

И.А. Беляева, М.Д. Митиш, Л.К. Катосова

Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей

Биоценоз пищеварительного тракта у новорожденных, особенно у недоношенных детей, после рождения находится в процессе формирования. Особое влияние на эти процессы оказывает наличие очагов хронической инфекции у матери ребенка, течение острых инфекционных заболеваний и обострение хронических во время беременности. Гипоксия плода, перинатальная патология ребенка, искусственное вскармливание, прием антибактериальных препаратов также могут вести к дисбалансу микроорганизмов, принадлежащих к симбиотической микрофлоре кишечника ребенка, нарушая детоксикационную, пищеварительную, защитную, иммунную и другие ее функции. 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.). Поэтому коррекция биоценоза у новорожденных, особенно недоношенных детей с сочетанной (инфекционный процесс и поражение центральной нервной системы) перинатальной патологией, получающих массивную комплексную медикаментозную терапию, в том числе антибактериальную, является неотъемлемой частью их благополучной постнатальной адаптации и реабилитации.

Состояние микробиоценоза основных локусов у новорожденных рассматривают как достаточно информативный маркер, отражающий систему адаптационных процессов.

Цель исследования – оценить эффективность пробиотика Бифиформ Бэби в формировании ранних адаптационных механизмов и профилактике функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей с перинатальной патологией.

Биологически активная добавка Бифиформ Бэби (производство компании «Ферросан А/С», Дания) предназначена для восстановления баланса кишечной микрофлоры у детей начиная с первых дней жизни. Дневная доза составляет 0,5 мл препарата в виде суспензии.

В состав 1 дозы Бифиформ Бэби входят *Bifidobacterium lactis* BB-12×10⁹ КОЕ, *Streptococcus thermophilus* TH-4×10⁸ КОЕ.

Вспомогательные вещества – мальтодекстрин, кремния диоксид, триглицериды средней цепи, полученные из кокосового и пальмоядрового масла.

Было проведено открытое продольное проспективное медицинское наблюдение, в которое включили 25 недоношенных детей (рожденных с гестационным возрастом менее 34 недель) в возрасте 5-6 дней с дисбиозом кишечника, в том числе антибиотикоассоциированным, риском развития некротического энтероколита, а также с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром, запоры, колики, неустойчивый стул, метеоризм). Методом слепой выборки детей разделили на две однородные группы: 1-я группа (n=15) – дети, получавшие биологически активную добавку Бифиформ Бэби; 2-я (n=10, группа сравнения) – пациенты, получавшие симптоматическое лечение. У всех малышей изучался анамнез (характер течения беременности и родов, наличие хронических заболеваний у их матерей, тяжесть состояния при рождении); проводилось ежедневное врачебное исследование с оценкой характера вскармливания, показателей физического развития и патологических изменений у детей в периоде ранней адаптации.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям.

- Клиническая оценка периода ранней адаптации:
 - величина первичной потери массы тела;
 - возраст восстановления массы тела при рождении;
 - длительность физиологической желтухи;
 - время появления устойчивого сосательного рефлекса;

- время эпителизации пупочной ранки;
- среднесуточная прибавка массы тела.

• Оценка переносимости препарата по появлению или усилению срыгиваний, метеоризма, изменению частоты и консистенции стула, а также состоянию кожных покровов.

• Микробиологическое исследование состава (качественное и количественное) микрофлоры кишечника в кале перед назначением биологически активной добавки Бифиформ Бэби и через 10 дней от начала ее использования.

• Динамика клинико-лабораторных показателей:

- копрологическое исследование;
- клинические анализы крови и мочи;
- биохимические показатели (общий белок, триглицериды, холестерин, трансаминазы, электролиты) в сыворотке крови – в начале исследования и через 10 дней после его начала.

Используя вышеперечисленные методики, провели обследование 15 детей основной группы и 10 из группы сравнения. В соответствии с рекомендациями производителя пациентам основной группы пробиотик Бифиформ Бэби назначали в дозе 0,5 мл 1 раз в сутки. Продолжительность курса терапии составляла 10 дней. Дети группы сравнения получали симптоматическое лечение.

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

Основную группу наблюдения составили 15 недоношенных детей, отобранные методом слепой выборки. Все они родились преждевременно у женщин с отягощенным анамнезом – хроническая гинекологическая и соматическая патология, эндокринопатии, угроза прерывания и гестозы во время настоящей беременности. Путем кесарева сечения родились 7 детей. Двое новорожденных основной группы – из двойни (зачаты с помощью вспомогательных репродуктивных технологий). После рождения состояние всех детей основной группы было тяжелым из-за синдрома дыхательных расстройств (СДР) и церебральной ишемии; 4 ребенка получали респираторную поддержку с помощью искусственной вентиляции легких (перед поступлением в клинику). Данные о гестационном возрасте, весо-ростовых показателях, тяжести состояния при рождении представлены в таблице 1.

