

УДК 616.34+616.34-008.87, 579.852.11

**І.Б. Сорокулова, Л.А. Сафронова, В.П. Виноградов,
В.М. Тишкевич, Т.В. Хілько, С.Я. Старенька, С.В. Лапа***

Корекція Біоспорином порушень мікробіоценозу кишечника у новонароджених дітей

Інститут мікробіології і вірусології НАНУ, м. Київ
НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ
УДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ

Вивчена ефективність застосування препарату Біоспорин для регуляції мікроекологічних порушень товстого кишечника у новонароджених дітей із перинатальною патологією. Показано, що Біоспорин має інгібуючу дію на широкий спектр умовно-патогенної мікрофлори та сприяє відновленню нормобіоценозу кишечника. При цьому спостерігається зникнення клінічних проявів дисбактеріозу.

Ключові слова: мікроекологічні порушення, регуляція, нормобіоценоз кишечника, корекція Біоспорином.

Нормальна мікрофлора людини відіграє важливу, а іноді вирішальну роль у захисті організму від патогенних мікробів, дії токсичних речовин та ін. Встановлено, що нормальна мікрофлора впливає на формування природної резистентності організму, регулювання обміну речовин та вітамінного балансу, кишкове травлення, стимулювання імунотенезу, продукування ряду біологічно активних речовин [2,6].

Порушення кількісного або якісного складу мікробіоценозу кишкового тракту часто буває причиною серйозних захворювань людей різного віку. Особливо небезпечними вони є для новонароджених дітей, тому що приводять до ослаблення захисних функцій організму, підвищення загрози виникнення тяжких інфекційних ускладнень, в тому числі гнійно-септичних, пов'язаних з тривалим бактеріосійством.

В останні роки широке застосування в медичній практиці знайшли біопрепарати з живих мікробних культур. Ці препарати-пробіотики застосовуються для корекції порушень мікробіоценозу кишечника та інших екологічних ніш макроорганізму. Ряд відомих пробіотиків — Біфідум-бактерин, Лактобактерин, Біфіформ базуються на молочнокислих бактеріях, але використовуються й інші мікроорганізми — кишкові палички, ентерококи, дріжджі. Накопичено значний досвід застосування бактерій роду *Bacillus* як основи пробіотиків (Бактисубтил, Ентерогерміна) [5,7]. Ці препарати дозволені для застосування в педіатричній практиці, в тому числі для лікування новонароджених дітей. Але обмеженість спектра специфічної активності існуючих пробіотиків та різноманітність мікроекологічних порушень нормофлори, що обумовлюють дисбіоз, диктують необхідність впровадження в педіатричну практику нових препаратів з живих мікробних культур.

Нині існують численні дані щодо використання препарату Біоспорин, розробленого в Інституті мікробіології і вірусології НАН України, для профілактики та лікування порушень фізіологічного балансу мікрофлори, гострих кишкових інфекцій. Основу препарату становлять 2 культури аеробних спороутворюючих бактерій, які доповнюють одна одну за спектром специфічної активності.

Найважливішою характеристикою Біоспорину є його висока антагоністична активність до сальмонел, шигел, ентеропатогенних ешерихій, стафілококів і навіть до таких мікроорганізмів, на які не діють інші біопрепарати, —

кандид, ієрсиній, кампілобактерій, хелікобактерій. В той же час препарат не пригнічує представників нормальної мікрофлори. За весь час застосування Біоспорину не були зареєстровані випадки побічних реакцій, пов'язаних з його використанням. Поряд з цим, Біоспорин підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів, продукує комплекс ферментів, які покращують процеси травлення.

Метою даної роботи було вивчення ефективності застосування Біоспорину для регулювання мікроекологічних порушень кишечника у новонароджених дітей з перинатальною патологією.

Матеріал та методи дослідження

Під медичним наглядом перебувала 91 дитина віком від 3 до 24 днів, з них 48 хлопчиків та 43 дівчини. Переважали діти недоношені з гестаційним віком від 30 до 37 тижнів (74/81,3%), доношених дітей було 17 (18,7%).

