

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАМН**

УДК 616.34-008.87-07-08:612.392.64:616.441-008.63

УТВЕРЖДАЮ

Директор ГУ НЦКЭМ СО РАМН
член-корр. РАМН, профессор

В.А.Шкурупий
" 10 " декабря 2004 г.

**ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БАД БИОВЕСТИН-ЛАКТО
НА ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА НОВОРОЖДЕННЫХ И
ПРОФИЛАКТИКУ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ
НЕОНАТАЛЬНОГО СТАЦИОНАРА.**

Рук. работы
к.м.н., доцент

В.Д. Петерсон

Ответственный исполнитель
д.м.н., ст.н.с.

Т.И. Рябиченко

Новосибирск – 2004

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Заведующий лабораторией патологии
детей и репродукции здоровья, канд.
мед. наук., доцент

ПЕТЕРСОН В.Д.

Старший научный сотрудник
лаборатории патологии детей и
репродукции здоровья, докт. мед.
наук

РЯБИЧЕНКО Т.И.

Младший научный сотрудник
лаборатории патологии детей и
репродукции здоровья

КОСЬЯНОВА Т.Г.

СПИСОК СОИСПОЛНИТЕЛЕЙ:

Научный консультант ЗАО «Био-
Веста»
канд. Биол. Наук

КАЛМЫКОВА А.И.

Медицинский представиель ЗАО
«Био-Веста»

ПАНИНА Н.В.

Ведущий научный сотрудник ГНЦ
ВиБ «Вектор», докт. Мед. наук

МАЛКОВА Е.М.

Заместитель главного врача по
лечебной части 4 МДКБ им
Гераськова

ИШАЛИНА Н.Ю.

Заведующая. Отделением 4 МДКБ им
Гераськова

БУЛЫШЕВА И.В.

Заведующая кафедрой
микробиологии ГИДУВ г.
Новокузнецк

ХОХЛОВА З.И.

РЕФЕРАТ

Отчет 29 стр., 11 табл., 14 источника

НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ, ДИСБИОЗ, МИКРОБИОЦЕНОЗ, НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ, БИОВЕСТИН-ЛАКТО, БИОВЕСТИН, АНТИБИОТИКИ.

Объект исследования – новорожденные и дети раннего возраста, находящиеся на лечении в стационаре муниципальной детской клинической больницы №4 г. Новосибирска и в отделении детей раннего возраста МЛПУДБ № 28 г. Новокузнецка.

Методы исследования: клинико-лабораторные исследования, исследование кала на дисбиоз бактериологическим методом.

Цель работы – изучение и разработка экологических способов коррекции микробиоценоза толстой кишки у новорожденных детей в период ранней адаптации в условиях неонатального стационара.

Полученные результаты позволяют рекомендовать пробиотики Биовестин и Биовестин–лакто в условиях неонатального стационара для формирования нормального кишечного микробиоценоза и для профилактики нозокомиальных инфекций.

СОДЕРЖАНИЕ

	стр
ВВЕДЕНИЕ.....	5
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	9
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	15
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	26
ВЫВОДЫ.....	28
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	29

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема госпитальных инфекций в настоящее время стала одной из наиболее острых в ряду неотложных задач, стоящих перед здравоохранением, как в нашей стране, так и за рубежом. До 1/3 всей инфекционной патологии новорожденных являются госпитальные инфекции (Сёмина Н.А. и соавт.,1989). По данным В.И. Покровского и соавт., (1991), показатель внутрибольничных инфекций у новорожденных составляет в среднем 5-10%. Существенно выше он у больных новорожденных и недоношенных (25-30%). Летальность при госпитальных инфекциях обычно составляет 25%, и 15% всех летальных исходов у госпитализированных больных в нашей стране связан с внутрибольничными инфекциями.

Согласно М. Trippe и соавт. (1988), структура возбудителей неонатальных госпитальных инфекций была следующей: коагулазонегативные стафилококки (эпидермальный, гемолитикус, ксилозус и др.) -20,8%, золотистый стафилококк -8,4%, стрептококки группы В - 15,3%, кишечная палочка -9,4%, энтерококки - 9,9%, клебсиеллы и палочка сине-зелёного гноя - по 8,0-8,4%, другие возбудители - 28,2%.

Микробы, вызывающие госпитальные инфекционные процессы у новорожденных, часто устойчивы к самым разным антибиотикам. Яцык Г.В. и соавт.,(1987) отмечают, что стафилококки, выделенные у новорожденных, как правило, были устойчивыми к целому ряду антибиотиков. Эти же авторы указывают на то, что в процессе антибактериальной терапии у больных сепсисом может произойти смена микрофлоры: стафилококка на грибы кандиды, энтеробактер, другие штаммы того же стафилококка.

Возможность возникновения септического процесса у новорожденных определяется состоянием их резистентности, включающим не только собственно иммунные, но и неспецифические факторы защиты, зависящие, в частности, от характера формирующихся экосистем организма ребёнка в раннем неонатальном периоде (Бочков И.А., Сёмина Н.А. и соавт., 1988).

