

УДК 616.34-009.11-053.36:615.874.2

**Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко**

## **Ефективність застосування самоелімінуючих пробіотиків-антагоністів при захворюваннях кишечника у дітей раннього віку**

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):90–97

**Мета:** вивчення ефективності та безпеки застосування самоелімінуючого споротвірного пробіотика-антагоніста «Біоспорин-Біофарма» (виробництва «ПрАТ Біофарма», Україна) у комплексі лікування функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 75 дітей раннього віку (від 3 міс. до 3 років життя) з функціональними та органічними захворюваннями кишечника. Залежно від схеми пробіотикотерапії всі діти були розподілені на дві групи. Ефективність застосування самоелімінуючого пробіотика-антагоніста «Біоспорин-Біофарма» вивчалася на підставі даних загальноклінічних та лабораторних досліджень, у тому числі бактеріологічних та імунологічних (TNF- $\alpha$  у сироватці крові, SIgA, лізоцим у копрофільтратах).

**Результати.** Проведені дослідження показали високу частоту та виразність кишкового дисбіозу не тільки при органічних, але й при функціональних захворюваннях кишечника. Використання «Біоспорин-Біофарма» в якості препарату першої ланки для корекції дисбіозу кишечника в комплексній терапії функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку мало виразний позитивний ефект на клінічний перебіг цих захворювань, сприяло відновленню та тривалому збереженню високого рівня індигенної мікрофлори кишечника, нормалізації стану імунної системи.

**Висновки.** Результати дослідження дозволяють рекомендувати самоелімінуючий пробіотик-антагоніст «Біоспорин-Біофарма» в якості препарату першої ланки для корекції дисбіозу кишечника в комплексній терапії органічних та функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку, починаючи від 3 місяців життя. Ключові слова: діти раннього віку, захворювання кишечника, лікування, пробіотики, Біоспорин.

### **Вступ**

Сьогодні спостерігається відновлення інтересу до кишкової мікрофлори та її впливу на стан здоров'я людини. У результаті наукових досліджень змінились уявлення про її властивості, а розвиток нових молекулярно-генетичних технологій відкрив широкі можливості для вивчення кишкового мікробіому, тобто сукупності всієї мікрофлори, що знаходиться в кишечнику, та її геномного вмісту [18,22].

Мікробіом кишечника являє собою динамічну екосистему, взаємодія якої з макроорганізмом має симбіотичні властивості та відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу, забезпечуючи нормальну фізіологічну функцію кишечника, процеси травлення та метаболізму, та розглядається натеper як самостійний «екстракорпоральний» орган [21]. Основними критеріями здорової екосистеми шлунково-кишкового тракту (ШКТ) вважають ефективне травлення і всмоктування продуктів харчування, відсутність шлунково-кишкових захворювань, стабільний склад нормальної мікрофлори та ефективний імунний статус.

Найважливішими функціями мікробіому кишечника є захисна (запобігання колонізації ШКТ патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами), травна (як за рахунок регуляції функцій кишечника, так і за рахунок безпосередньої утилізації нутрієнтів) та синтетична (синтез багатьох макро- і мікронутрієнтів, а також продукція гормонів і біологічно активних речовин, що лежить в основі регуляторної дії мікрофлори на функції внутрішніх органів і ЦНС). Нормальна мікрофлора кишечника спроможна також нейтралізувати токсичні субстрати та метаболіти, тобто виконує в макроорганізмі детоксикаційну функцію, і бере участь у формуванні імунологічної реактивності організму, у тому числі за рахунок постійного антигенного подразнення мікробною флорою слизової кишечника, який є найбільшим імунним органом в організмі. Доведений також взаємозв'язок

між макроорганізмом та мікробіомом кишечника на генетичному рівні — обмін генетичною інформацією [5,18].

Якісний та кількісний склад мікробіому тісно пов'язаний зі станом макроорганізму, на його формування значною мірою впливають екзогенні та ендогенні фактори. Численні наукові дослідження свідчать про значну поширеність дисбіозу різних біотопів (ШКТ, бронхолегенева система, шкіра та інші), як серед дорослого населення, так і, особливо, в дитячому віці. Дисбіотичні порушення можна розцінювати як передвісники відхилень у клініко-фізіологічному статусі організму людини. З часом дисбіоз проявляє себе клінічними місцевими симптомами, а потім і загальними порушеннями, які обтяжують перебіг різних захворювань людини та ускладнюють їх лікування [17]. Дисбіоз кишечника виявляють практично у всіх хворих з гастроентерологічною патологією. Крім того, доведено, що він займає важливе місце в патогенезі захворювань серцево-судинної системи, метаболічних захворювань, має зв'язок з онкологічними, алергічними та аутоімунними хворобами [5].

Порушення складу та функцій мікробіому кишечника сьогодні розглядають як найбільш розповсюджені патологічні стани у дітей, особливо в ранньому віці. Це пов'язано з особливостями формування бактеріальної екосистеми та імунного захисту, адаптацією до розширення харчового навантаження ШКТ, що робить мікроекологічну систему кишечника нестабільною і особливо вразливою до впливу несприятливих факторів [1]. Порушення мікробіому кишечника, особливо на ранніх етапах розвитку дитини, можна вважати не тільки вагомим факторами ризику розвитку, але й одним з основних етіопатогенетичних факторів формування патології ШКТ, зокрема функціональних та хронічних запальних захворювань кишечника. Тому корекція цих порушень є однією з важливих складових патогенетичної терапії захворювань ШКТ у дітей раннього віку.

Останніми роками в літературі широко обговорюється проблема корекції структурно-функціональних порушень інтестинального мікробіому. Алгоритм правильної та ефективної корекції дисбактеріозів має кілька складових: своєчасне виявлення та адекватне лікування основного захворювання, нутритивна підтримка основних регуляторних систем, оптимальний спосіб терапії дисбіотичних порушень.