Дітей розподілили на 3 групи. До першої ввійшли новонароджені діти з важкою перинатальною патологією, що розвинулась на фоні внутрішньоутробної та перинатальної інфекції. Діти цієї групи не отримували Біоспорин. Другу групу становили 42 дитини з бактеріальними інфекціями (сепсис, пневмонія, виразково-некротичний ентероколіт). До третьої (30 дітей) віднесені новонароджені без проявів бактеріальних інфекцій (гіпербілірубінемії, гіпоксичні ураження центральної нервової системи, затримка внутрішньоутробного розвитку). Новонароджені другої і третьої групи отримували Біоспорин.

Оцінювали загальний стан, прояви інтоксикації, наявність зригування та блювоти, характер випорожнень, динаміку маси тіла, термін застосування антибіотиків. Проводили загальний аналіз крові, сечі, визначення функцій печінки (рівень білірубину, його фракцій, трансаміназ) та нирок (рівень креатиніну, сечовини). Проводили бактеріологічні дослідження фекалій з кількісним визначенням мікрофлори згідно з Методичними рекомендаціями (1986). Обстеження проводили перед застосуванням Біоспорину і після закінчення курсу терапії препаратом.

Для проведення бактеріологічного дослідження мікрофлори готували серійні розведення (від 10⁻¹ до 10⁻⁹) вмісту товстого кишечника в фізіологічному розчині і висівали на різні диференціально-діагностичні середовища: Ендо і Плоскірева - для виділення ентеробактерій; на середовище МРС — для лактобактерій; на 5%-й кров'яний агар — для визначення загальної кількості гемолітичних

*Опубліковано: Перинатологія і педіатрія. — 2003. — №2. — С. 23–26.

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей, що знаходилися під спостереженням

Клінічні дані	Кількість дітей в групах, n		
	I група (n=19)	II група (n=42)	III група (n=30)
Стан середньої важкості	4	6	18
важкий стан	15	36	12
Інтоксикація	11	31	11
Зригування	13	29	23
Випорожнення			
рідкі	16	33	15
зелені	14	35	24
зі слизом	18	35	21
жовті кашкоподібні	1	4	9
Маса тіла			
втрата	16	37	9
нульовий баланс	2	3	3
набір	1	2	18

Таблиця 2

Нормалізація клінічного стану дітей при застосуванні Біоспорину

День нормалізації клінічних показників після початку застосування Біоспорину	Кількість дітей (%), у яких нормалізувалися клінічні показники		
	I група	II група	III група
3-й день	–	–	20,0
7-й день	16,4	18,2	40,0
14-й день	18,3	68,4	80
20-й день	42,7	78,9	100

мікроорганізмів; в конденсаційну воду по Шукевичу – для виявлення мікроорганізмів протеза; на середовище Сабуро – для грибів роду *Candida*; на біфідумсередовище – для біфідобактерій; на жовтково-сольовий агар – для стафілококів; на середовище Громико – для аеробних спороутворюючих бактерій.

Після підрахунку бактеріальних колоній результат виражали в десятичних логарифмах від числа мікробних клітин (lg КУО/г) в 1 г фекалій. Обробку даних проводили за допомогою програми MS Excel 7.0. Під час ідентифікації ізольованих мікроорганізмів поряд з методами, що загально застосовуються, використовували стандартизовані системи API 20 E, API STAPH (bio Merieux S.A. – France) для ідентифікації ентеробактерій і стафілококів.

Результати та їх обговорення

До початку призначення Біоспорину стан дітей був важким або середньої важкості. За основними симптомами діти всіх груп істотно не відрізнялися (табл. 1).

Протягом лікування всі діти з важкою перинатальною патологією, клінічними проявами перинатальних інфекцій отримували два-три курси антибактеріальної терапії за клінічними показаннями.

Динаміка показників кількості еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту відображала вікові зміни та залежала від характеру основного захворювання.

