

Винахід відноситься до галузі медицини і може бути використаний в неонатології при лікуванні новонароджених з інфекційно-запальними захворюваннями, зокрема сепсисом.

Висока частота сепсису серед новонароджених, особливо недоношених, поширення в неонатологічних стаціонарах нозокоміальних штамів антибіотикорезистентних мікроорганізмів вимагає підвищення ефективності традиційних методів лікування хворих.

Незважаючи на постійне удосконалення етіотропної і патогенетичної терапії новонароджених із сепсисом, частота розвитку в дітей генералізованих інфекцій не виявляє тенденції до зниження. Як відомо, колонізації організму новонароджених агресивною мікрофлорою в значній мірі сприяють урогенітальні та кишкові дисбіози, а також екстрагенітальні інфекції породіль і несприятлива екзоекоекологічна ситуація в родопомічних установах, оскільки мікроекологічні порушення різної локалізації і ступеня складності в сучасних умовах виявляються у переважної частини породіть. Останніми роками все більша увага при лікуванні новонароджених із сепсисом приділяється використанню комплексних схем, що сприяють не тільки елімінації з організму дитини потенційно небезпечних мікроорганізмів, але і підвищують його власний антиінфекційний захист шляхом посилення імунітету й оптимізації процесу формування нормобіоценоза.

Відомо спосіб лікування сепсису в новонароджених, який передбачає використання антибактеріальної, інфузійної, імуностимулюючої, дезінтоксикаційної і симптоматичної терапії (Волосовець О.П., Кривопустов С.П. Сепсис новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2003. - №1. - С.4-10.

Недоліком способу є відсутність у схемі лікування бактеріотерапевтичної терапії, спрямованої на оптимізацію складу і функцій фізіологічної мікрофлори, що виконує важливу роль у посиленні природного протиінфекційного захисту організму новонароджених.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування сепсису в новонароджених, який передбачає комплексне використання антибактеріальної, дезінтоксикаційної, імунокоригуючої, патогенетичної, симптоматичної терапії і корекції мікробіоценоза шляхом призначення усередину лактобактерина в кількості 1-2 дози три рази на день (Шабалов Н.П. Неонатология. СПб., 1997. - т. 2. - С.21-25 - прототип).

Пробіотик лактобактерин, що використаний у відомому способі, являє собою ліофілізовану біомасу живих клітин антагоністично активного штаму лактобацил виду *Lactobacillus plantarum* або *L. fermentum*. Препарат має антагоністичну активність відносно шигел, ентеропатогенних ешерихій, гемолітичного стафілокока та протей.

Однак етіологічним фактором розвитку генералізованих інфекцій у новонароджених дітей за сучасними даними можуть бути більш 30 видів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Вузкий спектр антагоністичної активності пробіотика, що використовується у відомому способі, не дає можливості раціонально використовувати його в лікуванні новонароджених із сепсисом, що останніми роками супроводжується колонізацією біотопів дітей широким спектром умовно-патогенної мікрофлори, резистентної до лактобактерину і багатьох антимікробних препаратів. Обмеження складу пробіотика одним штамом лактобацил, у межах біосинтетичних можливостей якого неможливо сконцентрувати широкий спектр фізіологічних активностей, не дозволяє забезпечити високу ефективність пробіотикотерапії. Відсутність у складі препарату біфідофлори, що є найбільш корисним компонентом захисної нормофлори новонародженої дитини, позбавляє препарат здатності оптимізувати склад і властивості нормофлори і відновлювати природну захисну функцію організму, що може привести до тривалого бактеріоносійства і викликає небезпеку рецидивів хвороби.

Завданням винаходу є створення способу лікування новонароджених з сепсисом, в якому використовується як пробіотик багатофункціональний антибіотикорезистентний мультипробіотик "Симбітер", до складу якого входять додатково біфідобактерії, лактококи і пропіоновікислі бактерії, що забезпечує підвищення ефективності лікування.

У запропонованому способі лікування новонароджених із сепсисом, що передбачає використання антибактеріальної, дезінтоксикаційної, симптоматичної і пробіотикотерапії, відповідно до винаходу, як пробіотик призначають антибіотикорезистентний мультипробіотик "Симбітер", що вводять *per os*, починаючи з разової дози  $0,5\text{ см}^3$  з наступним щоденним збільшенням добової дози на  $1\text{ см}^3$  протягом 10 днів. При цьому пробіотик використовують 5-8 разів на день під час годування дитини.

"Симбітер" являє собою живу біомасу клітин 14-штамового симбіозу, основою якого є анаеробно-сахаролітичні грампозитивні аспорогенні пробіотичні бактерії родів: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* і *Propionibacterium*, тобто найбільш фізіологічні базові компоненти облигатної нормофлори людини. В одній дозі препарату ( $10\text{ см}^3$ ) міститься  $10^9$  живих клітин пробіотичного мультисимбіоза.