До основних принципів терапії дисбіотичних порушень належать деконтамінація кишечника (видалення умовно-патогенної мікрофлори), використання продуктів функціонального харчування, про- та пребіотиків. Сьогодні одне з провідних місць у терапії дисбіозу відводиться селективній або неселективній деконтамінації кишечника. Для пригнічення надлишкової флори використовують антибіотики, кишкові антисептики та пробіотики. Вибір препарату залежить від ступеня порушень кишкової мікрофлори, домінування того чи іншого виду мікроорганізмів [11].

Пробіотикотерапія, що більшість науковців та клініцистів розглядають як оптимальний метод лікування дисбіотичних змін кишкової мікрофлори, повинна забезпечувати такі ефекти, як розвиток антимікробного ефекту, посилення бар'єрної функції епітелію кишечника та модулювання імунної відповіді.

За сучасними уявленнями, пробіотики чинять різнобічний вплив на організм людини та її мікробіоту: взаємодія на рівні мікроорганізмів, взаємодія зі слизовими оболонками ШКТ та системою імунного захисту. Пробіотичні бактерії, які індигенна мікрофлора, забезпечують колонізаційну резистентність макроорганізму — вони пригнічують життєдіяльність і адгезію патогенних та умовно-патогенних бактерій до слизової оболонки кишечника шляхом конкуренції за харчові нутрієнти та адгезивні рецептори, зміни рН внутрішньокішкового середовища, а також синтезу поліпептидів, які мають протимікробну активність.

Встановлено, що одним з механізмів дії пробіотичних культур при дисбіозі кишечника є нормалізуючий вплив на процеси відновлення муцинів преепітеліального слизового бар'єру та функціонування епітеліальних клітин, їх структурних компонентів та міжклітинних взаємозв'язків, що покращує протективні властивості слизової оболонки кишечника і також забезпечує зменшення адгезії, інвазії і транслокації патогенних та умовно-патогенних бактерій до внутрішнього середовища організму [24]. Пробіотичні мікроорганізми впливають також на систему імунного захисту, здійснюють активацію захисних локальних та загальних імунних реакцій, за рахунок активації імуннокомпетентних клітин забезпечують адекватний синтез SIgA та інших факторів імунного захисту, беруть участь у формуванні імунологічної толерантності організму [11,27]. У результаті дії пробіотиків за участі системи GALT (gut-associated lymphoid tissue), Toll-like рецепторів та ланцюга послідовних біологічних сигналів включається продукція широкого спектра медіаторів: прозапальних та протизапальних цитокінів, інтерферонів, регуляторних пептидів, які забезпечують процеси регенерації та апоптозу [27].

Серед пробіотиків виділяють такі групи:

- монокомпонентні пробіотики, які містять один штамп бактерій (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacilli spp.*, *Escherichia coli*);

- полікомпонентні пробіотики, які містять декілька симбіотичних штамів бактерій одного виду або різних видів із взаємопосилюючою дією;

- комбіновані препарати (синбіотики), до складу яких входять пробіотичні культури бактерій та пребіотики (фруктоолігосахариди, стеарат магнію та інші);

- самоелімінуючі споротвірні пробіотики-антагоністи, до складу яких входять неспецифічні для людини мікроорганізми (*Bacillus spp.*, *Saccharomyces boulardii* та інші) [2,14,15,23].

Крім того, активно розробляються деякі інші групи пробіотиків, зокрема метабіотики на основі структурних компонентів пробіотичних мікроорганізмів та їх метаболітів [25] та пробіотики на основі аутоштамів індигенної мікрофлори пацієнта [26].

Аналіз даних літератури показав, що оцінка ефективності застосування пробіотиків натепер неоднозначна. З одного боку, ряд дослідників вказують на високу клінічну ефективність застосування пробіотиків, які містять представників біфідо-, лактобактерій та кишкової палички [4,5,19]. З іншого боку, останніми роками накопичується досвід, який вказує на відсутність виразного та тривалого ефекту від застосування цих препаратів [20]. Однією з головних причин недостатньої ефективності такої пробіотикотерапії науковці вважають чужорідність для людини мікроорганізмів, які входять до складу пробіотиків, а також недостатнє врахування високої видової, індивідуальної та анатомічної специфічності мікрофлори осіб, яким призначають ці препарати. У результаті штами мікроорганізмів, що проявляють в лабораторних умовах або щодо експериментальних тварин високу пробіотичну активність, можуть не проявляти її в організмі людини [11].

Крім того, недостатній ефект від застосування лакто та біфідобактерій у складі пробіотика можна пояснити негативним конкуруючим впливом на них патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, надлишковий (надмірний) ріст яких спостерігається при дисбіозі кишечника. За цих умов представники пробіотичної флори не досягають слизової кишечника, зменшується їх адгезивна спроможність, відбувається пригнічення росту та посилюється процеси руйнування. Важливими механізмами негативного впливу патогенних і умовно-патогенних бактерій на слизову оболонку кишечника є зменшення її міцності та проєктивних властивостей, активація прозапальних механізмів та порушення системи місцевого імунітету [26].

Виходячи з цього, необхідною умовою для підвищення ефективності пробіотикотерапії можна вважати санацію кишечника, спрямовану на елімінацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що дасть можливість створити оптимальні умови для розвитку та відновлення індигенної мікрофлори.

До мікроорганізмів, які мають виразні антагоністичні властивості проти більшості патогенних та умовно-патогенних бактерій, належать споротвірні бактерії роду *Bacillus*, що визначає застосування пробіотиків, до складу яких входять ці мікроорганізми. Оцінюючи перспективи використання бактерій роду *Bacillus* для створення біопрепаратів, можна відзначити такі їх переваги перед іншими представниками екзогенної мікрофлори, як нешкідливість переважно більшості представників цього роду бактерій для макроорганізму, навіть у високих концентраціях, стійкість до літичних ферментів і обумовлену цим високу життєздатність у ШКТ, технологічність у виробництві, стабільність при зберіганні, екологічну безпеку [10].