У всіх дітей I і II груп та 17 дітей III групи був лейкоцитоз (від $11-12 \times 10^9/л$ до $24-35 \times 10^9/л$) з зсувом вліво і появою молодих форм до промієлоцитів. Загальні аналізи сечі були без особливостей, за винятком 2 випадків у дітей II групи, що було розцінено як інфекція сечовивідних шляхів. Видільна функція нирок була збережена у всіх дітей. При дослідженні сечі у 8 дітей II групи виявлено гриби роду *Candida*.

Біоспорин призначали по 1 дозі 2 рази на день (дітям II групи – 3 рази на день) протягом 7–20 днів залежно від клінічного стану новонародженого, результатів дослідження мікрофлори кишечника, довготривалості та інтенсивності курсу антибіотикотерапії та характеру вигодовування.

Діти (67%), які були народжені від матерів з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом та перенесли важку асфіксію на фоні хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та інфекції і мали порушення з боку шлунково-кишкового тракту (зригування, блювота, здуття живота, дисбіоз кишечника та ін.), знаходилися на вигодовуванні лікувальними молочними сумішами, 33% новонароджених отримували материнське молоко.

Слід відзначити, що при лікуванні дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні, в жодному випадку термін застосування Біоспорину не перевищував 14 днів.

Внаслідок проведеного комплексного лікування у дітей ліквідувалися прояви інтоксикації, припинилися зригування, нормалізувалися випорожнення, встановлювався стійкий набір маси тіла. Динаміку показників клінічного стану дітей наведено в таблиці 2.

Показники кількості лейкоцитів та лейкоцитарна формула досягли вікових коливань у всіх дітей III групи на 7–14 день, у 72,3% дітей II групи – на 20 день, а у дітей I групи до кінця спостереження (21 день) тільки у 37,0%.

Термін застосування антибіотиків у дітей II групи становив 7–20 днів, для дітей I групи – 14–30 днів.

Застосування препарату Біоспорин у дітей з захворюваннями, не зумовленими бактеріальною інфекцією, веде до ліквідації клінічних проявів дисбіозу кишечника та нормалізації мікробіоценозу. У дітей з проявами бактеріальної інфекції клінічні симптоми хвороби зникають до 20 дня у 78,9% дітей проти показників 42,7% у дітей, які Біоспорин не отримували. Дані про результати бактеріологічних досліджень мікробіоценозу кишечника подані в таблиці 3.

Мікрофлору товстого кишечника було досліджено у 37 дітей II та III групи. Результати свідчать про те, що при первинних обстеженнях (до початку лікування Біоспорин) у всіх дітей були виявлені суттєві зміни в мікробіоценозі товстого кишечника. Характерною рисою патологічних порушень у складі мікробного спектра було значне збільшення загальної кількості мікроорганізмів за рахунок аеробних груп – представників умовно-патогенних бактерій – ентеробактерій, стафілококів, псевдомонад і дріжджеподібних грибів роду *Candida*. Хоча відомо,

Таблиця 3

Бактеріологічні показники мікробіоценозу кишечника дітей при застосуванні Біоспорину

Мікроорганізми	Кількість мікробів (lg КУО/г)	Частота виявлення (абс. кількість, %)	
		до лікування.	після лікування
Біфідобактерії	0–3	8 (21,6%)	0
	5	7 (19%)	0
	6	8 (21,6%)	0
	7	12 (32,4%)	7 (19%)
	8	2 (5,4%)	14 (37,8%)
	9 і >	0	16 (43,2%)
Лактобацили	0–5	16 (43,2%)	0
	6	11 (29,8%)	2 (5,4%)
	7	9 (24,3%)	12 (32,4%)
	8	1 (2,7%)	23 (62,2%)
Кишкова паличка (загальна кількість)	0–5	23 (62,2%)	5 (13,4%)
	6	8 (21,6%)	7 (19%)
	7	6 (16,2%)	8 (21,6%)
	8	0	17 (46%)
зі зниженою ферментативною активністю		21 (56,8%)	7 (19%)
Гемолізуючі		15 (40,5%)	5 (13,4%)
Умовно-патогенні ентеробактерії	4	3 (8,1%)	8 (21,6%)
	5	4 (11%)	6 (16,2%)
	6	8 (21,6%)	3 (8,1%)
	7 і >	15 (40,5%)	0
Синьогнійна паличка	6–8	10 (27%)	0
Стафілокок	3	1 (2,7%)	6 (16,2%)
	4	3 (8,1%)	4 (11%)
	5	4 (11%)	1 (2,7%)
	6 і >	10 (27%)	0
Гемолізуючий	4	3 (8,1%)	0
	5	2 (5,4%)	0
	6 і >	10 (27%)	0
Гриби роду <i>Candida</i>	3	0	3 (8,1%)
	4	2 (5,4%)	2 (5,4%)
	5	7 (19%)	0
	6 і >	8 (21,6%)	0

