

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© Коллектив авторов, 2003

М.В. Кушнарева, Г.М. Дементьева, Х.М. Мархулия,  
И.Н. Черноног, Е.А. Лыкова, Т.А. Бобровская

## КЛИНИЧЕСКАЯ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПРОБИФОР У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ (директор д.м.н., проф. А.Д. Царегородцев)

Для профилактики и лечебной коррекции дисбактериоза кишечника у недоношенных новорожденных детей традиционно используют пробиотики, содержащие бифидобактерии и лактобактерии [1—6]. В настоящее время разработан новый отечественный пробиотик 4-го поколения Пробифор, содержащий штамм *Bifidobacterium bifidum* № 1, иммобилизованный на частицах угля. Особенности действия этого препарата определяются высокой способностью бифидобактерий к колонизации слизистой оболочки кишечника, антагонистической активностью к патогенным и условно патогенным микроорганизмам и повышением неспецифической резистентности организма. Эффективность применения Пробифора в педиатрии при острых кишечных инфекциях, ОРВИ и хронических гастроэнтерологических заболеваниях достаточно высокая [3, 4]. Однако данный препарат у недоношенных детей ранее не применялся.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей при формировании микробиоценоза кишечника с помощью пробиотика Пробифор и оценка динамики кишечной микрофлоры.

Клинические испытания Пробифора проводили в отделе физиологии новорожденных детей МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ на базе отделений для выхаживания недоношенных детей ГКБ № 13 открытым рандомизированным методом.

В исследование были включены 70 новорожденных, которые были подразделены на 5 групп в зависимости от схем пробиотической коррекции кишечника. В 1-ю группу вошли 10 новорожденных, которым назначали Пробифор по 1 порошку 1 раз в сутки в течение 7 дней, не получающие в этот период антибиотиков. 2-ю группу составили 15 детей, которые получали Пробифор по 1 порош-

ку 2 раза в сутки без назначения антибиотиков. 3-я группа была представлена 10 новорожденными, которые получали Пробифор по 1 порошку 2 раза в сутки на фоне антибактериальной терапии. В 4-ю группу были включены 20 новорожденных, которым назначали бифидумбактерин по 2,5 дозы 2 раза в день в течение 7 дней и не получающие антибиотиков. 5-я группа объединяла 15 новорожденных, которым назначали бифидумбактерин по 2,5 дозы 2 раза в день в течение 7 дней на фоне антибактериальной терапии.

Клиническое состояние всех детей оценивали с учетом данных анамнеза, неврологического статуса, функциональной активности органов дыхания, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыводящей систем.

Микробиологическое исследование микробиоценоза кишечника и оценку степени дисбактериоза осуществляли на основе изучения видового и количественного состава микрофлоры фекалий у 66 новорожденных (10 детей из 1-й группы, 11 детей из 2-й группы, 10 детей из 3-й группы, 20 детей из 4-й группы, 15 детей из 5-й группы) до назначения пробиотиков и после окончания курса лечения [7—9]. Копрологическое исследование фекалий выполняли стандартным методом [10].

Все обследованные новорожденные родились у матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Патологическое течение беременности (гестоз, анемия, угроза прерывания, токсикоз беременных, ОРВИ, кольпит) наблюдалось у всех женщин. 13 детей родились путем кесарева сечения. Осложнения в родах в виде повышения температуры тела, родового отхождения околоплодных вод, кровотечения отмечалось у 44 женщин.

Большинство детей (67) родились при сроках беременности от 32 до 37 нед, 2 ребенка — при сроке 26 нед и один ребенок — 28 недель. Масса тела при рождении составила от 856 г до 2600 г, рост от 41 см до 49 см. Группы были репрезентатив-

ными по физическому развитию новорожденных: масса тела при рождении в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й группах составила  $1948 \pm 152$  г,  $2240 \pm 161$  г,  $1971 \pm 212$  г,  $2299 \pm 91$  г,  $2254 \pm 10$  г; рост  $42,9 \pm 1,88$  см,  $45,3 \pm 2,04$  см,  $44,4 \pm 2,45$  см,  $44,3 \pm 1,53$  см,  $44,5 \pm 1,74$  см; гестационный возраст  $34,3 \pm 0,79$  нед,  $34,8 \pm 0,73$  нед,  $34,1 \pm 1,35$  нед,  $35,2 \pm 0,41$  нед,  $34,8 \pm 0,5$  нед соответственно.

