



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54104

(13) A

(51) 7 A61K35/72

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ ВНУТРІШНЬОКИШКОВОЇ ФЛОРИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З КЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

1

2

(21) 2002053934

(22) 14 05 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Куновська Лариса Михайлівна, Коржинський Юрій Степанович, Савчак Наталя Євгенівна

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

(57) Спосіб відновлення внутрішньокішкової флори у новонароджених дітей з клінічними ознаками внутрішньоутробного інфікування в ранньому не-

онатальному періоді, який полягає у введенні місцевого антисептика та антибактеріального препарату, який відрізняється тим, що як антибактеріальний препарат використовують Ентерол 250 у поєднанні з внутрішньовагінальним введенням місцевого антисептика Бетадин, препарати призначають протягом десяти діб в першу-третю добу по 250мг тричі на добу, четверту-шосту добу 125 мг тричі на добу, в наступні чотири доби по 250мг двічі на добу

Винахід стосується медицини, зокрема педіатрії та неонатології і може бути використаний для відновлення внутрішньокішкової флори у новонароджених дітей з клінічними ознаками внутрішньоутробного інфікування в ранньому неонатальному періоді

Становлення нормального біоценозу новонародженого починається з перших моментів його життя. Під час пологів, при проходженні пологовими шляхами матері, відбувається заковтування мікрофлори та колонізація її в травній системі новонародженої дитини. Це забезпечує попередження розвитку дисбактеріозу у немовлят 3-5 - 7 дня життя основною мікрофлорою кишківника дитини, що знаходиться на природному вигодовуванні, є біфідофлора, росту якої сприяють спеціальні біфідогенні фактори материнського молока.

Мимовільними джерелами додаткового потрапляння мікроорганізмів можуть бути повітря, руки медперсоналу, предмети догляду, молоко матері. При цьому первинна бактеріальна флора кишківника, шкіри, та слизовок колонізується не тільки біфідумбактеріями, лактобактеріями, стрепто- і епідермальним стафілококом, але й умовнопатогенними мікробами кишковою паличкою зі зміненіми властивостями, протеєм, грибами, що у невеликій кількості можуть бути також природними супутниками дорослої людини.

З кінця першого та початку другого тижня життя із поверхні шкіри, слизовки носа, зівва, та калу у

більшості абсолютно здорових немовлят можна виділити патогенні стафілококи, у половини - ентеробактерії зі зниженими ферментативними властивостями, дріжджоподібні грибки *Candida*, а в кожній десятій дитині знайти протей та гемофітні з enterobacterii. Відповідно до викладеного виділяють фази первинного бактеріального заселення кишківника немовляти. Перша фаза (двадцять годин від моменту народження), називається асептичною, тобто стерильною. Друга - наростання інфікування (може тривати до трьох-п'яти діб). Під час третьої фази відбувається колонізація кишківника біфідумбактеріями, кишковими паличками, стрепто- і стафілококами, грибами. Триває вона до двох тижнів і закінчується витісненням всіх інших мікроорганізмів біфідофлорою. З цього моменту біфідумбактерії стають основною мікробною флорою.

На сьогодні відомими способами конвенційної терапії, необхідної для профілактики виникнення та лікування новонароджених дітей з клінічними проявами внутрішньоутробного інфікування є боротьба з мікробним забрудненням під час вагітності [1, 2, 3] післяпологова хемопротифілактика новонароджених (внутрішньом'язеве введення антибіотика) [4], проведення піхвової санації з використанням антисептика chlorhexidine gluconate (Hibiclens), чи повідон-йоду (Бетадин, Йодобак) [5], системна інтранатальна хемопротифілактика [6].