що у нормі у новонароджених до 90% усього мікробіоценозу товстого кишечника має становити біфідофлора, питома вага інших облигатних мікроорганізмів – кишкових паличок, молочнокислих паличок, ентерококів, стафілококів в сумі не перевищує 10% [5].

У всіх досліджених дітей зареєстровано зменшення кількості облигатної анаеробної флори, насамперед, біфідобактерій: у 78,4% до lg 5–8 КУО в 1 г фекалій, а у 21,6% – lg 5 КУО і нижче.

Тільки у 10 дітей (27%) вміст молочнокислих паличок досягав lg 7–8 КУО/г, тобто захисного популяційного рівня. На цьому фоні спостерігається зменшення загальної кількості кишкової палички (до lg 0–5 КУО/г) у 62,2% дітей і зростання частоти виявлення гемолізуючої (40,5%) та зі зниженою ферментативною активністю (56,8%) *E. coli*. У високих концентраціях реєструються умовно-патогенні ентеробактерії, які належать до родів *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*.

Аналіз інших груп мікроорганізмів показав, що порушення фізіологічної мікробної колонізації супроводжувалося також збільшенням вмісту стафілококу (> lg 3 КУО/г) у 46,1% дітей, при цьому гемолізуючий стафілокок виявлено у 40,5% дітей, грибок роду *Candida* (lg 4 КУО/г і вище) у 46% та синьогнійної палички (lg 6–8 КУО/г) у 27%. Необхідно відзначити, що у 54% дітей дисбіоз був обумовлений асоціаціями умовно-патогенних мікроорганізмів, представлених 2–4 видами мікроорганізмів. При цьому спостерігали особливо важкий перебіг захворювання. Вважають, що мікроорганізми,

що знаходяться в асоціаціях, певним чином впливають один на одного. У мікробів-асоціантів можуть з'являтися нові властивості, в тому числі токсичні і патогенні, змінюватися деякі фізіологічні функції, тобто з'являються такі ознаки, які у чистих культурах не виявляються [1].

Після закінчення курсу терапії відзначено виражену тенденцію до відновлення нормального біоценозу кишечника у дітей, які отримували Біоспорин. Нормалізацію кількості біфідобактерій (> lg 8 КУО/г) відзначено у 81% дітей, лактобацил (lg 7–8 КУО/г) – у 94,6%. Поява повноцінної кишкової палички з нормальною ферментативною активністю реєструвалася у 81% новонароджених, а кількісний вміст *E. coli* досяг норми чи наблизився до нього у 86,6%. На цьому фоні спостерігається різке зниження частоти виявлення та кількості чи повна елімінація умовно-патогенних представників родини *Enterobacteriaceae*, штамів бактерій *Ps. aeruginosa*, стафілококів, грибів роду *Candida*.

Особливо слід відзначити, що у жодної дитини (10 дітей) після лікування Біоспорином не була виявлена синьогнійна паличка (табл. 3). При цьому у 7 дітей дисбіоз був обумовлений саме бактеріями *Ps. aeruginosa*. Хоча при первинних дослідженнях вмісту товстого кишечника у цих дітей реєстрували й інші групи умовно-патогенних мікроорганізмів, в кількісному відношенні домінувала синьогнійна паличка. Останнім часом у клініках відмічено значне зростання частоти виявлення синьогнійної інфекції, що пов'язано, можливо, з резистентністю даної групи бактерій до багатьох антибіотиків широкого спектра дії.