Дослідженнями *in vitro* доведено, що *Bacillus spp.* мають високу антагоністичну активність щодо більшості грамположитивних та грамнегативних бактерій, у тому числі їх антибіотикорезистентних штамів, грибів роду *Candida* та не впливають на представників нормальної мікрофлори. Відносно ряду збудників пробіотики на основі *Bacillus subtilis* демонструють порівнянну, а в дея-

Таблиця 1

Антагоністична активність пробіотиків

Штами мікроорганізмів	Зона пригнічення росту, мм				
	Біоспорин	Бактисуптил	Лінекс	Біфі-форм	Наріне
Шигела – 12	6,4±0,7	3,8±0,3	1	0	0
Сальмонела – 6	4,6±0,5	1-1,5±0,5	1	0	0
Ешерихії – 13	13,5±0,8	5-7,5±0,7	0	0	0
Стафілококи – 4	13,5±0,8	5-7,5±0,7	0	0	0
Клебсієла – 7	13,5±0,8	5-7,5±0,7	0	0	0
Цитробактер – 2	13,5±0,8	5-7,5±0,7	0	0	0

ких випадках – і більш виразну активність, ніж традиційні антибіотики та протигрибкові препарати [10].

В основі механізму антагоністичної дії лежить синтез різних за природою біологічно активних речовин (поліпептидні антибіотики, лізоцим, літичні ферменти), що проявляють як бактеріцидний, так і бактеріостатичний ефекти. Крім того, бактерії роду *Bacillus* у процесі своєї життєдіяльності активізують власний синтез антимікробних пептидів епітелієм ШКТ [9].

Клінічними та експериментальними дослідженнями доведено імуномодулюючі властивості бактерій роду *Bacillus* за рахунок підсилення клітинного та гуморального імунітету, підвищення неспецифічної резистентності організму людини [3,23]. Важливими властивостями бактерій роду *Bacillus* можна вважати їх спроможність синтезувати комплекс ферментів, що чинять стимулюючий і регулюючий вплив на процеси перетравлення та сприяють поліпшенню засвоєння їжі.

Встановлені деякі особливості в механізмах дії окремих штамів даних мікроорганізмів. Так, штами *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514 показали найбільшу антагоністичну активність щодо бактеріальних агентів серед усіх штамів бактерій роду *Bacillus*, які застосовуються в складі пробіотиків, що вказує на переваги їх застосування при бактеріальних інфекціях та дисбіозах кишечника [9,10].

При надходженні до ШКТ пробіотична дія бактерій роду *Bacillus* починається при контакті з епітеліоцитами травного каналу. Протягом двох годин вони практично повністю (до 90%) переходять у вегетативні форми та інтенсивно синтезують протеолітичні ферменти, каталазу, дипіколінову кислоту та інші біологічно активні речовини з наступною дифузиею останніх на слизову оболонку кишечника. Це призводить до пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, стимуляції обміну та процесів травлення, що створює умови для домінуючого та активного росту власних *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*.

Необхідно враховувати взаємодію мікрофлори кишечника та організму людини на генетичному рівні, яка полягає в обміні генетичною інформацією. У деяких випадках (морфо-функціональна незрілість ШКТ, стресові ситуації, гострі респіраторні або кишкові інфекції, транзиторий імунodefіцит, порушення бар'єрних властивостей травного тракту при хронічних захворюваннях кишечника, тривала антибактеріальна терапія тощо) у дитини виникає ризик «геномного взлому». Тому важливо, особливо на перших етапах лікування, при застосуванні нетипових для нормальної мікробіоти кишечника мікроорганізмів враховувати їх здатність швидко виводитись із травного тракту. Бактерії роду *Bacillus*, як транзиторий часники кишкової мікробіоти, протягом 24–36 годин самоелімінуються із травного тракту, що визначає високий рівень безпеки їх застосування [6,12].

Натепер існує цілий ряд препаратів пробіотичної дії, до складу яких входять живі бактерії роду *Bacillus*. Клінічними дослідженнями доведена перспективність їх

застосування в педіатрії, гінекології, гастроентерології, дерматології, стоматології [6,10]. Серед цих препаратів на особливу увагу, на нашу думку, заслуговує препарат «Біоспорин-Біофарма», оскільки до його складу входить два види бактерій – *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514, які діють синергічно. Одна доза препарату містить  $1,1 \times 10^9 - 10 \times 10^9$  ліофілізованих живих клітин. У табл. 1 наведена порівняльна характеристика антагоністичної активності пробіотиків за результатами досліджень *in vitro* [9].

На даний час накопичений позитивний досвід застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» при кишкових інфекціях, хронічному коліті, синдромі подразненого кишечника, кандидозі, atopічному дерматиті у дорослих, у тому числі вагітних, та дітей старшого віку [7,12,13]. Водночас недостатньо досвіду використання даного препарату у дітей раннього віку з метою відновлення мікробіоцинозу при захворюваннях кишечника, що спонукало нас до більш детального вивчення препарату «Біоспорин-Біофарма» у дітей данної вікової групи.

Крім того, враховуючи дані про необхідність пошуку нових методів корекції дисбіозу кишечника для підвищення її ефективності та сучасні відомості про взаємозв'язки між різними видами мікроорганізмів, які входять до складу мікробіоти кишечника, перспективним, на нашу думку, є застосування двохетапної схеми пробіотикотерапії (на I-му етапі – санація кишечника для зменшення вмісту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів; на II-му етапі – прийом пацієнтом пробіотиків, які містять біфідо-, лактобактерії, для відновлення в ШКТ нормального рівня індивідуальної мікрофлори). Усе вищевизначене визначає актуальність даного дослідження.

**Мета** роботи – вивчення ефективності та безпеки застосування самоелімінуючого споротвірного пробіотика-антагоніста «Біоспорин-Біофарма» (виробництво «ПрАТ Біофарма», Україна) у комплексі лікування функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

**Матеріал і методи дослідження**

Об'єктом дослідження були 75 дітей віком від 3 місяців до 3 років, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України». Серед них дітей першого року життя було 42, дітей другого та третього року життя – 33.