Однак проведені наукові дослідження різних

(13) A

(11) 54104

(19) UA

авторів вказують, що ні один з запропонованих методів боротьби з мікробним забрудненням під час вагітності не є повноцінним та адекватним

Інтранатальне застосування антибіотиків, переслідуює одночасно дві мети: профілактика майбутніх ускладнень з боку новонародженого (після введення антибіотика, як правило пеніциліну (у випадках підвищеної чутливості - кліндаміцин), максимальна концентрація його у крові плода спостерігається вже через дві години і залишається такою протягом 18 год), а також лікувальна дія антибіотика на організм породіллі

Післяпологова хемопротифілактика новонароджених із використанням однієї дози антибіотиків вважалась досить ефективною однак проспективний рандомізований аналіз випадків захворюваності недоношених новонароджених дітей не дав суттєвого зниження рівня стрептококової інфекції у обстежуваних та контрольній групах

Слід вказати, що як системна інтранатальна, так і післяпологова хемопротифілактика (введення антибіотиків з метою деконтамінації шлунково-кишкового тракту новонароджених) негативно впливає на стан біоценозу кишківника новонародженої дитини і сприяє розвитку клінічної картини кишкового дисбактеріозу у більш пізній час (2 - 3 тижень життя)

Дослідження ефективності алгоритму боротьби з розвитком у новонароджених дітей внутрішньо-утробного інфікування, шляхом піхвової санації проводився у Швеції. Отримані результати не дали значних успіхів, що вказує на малу ефективність даної методики

Боротьба з мікробним забрудненням під час усього терміну вагітності передбачає постійний контроль за станом піхвового біоценозу, а при необхідності проведення контрольного та своєчасного лікування супутніх пневмологічних захворювань. Однак такий динамічний контроль за станом та перебігом вагітності на всьому її протязі, не завжди є можливим, а вплив використовуваних медикаментів у багатьох випадках є несприятливим для плода

Прототипом обраний спосіб відновлення внутрішньо кишкової флори у новонароджених дітей з клінічними ознаками внутрішньоутробного інфікування в ранньому неонатальному періоді [5] який полягає у проведенні піхвової санації з використанням місцевого антисептика Бетадин, який вводять внутрішньовагінально у вигляді свічки протягом усього терміну вагітності

Проте даний препарат є ефективним при місцевому ураженні і не попереджує інфікування дитини при системних захворюваннях, що виникає необхідність тривалого його використання

В основу винаходу поставлене завдання, шляхом поєднання двох способів лікування, забезпечення мінімального рівня інфікування шлунково-кишкового тракту новонародженої дитини під час пологів, а також формування та відновлення нормального співвідношення усіх компонентів внутрішньо-кишкової мікрофлори в ранньому неонатальному періоді

Поставлене завдання досягається тим, що у спосіб відновлення внутрішньо кишкової флори у новонароджених дітей з клінічними ознаками внутрішньоутробного інфікування в ранньому неонатальному періоді, який полягає у введенні місцевого антисептика та антибактерійного препарату згідно з винаходом як антибактерійний препарат використовують Ентерол 250 у поєднанні з внутрішньовагінальним введенням місцевого антисептика Бетадин. Препарат назначають протягом десяти діб - перша-третя доба по 250мг тричі на добу, четверта-шоста доба 125мг тричі на добу, наступні чотири доби по 250мг двічі на добу

Поєднане застосування місцевого вагінального антисептика Бетадин (Йодобак, повідон-йод) дозволяє зменшити ймовірність інфікування шлунково-кишкового тракту новонародженої дитини при проходженні через пологові шляхи матері, а ентеральне введення *Saccharomyces boulardii* дозволяє провести корекцію стану внутрішньокшкової флори новонародженої дитини безпосередньо з першої доби її життя. Ефект від застосування Ентеролу 250 зумовлений прямою антагоністичною дією стосовно патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і грибків котрі порушують біоціноз кишківника, коротким курсом лікування (до 10 днів), можливістю його примінення у новонароджених дітей паралельно з антибіотиками. *Saccharomyces boulardii* у незміненому вигляді виводяться з організму дитини через 2 - 5 діб. Одночасне вживання Ентеролу 250 породіллі дозволяє провести корекцію стану кишкового біоценозу жінки і забезпечити профілактику кишкових порушень у новонародженої дитини раннього неонатального періоду