Результати досліджень свідчать про регулюючу мікробіоценоз кишечника активність Біоспорину, яка приводить до відновлення нормофлори — біфідобактерій, лактобактерій, кишкових паличок і пригнічення представників широкого спектра умовно-патогенних мікроорганізмів.

Висока лікувальна ефективність Біоспорину обумовлена його багатофакторною дією на макроорганізм. Штами, що входять до складу Біоспорину, активно продукують комплекси антибіотичних речовин, ферментів, амі-

нокислот, у тому числі і незамінних, а також стимулюють захисні реакції макроорганізму [4,8].

Побічної дії при застосуванні Біоспорину чи його непереносимості не відмічено в жодному випадку.

Таким чином, на основі отриманих клініко-бактеріологічних даних можна рекомендувати препарат Біоспорин для використання при лікуванні новонароджених з інфекційною та неінфекційною перинатальною патологією з метою нормалізації мікробіоценозу кишечника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Красногоровец В.Н. Дисбактериоз кишечника. — М: Медицина, 1989. — 207 с.
2. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
3. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями. Диагностика и лечения дисбактериозов кишечника. Методические рекомендации. — М., 1986. — 23 с.
4. Смирнов В.В., Резник С.Р., Вьюницкая В.А. и др. Современные представления о механизмах лечебно-профилактического действия пробиотиков из бактерий рода *Bacillus* // Микробиол. журн. — 1993. — 55, №4. — С. 92—112.
5. Щербаков П.Л., Кудрявцева Л.В., Зайцева С.В. и др. Микробиоценоз кишечника: его нарушения и коррекция с использованием бактисубтила // Педиатрия. — 1998. — №5. — С. 99—103.
6. Якушенко М.Н., Тхагапсоева Ж.М., Бондаренко В.М. Регуляция микробиологических нарушений кишечника у новорожденных детей с перинатальной патологией новым пробиотиком бифидумбактерином-форте // Журн. микробиол. — 1997. — №2. — С. 18—22.
7. David H. Green, Phil R. Wakeley, Antony Pade et al. Characterization of two *Bacillus Probiotics* // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — 65. — №9. — P. 4288—4291.
8. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — 45. — P. 3156—3161.

Коррекция биоспорином нарушений микробиоценоза кишечника у новорожденных детей

И.Б. Сорокулова, Л.А. Сафронова, В.П. Виноградов, В.Н. Тышкевич, Т.В. Хилько, С.Я. Старенькая, С.В. Лапа

Институт микробиологии и вирусологии НАНУ, г. Киев

НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

УДСЛ «ОХМАТДЕТ», г. Киев

Изучена эффективность применения препарата Биоспорин для регуляции микробиологических нарушений толстого кишечника у новорожденных детей с перинатальной патологией. Показано, что Биоспорин обладает ингибирующим действием на широкий спектр условно-патогенной микрофлоры и способствует восстановлению нормобиоценоза кишечника. При этом наблюдается исчезновение клинических проявлений дисбактериоза.

Ключевые слова: микробиологические нарушения, регуляция, нормобиоценоз кишечника, коррекция Биоспорином.

Correction of disturbances in the microbiocenosis of the intestine in newborn infants by the administration of Biosporin

I.B. Sorokulova, L.A. Safronova, V.P. Vinogradov, V.N. Tyshkevich, T.V. Hilko, S.Ya. Starenkaya, T.A. Orlova, S.V. Lapa

Institute of Microbiology and Virology NAMS of Ukraine, Kiev

P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The National Children's Specialized Hospital «OHMATDET», Kiev, Ukraine.

The efficacy of use of preparation Biosporin for regulation microecological disturbances of large intestine in newborn infants with perinatal pathology was studied. It was shown, that Boisporin posses an inhibitory action to a wide spectrum of conditionally pathogenic microorganisms and promotes to normalization biocenosis of the intestine. Disappearance of the clinical symptoms of disbacteriosis is observed.

Key words: microecological disturbances, regulation, normalization biocenosis of the intestine, correction with Biosporin.