Основной клинический диагноз у всех новорожденных – церебральная ишемия 2-3 степени, причем у 13 (86%) детей отмечалось сочетание угнетения

с элементами возбуждения; у семерых наряду с этим наблюдались вегето-висцеральные нарушения, выразившиеся в лабильности частоты сердечных сокращений и дыхания, выраженных микроциркуляторных расстройствах, диспепсии (срыгивания, вздутие живота, метеоризм, изменение характера стула).

У 4 новорожденных диагностирована внутриутробная пневмония. У двоих из них была угроза по генерализации внутриутробной инфекции и развития сепсиса. У остальных детей первой группы не было инфекционно-воспалительных заболеваний (хотя большинство из них расценивались как потенциально угрожаемые по риску реализации внутриутробного инфицирования и соответственно получали антибактериальную терапию).

При поступлении состояние новорожденных было тяжелым. Далее отмечали положительную клиническую динамику – улучшение состояния до среднетяжелого, уменьшение явлений церебральной депрессии и ликвидация очагов инфекционно-воспалительных заболеваний наблюдались, как правило, не раньше 3-й недели жизни.

В качестве сопутствующих состояний отмечали СДР, конъюгационную желтуху 1-2 степени, внутриутробную гипотрофию.

Все дети получали комплексное лечение (оксигенотерапию, антибактериальную и инфузионную терапию, метаболиты, по показаниям – гормоны и нейротрофические средства). Большинство (12 новорожденных) находились на смешанном вскармливании (грудное молоко в сочетании с индивидуально подобранной адаптированной молочной смесью), 3 ребенка получали искусственное вскармливание (специализированные смеси для недоношенных).

В группу сравнения вошли 10 недоношенных детей, также отобранных методом слепой выборки из контингента пациентов клиники, удовлетворяющих требованиям включения в исследование.

Все они родились при сроке гестации 31-33 недели. Масса тела составила от 1020 до 2210 г. Как и в основной группе, анамнез детей был отягощен (заболевания матери, патология беременности и родов),

4 ребенка рождены путем операции кесарева сечения. 4 новорожденных получали респираторную поддержку с помощью искусственной вентиляции легких. Тяжелое состояние детей объясняется перенесенной внутриутробной и интранатальной гипоксией. Основной клинический диагноз – церебральная ишемия 2-3 степени. Характер сопутствующей патологии соответствовал таковому в основной группе. На смешанном вскармливании находились 6 детей, 4 – на искусственном. Таким образом, группы оказались сопоставимы по степени зрелости детей, выраженности патологических процессов и характеру вскармливания, а также особенностям базисной терапии (антибиотики, метаболиты, ферменты, билирубин-связывающие и желчегонные средства).

Клиническая оценка периода ранней адаптации представлена в таблице 2.

В основной группе величина первичной потери массы тела составила 12,7±3,2%. На фоне приема биологически активной добавки Бифиформ Бэби у большинства детей первичная потеря компенсировалась в среднем к 10,5±0,5 дню жизни. У новорожденных группы сравнения отмечены более позднее восстановление первоначального веса (в среднем к 13,0±2,5 дню жизни).

Эпителизация пупочной ранки у детей основной группы наблюдалась в среднем к 12,3±2,7 дню, физиологическая желтуха угасла к 16,0±3,0 дню, а устойчивый сосательный рефлекс появился к 17,5±5,2 дню жизни.

Среднесуточная прибавка массы тела у детей основной группы составила 20±7,5 г/кг/сут и с учетом тяжести состояния детей расценивалась как удовлетворительная, так же как и в группе сравнения (18,2±5,3 г/кг/сут).

Таким образом, основные показатели периода ранней адаптации были сопоставимы у детей обеих групп. Тем не менее можно отметить более быстрое восстановление первичной массы тела и несколько более раннее появление сосательного рефлекса у недоношенных детей основной группы, что свидетельствовало о благоприятном влиянии комплексного лечения, включающего биологически активную добавку Бифиформ Бэби, на физиологическое созревание недоношенных детей.

Переносимость пробиотика оценивалась на основе появления или усиления срыгиваний, метеоризма, изменения частоты и консистенции стула, а также по состоянию кожных покровов.

