 1).

Спостереження показали, що atopічні захворювання зустрічались у 12% дітей I групи, у 6% малюків II групи та у 20% немовлят контрольної групи (рис. 4).

Слід зазначити, що побічних дій пробіотику Лактомун™ у вагітних та новонароджених

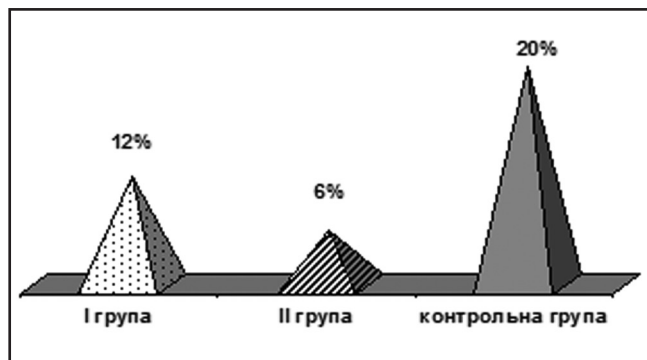


Рис 4. Частота atopій у обстежених дітей

Література

1. Булатова Е.М. Значение кишечной микрофлоры и пробиотиков для формирования иммунного ответа и здоровья ребенка / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. - №6. - С.37-42.
2. Коржинський Ю.С. Вплив внутрішньоутробного інфікування на формування кишкової мікрофлори новонароджених дітей / Ю.С. Коржинський, Л.М. Куновська, О.С. Мальків // Здоров'я України – 2008. - №18/1 – с.60-61.
3. Лакуста Н.М. Терапія бактеріального вагінозу у вагітних / Н.М. Лакуста, А.В. Семеняк, Л.В. Бегаль // Буковинський медичний вісник – 2008. – том 12 № 2 – с.3-4.
4. Спиридонова Н.В. Дифференційований підхід к терапії пациенток с бактеріальним вагінозом / Н.В. Спиридонова, Е.А. Махлина, М.В. Буданова, Е.В. Меладзе // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2010. – Т.9, №2 – с.21-24.
5. Шадрін О. Г. Особливості біоценозу кишечника та його корекція у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, С. В. Дюкарева, Н.Ф. Чернеча // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1(30). – С. 235–237.
6. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // Лечащий врач. – 2007. - №6 – С.92-95.
7. Шунько Є.Є. Сучасні підходи до профілактики та лікування бактеріальних інфекцій у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, О.О.Костюк, О.Т. Лакша // Методичні рекомендації. – Київ, 2008 рік.
8. Яновский Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Яновский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2010. - №1(29). – С.154-167.
9. Kalliomaki M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Kalliomaki et. al. //Lancet. 2001; 357: 1076–1079.

не відмічалось.

Висновки

- Призначення пробіотику Лактомун™ протягом 4 тижнів до пологів жінкам із діагностованим бактеріальним вагінозом та мікст інфекціями значно знижує частоту передчасних пологів, передчасного розриву навколоплідних оболонок, розвиток хоріоамніоніту та внутрішньоутробного інфікування у новонароджених.

- Профілактичне призначення пробіотику Лактомун™ новонародженим від матерів з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом сприяє оптимальному становленню мікробіоценозу, запобігає розвитку дисбіозу, інфекційних ускладнень та зменшує ризик виникнення atopій у дітей раннього віку.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
КАК СПОСОБ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ
ОТ ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМИ
МИКСТ ИНФЕКЦИЯМИ**

*О.О.Лошак***, *Л.В.Языкова***, *О.О.Языков***,
*Т.В.Петрицюк***

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»*
Ужгородский Национальный университет
(г.Ужгород, Украина)

Резюме. В статье представлены результаты исследования эффективности назначения пробиотика Лактомун™ беременным с бактериально-вирусными микст-инфекциями, а также их новорожденным детям с целью профилактики дисбиоза кишечника у младенцев. Доказано его высокую эффективность во время беременности, о чем свидетельствует снижение частоты преждевременных родов, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, развития хориоамнионита и внутриутробного инфицирования новорожденных. Профилактическое назначение пробиотика новорожденным от матерей с бактериально-вирусными микст-инфекциями способствует оптимальному становлению микробиоценоза, препятствует развитию дисбиоза, инфекционных осложнений и снижает риск возникновения атопий у детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденный, аллергия, дисбиоз, пробиотик, микст-инфекции.

**THE EFFICACY OF PROBIOTIC THERAPY AS
A WAY OF ADAPTATION OF NEWBORNS FROM
WOMEN OF BACTERIAL AND VIRAL
MIXT-INFECTION**

*O.O. Loshak***, *L.V. Yazikova***, *O.O. Yazikov***,
*T.V. Petritsuyk***

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology of NAMS of Ukraine»*
Uzhgorod National University
(Uzhgorod, Ukraine)**

Summary. In article results of research of efficacy of appointment of a probiotics of Laktomun™ in pregnant women with mikst-infections and to their newborn children for the purpose of preventive maintenance disbiosis intestines at babies are presented. Its high efficiency during pregnancy is proved; decrease in frequency of premature birth, premature rupture fetal membrans, development chorionamnionitis and a pre-natal infection of newborns testifies about it. Preventive appointment of probiotics to newborns from mothers with bacterial vagina inflammation promotes optimum formation of a microbiocenosis, interferes with development disbiosis, infectious complications and reduces risk of allergy in children of early age.

Keywords: the newborn, an allergy, disbiosis, probiotics, mixt-infections.