Состояние большинства новорожденных (50) при рождении было тяжелым. В асфиксии с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов родился 21 ребенок. При проведении настоящего исследования состояние большинства детей (62) было тяжелое, у 8 детей — средней тяжести. Клиническое состояние детей характеризовалось наличием различной перинатальной патологии (гипоксически-ишемическое поражение ЦНС I—II степени у 35, внутрижелудочковое кровоизлияние I—II степени у 5, субэпендимальное кровоизлияние у 8, субарахноидальное кровоизлияние у 3, общий отечный синдром у 18, ателектазы у 7, конъюгационная желтуха I степени у 19, II степени — у 7, внутриутробная гипотрофия у 19, на фоне которой развились инфекционно-воспалительные заболевания у 46 детей (пневмония у 18, трахеобронхит у 4, омфалит у 11, энтероколит у 3, отит у 3, ринит у 1, конъюнктивит у 6), у 24 было внутриутробное инфицирование, но без выявленных очагов воспаления. Распределение детей по тяжести клинического состояния было одинаковым в исследуемых группах.

У всех детей на фоне перинатальной патологии и инфекционно-воспалительных заболеваний развился кишечный синдром, который характеризовался патологическими изменениями в стуле (наличие слизи, зелени, непереваренных комочков), его консистенции и частоты, наличием срыгивания, метеоризма. Копрологическое исследование показало большое количество лейкоцитов в фекалиях у 60 детей и положительную реакцию на кровь у 9 детей.

Большинство детей (59) получали пробиотики в возрасте от 9 до 28 дней, а 11 детей — в возрасте от 1 месяца 4 дней до 2 месяцев (по 5 детей в 1-й и во 2-й группе, один ребенок в 3-й группе).

41 ребенок получал антибактериальную терапию по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний до назначения пробиотиков, а 25 детей — до и одновременно с пробиотиками. 4 детям антибиотики не назначали. Антибактериальная терапия проводилась  $\beta$ -лактамами препаратами (пенициллины и цефалоспорины 2–3-го поколений), аминогликозидами, линкомицином, ванкомицином и метрогилом.

Все новорожденные вскармливались нативным материнским молоком из соски или через зонд в зависимости от клинического состояния ребенка.

После курса пробиотиков у всех детей улучшалась динамика массы тела, ежедневная прибавка которой увеличивалась в 1,2—2,8 раза (в среднем

в 2 раза) и в конце курса не различалась в исследуемых группах ( $24,2 \pm 7,66$  г — 1-я группа,  $21,06 \pm 2,03$  г — 2-я группа,  $19,95 \pm 2,57$  г — 3-я группа,  $25,2 \pm 5,9$  г — 4-я группа,  $22,8 \pm 2,6$  г — 5-я группа). На фоне проводимого комплексного лечения отмечалось уменьшение тяжести инфекционного токсикоза, что обычно сопровождалось снижением катаболических и увеличением анаболических процессов, приводящих к нарастанию массы тела.

Однако при более детальном анализе клинической эффективности пробиотиков сопоставимые результаты были получены в 1-й, 2-й, 4-й и 5-й группах, а в 3-й группе они существенно отличались.

В 1-й, 2-й, 4-й, 5-й группах восстановление функции пищеварительной системы отмечалось у большинства детей (у 53 из 60). У этих пациентов происходила нормализация стула на 4—8-й день от начала лечения пробиотиками (исчезали патологические примеси в фекалиях, восстанавливалась частота дефекации). Также исчезали явления метеоризма. Следует подчеркнуть, что в 5-й группе, в которой бифидумбактерин назначали одновременно с антибиотиками, в 7 раз уменьшилась частота срыгиваний. У детей этих групп имело место улучшение показателей микроскопической картины фекалий (у 53 из 60) в виде уменьшения количества лейкоцитов, слизи и жирных кислот. У 4 из 5 детей, у которых до назначения пробиотиков была положительная реакция на кровь, после курса этими препаратами копрологическая картина нормализовалась.

Вместе с тем у небольшого числа детей после лечения пробиотиками сохранялись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые проявлялись в виде патологического стула у 7 (один из 1-й группы, по 2 ребенка из 2-й, 4-й и 5-й групп), срыгивания и метеоризма у 3 (по одному ребенку из 2-й, 4-й, 5-й групп). Этим детям дополнительно назначали курс пробиотиков (аципол, линекс, бифидумбактерин).

Необходимо подчеркнуть, что у одного ребенка из 2-й группы, который получал Пробифор по 1 порошку 2 раза в сутки, на 5-й день лечения отмечалось ухудшение состояния — появились срыгивания, усилился метеоризм, не было улучшения со стороны стула. После уменьшения дозы Пробифора до 1 порошка в сутки нарушения со стороны ЖКТ прекратились.