Бактериальная колонизация кожи и слизистых новорожденных в период ранней адаптации является объектом экологии и представляет собой сложное многофакторное явление включающее:

1. Иммунологическую толерантность новорожденного к симбиотической (автохтонной) флоре матери сформированную в период внутриутробного развития (Шендеров Б.А.,1998).
2. Наличие физиологического источника микробной колонизации. Считается, что мать новорожденного является основным источником микробной колонизации, так как симбиотическая (автохтонная) флора матери наиболее родственна в антигенном отношении организму ребёнка и поэтому обладает максимальной способностью к приживлению (Шендеров Б.А.,1998). Наряду с этим, накапливаются данные о роли нозокомиального пути в передаче облигатных представителей нормальной микрофлоры, лактобактерий и бифидобактерий в частности (Mitsuoka T. и соавт., 1975).
3. Естественное вскармливание как источник бифидогенных факторов (Бочков И.А., Овчарова Н.М.,1991).
4. Отсутствие искусственной микробной супрессии (антибиотики и другие противомикробные вещества).

Явление сукцессии, т.е. смена сообществ микроорганизмов, характерное для указанного периода новорожденного, в настоящее время растянуто во времени до 20 и более дней и связано, как полагают некоторые исследователи в большей степени с нарушенным микробиоценозом матерей и антибиотикотерапией при патологии новорожденных (Литяева Л.А., 1992, Якушенко М.Н., Тхаганцоева Ж.А., 1994).

Нарушения в микробных экосистемах новорожденных в период ранней адаптации могут привести к развитию полимикробной бактериемии и другим гнойно-септическим осложнениям, особенно в условиях тесного контакта с госпитальной инфекцией (Васильева Л.И., 1991).

Бифидобактерии - представители облигатной микрофлоры в толстой кишке детей являются основной группой сахаролитических бактерий и составляют до 95% всей микрофлоры (Kawase K., Suzuki T., Kiyosawa I., et al.,1981). Обладая высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным микроорганизмам и выделяя большое количество кислот, бактериоцинов, бифидобактерии препятствуют проникновению патогенных микроорганизмов в верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в другие органы, оказывают выраженное иммуностимулирующее действие на систему местного иммунитета кишечника (Шендеров Б.А.,1998).

Лактобактерии – также являются представителями облигатной микрофлоры, присутствуя практически во всех отделах ЖКТ. Они вступают в сложное взаимодействие с другими микроорганизмами, что проявляется в подавлении роста и размножении условно - патогенных и патогенных бактерий. Антибактериальная активность лактобактерий связана с выработкой в процессе сбраживания углеводов молочной кислоты, спирта лизоцима, перекиси водорода. Лактобактерии, как и бифидобактерии, обладают выраженной иммуностимулирующей активностью (Шендеров Б.А.,1998).

Отсюда вытекает важность эффективной профилактики гнойно-септической патологии в условиях стационара через восстановление и формирование микробиоценозов новорожденных детей пробиотическими препаратами, в состав которых входят представители нормальной микрофлоры - бифидо- и лактобактерии .

Для повышения иммунологической реактивности и нормализации биоценоза кишечника рекомендовано использование БАД-1Б или БАД- 2 содержащих 1×10^7 бифидобактерий в 1 г. Анализ эффективности установил, что дети которые получали БАД-1Б или БАД-2 быстрее избавляются от диареи, содержат большее количество бифидобактерий в стуле и имеют более высокий уровень в крови как показателей иммунитета,

так и факторов неспецифической защиты по сравнению с детьми, в питание которых не добавляли БАД (Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991).

Современные пробиотики с живыми клетками микроорганизмов делятся на два типа по биологическому состоянию, в которых пребывают клетки. В первом типе препаратов клетки находятся в глубоком анабиозе, что достигается путём лиофильной сушки. Сухие, лиофильно высушенные бифидо- и лактобактерии имеют недостаток перед жидкими пробиотиками в том, что плохо приживаются в кишечнике, входят в стадию деления и последующего созревания только через 8-10 часов, что соответствует моменту эвакуации химуса из кишечника. В жидких пробиотиках бактерии находятся в активном состоянии и способны к колонизации ЖКТ уже через 2 часа после попадания в организм. Кроме бактерий, они содержат продукты метаболизма, обладающие антибактериальной активностью: молочную кислоту, янтарную, пропионовую и другие летучие жирные кислоты, интерферонстимулирующие и пробиотические вещества.

Жидкий пробиотик БАД «Биовестин-Лакто» является комплексным пробиотическим препаратом, включающим два штамма бифидобактерий (*Bifidum bifidum* 791, *Bifidum adolescentis* MC42) и лактобактерии (*Lactobacterium plantarum* 8PA3), в 1 мл пробиотика содержится 10^8 живых бифидобактерий и 10^8 живых лактобактерий на конец срока годности. Срок хранения 2 месяца при температуре $+2 +6$ °С.

Жидкий пробиотик БАД «Биовестин» включает штамм бифидобактерий (*Bifidum adolescentis* MC42), в 1 мл пробиотика содержится 10^9 живых бифидобактерий на конец срока годности. Срок хранения 2,5 месяца при температуре $+2 +6$ °С. (производство ЗАО «Био-Веста», г. Новосибирск).

Цель работы.

Изучение и разработка экологических способов коррекции микробиоценоза толстой кишки у новорожденных детей в период ранней адаптации в условиях неонатального стационара.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние микробиоценоза у новорожденных детей, находящихся на искусственном вскармливании и получающих антибактериальную терапию в отсутствие контакта с матерью.