Спосіб здійснюють таким чином

За п'ять годин до початку пологів породіллі вводять внутрішньовагінально місцевий антисептик (Бетадин, Йодобак), та ентерально вводять Ентерол 250 (*Saccharomyces boulardii*) безпосередньо новонародженій дитині з першої доби консервативної терапії за запропонованою схемою

1 доба - 3 доба - по 250мг х 3 рази в кінці годування

4 доба - 6 доба - по 125мг х 3 рази в кінці годування

7 доба - 10 доба - по 250мг х 2 рази в кінці годування

Ентеральне вживання *Saccharomyces boulardii* породіллі у перші доби після пологів (250мг х 3 рази на добу - 5 днів) дозволяють нормалізувати стан внутрішньопросвітної кишкової флори та провести профілактику бактерійної транслокації і вторинного інфікування шлунково-кишкового тракту новонародженої дитини через молоко матері

Приклад 1. Новонароджена Т. від II передчасних пологів в термін 33 тижні. Швидкі пологи за 7 год 20хв, з довгим безводним періодом. Новонароджена вагою 1800г, ріст 41см. У матері під час вагітності констатовано гістоз, нефропатія, анемія, кольпіт (у вагінальному секреті - дріжджовий грибок). Стан після народження важкий за рахунок внутрішньоутробного інфікування - вроджена пневмонія, СДР синдром (оцінка по шкалі Сільвермана 4 - 5 балів), гіпоксія з ураженням ЦНС

При пологах проведено запропоновану схему лікування з включенням місцевого антисептика Бетадин та пробіотика Ентерол 250

При посіві у перші години від народження у

дитини (ректальне) виділено - *Pseudomonas* (№339), *St. Epidermidis* (№330), *Enterobacter aerogen* (№340) Повторний посів на 5 добу патогенної мікрофлори не верифіковано

Дитина на восьму добу переведена на другий етап виходжування недоношених дітей з позитивною динамікою

Приклад 2 Новонароджений Ю від III передчасних пологів в термін 34 тижні Швидкі пологи за 4год 55хв, з довгим безводним періодом 17год Новонароджений вагою 2100г, ріст 44см У матері під час вагітності констатовано гестоз, нефропатія, загроза переривання вагітності, кровотеча, кольпіт (у вагінальному секреті - грамвід'ємні палички) Стан після народження важкий за рахунок внутрішньоутробного інфікування - вроджена пневмонія, СДР синдром (оцінка по шкалі Сільвермана 5 - 6 балів), гіпоксія важкого ступеня з ураженням ЦНС Дитина знаходилась 3 доби на ШВЛ, після чого була переведена на СРАР 2 доби

При пологах проведено запропоновану схему лікування з включенням місцевого антисептика Бетадин та пробіотику Ентерол 250

При посіві у перші години від народження у дитини (ректальне) виділено - *E. Coli* (№331), *St. Epidermidis* (№333) Повторний посів на 5 добу патогенної мікрофлори не верифіковано

Дитина на шосту добу переведена на другий

етап виходжування недоношених дітей з позитивною динамікою

Джерела інформації

- 1 Коровина Н А, Вихерева В Н, Захарова И Н и др Профилактика и коррекция нарушений микробиотоза кишечника у детей раннего возраста - М, 1996 72с
- 2 Бережний В В та співавт. Диагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей Метод, реком - К, 2000 38с
- 3 Caeiro J P, Mathewson J J, Smith M A. Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1999Feb; 18(2): 94-7
- 4 Hack M, Horbar J D, Malloy M H et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1998; 87: 587 - 597
- 5 Yancey MK, Duff P. An analysis of the cost-effectiveness of selected protocols for the prevention of neonatal group B streptococcal infection. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 367 - 71
- 6 Allen UD, Navas L, King SM. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 1659 - 65