Завдяки введенню до складу "Симбітера" широкого набору пробіотичних бактерій, що активно пригнічують життєдіяльність різних вірулентних мікробів, але взаємно стимулюють розвиток один одного, мультипробіотик має високий сумарний антагоністичний ефект відносно найбільш розповсюджених збудників бактеріємії і сепсису у новонароджених. Крім того, "Симбітер" характеризується високими вітаміносинтезуючими, полісахаридсинтезуючими, адгезивними, антитоксичними, імуномодуючими властивостями, тобто не тільки пригнічує життєдіяльність потенційно небезпечних мікробів, але й підвищує природний протиінфекційний захист організму дитини. Основні властивості пробіотика приведені в табл. 1.

Важливою відмінністю "Симбітера" є його множинна антибіотикорезистентність (табл.2), що дозволяє призначати пробіотик у період антибактеріальної терапії. Одночасне використання антибіотиків і мультипробіотика "Симбітер" дозволяє попередити розвиток побічних ефектів антибіотикотерапії (дисбіози, алергійні реакції, імунодефіцити, морфо-функціональні порушення слизової оболонки кишечника й ін.), підвищити ефективність терапії та знизити частоту рецидивів хвороби.

Пробіотик призначають новонародженим дітям *per os* 5-8 разів на добу під час годування, починаючи з разової дози  $0,5\text{ см}^3$ , з наступним щоденним збільшенням добової дози на  $1\text{ см}^3$  протягом 10 днів. Як показали спеціально проведені клінічні дослідження, така схема біотерапії дітей із сепсисом підвищує ефективність лікування, попереджає різкі антигенні перевантаження імунної системи через масивну загибель клітин вірулентної флори, прискорює елімінацію збудника і становлення фізіологічної мікробної системи новонародженого.

Приклад 1. У реанімаційному неонатологічному відділенні клініки ОХМАТДИТ знаходилося 54 новонароджених, з яких 42 недоношених, у віці від 3 днів до 1 місяця, з діагнозом сепсису. Усі діти на фоні

антибактеріальної терапії (ванкоміцин, уназин, тіенам у комбінації з амікацином, цифраном та флуконазолом) і застосування симптоматичних засобів одержували мультипробіотик "Симбітер", який вводили 5-8 разів на день  $\text{per os}$ , починаючи з разової дози  $0,5\text{см}^3$ , з наступним щоденним збільшенням добової дози на  $1\text{см}^3$  протягом 10 днів.

В усіх випадках відзначене прискорення купірування основних клінічних симптомів сепсису, елімінація клітин збудників захворювання і відновлення нормофлори кишечника (табл.3).

Спостереження реконвалесцентів протягом одного року не виявили випадків рецидиву хвороби.

Приклад 2. Максим В., вік 3 доби. Надійшов у реанімаційне відділення з діагнозом недоношеність II ступеня, перинатальне постгіпоксичне ураження центральної нервової системи, гіпербілірубінемія, анемія, сепсис, пов'язаний з ентеробактеріями роду *Klebsiella*. Стан характеризувався вираженими явищами інтоксикації, пригніченням центральної нервової системи, стулом зі слизом і зеленню. Бактеріологічні дослідження крові виявили наявність живих клітин *Klebsiella oxytoca* у кількості  $10^3$  КУО/г. При дослідженні мікробного пейзажу калу поряд з виявленням проліферації клебсієл (до  $10^7$  КУО/г) виявлене різке зниження концентрації клітин захисної облигатної мікрофлори: біфідобактерій - до  $10^2$  КУО/г і лактобацил - до  $10^4$  КУО/г на фоні росту популяцій умовно-патогенної флори (*Enterobacter ssp.*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*). Хворому призначена антибіотикотерапія з застосуванням ванкоміцина, фортума й амікацина, дезінтоксикаційна терапія і мультипробіотик "Симбітер" 5-8 разів на день під час годування, починаючи з разової дози  $0,5\text{см}^3$  з наступним щоденним збільшенням добової дози на  $1\text{см}^3$  протягом 10 днів. Поліпшення стану дитини почало відзначатися по 3 дню лікування. Повторне бактеріологічне обстеження після 10-денного курсу лікування виявило негативний результат щодо наявності клітин клебсієл у крові при вираженій тенденції до нормалізації концентрації у вмісті товстої кишки біфідобактерій і лактобацил, знижено кількість клітин потенційних патогенів.

Приклад 3. Даша К., вік -8 діб. Надійшла в реанімаційне відділення з діагнозом недоношеність II ступеня, хронічна пренатальна гіпоксія, важка асфіксія в пологах, сепсис, пов'язаний із проліферацією в крові ентерококів виду *E. faecium*. Стан характеризувався підвищенням температури тіла до 38 град., наявністю симптомів інтоксикації, зригуваннями, частим водянистим випорощенням з домішкою слизу. При бактеріологічному аналізі калу виявлена асоціація умовно-патогенних бактерій: *Klebsiella* ( $10^6$ /г), *Staphylococcus* ( $10^6$ /г), *Enterococcus* ( $10^8$ /г) і дріжджеподібних грибів роду *Candida* ( $10^5$ /г). Хворій призначена антибактеріальна, протигрибкова, дезінтоксикаційна терапія і мультипробіотик "Симбітер", який вводили перорально 5-8 разів на день під час годування протягом 10 днів, починаючи з разової дози  $0,5\text{см}^3$  з наступним щоденним збільшенням добової дози на  $1\text{см}^3$ . На третій день від початку лікування стан хворої почав виявляти тенденцію до поліпшення. Через 10 днів стан оцінювали як задовільний. Повторне мікробіологічне обстеження після закінчення курсу приймання "Симбітера" (через 10 діб) показало елімінацію з крові живих бактеріальних клітин, значне зниження концентрації клітин умовно-патогенних мікроорганізмів (до  $10^2$ - $10^3$  КУО/г) на фоні росту популяцій облигатної захисної мікрофлори (біфідобактерій до  $10^9$ , лактобацил до  $10^8$  та пропіоновокислих бактерій до  $10^8$ ). При спостереганні пацієнтки протягом року рецидиви хвороби не відзначалися.