2. Изучить эффективность БАД “Биовестин ” для формирования микробиоценоза кишечника в течение всего периода пребывания в стационаре у новорожденных детей при различных формах неонатальной патологии на фоне антибактериальной терапии.

3. Изучить эффективность БАД “Биовестин - Лакто” с целью профилактики нозокомиальных инфекций у новорожденных детей с различными формами неонатальной патологии в условиях отделений патологии новорожденных и недоношенных детей, получающих базовую терапию.

Место проведения. Клинические исследования проводились с июня 2002 г. по март 2004 г. в инфекционном отделении патологии новорожденных и недоношенных детей МДКБ № 4 им. В.С.Гераськова г. Новосибирска и в отделении детей раннего возраста МЛПУДБ № 28 г. Новокузнецка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделью для исследования методом случайной выборки взяты 3 группы новорожденных, оставленных родителями с отягощённым акушерским анамнезом и сочетанной перинатальной патологией, получавших антибиотики широкого спектра действия по строгим показаниям в условии неонатального стационара.

Под нашим наблюдением находились 56 новорожденных детей, которые были разделены на три группы наблюдения: в I группу вошли дети, которым назначали БАД “Биовестин-Лакто” в дозе 1 мл 3 раза в день перед приёмом пищи в течении 4-6 недель; II группу составили новорожденные, которым

назначали БАД «Биовестин» в дозе 0,25 мл 3 раза в день перед приёмом пищи в течении всего времени пребывания в стационаре; III группа – группа сравнения, в которой пробиотики не назначали. При этом дети I и II группы в условиях неонатального стационара (до включения их в группы исследования) получали «Биовестин» в дозе 0,25 мл 3 раза в день перед приёмом пищи с первого дня пребывания в стационаре. Все дети находились на искусственном вскармливании и получали адаптированные молочные смеси по возрастным нормам с учётом тяжести состояния. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблицах 1 и 2.

Для анализа клинического течения заболевания, анамнеза и лечения новорожденных детей составлялись карты клинико-бактериологического исследования, включавшие паспортные данные в объеме историй развития новорожденных и историй болезни, подробные акушерский, гинекологический и соматический анамнез матери, сведения о течении настоящей беременности, родов и послеродового периода, результаты клинического наблюдения, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенном лечении и клинических диагнозах. Данные о характеристике наблюдений и методах исследования представлены в таблице 3. Данные акушерского анамнеза и структура заболеваемости новорожденных указаны в таблицах 4 и 5.

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ВОЗРАСТУ

Возраст больных	Количество наблюдений			Всего
	I группа	II группа	III группа	
8-14 суток	2	4	0	6
15-21 сутки	3	12	1	16
22-29 суток	3	2	1	6
> 1 месяца	3	1	4	8
> 2 месяцев	6	1	9	16
> 3 месяцев	3	1	0	4
Всего	20	21	15	56

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ПОЛУ

Пол больных	Количество наблюдений			Всего
	I группа	II группа	III группа	
мужской	8	10	9	27
женский	12	11	6	29
Всего	20	21	15	56

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

При обследовании новорожденных детей диагностировалась различная перинатальная патология. Чаще всего патология носила сочетанный характер, в связи с этим дети получали терапию основного заболевания, которая включала парентеральное назначение антибиотиков: аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды, противогрибковые антибиотики, и противомикробных препаратов (нитрофураны, нитроимидозолы). Структура встречаемой патологии представлены в таблице 6.

Таблица 3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы наблюдения и исследования	Количество наблюдений			Всего
	I группа (n=20)	II группа (n=21)	III группа (n=15)	
Клинический	20	21	15	56
Лабораторные исследования	20	21	15	56
Бактериологический	20	21	15	56

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

Таблица 4

СТРУКТУРА АКУШЕРСКОГО АНАМНЕЗА

Анамнез	Количество наблюдений						Всего (n=56)	
	I группа (n=20)		II группа (n=21)		III группа (n=15)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дети желанные	1	5	5	23,8	0	0	6	10,7
Дети нежеланные	19	95	16	76	15	100	50	89,3
В консультации не наблюдались	16	80	15	71,4	15	100	46	82,2
В консультации наблюдались	4	20	6	28,5	0	0	6	10,7
Внутриутробный период:								
Алкогольная интоксикация	1	5	3	14,2	1	6,7	5	8,9
Никотиновая интоксикация	1	5	1	4,8	3	20	5	8,9
Наркотической интоксикации	1	5	2	9,5	3	20	6	10,7
Хронической внутриутробной инфекции, в т.ч.	20	100	21	100	15	100	56	100
Сифилис	0	0	0	0	7	46,7	7	12,5
ВИЧ инфекции	0	0	0	0	1	6,7	1	1,8
Фетоплацентарная недостаточность	20	100	21	100	15	100	56	100

