

УДК:616.348-002-053.32:618.3:616.98

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ

**Т.К. Знаменська, О.О.Лошак,
А.О. Писарєв, І.І.Новик**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Ключові слова: недоношений новонароджений, пробіотик, некротичний ентероколіт.

Резюме. В статті представлені результати дослідження ефективності призначення пробіотика Лактомун[™] Еколоджик ПАНДА недоношеним новонародженим від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями для профілактики некротичного ентероколіту.

Вступ

Некротичний ентероколіт у новонародженого (НЕК) – одне з найбільш небезпечних захворювань неонатального періоду. Захворюваність на НЕК у немовлят, за даними різних авторів, коливається в межах 0,3 – 3,0 на 1000 дітей, у недоношених ця патологія зустрічається в 10-25% випадків та є зворотно пропорційною до маси тіла при народженні та гестаційного віку. Найбільший ризик для дітей, народжених в терміні <30 тижнів та з масою <1000 г [1,2,3].

Загальна смертність у пацієнтів з НЕК коливається від 10 до 50%, але наближається до 100% у немовлят з швидко прогресуючим захворюванням. Крім того, діти, які перенесли НЕК, зазвичай вимагають тривалої госпіталізації через пов'язані з ним ускладнення, такі як кишкова непрохідність, синдром «короткого кишечника» і печінкова недостатність внаслідок повного парентерального харчування. На даний час не існує доказів, які підтверджують, що рання діагностика і втручання у пацієнтів з НЕК можуть змінити результати захворювання [3,4].

НЕК та спонтанна перфорація кишечника у дітей із надзвичайно малою масою тіла (НММТ) часто має зв'язок із грибковою інфекцією та сепсисом, зумовленим коагулазонегативними стафілококами. За даними Corinne J. Ragouilliaux et al., частота спонтанної перфорації кишечника у дітей із НММТ становить 4,6% [4].

Факторами ризику перфорації кишечника є тривалий безводний період, інфекція матері під час пологів, антибактеріальна терапія у пологах із застосуванням ампіциліну або пеніциліну з метою профілактики стрептокової інфекції, хоріоамніоніт, плацентит, грибкова інфекція у матері та новонародженого, пізній початок ентерального харчування, нестабільність гемодинаміки, метаболічний ацидоз, сепсис, зумовлений коагулазонегативним стафілококом, тривале перебування у стаціонарі. Для своєчасного встановлення інфекції плаценти та внутрішньоутробної інфекції у дитини з ризиком НЕК доцільно проводити гістологічне та мікробіологічне дослідження плаценти. Головними чинниками НЕК є ішемія та гіпоксія, внутрішньоутробна та нозокоміальна інфекції [5].

Досягнення допологової та неонатальної допомоги призвели до збільшення виживання вкрай недоношених новонароджених. Проте, зростає й ризик розвитку НЕКу, що вимагає нових пошуків щодо стратегії ефективної профілактики даної патології.

Сучасні рекомендації передбачають використання грудного молока, ранній початок трофічного годування у недоношених немовлят. Останні перспективні дані показують, що профілактичне застосування пробіотиків може відігравати певну роль у запобіганні початку НЕКу, однак є необхідність у проведенні подальших досліджень [6, 7, 8].

Мета дослідження

Оцінка ефективності та безпечності використання пробіотику Лактомун[™] Еколоджик ПАНДА для попередження розвитку важких форм НЕК у недоношених дітей від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи дослідження

У рамках дослідження рандомізовано 148 недоношених дітей, які народились з гестаційним віком менше 34 тижнів від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями та перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

Методом сліпої вибірки немовлята були розподілені на дві групи: 1 група (n=74) – недоношені новонароджені, які окрім інтенсивної терапії, отримували Лактомун[™] Еколоджик ПАНДА; 2 група (n=74) (група порівняння) – пацієнти, яким пробіотик з профілактичною метою не призначався.

Аналізувався перебіг пологів та післяпологового періоду, щоденно оцінювався стан новонароджених, проводилось зважування, відмічався день припинення парентерального харчування. Всі діти ретельно обстежувались двічі на день на предмет виявлення симптомів регургітації, блювання, метеоризму та патологічних змін калу.

Проводився моніторинг результатів лабораторних, бактеріологічних та додаткових методів дослідження відповідно до протоколів надання допомоги новонароджених, затверджених наказами МОЗ України.

Ефективність лікування оцінювали на основі клініко-бактеріологічного та імунологічного обстеження.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферійна кров недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, у якій визначали абсолютну кількість лімфоцитів та їх популяції (CD3+, CD3+4+, CD4+/CD8+). Субпопуляції лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Для визначення поверхневого фенотипу клітин використовували

ли моноклональні антитіла (Becton Dickinson, США), помічені флюоресцеїн-ізотіоціанатом (FITC) та фікоеритрином (PE). Досліджували стан лімфоцитарних субпопуляцій, а саме Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів/індукторів (CD3+4+) в периферійній крові новонароджених, розраховували співвідношення Т-хелперів/індукторів до Т-супресорів/цитокінів (CD4+/CD8+).

Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів крові базувалось на здатності фагоцитуючих нейтрофілів крові поглинати частки латексу *in vitro*.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office). У роботі був прийнятий метод достовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

З використанням всіх перерахованих методик обстежено 74 новонароджених 1 групи та 74 дітей 2 групи. Пацієнтам 1 групи з перших днів крім загальноприйнятого лікування призначався Лактомун™ Еко-лоджик ПАНДА по 0,5 саше 1 раз на добу, тривалість терапії складала 14 днів, немовлята 2 групи отримували

ли лише стандартну терапію.

Гестаційний вік, маса тіла при народженні, зріст, наявність основної та супутньої патології, об'єм терапії у двох групах майже не відрізнялись.

Так 31 пацієнт (42%) 1 групи та 28 (39,0%) 2 групи потребували ендотрахеального введення екзогенного сурфактанту, інвазивна штучна вентиляція легень (ШВЛ) проводилась у 21 (28,0%) новонародженого 1 групи та у 19 (26%) 2 групи, неінвазивна ШВЛ у 15 (20,0%) та 18 (24,0%) немовлят відповідно.

При ультразвуковому дослідженні на 2-3 добу життя діагностувались перинтравентрикулярні крововиливи (ПВК) різного ступеню важкості: ПВК I ст. мав місце у 28 (38,0%) дітей 1 групи та у 25 (34,0%) немовлят 2 групи; ПВК II ст. – 16 (22,0%) та 10 (14%); ПВК III ст. – 4 (5,0%) та 4 (5,0%); ПВК IV ст. – 3 (4,0%) та 2 (3,0%) новонароджених відповідно.

Всім немовлятам з перших днів після стабілізації стану розпочиналось мінімальне ентеральне харчування зцідженим грудним молоком.

У віці 7 діб усім дітям були проведені бактеріологічні дослідження стільця (рис. 1).

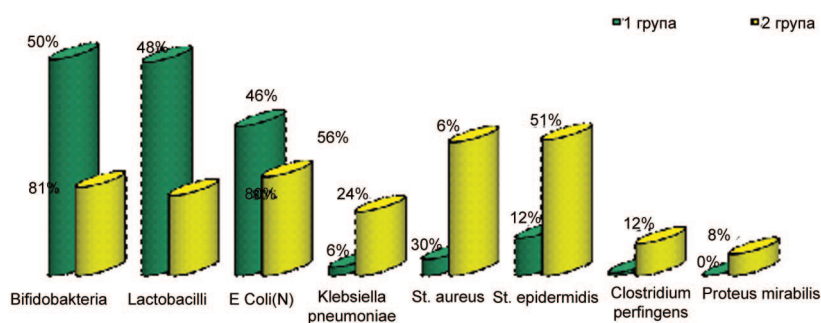


Рис. 1. Склад мікробіоти у недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікс-інфекцією на 7 добу життя

В результаті цих досліджень було встановлено, що частота виявлення біфідобактерій у кількості більше 107 КОЕ/г становила 81% у дітей 1 групи та 33% у малюків 2 групи. Аналогічно й нормальна кількість лактобацил (більше 107 КОЕ/г) та повноцінної у ферментативному відношенні кишкової палички спостерігалась частіше у групі дітей, які отримували пробіотик. У новонароджених 2 гру-

пи мікрофлора кишківнику містила *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium perfringens*, *Proteus mirabilis*.

На фоні призначення пробіотика у дітей 1 групи показники клітинного імунітету були вищими, ніж у пацієнтів 2 групи, що свідчить про покращення імунобіологічної реактивності організму (табл. 1).

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету новонароджених (%)

Групи новонароджених	Лімфоцити	CD3+	CD3+4+	CD4+/CD8+
1 група, n=74	(48,1±1,1)*	(63,3±1,3)*	(38,1±1,9)*	(1,8±0,21)*
2 група, n=74	42,1±2,1	52,1±1,2	31,3±1,8	1,2±0,21

Примітка: * - вірогідність різниці відносно показників 2 групи ($p < 0,05$).

Згідно з нашими дослідженнями, застосування пробіотику, разом із стандартним лікуванням, у недоношених новонароджених призводить до вірогідних

змін у системі неспецифічної резистентності організму. Про це свідчить тенденція до нормалізації показників фагоцитарної функції (табл. 2).

Таблиця 2

Фагоцитарна активність у крові новонароджених на 14 добу життя (M±m)

Група обстежених	Показники	
	Активність фагоцитозу, %	Інтенсивність фагоцитозу, %
1 група (n=74)	39,79±1,64*	3,98±0,35*
2 група (n=74)	34,04±1,74	5,19±0,37

Примітка: * – достовірна відмінність з показниками у дітей 2 групи; $p < 0,05$.