Основним критерієм включення була наявність у дитини функціональної або органічної патології нижніх відділів ШКТ. Встановлення діагнозу проводили відповідно до клінічних протоколів МОЗ України на підставі критеріїв діагностики відповідних захворювань кишечника [8].

Діагноз функціонального захворювання кишечника був встановлений у 43 дітей, у тому числі функціональний закреп – у 27 дітей, функціональна діарея – у 16 дітей. Органічну патологію кишечника мали 32 дитини: хронічний постінфекційний коліт був діагностований

Таблиця 2

**Розподіл дітей з функціональними та органічними захворюваннями кишечника за ступенем дисбіозу кишечника в динаміці спостереження, абс. (%)**

Ступінь дисбіозу	Основна група (n=40)			Група порівняння (n=35)		
	до лікування	після лікування	через 2 міс. після закінчення курсу	до лікування	після лікування	через 2 місяці після закінчення курсу
Відсутність дисбіозу	1 (2,5)	27 (67,5)	26 (65,0)	1 (2,9)	5 (14,3)	2 (5,7)
Дисбіоз I ступеня	8 (20,0)	10 (25,0)	13 (32,5)	8 (22,9)	17 (48,6)	16 (45,7)
Дисбіоз II ступеня	25 (62,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	21 (60,0)	12 (34,3)	15 (42,9)
Дисбіоз III ступеня	6 (15,0)	–	–	5 (14,3)	1 (2,9)	2 (5,7)

у 24 дітей, гастроінтестинальна харчова алергія – у 8 дітей. Методом простої рандомізації всі діти були розподілені на дві групи – основну та групу порівняння. Пацієнти в групах були ідентичні за статтю, віком та важкістю захворювання.

Усі діти отримували стандартне комплексне лікування відповідно до клінічних протоколів МОЗ України, у тому числі препарати з пробіотичною дією. Відмінності між основною групою та групою порівняння стосувались схеми призначення препаратів з пробіотичною дією.

Пацієнтам основної групи (40 дітей) призначалася двохетапна схема корекції порушень мікробіоценозу кишечника: на I-му етапі лікування в якості препарату першої ланки діти отримували самоелімінуючий пробіотик-антагоніст «Біоспорин-Біофарма» по одній дозі двічі на день протягом 10–14 днів. Після закінчення курсу «Біоспорин-Біофарма» діти отримували пробіотики, які містять лакто- та/або біфідобактерії (II-й етап лікування). Загальна тривалість курсу пробіотикотерапії становила один місяць.

Пацієнтам групи порівняння (35 дітей) корекція порушень мікробіоценозу проводилася тільки з використанням пробіотиків, які містять лакто- та/або біфідобактерії, протягом місяця.

У ході дослідження кожен пацієнт проходив клініко-лабораторне обстеження – клінічні спостереження, загальноклінічні інструментальне та лабораторне обстеження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма), бактеріологічне дослідження фекалій, імунологічні дослідження – визначення концентрації фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ) в крові, концентрації специфічних (SIgA) та неспецифічних (лізоцим) факторів у копрофільтратах. У якості контролю бактеріологічні та імунологічні показники визначалися у 20 здорових дітей аналогічного віку.

Загальна тривалість спостережень за дітьми становила три місяці – в динаміці лікування протягом місяця та ретроспективне обстеження через два місяці після закінчення курсу лікування. Ефективність лікування оцінювали на основі ступеня регресії клінічних симптомів та динаміки лабораторних показників (імунологічне дослідження крові, бактеріологічне та імунологічне дослідження фекалій).

Безпечність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» оцінювалася на підставі аналізу його переносимості за суб'єктивними даними щодо стану дитини, які повідомлялись батьками, та результатами об'єктивного спостереження.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою статистичної програми Statistica for Windows 6.0, використовуючи критерії Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення**

При бактеріологічному дослідженні фекалій на старті лікування було виявлено дисбіоз різного ступеня практично у всіх взятих під спостереження дітей, у тому числі у 41 (95,3%) дитини з функціональними захворюваннями кишечника та у 32 (100%) дітей з органічними захворюваннями. Розподіл дітей груп порівняння за ступенем дисбіозу кишечника в динаміці спостереження наведено в табл. 1. На початку дослідження більше половини дітей (біля 60%) мали дисбіоз II-го ступеня, 11 (14,7%) дітей на початку дослідження мали глибокі дисбіотичні порушення (дисбіоз III-го ступеня).

При аналізі спектра кишкової мікрофлори встановлено, що як функціональним, так і органічним захворюванням кишечника притаманне пригнічення індигенної мікрофлори – біфідо- та лактофлори (БЛ-флори), *E. coli* з нормальними властивостями. Так, рівень біфідобактерій на старті лікування в середньому становив  $5,4 \pm 0,68$  lgKYO/г, лактобактерій –  $5,2 \pm 0,63$  lgKYO/г. Кількісне зниження БЛ-флори супроводжувалось збільшенням концентрації представників сапрофітної мікрофлори, розгалуженням проліферативної активності умовно-патогенних бактерій (УПБ) та грибової флори, що проявлялось більш високими відносно дітей контрольної групи концентраціями у фекаліях стафілокока, протей, клібсієли, ентеробактера ( $7,8 \pm 0,8$  lgKYO/г) та грибів *Candida* ( $5,2 \pm 0,5$  lgKYO/г), появою в діагностично значущій концентрації *E. coli* зі зміненими властивостями. Асоціації УПБ на старті лікування виявлені у 28 (37,3%) дітей, у тому числі двокомпонентні – у 76 дітей, трикомпонентні – у 11 дітей. Отримані результати збігаються з даними літератури про широке розповсюдження дисбіотичних порушень мікробіоценозу кишечника серед дітей не тільки з органічними, але й з функціональними захворюваннями кишечника та патогенетично обґрунтовують необхідність включення пробіотиків у комплексну терапію цих дітей [13,22].