Ни у одного ребенка основной группы не возникли аллергические изменения кожных покровов.

Появление срыгиваний (1-2 раза в сутки в объеме 3-5 мл) на 1-2-й день от начала использования биологически активной добавки (как проявление адаптационного синдрома) отмечено у 2 детей основной группы (13,3%).

Усиление диарейного синдрома (увеличение кратности стула и изменение его консистенции до водянистого) и нарастание метеоризма у детей основной группы не наблюдалось.

До начала использования пробиотика Бифиформ Бэби у всех новорожденных основной группы отмечались

Таблица 1. Клиническая характеристика детей основной группы

Показатели	Средние значения ±SD	От min до max
Срок гестации, нед	31,2±2,4	31-34
Масса тела при рождении, г	1550,7±418,4	1590-2250
Длина тела при рождении, см	43,8±3,0	35-49
Оценка по шк. Апгар на 1 мин	6,6±1,2	3-8
Оценка по шк. Апгар на 5 мин	7,8±0,8	6-9
Возраст на момент начала исследования, дни	7,2±3,8	5-6

диспептические явления с изменением характера стула: у большинства детей (73,3%) наблюдался разжиженный стул с примесью слизи, зелени, непереваренных комочков. Подобные изменения стула связаны с ранним возрастом детей, их морфофункциональной незрелостью, использованием антибактериальной терапии (у 3 детей – двумя препаратами) с первых дней жизни, что создает угрозу развития антибиотикоассоциированной диареи.

У 3 детей к моменту назначения пробиотика отмечалась диарея: стул был учащен до 8-12 раз, желтого цвета, имел водянистую консистенцию, кислый запах, «пенистый» характер. Наряду с этим у 2 пациентов обнаруживалась примесь слизи в кале. Эти изменения были расценены как проявления лактазной недостаточности и дисбиоза у недоношенных детей, что в дальнейшем было подтверждено исследованием экскреции углеводов с калом (содержание лактозы в кале 0,5-0,75%). Этим детям в состав комплексной терапии включили лактазу.

У одного ребенка, получавшего искусственное вскармливание, отмечались запоры. Стул был только после клизмы, имел плотный гомогенный характер, желто-зеленоватый цвет, отмечалась примесь слизи.

Наряду с изменением характера стула у всех детей основной группы имелись другие проявления диспепсии: метеоризм от выраженной (у детей с лактазной недостаточностью) до умеренной интенсивности, вздутие живота, колики. У 5 детей наблюдался синдром срыгиваний.

Как показали наблюдения, результаты комплексного лечения с использованием биологически активной добавки Бифиформ Бэби оказались удовлетворительными: у большинства детей к 7-9-му дню удалось устранить колики, метеоризм, нормализовать стул. Важно отметить, что использование пробиотика Бифиформ Бэби у недоношенных детей с лактазной недостаточностью не сопровождалось усилением диарейного синдрома. Динамика основных клинических проявлений на фоне использования биологически активной добавки Бифиформ Бэби представлена в таблице 3.

Клиническая эффективность биологически активной добавки Бифиформ Бэби подтверждена результатами исследования копрологии кала и микробиоценоза толстой кишки.

Копрологический анализ кала выполняли всем детям перед назначением пробиотика и после окончания курса терапии.

Лишь у 2 пациентов 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. Наибольшие изменения отмечались у детей с лактазной недостаточностью. По окончании терапии (к 15-16-му дню жизни) у 12 новорожденных копрологический анализ нормализовался: исчезла слизь, лейкоциты, эритроциты, у 3 детей, получавших искусственное вскармливание, сохранялось умеренное количество нейтрального жира в кале.

У недоношенных детей группы сравнения также отмечались диспептические изменения: разжиженный стул с примесью слизи, непереваренными комочками наблюдался у 7 детей, диарея, обусловленная лактазной недостаточностью, – у 2 детей, у 1 ребенка были запоры.

В группе сравнения у 2 детей с лактазной недостаточностью и 5 детей с разжиженным стулом в копрологических анализах на протяжении всего периода наблюдения сохранялась примесь слизи, лейкоциты, значительное количество нейтрального жира, положительная реакция на кровь отмечалась у 7 детей, у троих определялся внеклеточный крахмал, у одного – внутриклеточный. Нормализация показателей копрологического исследования отмечалась к 19-23-му дню жизни.

Всем новорожденным выполнили исследование микробного пейзажа кала. При сравнительном анализе до и после 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 достоверное увеличение 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 ($p < 0,05$).