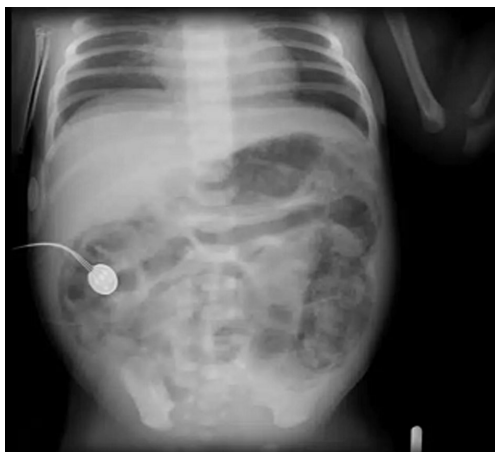


Рис.2. Рентгенограма черевної порожнини у недоношеного новонародженого на 9 добу життя, некротичний ентероколіт

При появі клінічних ознак, характерних для НЕК пацієнтам проводились рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні обстеження (рис.2).

За результатами наших досліджень у немовлят 2 групи розвиток НЕК спостерігався значно частіше та у більш важкій формі, ніж у дітей 1 групи (рис. 3).

Слід також зазначити, що серед пацієнтів 1 групи не зафіксовано випадків летальності від НЕК проти 2 випадків серед дітей 2 групи. Протягом проведення дослідження побічних дій пробіотику Лактомун™ Екологджик ПАНДА у новонароджених не відмічалось.

Література

1. Воробьева О.В. Современные аспекты патогенеза некротизирующего энтероколита / О.В. Воробьева // Здоровье ребенка. – 2008. – №4 (13). – С. 83-86.
2. Yee W.H. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants / W.H. Yee // Pediatrics. – 2012. – Vol.129. – P. e298-304.
3. Neu J. Necrotizing enterocolitis / J. Neu, W.A. Walker // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P.255-264.
4. Corinne J. Ragouilliaux Maternal factor in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation / Corinne J. Ragouilliaux // Pediatrics. – 2007. – Vol.120 (b). – P.e1458-e1464.
5. Шунько С.С. Сучасні підходи до антибактеріальної терапії у новонароджених / С.С.Шунько, Ю.Ю. Краснова, Л.В. Омельченко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – №5(2). – С.33-36.
6. Fitzgibbons S.C. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories / S.C. Fitzgibbons // J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol.44. – P.1072-1075..
7. Lin P.W. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention / P.W. Lin, T.R. Nasr, B.J. Stoll // Semin. Perinatol. – 2008. – Vol.32. – P.70-82.
8. McElroy S.J. Paneth Cells and Necrotizing Enterocolitis: A Novel Hypothesis for Disease Pathogenesis / S.J. McElroy, M.A. Underwood, M.P. Sherman // Neonatology. – 2012. – Vol.103. – P.10-20.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Т.К. Знаменская, О.А. Лошак, А.А. Писарев, И.И. Новик

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
(Киев, Украина)

Резюме. В статье представлены результаты исследования эффективности применения пробиотика Лактомун™ Экологджик ПАНДА недоношенным новорожденным от матерей с бактериально-вирусными микст-инфекциями для профилактики некротического энтероколита.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, пробиотик, некротический энтероколит.

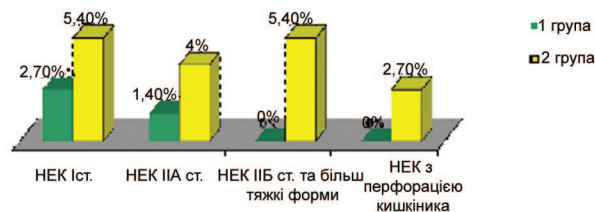


Рис.3. Частота розвитку НЕК у обстежених новонароджених

Висновки

1. Пробиотик Лактомун™ Екологджик ПАНДА добре переноситься та безпечний при застосуванні у недоношених дітей.

2. Призначення пробіотику Лактомун™ з перших днів життя недоношеним новонародженим сприяє швидкому становленню нормальної мікробіоти кишечника та покращенню імунобіологічної резистентності організму.

3. Профілактичне призначення пробіотиків недоношеним дітям призводить до зниження частоти розвитку НЕК та асоційованих з ним захворювань шляхом попередження бактеріальної транслокації через слизову оболонку кишечника, конкурентного інгібування патогенних бактерій та підвищення імунної реактивності організму.

THE EFFICACY OF PROBIOTIC USAGE IN PRETERM NEWBORNS FROM MOTHERS WITH BACTERIAL-VIRAL MIX-INFECTIONS FOR THE PROPHYLACTIC OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS

T. K. Znamenskaya, O. O. Loshak, A. A. Pysariev, I. I. Novik

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Results of investigation of efficacy of probiotic Lactomon™ Ecologic PANDA usage in preterm newborns from mothers with bacterial-viral mix-infections for the prophylactic of necrotizing enterocolitis were presented in the article.

Keywords: premature infants, probiotic, necrotizing enterocolitis.