Бактеріологічне дослідження фекалій у динаміці лікування показало наступне: на 14-й день лікування у дітей основної групи було виявлено значне зниження рівня УПБ (в середньому до  $5,0 \pm 0,6$  lgKYO/г,  $p < 0,01$ ) та грибів роду *Candida* – до  $4,3 \pm 0,35$  lgKYO/г ( $p < 0,05$ ). При цьому рівень біфідобактерій збільшився до  $7,3 \pm 0,84$  lgKYO/г, лактобактерій – до  $7,2 \pm 0,73$  lgKYO/г ( $p < 0,05$ ). У дітей групи порівняння на 14-й день лікування також виявлено достовірне збільшення БЛ-флори (біфідобактерій до рівня  $7,0 \pm 0,6$  lgKYO/г, лактобактерій до рівня  $6,8 \pm 0,62$  lgKYO/г,  $p < 0,05$ ). Водночас суттєвого зниження концентрації УПБ та грибів роду *Candida* у дітей цієї групи не виявлено (їх рівень відповідно становив  $7,0 \pm 0,64$  lgKYO/г та  $4,9 \pm 0,5$  lgKYO/г,  $p > 0,05$ ).

Спектр кишкової мікрофлори у групах дослідження після закінчення курсу лікування наведено на рис. 1. Бак-

Таблиця 3

Частота клінічних симптомів у дітей з функціональними та органічними захворюваннями кишечника в динаміці лікування, абс. (%)

Клінічний симптом	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=35)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Порушення частоти випорожнень	33 (82,5)	6 (15,0)	29 (82,9)	12 (34,3)
Порушення консистенції та характеру стільця	36 (90,0)	10 (25,0)	33 (94,3)	18 (51,4)
Больовий абдомінальний синдром	26 (65,0)	5 (12,5)	21 (60,0)	14 (40,0)
Метеоризм та посилена флуктуація	28 (70,0)	8 (20,0)	24 (68,7)	13 (37,1)
Утруднена дефекація або біль під час неї	12 (30,0)	3 (7,5)	13 (37,1)	6 (17,1)
Порушення апетиту	25 (62,5)	6 (15,0)	20 (57,1)	9 (25,7)

теріологічне дослідження фекалій після проведеного лікування показало, що включення в комплекс терапії препарату «Біоспорин-Біофарма» сприяло нормалізації стану мікробіоти кишечника у переважної більшості дітей основної групи, як за рахунок відновлення нормального рівня БЛ-флори (концентрація біфідобактерій у копрофільтратах підвищилась до  $9,5 \pm 0,83$  lgKYO/г, лактобактерій — до  $8,6 \pm 0,7$  lgKYO/г,  $p < 0,01$ ), так і за рахунок зменшення концентрації УПБ та грибової флори в 2–2,5 разу ( $p < 0,01$ ). Поряд з нормалізацією кількості анаеробної мікрофлори виявлено відновлення аеробної мікрофлори (*E. coli* з нормальними властивостями), про що свідчило підвищення абсолютної їх кількості з  $6,1 \pm 0,52$  lgKYO/г до  $7,2 \pm 0,5$  lgKYO/г ( $p < 0,05$ ). Асоціації УПБ (тільки двокомпонентні) після закінчення лікування були виявлені у 5 (12,5%) дітей основної групи.

Як видно на табл. 1, у більшості дітей основної групи в результаті проведеного лікування стан мікробіоценозу кишечника нормалізувався або відбулося зменшення ступеня дисбіозу — відсутність дисбіозу була виявлена у 60% дітей, незначний дисбіоз — у 25% дітей, дисбіоз II-го ступеня зберігся тільки у 3 дітей, а дисбіоз III-го ступеня зовсім не реєструвався.

Результатом корекції дисбіозу кишечника тільки із застосуванням пробіотиків, які містять біфідо та/або лактобактерії (група порівняння), було достовірне підвищення рівня біфідо- та лактобактерій (відповідно до  $7,9 \pm 0,61$  lgKYO/г та  $7,7 \pm 0,6$  lgKYO/г,  $p < 0,05$ ), в той час як зміни концентрації УПБ та грибової флори в динаміці лікування не були достовірними, і ці показники залишились на досить високому рівні. Достовірного збільшення концентрації нормальної анаеробної мікрофлори в динаміці лікування у дітей групи порівняння також не відмічено (рівень *E. coli* з нормальними властивостями до лікування склав  $6,05 \pm 0,54$  lgKYO/г, після лікування —  $6,4 \pm 0,4$  lgKYO/г,  $p > 0,05$ ). При обстеженні після лікування концентрація *E. coli* з нормальними властивостями в

копрофільтратах дітей групи порівняння була достовірно меншою, ніж в основній групі ( $p < 0,05$ ).

У групі порівняння частота та ступінь порушень мікробіоценозу кишечника після лікування, хоча і мали тенденцію до зменшення, але нормальні показники мікрофлори були виявлені тільки у 15% пацієнтів. Асоціації УПБ після закінчення лікування були виявлені у 9 (25,7%) дітей, у тому числі двокомпонентні — у 6 дітей, трикомпонентні — у 3 дітей.

Бактеріологічні дослідження, проведені при ретроспективному обстеженні дітей, показали більш стійкий нормалізуючий ефект від застосування двохетапної схеми корекції дисбіозу з використанням препарату «Біоспорин-Біофарма». Так, у дітей основної групи через два місяці після закінчення курсу лікування середня концентрація ЛБ-флори, *E. coli* з нормальними властивостями залишилась на високому рівні, що відповідає нормальним віковим показникам (рис. 2). При цьому зберігався також низький рівень УПБ та грибів роду *Candida*.

У дітей групи порівняння середня концентрація БЛ-флори, *E. coli* з нормальними властивостями через два місяці після закінчення курсу лікування дещо зменшилась порівняно з показниками, отриманими відразу після лікування. По відношенню до біфідо- та лактобактерій це зменшення було достовірним ( $p < 0,05$ ).