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

СТРУКТУРА ВЫЯВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Заболевания	Количество наблюдений						Всего (n=56)	
	I группа (n=20)		II группа (n=21)		III группа (n=15)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Доношенные	16	80	19	90,5	12	80	47	83,9
Не доношенные	4	20	2	9,5	3	20	9	16
ЗВУР	6	30	5	23,8	7	46,7	18	32,1
Пороки развития	1	5	4	19	2	13,3	7	12,5
Гипоксическо – ишемическое поражение нервной системы	20	100	21	100	15	100	56	100
Пневмонии (внутриутробная и ранняя неонатальная)	19	95	19	90,5	0	0	40	71,4
Конъюгационная желтуха	8	40	10	47,6	1	6,7	19	38
Гнойный конъюнктивит	7	35	11	52,3	1	6,7	18	33,9
Гнойный омфалит	9	45	11	52,3	0	0	20	35,7
Мастит новорожденного	0	0	0	0	1	6,7	1	1,8
Везикулопустулёз	2	10	1	4,8	0	0	2	3,6
Острый гнойный этмоидит	0	0	0	0	1	6,7	1	1,8
ОРВИ	3	16,7	1	4,8	4	26,7	8	14,3
Отит	0	0	0	0	1	6,7	1	1,8
Инфекция мочевыводящих путей	1	5	4	19	0	0	5	8,9
Анемия железодефицитна я	1	5	4	19	0	0	5	8,9
Кардиопатия	13	65	9	42,8	0	0	22	39,3
Кандидоз	5	25	2	9,5	1	6,7	8	14,3

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

Материалом для исследования качественного и количественного состава просветной микрофлоры служил кал, после естественной дефекации через 3-4 часа после кормления в 8-9 часов. Сбор материала производился со стерильной пеленки стерильной ложечкой встроенной в крышку стерильного, стандартного одноразового контейнера, в количестве не менее 2 сантиметров высотой. После сбора контейнер плотно закрывался и доставлялся в бактериологическую лабораторию не позже 1 часа 30 минут с сопроводительной документацией с указанием: ФИО ребёнка, возраста, диагноза, даты и точного время сбора материала. Исследование микробиоценоза кишечника оценивали в соответствии с Методическими рекомендациями Минздрава СССР по диагностике дисбактериоза от 1986 г., включая количественное определение облигатных представителей нормальной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, эшерихии) и условно-патогенных бактерий (протей, клебсиелла, энтеробактер, цитробактер, гафния, иерсиния, стафилококки, грибы рода Кандида и др.). В таблице 7 указаны критерии и нормы кишечной микрофлоры (Бондаренко В.М. и соавт., 1998).

Таблица 6

НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Микроорганизм	До 1 года	У взрослых и детей после 1 года
Бифидобактерии	10^9-10^{10}	10^7-10^{10}
Лактобактерии	10^6-10^8	10^6-10^7
Энтерококки	10^5-10^7	10^5-10^6
Кишечная палочка	100-700 млн/г	300-400 млн/г
Лактозонегативная	$\leq 5\%$	$\leq 5\%$
Со сниженными ферментными свойствами	$\leq 10\%$	$\leq 10\%$
Гемолизирующая	0%	0%
Кокковые бактерии в общей сумме	$\leq 25\%$	$\leq 25\%$
Условно-патогенные энтеробактерии		

Staphylococcus aureus	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Klebsiella spp.	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Enterobacter spp.	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Citrobacter spp.	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Proteus spp.	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$
Bacillus spp.	$\leq 10^3$	$\leq 10^3$
Yersinia frederiksenii	0	0
Hafnia spp.	0	0
Candida albicans.	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

Забор кала на дисбиоз проводили с интервалом 4 – 6 недель на фоне этиопатогенетической терапии. Перед забором второго анализа кала дети не получали пробиотики в течение 5 дней на фоне сохранения базовой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ акушерского анамнеза детей позволил выявить, что дети в основном были нежеланными в 19(95%), 16(76%), 15(100%) случаях в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно. Только 1(5%) новорожденный в 1-й группе и 5(23,8%) новорожденных во 2-й группе был желанным, но оставлены родителями в связи с пороками развития. Во время беременности женщины в консультации не наблюдались 16(80%), 15(71,4%) и 15(100%) случаях в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно. Внутриутробный период у всех 56 (100%) детей также протекал на фоне хронической внутриутробной инфекции и фетопланцитарной недостаточности, в том числе в 3-й группе у 7(46,7%) детей матери были больны сифилисом во время беременности и у 1(6,7%) новорожденного мать была ВИЧ-инфицирована (таблица 4).

Во всех группах в 100% диагностировали гипоксическо – ишемическое поражение нервной системы. На втором месте, как наиболее часто встречаемая патология в 1-й и 2-й группах, находятся пневмонии (внутриутробная и ранняя неонатальная) в 19(95%) и 19(94,5%) случаях соответственно. В контрольной группе пневмонии (внутриутробной и ранней неонатальной) не диагностировали. Третье место по частоте встречаемости в

1-й и 2-й группах занимают локальные гнойные инфекции: гнойный конъюнктивит у 7(35%) и 11(52,3%) детей, гнойный омфалит у 9(45%) и 11(52,3%) детей соответственно. В 3-й группе на долю локальных гнойных инфекций (мастит новорожденного, острый гнойный этмоидит, гнойный конъюнктивит, отит) приходится 20%. В 3-й группе новорожденные получали антибактериальные препараты как превентивную терапию по поводу сифилиса у матери 7(46,7%) и респираторной вирусной инфекции 4(26,7%). Пороки развития встречаются у 1(5%), у 4(19%) и 2(13,3%) новорожденных в 1-й группе, во 2-й и 3-й группах соответственно (таблица 5).