Так же как и для бифидобактерий, частота обнаружения лактобацилл у детей до лечения была значительно снижена и составляла 35%. В дальнейшем на фоне проводимой терапии частота выявления лактобацилл у детей достоверно увеличилась 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).

Среди факультативно-анаэробных бактерий у детей основной группы до лечения доминировали 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 изменилась, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до $8,3 \pm 0,1$ КОЕ/г исследуемого материала ($p < 0,05$).

Энтеробактерии до лечения обнаружены у 65% детей основной группы, в основном они были представлены бактериями родов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Кишечные палочки выявили 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 высевались синегнойные палочки. После лечения бактерии этого вида не были обнаружены ни у одного пациента.

Использование пробиотика Бифиформ Бэби не приводило к достоверным изменениям как частоты обнаружения, так и общего количества стафилококков.

На фоне проводимой терапии у новорожденных 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 обнаружили у 25% детей.

В группе сравнения зафиксированы следующие изменения в микрофлоре кишечника: частота обнаружения бифидобактерий в интестинальной микрофлоре в начале наблюдения составила 35%. На фоне проводимого симптоматического лечения этот показатель увеличился до 75%, однако изменение количественного уровня бифидобактерий не носило статистически достоверного характера.

Так же как и у детей основной группы, частота обнаружения лактобацилл у пациентов группы сравнения до лечения была значительно снижена, составляя только 25%. На фоне проводимой симптоматической терапии частота выявления лактобацилл достоверно увеличилась 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 частота встречаемости бактерий этой группы не изменилась, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до $8,3 \pm 0,1$ КОЕ/г исследуемого материала ($p < 0,05$).

Энтеробактерии до лечения выявили у 50% детей этой группы, и они 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 не выявили.

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

Качественные и количественные параметры колонизации кишечника у детей группы сравнения бактериями рода *Staphylococcus* не претерпели достоверных изменений. Однако у пациентов 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 зафиксированы статистически значимые изменения частоты встречаемости и количественного уровня дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Изменения в клинических и биохимических анализах крови не показали существенной разницы между детьми в сравниваемых группах.

Согласно полученным результатам использование пробиотика Бифиформ Бэби у недоношенных новорожденных с сочетанной перинатальной патологией позволило эффективно восстановить баланс кишечной микрофлоры, купировать функциональные нарушения пищеварения, обеспечить благоприятное течение раннего периода адаптации. Терапия хорошо переносилась, случаев аллергических реакций и непереносимости Бифиформа Бэби не наблюдалось.

Таким образом, изучение эффективности пробиотика Бифиформ Бэби в формировании ранних адаптационных механизмов и профилактике функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей с перинатальной патологией позволило сделать следующие выводы:

– Бифиформ Бэби обладает хорошей переносимостью у всех наблюдавшихся детей и безопасен при использовании даже у глубоко недоношенных детей.

– Прием Бифиформа Бэби приводит к быстрому и эффективному восстановлению баланса кишечной микрофлоры, а также устранению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей.

– Отсутствие содержания лактозы позволяет использовать Бифиформ Бэби у недоношенных детей с лактазной недостаточностью.

– Использование Бифиформа Бэби в составе комплексной терапии оказывает благоприятное воздействие на физиологическое созревание недоношенных детей.

Статья напечатана в сокращении.
«Русский медицинский журнал»,
т. 17, № 15, 2009 г.

Таблица 2. Клиническая оценка периода ранней адаптации

Показатели	Основная группа (n=15)	Группа сравнения (n=10)
Величина первичной потери массы тела (%)	12,7±3,2	12,5±3,5
Возраст восстановления массы тела при рождении (дни)	10,5±0,5	13,0±2,5
Длительность физиологической желтухи (дни)	16,0±3,0	17±2,0
Время появления устойчивого сосательного рефлекса (дни)	17,5±5,2	20,3±3,5
Время эпителизации пупочной ранки	12,3±2,7	13,0±4,3
Среднесуточная прибавка массы тела (г/кг/сут)	20±7,5	18,2±5,3

Таблица 3. Динамика основных клинических проявлений на фоне использования биологически активной добавки Бифиформ Бэби

Симптомы заболевания	До начала терапии (n=15)	Сроки исчезновения (дни лечения)					
		1-3	5	7	9	10	10 и >
Срыгивания	5	5	3	1	1	–	–
Метеоризм	11	9	5	2	1	1	–
Колики	15	13	8	5	3	2	1
Разжиженный стул с примесью слизи, зелени, непереваренными комочками	11	10	7	5	3	–	–
Диарея	3	3	2	1	1	–	–
Запоры	1	1	1	1	1	–	–