Результати ретроспективного бактеріологічного обстеження дітей показали також збільшення розповсюдження та ступеня виразності дисбіозу кишечника через два місяці після закінчення курсу лікування, в той час як більшість дітей основної групи мали нормальний склад кишкової мікробіоти, а дисбіоз кишечника (переважно I-го ступеня) мали тільки 35% дітей (табл. 1), що вказує на більш стійкий терапевтичний ефект від застосування двохетапної схеми корекції дисбіозу кишечника з використанням на першому етапі пробіотика «Біоспорин-Біофарма».

Таким чином, отримані в ході виконання роботи результати бактеріологічного дослідження фекалій пока-

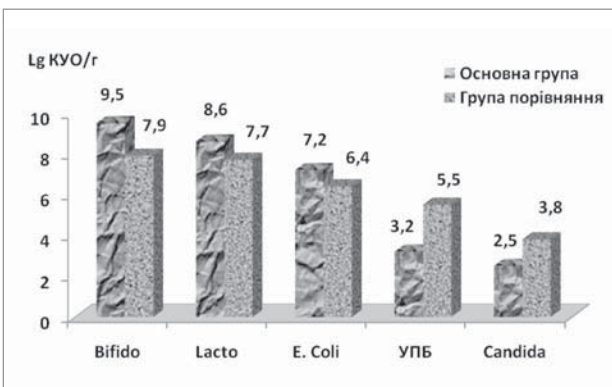


Рис. 1. Спектр кишкової мікрофлори у дітей з функціональними та органічними захворюваннями кишечника після лікування.

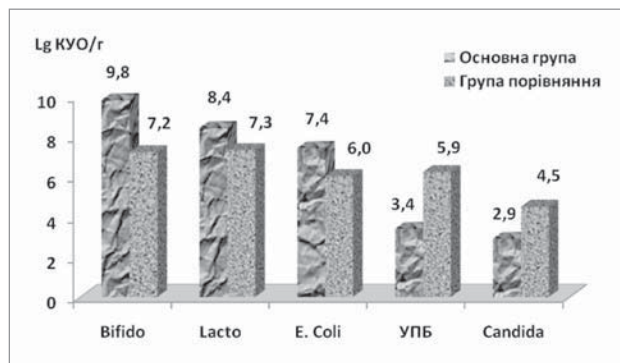


Рис. 2. Спектр кишкової мікрофлори у дітей з функціональними та органічними захворюваннями кишечника через два місяці після закінчення курсу лікування (ретроспективне обстеження)

зали, що застосування двохетапної схеми корекції дисбіозу кишечника у дітей раннього віку із призначенням самоелімінуючого пробіотика-антагоніста «Біоспорин-Біофарма» в якості препарату першої ланки має більш швидкий, виразний та тривалий ефект порівняно з одноетапною схемою корекції із застосуванням тільки пробіотиків, які містять біфідо- та/або лактобактерії. На нашу думку, це можна пояснити виразними антагоністичними властивостями бактерій роду *Bacillus* щодо широкого спектра УПБ та грибової флори, що забезпечує санацію кишечника та створює умови для інтенсивного розвитку власної індигенної мікрофлори.

Виходячи з теорії формування імунологічної толерантності організму до певних штамів індигенної мікрофлори в період внутрішньоутробного та раннього постнатального розвитку дитини, в кишечнику дитини тільки мікроорганізми певних штамів (до яких сформована імунологічна толерантність) будуть сприйматись «як свої», а інші штами, у тому числі ті, що належать до індигенної мікрофлори, мають низьку адгезивну спроможність, сприймаються організмом «як чужі», і по відношенню до них розвивається імунна відповідь в системі місцевого імунітету.

Саме з позицій цієї теорії можна пояснити недостатню виразність та стійкість терапевтичного ефекту при корекції дисбіозів кишечника за допомогою комерційних штамів БЛ-флори, які клініцисти часто спостерігають на практиці [21]. У ряді робіт на підставі експериментальних досліджень показано, що біфідо- та лактобактерії, які потрапляють в кишечник в складі пробіотика, не стільки розмножуються в кишечнику, скільки служать харчовим середовищем для інтенсивного розвитку власних представників індигенної мікрофлори [24]. З цієї точки зору переваги мають методи корекції дисбіозу кишечника, що спрямовані на санацію кишечника, елімінацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та створення умов для інтенсивного розвитку власної індигенної мікрофлори. Схема корекції дисбіозу, застосована у дітей основної групи, на першому етапі якої діти приймали пробіотик-антагоніст «Біоспорин-Біофарма», а на другому етапі — пробіотики, які містять біфідо та/або лактобактерії, на нашу думку, відповідає цим вимогам, що і підтверджено результатами проведеного бактеріологічного дослідження.

Поряд із бактеріологічними дослідженнями в ході виконання роботи нами було проаналізовано вплив препарату «Біоспорин-Біофарма» на імунітет дитини, зокрема вивчався рівень основного прозапального цитокіну TNF- $\alpha$ , який відіграє суттєву роль в імунних реакціях при різних патологічних станах у кишечнику. Наші дослідження показали, що концентрація TNF- $\alpha$  у хворих дітей була значно вищою порівняно із групою здорових дітей, при цьому виявлено більш значне підвищення у дітей з органічною патологією кишечника. Отримані результати, на нашу думку, свідчать про прямий зв'язок впливу УПБ на імунні реакції — підвищення експресії TNF- $\alpha$  в результаті антигенної стимуляції патогенних або умовно-патогенних мікроорганізмів. Як відомо, бактеріальні антигени є одними з найбільш сильних індукторів синтезу цитокінів [16]. Визначення концентрації TNF- $\alpha$  крові після проведеного лікування показало, що у всіх дітей рівень цього фактору в динаміці лікування зменшився. Однак в основній групі це зменшення було суттєвим (у понад 2,5 разу), і показник наблизився до норми, а в групі порівняння зміни були менш виразними (зменшення в 1,8 разу), і рівень TNF- $\alpha$  крові залишився вірогідно вищим, ніж в групі контролю (рис. 3).