Нами изучена бактериологическая характеристика кишечной микрофлоры у новорожденных детей на фоне антибактериальной терапии и искусственном вскармливании в отсутствие контакта с матерью при различных формах неонатальной патологии. Дети 1-й и 2-й группы, до включения их в группу наблюдений, получали БАД «Биовестин» по 0,25 мл 3 раза в день с первого дня госпитализации, данные о продолжительности приёма пробиотика до первого бактериологического исследования микрофлоры кишечника представлены в таблице 9. По данным первого бактериологического исследования микрофлоры кишечника у 2(10%) и 3(14,3%) детей в 1-й и 2-й группах соответственно, отклонений в качественном и количественном составе просветной микрофлоре толстой кишки не выявлены, в 3-й группе у всех детей были выявлены дисбиотические нарушения (таблица 8).

У новорожденных I степень дисбиоза определялась в 8(49%), 12(57,1%) и 1(6,7%) случаях, II степень дисбиоза у 8(40%), 5(23,8%) и 4(26,7%) детей, III степень дисбиоза у 4(20%), 1(4,8%) и 10(66,7%) детей в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

При изучении видового состава микрофлоры выявлялись нарушения как в анаэробной, так и в анаэробной составляющей индигенной микрофлоре (таблица 8).

Отклонения в аэробной части встречаются чаще во 2-й группе 6 (28,6%) по сравнению с 1-й и 3-й группами 4(20%) и 4(26,6%), а одновременно сочетанное отклонение в соотношении кишечной микрофлоры напротив чаще встречаются в 3-й группе 7(46,6%) детей по сравнению с 1-й группой 3(15%) и отсутствует во 2-й 1(9,5%).

Из условно-патогенной микрофлоры (УПМ) высевали *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Bacillus* spp., *Hafnia* spp., *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginos*, в 9(45%) случаях в 1-й группе, в 6(28,6%) случаях во второй, в 13(86,7%) случаях в 3 группе. Наличие высокой частоты встречаемости УПМ в 3-й группе мы связываем с отсутствием пробиотической защиты, в 1-й с пребыванием в стационаре более 22 суток, при этом возрастает риск инфицирования их госпитальной микрофлорой (таблицы 7, 8 и 9).

После курса приёма пробиотиков во всех группах произошли изменения степени дисбиоза: в 1 группе детей, которые получали «Биовестина-Лакто», 15% и 45% соответ.,) и увеличилось количество детей с нормобиоценозом и 1 степенью дисбиоза (с 10 и 40% до 15 и 45% соответ.). Во 2-й группе детей, получавших «Биовестин», увеличилось количество детей с нормобиоценозом в основном за счёт детей с исходной 1 степенью дисбиоза. В группе сравнения дисбиотические нарушения у детей увеличилась, нормобиоценоза и 1 степень дисбиоза не наблюдалось ни у кого, количество детей со 2 степенью увеличилось с 26,7 до 53,3%, и с 3 степенью уменьшилось с 66,7 до 46,7%.

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ ДО 1-ГО
ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ**

Длительность пребывания в стационаре	Количество наблюдений					
	I группа (n=20)		II группа (n=21)		III группа (n=15)	
	n	%	n	%	n	%
5-10 суток	5	25	12	57,1	9	60
11-17 суток	4	20	7	33,3	5	33,3
18-22 суток	2	10	1	4,8	1	6,7
23-29 суток	3	15	1	4,8	-	-
> 1 месяца 7 дней	3	15	-	-	-	-
> 1 месяца 14 дней	-	-	-	-	-	-
> 1 месяцев 21 дня	1	5	-	-	-	-
> 2 месяцев 14 дня	2	10	-	-	-	-

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

При анализе отклонений в соотношении аэробной и анаэробной микрофлоре кишечника выявляется следующее: сочетанное нарушения в соотношении кишечной микрофлоры превалирует в группе сравнения, в 1-й снизилось и во 2-й группе появились у двух детей 9,5%. В тоже время в 1-й и 2-й группах снизилось количество детей с нарушением в анаэробной части флоры. Количество детей с низкими значениями бифидобактерий снизилось с 35 до 20 % в 1-ой группе, с 19 до 15% во 2-ой группе и увеличилось с 80 до 93,3% в 3-ой группе. Одновременно с этим в 1-й и 2-й группе у все детей нормализовался уровень кишечной палочки, тогда как в группе сравнения нормальные значения снизилось с 26,6 до 33,3%.

**ИЗМНЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ДИСБИОЗА И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА
КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ**

Характер отклонения микрофлоры		Количество наблюдений											
		I группа (n=20)				II группа (n=21)				III группа (n=15)			
		До		После		До		После		До		После	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Тяжесть дисбиоза.	нет	2	10	3	15	3	14, 3	5	23,8	-	-	-	-
	1 степен ь	8	40	9	45	12	57, 1	1	47,6	1	6,7	-	-
	2 степен ь	8	40	6	30	5	23, 8	5	23,8	4	26, 7	8	53, 3
	3 степен ь	4	20	2	10	1	4,8	1	4,8	10	66, 7	7	46, 7
Отклонения в соотношении микрофлоры													
В аэробной части	Нет	13	65	14	70	15	71, 4	1	61,9	4	26, 6	2	13, 3
	Есть	4	20	5	25	6	28, 6	6	28,6	4	26, 6	1	6,6
В анаэробной части	Нет	11	55	16	80	16	71, 6	1	71,6	5	33, 3	1	6,6
	Есть	6	30	3	15	5	23, 8	3	14,3	3	20	2	13, 3
Сочетанное	Нет	17	85	19	95	21	10 0	1	90,5	8	53, 3	3	20
	Есть	3	15	1	5	-	-	2	9,5	7	46, 6	1 2	80

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

Несмотря на то, что основная масса детей получала антибактериальную терапию, включающую 1-2 антибиотика широкого спектра действия, у 8 детей 1-ой группы, 4 детей 2-ой группы и 16 детей группы сравнения по

данным 2-го исследования на дисбиоз, из кишечника высевалась условно-патогенная микрофлора (таблица 11). При этом количество детей с УПМ в кишечнике из 1-й и 2-й групп было существенно меньше, чем в группе сравнения: 28,6, 19 и 93,3% соответственно (таблица 9.1).

Таблица 8.1

**СРОКИ ФОРМИРОВАНИЕ НОРМОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У
НОВОРОЖДЕННЫХ**

Кол-во дней пребывания в стационаре	Количество наблюдений							
	I группа (n=20)				II группа (n=21)			
	до		после		до		после	
	п	%	п	%	п	%	п	%
5-10 суток	-				2	9,5		
11-17 суток	2	10			1	4,8		
18-22 суток								
23-29 суток								
> 1 месяца 7 дней			1	5			2	9,5
> 1 месяцев 14 дня							3	14,3
> 1 месяцев 21 дня			2	10				
> 2 месяцев 7 дня								
Всего	2	10	3	15	3	14,3	5	23,8

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин».

При анализе качественного и количественного состава УПМ по результатам двух исследований выявляется следующая закономерность (таблица 9.1). Из кишечника новорожденных детей 1-й группе до приёма «Биовестина-Лакто» выделяли золотистый стафилококк у 3(15%) детей, на фоне приёма пробиотика у одного (5%) ребёнка титр снизился до нормы.

Клебсиелла элиминировалась из кишечника у троих (15%) детей, элиминация цитробактера произошла у 2(10%) детей, грибов рода кандида у 1(5%) ребёнка. Протей элиминировался из кишечника у 1(5%) ребёнка и заселился в кишечник у 2(10%) детей. Также у одного ребёнка из кишечника выделена синегнойная палочка во 2-ом исследовании кала на дисбиоз.

Во 2 группе, где в качестве пробиотической защиты назначался «Биовестин», из кишечника двоих детей элиминировались золотистый стафилококк и клебсиелла. В тоже время произошло заселение кишечника у двух детей клебсиеллой и у одного ребёнка цитробактером.

Таблица 9

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

Вид бактерий	Заключение	Количество наблюдений											
		I группа (n=20)				II группа (n=21)				III группа (n=15)			
		До		После		До		После		До		После	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Бифидобактерии	10 ⁹ -10 ¹⁰	13	65	11	55	11	52,3	4	19	3	20	1	6,6
	<10 ⁹	7	35	4	20	4	19	3	15	10	66,7	14	93,3
	>10 ¹⁰	-	-	5	25	6	28,6	14	70	2	13,3	-	-
Лактобактерии	10 ⁶ -10 ⁸	16	80	15	75	13	61,9	7	35	9	60	7	35
	<10 ⁶	4	20	1	5	2	9,5	1	4,8	1	6,6	5	33,3
	>10 ⁸	-	-	4	20	6	28,3	13	65	5	33,3	3	20
Кишечная палочка	100-700млн/г	14	70	20	100	18	85,7	21	100	4	26,6	5	33,3
	<100	4	20	-	-	1	4,8	-	-	-	-	-	-

	>700	2	10	-	-	2	9,5	-	-	11	73,3	10	66,6
Лактозонегативная кишечная палочка	≤5%	-	-	-	-	3	14,3	-	-	3	20	1	6,6
	>5%	6	30	3	15	3	14,3	1	4,8	1	6,6	5	33,3
Киш палочка со сниж ферментными свойствами	≤10%	-	-	1	5%	4	19	1	4,8	-	-	-	6,6%
	>10%	1	5	4	20	3	14,3	1	4,8	-	-	2	13,3
Гемолизующая кишечн палочка	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	>0%	1	5	4	20	5	23,8	4	20	-	-	3	20
Энтерококки	10 ⁵ 10 ⁷	17	85	14	70	17	80,9	13	65	-	-	3	20
	<10 ⁵	-	-	3	20	-	-	-	-	4	26,6	2	13,3
	>10 ⁷	3	15	4	20	4	19	7	35	11	73,3	10	66,6

Таблица 9 (продолжение)

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ
ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