Отдельно следует рассмотреть клиническую эффективность у детей 3-й группы, которые получали Пробифор одновременно с антибиотиками. Несмотря на стабилизацию весовой кривой у всех новорожденных этой группы, о чем было сказано выше, восстановление функции ЖКТ и прежде всего нормализация стула были только у одного ребенка из 10 обследованных. У 2 детей на фоне применения Пробифора развились запоры. У 7 детей отсутствовала положительная динамика со стороны ЖКТ — сохранялись учащенный стул с большим количеством патологических примесей и явления метеориз-

ма. У этих детей после лечения Пробифором отмечались также копрологические изменения в виде слизи, наличия лейкоцитов (4—6 в препарате), у одного ребенка была положительная реакция на кровь. 7 детей из 3-й группы после курса Пробифора получали дополнительно бифидумбактерин по 2,5 дозы 2 раза в день в течение 10—14 дней.

Низкая эффективность Пробифора у новорожденных на фоне парентеральной антибактериальной терапии, возможно, связана с тем, что антибиотики, попадая в ЖКТ, уничтожают клетки бифидобактерий, иммобилизованных слоями на поверхности сорбента. По-видимому, этот процесс ускоряется в случае прикрепления частичек угля-сорбента к слизистой оболочке кишечника, в которой концентрация антибиотика выше, чем в просвете кишечника.

Можно предположить, что при назначении бифидумбактерина у детей 4-й группы клетки бифидобактерий располагаются диффузно, преимущественно в просвете кишечника, в котором концентрация антибиотика меньше, чем в пристеночном слое. Эти микроорганизмы в меньшей степени подвергались воздействию антибактериальных агентов, что обеспечивало их терапевтический эффект даже на фоне антибактериальной терапии.

До лечения биопрепаратами у всех обследованных детей отмечались нарушения в составе кишечной микрофлоры различной степени выраженности (см. таблицу), которые характеризовались дефицитом бифидобактерий (менее lg7) у 32 детей и

лактобактерий (lg4 и менее) у 35. Аэробный биоценоз был нарушен у всех новорожденных. У них отмечалось высокое содержание условно патогенных энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae* у 33 детей, *Enterobacter cloacae* у 4, *Enterobacter aerogenes* у 4, *Klebsiella oxytoca* у 2, *Hafnia* у 1, *E. coli* с гемолитическими и сниженными ферментативными свойствами у 6 детей), *Pseudomonas aeruginosa* у 6, *Staphylococcus epidermidis* у 1, *Staphylococcus aureus* у 1, *Enterococcus* в количестве 40—90% у 19 детей. Все штаммы энтеробактерий, *Ps. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. aureus* были госпитальными. У 24 детей обнаруживались грибы рода *Candida*, в том числе у 21 ребенка в количестве lg5—10, а у 3 — lg4 КОЕ/г фекалий. Клостридии в высоких титрах (lg6—10) были выделены у 6 детей. После курса пробиотиков положительная динамика показателей биоценоза кишечника отмечена у 59 детей. В том числе у 5 детей был достигнут нормобиоценоз. К 7-му дню лечения у 40 детей нормализовался анаэробный компонент — уровень бифидобактерий достигал lg9—10. У большинства детей возрастали титры лактобактерий в 10—1000 раз, существенно уменьшалось содержание грибов рода *Candida* (у 7 из 10 в 1-й группе и у половины обследованных во 2-й группе).

В 4-й группе детей, получавших бифидумбактерин без антибактериальной терапии или после ее отмены, процесс становления биоценоза был сравним с таковым у детей 1-й и 2-й групп, леченных Пробифором. У всех детей к концу курса лечения

Таблица

**Микробиологическая эффективность применения пробиотиков у недоношенных детей**

Группы наблюдаемых детей	Нормобиоценоз		I степень дисбактериоза		II степень дисбактериоза		III степень дисбактериоза	
	n	P	n	P	n	P	n	P
1-я группа:								
до лечения	0	0	4	0,4	4	0,4	2	0,2
после лечения	1	0,1	9	0,9	0	0	0	0
2-я группа:								
до лечения	0	0	0	0	5	0,55	6	0,45
после лечения	1	0,09	7	0,64	2	0,18	1	0,09
3-я группа:								
до лечения	0	0	0	0	0	0	10	1,0
после лечения	0	0	2	0,2	0	0	8	0,8
4-я группа:								
до лечения	0	0	3	0,15	9	0,45	8	0,4
после лечения	3	0,15	9	0,45	7	0,35	1	0,05
5-я группа:								
до лечения	0	0	2	0,13	6	0,4	7	0,47
после лечения	0	0	8	0,6	5	0,33	2	0,13

P — частота встречаемости признака.

бифидумбактерином отмечались положительные сдвиги в составе кишечной микрофлоры и у большинства из них был достигнут нормобиоценоз или I компенсированная степень дисбактериоза. Следует отметить, что назначение пробиотиков в 1-й, 2-й и 4-й группах способствовало быстрому вытеснению из кишечного биоценоза госпитальных штаммов микроорганизмов и препятствовало заселению кишечника другими госпитальными штаммами. Наиболее выраженным этот процесс наблюдался во 2-й группе.