Для оцінки стану системи місцевого імунітету нами була визначена концентрація специфічних (sIgA) та нес-

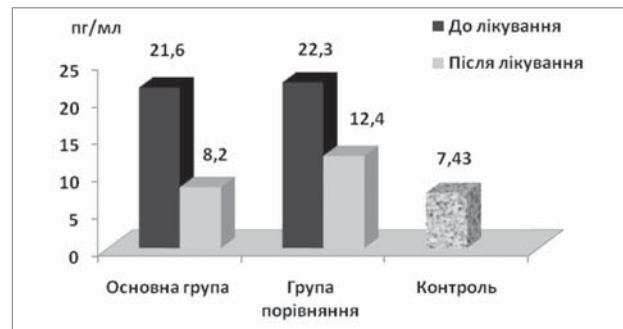


Рис. 3. Концентрація TNF- $\alpha$  у сироватці крові дітей з функціональними та органічними захворюваннями кишечника в динаміці спостереження

пецифічних (лізоцим) захисних факторів у копрофільтратах дитини до і після лікування. Концентрація даних захисних факторів у копрофільтратах здорових дітей (група контролю) склала: SIgA —  $0,67 \pm 0,07$  г/л, лізоциму —  $63,5 \pm 6,4$  мг/л. На старті лікування у дітей із захворюваннями кишечника було виявлено суттєве достовірне зниження в копрофільтратах концентрації як SIgA, так і лізоциму (відповідно до  $0,35 \pm 0,04$  г/л та  $28,3 \pm 2,6$  мг/л,  $p < 0,01$ ).

Імунологічне обстеження після закінчення курсу лікування показало, що рівень SIgA у дітей основної групи склав  $0,62 \pm 0,05$  г/л, тобто вірогідно підвищився в динаміці лікування ( $p < 0,01$ ) і наблизився до нормального рівня. У дітей цієї групи також було відмічено збільшення концентрації лізоциму в динаміці спостереження — після закінчення курсу лікування цей показник склав  $54,9 \pm 5,7$  мг/л, що достовірно вище стартового рівня ( $p < 0,05$ ).

У дітей групи порівняння концентрація факторів місцевого імунітету в копрофільтратах також мала тенденцію до підвищення (після завершення курсу лікування SIgA був виявлений в концентрації  $0,43 \pm 0,04$  г/л, лізоцим  $39,5 \pm 4,2$  мг/л), але була достовірно меншою, ніж в основній групі та групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати імунологічних досліджень показали, що включення препарату «Біоспорин-Біофарма» чинить позитивний вплив як на специфічну, так і на неспецифічну ланки місцевого імунітету, тобто підтверджують імуномодуючу дію бактерій роду *Bacillus* на систему місцевого імунітету, що збігається із клінічними та експериментальними результатами інших науковців [3,23].

Водночас при застосуванні тільки пробіотиків, які містять біфідо та/або лактобактерії, була виявлена тільки тенденція до покращення стану місцевого імунітету кишечника, що, на нашу думку, пов'язано із недостатньою спроможністю індигенної мікрофлори проявити свої імуномодуючі властивості в умовах значного підвищення концентрації УПБ.

Клінічні спостереження за дітьми в динаміці лікування показали більш швидке зменшення або зникнення патологічних симптомів з боку ШКТ у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння (табл. 3). Так, на 6–8 добу лікування у 15 (37,5%) дітей основної групи була відмічена нормалізація частоти випорожнень; батьки 17 (42,5%) дітей відмітили покращання консистенції та характеру випорожнень; утруднення дефекації або біль під час неї зникли у 7 (17,5%) дітей; метеоризм та посилена флуктуація зникли на 5–7 добу у 17 (42,5%) дітей. Після закінчення курсу лікування у 28 (70%) дітей основної групи частота та характер випорожнень відповідали нормальним показникам.

У групі порівняння в динаміці лікування також виявлено покращання в роботі ШКТ, але воно було менш виразним, ніж в основній групі. Так, на 6–8 добу лікування нормалізація частоти випорожнень була відмічена батьками 6 (17,1%) дітей цієї групи, покращання консистенції випорожнень відмітили тільки 25,7% батьків, у 8 дітей протягом всього періоду лікування характер стільця залишався змінним (щільним або рідкуватим), у 6 дітей також зберігались утруднення або біль під час дефекації. Після закінчення курсу лікування частота та характер випорожнень відповідали нормальним показникам у 15 (42,9%) дітей групи порівняння, у інших дітей зберігались клінічні симптоми захворювання.

Ретроспективне клінічне обстеження через два місяці після закінчення курсу пробіотикотерапії показало, що 33 (82,5%) дітей основної групи на момент огляду не мали скарг з боку ШКТ. Тільки 7 (17,5%) дітей цієї групи мали епізоди кишкових розладів або загострення основного захворювання.

У групі порівняння через два місяці після закінчення курсу пробіотикотерапії у 19 (54,3%) дітей виявлені різні патологічні симптоми з боку ШКТ, у тому числі порушення частоти та/або характеру стільця — у 14 дітей, метеоризм — у 11 дітей, кишкові кольки або абдомінальний больовий синдром — у 12 дітей.

Таким чином, клінічне обстеження дітей у динаміці лікування та ретроспективне спостереження свідчать про більш виразний та тривалий терапевтичний ефект пробіотикотерапії із застосуванням препарату «Біоспорин-Біофарма». Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх (100%) дітей основної групи. У динаміці прийому препарату «Біоспорин» в жодному випадку не спостерігали будь-яких негативних впливів на загальний стан дітей, роботу нервової, серцево-судинної та травної систем. Алергічних реакцій також не спостерігалось.