Вид бактерий	Заключение	Количество наблюдений											
		I группа (n=20)				II группа (n=21)				III группа (n=15)			
		До		После		До		После		До		После	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Staphylococcus aureus,	≤10 ⁴	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-
	>10 ⁴	3	15	2	10	1	4,8	-	-	-	-	-	-
Klebsiella spp.	≤10 ⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	>10 ⁴	5	25	2	10	1	4,8	2	9,5	2	13,3	2	13,3
Enterobacter	≤10 ⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

spp.	$>10^4$	-	-	-	-	-	-	-	-	3	20	2	13,3
Citrobacter spp.	$\leq 10^4$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	$>10^4$	2	10	-	-	-	-	1	4,8	1	6,6	1	6,6
Proteus spp.	$\leq 10^3$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	$>10^3$	1	5	2	10	-	-	-	-	1	6,6	1	6,6
Bacillus spp.	$\leq 10^3$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	$>10^3$	-	-	-	-	-	-	-	-	3	20	-	-
Yersinia frederiksenii,	$>0\%$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	13,3
Hafnia spp.,	$>0\%$	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6,6	2	13,3
Candida albicans,	$\leq 10^4$	-	-	-	-	-	-	-	-	3	20	3	20
	$>10^4$	1	5	-	-	-	-	-	-	6	40	5	33,3
Pseudomonas aeruginosa	$>0\%$	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

В группе сравнения по данным 1-го исследования клебсиелла встречается в 13,3%, энтеробактер в 20% и протей в 13,3%, грибы рода Кандида в 20% в нормативных количествах и в 40% в высоких титрах. По данным 2-го исследования из кишечника элиминировались бациллы у 3(20%) детей.

Количество энтеробактера снизилось с 20% до 13,3%. В два раза увеличилось количество детей, из кишечника которых выделили гафнии с 1(6,6%) до 2(13,3%). Сохраняется высокий титр клебсиелл в 2(13,3%) случаях. У 2(13,3%) детей произошло заселение кишечника иерсиниями.

Следует отметить, что на фоне пробиотической защиты «Биовестином» и «Биовестином-Лакто» в 1-й и 2-й группе количество видов УПМ значительно меньше, чем в группе сравнения, где пробиотики не использовались (табл 10).

Таблица 10

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ И ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В СОСТАВЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЕ

Кол-во видов УПМ и ПМ у одного ребёнка	Количество наблюдений											
	I группа (n=20)				II группа (n=21)				III группа (n=15)			
	До		После		До		После		До		После	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
УПМ и ПМ отсутствует	8	40	12	60	19	90,3	16	76,1	1	6,6	1	6,6
1 вид УПМ или ПМ	7	35	4	20	2	9,5	4	19	7	46,6	13	86,6
2 вида УПМ и ПМ	2	10	2	10					4	26,6	1	6,6
3 вида УПМ и ПМ									2	13,3		
Кол-во детей с УПМ и ПМ в кишечнике	9	45	6	28,6	2	9,5	4	19	13	86,7	14	93,3

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин»; III группа – Группа сравнения.

Таблица 11

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕНОСИМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫМИ ПРОБИОТИКОВ

Критерии	Выраженность	Количество наблюдений			
		I группа (n=20)		II группа (n=21)	
		До	После	До	После
Срыгивание и рвота на приём «Биовестина»	есть	-	-	-	-
	нет	-	20	21	-
Срыгивание и	есть	-	-	-	-

рвота на приём «Биовестина-Лакто»	нет	-	20	-	21
Аллергическая реакция на коже на приём пробиотика	есть	-	-	-	-
	нет	-	20	-	21
	Сомнительно	-	-	-	-
Частота стула (в сутки)	1-2 раза	1	10	5	8
	3-4 раза	9	7	12	10
	>4 раза	8	2	3	2
	0 раз	2	1	1	1

Примечание: I группа – «Биовестин-Лакто»; II группа – «Биовестин».

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что сукцессия (смена сообществ микроорганизмов в процессе формирования нормальной микрофлоры кожи и слизистых) у новорожденных детей на фоне антибактериальной терапии и искусственном вскармливании, в отсутствие контакта с матерью и в условиях неонатального стационара, растянуто во времени и не стабильно на фоне действия эндогенных и экзогенных дисбиотических факторов. В таблице 8.1 показана зависимость становления индигенной микрофлоры кишечника от срока пребывания в стационаре у детей 1-й и 2-й групп, получавших пробиотики в течении всего времени пребывания в стационаре. В группе сравнения детей с нормальным микробиоценозом кишечника не было. По данным первого бактериологического исследования микрофлоры кишечника в 1-й группы нормобиоценоз был только у 2(10%) детей, которые находились в стационаре 17 суток, во 2-й группе у 3(14,3%) детей, которые находились в стационаре от 10 до 17 суток. По данным второго исследования нормобиоценоз был у 3(15%) детей 1-й группы, которые находились в стационаре от 5 до 7 недель, и у 5(23,8%), которые находились в стационаре от 5 до 6 недель. По данным бактериологических исследований каждый раз

нормальная микрофлора определялась у разных детей. Использование же пробиотиков «Биовестин» и «Биовестин-Лакто», которые хорошо переносятся детьми (таблица 11), на фоне антибактериальной терапии позволяет сохранить нормально высокие титры бифидо- и лактобактерий, относящихся к характеристическим видам нормальной микрофлоры кишечника. Количество детей с нормальными и высокими значениями бифидобактерий повысилось с 65 до 80 % в 1-ой группе, с 80,9 до 89% во 2-ой группе и снизились с 33,3 до 6,6% в 3-ой группе.