Формирование биоценоза кишечника у новорожденных, получавших Пробифор одновременно с антибактериальной терапией (3-я группа), было существенно затруднено. К концу курса лечения пробиотиком нормобиоценоз не был достигнут ни в одном случае. Нарастание титров бифидобактерий с понижением степени дисбактериоза было только у 2 детей. Отсутствие эффекта с сохранением прежних изменений в кишечном биоценозе, соответствующих III степени дисбактериоза, отмечалось у половины обследованных детей этой группы, а утяжеление дисбиотического процесса в пределах III степени дисбактериоза наблюдалось у 3 детей. У всех новорожденных, за исключением одного ребенка, отсутствовал стойкий клинический эффект с сохранением кишечной дисфункции. Понижение степени дисбактериоза у 2 детей с III до I происходило после отмены антибактериальной терапии и продолжения курса Пробифора в течение 4 и 5 дней. В 3-й группе детей не отмечалось надежной защиты от госпитальных штаммов, которые вытеснялись только у 2 детей. У остальных новорожденных госпитальные штаммы оставались на исходно высоком уровне или даже их количество возрастало.

У новорожденных 5-й группы, которые получали бифидумбактерин одновременно с парентеральными антибиотиками, процесс становления кишечной микрофлоры был таким же, как у детей, леченных Пробифором или бифидумбактерином

без антибактериальной терапии или после ее окончания. У большинства детей 5-й группы (у 11 из 15) происходили существенные положительные сдвиги в микробиоценозе с нарастанием титра бифидобактерий, лактобактерий, кишечной палочки. Особо следует подчеркнуть, что в этой группе, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, только у одного ребенка были обнаружены грибы рода *Candida* в количестве lg5, у остальных детей грибы отсутствовали. В противоположность этому в 3-й группе грибы рода *Candida* были обнаружены в 10 раз чаще — у 6 детей — в количестве lg4—7.

Несмотря на положительную клиническую и микробиологическую динамику у большинства детей 5-й группы, состояние кишечного биоценоза у 7 детей оставалось неустойчивым к 7-му дню лечения бифидумбактерином. Так, у 5 детей была II степень дисбактериоза, а у 2 — III степень, в связи с чем был продолжен курс бифидумбактерина еще в течение 4—10 дней после отмены антибиотиков до стабилизации кишечной микрофлоры.

Таким образом, как показали наши исследования, бифидумбактерин и Пробифор имеют одинаково высокий клинический эффект, если применяются без парентеральных антибиотиков или после окончания курса последних. Применение Пробифора одновременно с парентеральными антибиотиками неэффективно, так как не позволяет скорректировать кишечный биоценоз, не нормализует функцию ЖКТ, что требует дополнительного назначения пробиотиков после отмены антибактериальной терапии. В противоположность этому, одновременное назначение бифидумбактерина и парентеральных антибактериальных препаратов имело хороший клинический эффект. Однако процесс формирования микрофлоры кишечника у таких детей носил затяжной характер, поэтому им дополнительно назначали бифидумбактерин после окончания антибиотикотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амирова В.Р., Ахмадеева Э.Н., Габидуллин З.Г., Малиевская Т.А. // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 14—17.
2. Лебедева О.В. Формирование микрoэкологического статуса новорожденных и факторы, влияющие на него в неонатальном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 19 с.
3. Корнилова Т.И., Сафроненко Л.В., Вязова Л.И. // Международная научно-практическая конференция памяти Г.И. Гончаровой «Пробиотические микроорганизмы — современное состояние вопроса и перспективы использования». — М., 2002. — С. 57—58.
4. Феклисова Л.В., Полевой С.В., Ушакова А.Ю. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 4. — С. 42—45.
5. Чернышева Н.А., Мельникова К.И., Финкель М.П., Изотова З.Б. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1994. — № 2. — С. 37—39.
6. Щербакова Э.Г., Баранов А.А., Дорофейчук В.Г. и др. Бифилиз в комплексном лечении и профилактике дисбактериоза кишечника (пособие для врачей). — М., 2000. — 44 с.
7. Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника (методические рекомендации). — М., 1977. — 22 с.
8. Смолянская А.З., Марко О.П. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника (методические рекомендации). — М., 1983. — 26 с.
9. Смолянская А.З., Гончарова Г.И., Лизько Н.Н. и др. // Лаб. дело. — 1984. — № 3. — С. 167—171.
10. Медицинские лабораторные технологии (справочник). / Под ред. А.И. Карпищенко. — Т. 1. — С.-Петербург, 1998. — 408 с.