Таким чином, приведені в прикладах дані свідчать про високу ефективність мультипробіотика "Симбітер" при використанні його на фоні антибактеріальної терапії в лікуванні новонароджених дітей із сепсисом. Пробіотикотерапія "Симбітером" сприяє оздоровленню кишкової мікрофлори, попередженню бактеріоносійства та рецидивів хвороби.

Таблиця 1

Властивості мультипробіотика "Симбітер"

Назва показника	Характеристика
Концентрація біологічно активних клітин, IgКУО/дозі:	
<i>Bifidobacterium</i>	9,80±0,39
<i>Lactobacillus</i>	9,66±0,41
<i>Lactococcus</i>	9,29±0,20
<i>Propionibacterium</i>	10,35±0,37
Антагоністична активність, інактивація клітин тест-культур, %:	
<i>S. aureus</i> 209	94,5±2,68
<i>P. mirabilis</i> 403	98,2±1,33
<i>P. vulgaris</i> 52	94,7±4,96
<i>K. pneumonia</i> 5055	96,0±2,85
<i>C. albicans</i> lb	97,6±2,02
<i>S. sonnei</i> 115	84,3±5,12
<i>E. coli</i> 0111	80,9±4,40
<i>P. aeruginosa</i> 9027	82,4±2,89
<i>E. cloacae</i> 16	90,9±5,65
<i>C. freundii</i> 22 fr	81,3±4,11
<i>S. typhimurium</i> 7st	89,4±6,22
<i>Y. enterocolitica</i> 16	88,8±3,67
Індекс адгезивності, %	5,88±0,39
Синтез полісахаридів, %	2,32±1,98
Синтез вітамінів, мкг/кг: B <sub>1</sub>	846±50,1

B <sub>2</sub>	865±37,4
B <sub>12</sub>	934±55,2
Вживання клітин, % у середовищі, що містить:	
0,5% фенолу	91,6±2,82
40% жовчі	90,8±3,06
50% шлункового соку	95,5±2,44

Таблиця 2

Антибіотикорезистентність мультипробіотика  
"Симбітер"

Назва антибіотика	Резистентність
Ампіцилін	+++
Амоксицилін	+
Бензилпеніцилін	++
Бацитрацин	+++
Ванкомицин	+++
Іміпенем	++
Кліндаміцин	++
Лінкоміцин	+++
Латомоксеф	+++
Мезлоцилін	+++
Метронідазол	+++
Нітрофурантоїн	+
Піперацилін	+
Пеніцилін G	+++
Ріфампіцин	++
Рістоміцин	+++
Олеандоміцин	+
Офлоксацин	+++
Тетрациклін	+++
Тейкопланін	++
Тікарцилін	+
Цефамандол	+++
Цефокситін	+++
Цефотетан	+++
Цефотаксим	+++
Цефтизоксим	++
Цефоперазон	+++
Ципрофлоксацин	++
Хлорамфенікол	+++
Ерітроміцин	+++
Фурагін	+++

Примітка:

+++ - висока резистентність

++ - помірна резистентність

+ - слабка резистентність

Таблиця 3

Мікробіологічна характеристика фекалій новонароджених  
дітей із сепсисом після лікування відомим і пропонованим способом

Вид мікроорганізму	Частота виділень, %		lg КУО/г	
	Лікування з застосуванням "Симбітера"	Лікування з застосуванням лактобактерина	Лікування з застосуванням "Симбітера"	Лікування з застосуванням лактобактерії
Bifidobacterium	100	23,7	9,3±0,25	4,0±0,22
Propionibactenum	100	0	5,8±0,19	0
Lactobacillus	100	56,4	6,6±0,30	6,4±0,19
Escherichia, в тому числі lac <sup>-</sup>	100 8,6	100 40,0	5,5±0,22 2,1±0,11	5,7±0,28 4,5±0,30
Enterococcus	88,7	100	5,0±0,34	7,8±0,21
Enterobacter	3,7	70,2	3,5±0,18	5,3±0,36
Klebsiella	5,4	32,3	2,6±0,24	4,4±0,43

Proteus	4,8	37,7	3,7±0,23	4,4±0,23
Citrobacter	3,1	30,5	3,3±0,12	3,6±0,40
Staphylococcus	15,2	70,1	3,5±0,27	5,5±0,22
Candida	18,1	76,9	3,8±0,16	6,0±0,26