Анализ изменений качественного и количественного состава УПМ, выделенной из кишечника, позволяет сделать вывод, что за время пребывания в стационаре у большинства детей, получающих антибактериальную терапию широкого спектра действия, происходит смена антибиотико- резистентных видов УПМ, экологической нишей обитания которых является кишечник, что может привести к развитию полимикробной бактериемии и другим гнойно-септическим осложнениям. Вместе с этим анаэробная составляющая, представленная в большей мере бифидобактериями, имеет тенденцию к повышению на фоне антибиотиков широкого спектра действия (таблица 9). Благодаря нарастающему титру бифидобактерий под действием пробиотической защиты, нормализуется уровень кишечной палочки до 100%. Появляется тенденция в нормализации аэробной микрофлоры, и сдерживанию роста условно-патогенной микрофлоры, что приводит к уменьшению степени дисбиоза и позволяют сдвинуть процесс сукцессии микрофлоры кожи и слизистых у новорожденных детей в сторону нормобиоценоза. Это подтверждается микробиологической картиной кишечной микрофлоры в группе сравнения, где пробиотическая защита не использовалась в течении всего периода наблюдения за детьми, и нормальной микробиоты кишечника не диагностировали. Более того прослеживается тенденция к усилению дисбиотических нарушений II степени с 26,7% до 53,3%.

Использование пробиотиков: «Биовестина» в дозе 0,25 мл 3 раза в день в течении всего срока пребывания в стационаре и «Биовестина-Лакто» в дозе 1 мл 3 раза в день в течении 4-6 недель на фоне антибактериальной терапии, позволяют улучшить качество жизни новорожденных детей, связанное с восстановлением микробиоценоза кишечника, и течение основного заболевания. Приём «Биовестина» и «Биовестина-Лакто» не вызывал диспепсических и аллергических проявлений, жидкая форма пробиотика удобна в применении.

ВЫВОДЫ

1. Использование «Биовестина» в дозе 0,25 мл 3 раза в день в течение всего срока госпитализации способствует формированию микробиоценоза в пределах возрастных норм, препятствует заселению УПФ, увеличивая эффективность базовой терапии, что, в свою очередь, снижает сроки госпитализации.
2. При раннем переводе детей на искусственное вскармливание и назначении антибактериальных препаратов использование Биовестина способствовало формированию нормального кишечного микробиоценоза и являлось одним из факторов, препятствующих развитию тяжелых форм дисбактериоза кишечника.
3. Применение «Биовестин-Лакто» в дозе 1 мл 3 раза в день в течение 4-5 недель показывает его эффективность для профилактики нозокомиальных инфекций, способствует снижению заболеваемости, предотвращает вспышки внутрибольничной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. -М.:1998.-Т.1.
2. Покровский В.И., Сёмин Н.А., Фомин В.П. и др. Эпидемиологический надзор за лекарственной устойчивостью основных возбудителей инфекционно- воспитательных заболеваний и тактика антибактериальной терапии. -М: Союзинформация, 1991.- 71 с.
3. Сёмина Н.А., Ковалёва Е.В., Мордвинова Н.Б., Профилактика внутрибольничных инфекций у новорожденных и детей раннего возраста в детских стационарах // Метод. Рекомендации МЗ СССР. - М: 1989.-23 с.
4. Яцык Г. В., Самсыгина Г.А., Стерлингов Л.А., и др. Клиника, диагностика и лечение сепсиса новорожденных и детей грудного возраста // Метод. Рекомендации МЗ СССР. - М: 1987.-25 с.
5. Бочков И.А., Семина Н.А., Дарбеева О.С. и др. Симбиотическая микрофлора новорожденных детей. -М: 1988.-С. 8-13.
6. Васильев Л.И. Микробный биоценоз у новорожденных в норме и при септических заболеваниях.// Педиатрия.- 1991.- №5 .-С. 27-30.
7. Mitsuoka T., Kaneuchi C.// Amer. J. Clin. Nutr.-1977.-Vol.30.-P. 1799-1810.
8. Бочков И.А., Овчарова Н.М. Бактериальная колонизация и сукцессия у новорожденных детей в аспекте проблемы госпитальных инфекций // ЖМЭИ.-1991.-№8.-С. 72-74.
9. Методическими рекомендациями Минздрава СССР по диагностики дисбактериоза. – М: 1986 г.-28 с.
10. Якушенко М.Н., Тхаганцова Ж.А. Микроэкология кишечника у новорожденных и детей раннего возраста с перинатальной патологией // ЖМЭИ.-1994.-№6.-С. 106-107.

11. Бондаренко А.В., Бондаренко Вл.М., Бондаренко В.М. Пути совершенствования этиопатогенетической терапии дисбактериозов // Журн. Микробиол.-1998.-№5.-С.96-101.

12. Tripple M., Jarvis W., Martone W., Bacteremia and fungemia// In bk: Hospitalacquired infection in the pediatric patient./ Ed. L. Donowitz.- Baltimore.- 1988.-Р.3-16.

13. Куваева И.Б., Ладодо К.С., Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция.- М.- Медицина.- 1991.- 239 с.

14. Литяева Л.А. д-р. Применение комплекса иммунных и бактериальных препаратов беременным женщинам группы риска для направленного формирования микрофлоры кишечника новорожденных детей./Методические рекомендации. – Оренбург. 1992.- с16.