### Висновки

Проведені дослідження показали високу частоту та виразність кишкового дисбіозу не тільки при органічних, але й при функціональних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку, тому патогенетично обґрунтованим є включення пробіотиків у комплекс лікування цієї категорії хворих.

За даними літератури, а також результатами бактеріологічних та імунологічних досліджень, проведених в рамках виконання даної роботи, призначення одноетапної пробіотикотерапії (пробиотики, які містять лакто- та/або біфідобактерії) не завжди має виразний та стійкий ефект. Після лікування у значної частини дітей групи порівняння зберігались ознаки дисбіозу кишечника, у тому числі дисбіоз II-го ступеня, високою залишалась концентрація УПБ та грибової флори, хоча рівень БЛ-флори у цих дітей в динаміці лікування достовірно підвищився. Ретроспективне обстеження показало, що через два місяці після закінчення курсу пробіотикотерапії у частини дітей показники складу мікрофлори кишечника знову погіршились, рівень БЛ-флори в цій групі знизився, що супроводжувалося відновленням або посиленням клінічних симптомів захворювання.

Використання двохетапної схеми пробіотикотерапії (на I-му етапі використання самоелімінуючого пробіотика-антагоніста «Біоспорин-Біофарма» протягом 10–14 днів; на II-му етапі — пробіотиків, які містять лакто- та/або біфідобактерії), є науково обґрунтованим та достатньо ефективним засобом для лікування дисбіотичних порушень при захворюваннях кишечника, що підтверджується швидким та суттєвим зниженням рівня умовно-патогенної та грибової флори, нормалізацією рівня представників індигенної флори у дітей.

Імунологічні дослідження показали, що включення препарату «Біоспорин-Біофарма» у комплекс терапії позитивно впливає на стан місцевого імунітету кишечника, тобто чинить імуномодулюючу дію, про що свідчить збільшення (практично до норми) вмісту специфічних (SIgA) та неспецифічних (лізоцим) факторів імунного захисту, а також фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ).

Ретроспективні дослідження використання препарату «Біоспорин-Біофарма» підтверджують його тривалий клінічний ефект, що вказує на відсутність клінічних симптомів з боку ШКТ та стійкі високі показники нормальної мікрофлори кишечника протягом 3-місячного спостереження.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати самоелімінуючий пробіотик-антагоніст «Біоспорин-Біофарма» в якості препарату першої ланки для корекції дисбіозу кишечника в комплексі терапії органічних та функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку, починаючи від 3 місяців життя.

### ЛІТЕРАТУРА

- Германенко И. Г. Дисбактериоз кишечника у детей / И. Г. Германенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. — 2014. — № 2. — С. 67–72.
- Инновационные многовидовые мультиштаммовые пробиотики в клинической практике / Э. П. Яковенко, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко [и др.] // Лечащий врач. — 2014. — № 5. — С. 15–21.
- Казмірчук В. Є. Вивчення ефективності і безпечності застосування Субаліну при лікуванні ГРВІ у часто і тривало хворіючі пацієнтів / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев // Суч. інфекції. — 2010. — № 3. — С. 100–106.
- Калюжин О. В. Пробиотики как современные средства укрепления противинфекционной иммунной защиты: миф или реальность? / О. В. Калюжин // РМЖ. — 2012. — № 28. — С. 1395–1402.
- Костюкевич О. И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза / О. И. Костюкевич // РМЖ. — 2011. — № 5. — С. 304–309.
- Похиленко В. Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность / В. Д. Похиленко, В. В. Перельгин // Химич. и биологич. безопасность. — 2007. — № 2–3. — С. 32–33.
- Применение Биоспорина при лечении кишечных инфекций / Легеза К. Н., Чаплинский В. Я., Сорокулова И. Б. [и др.] // Совр. педиатрия. — 2013. — № 5. — С. 1–3.
- Про затвердження уніфікованих протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Протимікробна активність біоспорину: дослідження in vitro / О. П. Корнійчук, Л. М. Бурова, Г. С. Лаврик [и др.] // Совр. педиатрия. — 2013. — Т. 6, № 54. — С. 1–5.
- Псахис И. Б. Современные возможности и перспективы использования пробиотиков группы самоэлиминирующихся антагонистов в терапии инфекционных заболеваний / И. Б. Псахис, Т. Е. Маковская // Здоровье ребенка. — 2014. — Т. 55, № 4. — С. 91–95.
- Сафонова М. А. Пробиотические препараты для коррекции микробиологических нарушений кишечника / М. А. Сафонова, О. Ю. Кузнецов // Вестн. Ивановской мед. акад. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 49–54.
- Скряпник И. Н. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике / И. Н. Скряпник, А. С. Мас-

- лова // Суч. гастроентерол. — 2009. — № 3, № 47. — С. 81—90.
13. Урсова Н. И. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Совр. педиатрия. — 2009. — Т. 8, № 6. — С. 48—54.
  14. Успенский Ю. П. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи / Ю. П. Успенский, С. М. Захаренко, Ю. А. Фоминых // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2013. — № 2. — С. 54—56.
  15. Ушкалова Е. А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии / Е. А. Ушкалова // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 16—23.
  16. Шумилов П. В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника / П. В. Шумилов // Педиатрич. фармакол. — 2010. — Т. 7, № 5. — С. 54—58.
  17. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment / X. C. Morgan, T. L. Tickle, H. Sokol [et al.] // Genome Biol. — 2012. — Vol. 13, № 9. — R79 doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79
  18. Goodrich J. K. Human genetics shape the gut microbiome / J. K. Goodrich, J. L. Waters, A. C. Poole // Cell. — 2014. — Vol. 159, № 4. — P. 789—799.
  19. Guandalini S. Prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in children / S. Guandalini, E. Cernat, D. Moscoso // Benef. Microbes. — 2014. — Vol. 12. — P. 1—9.
  20. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis / Tojo R., Suarez A., Clemente M. G. [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, № 41. — P. 15163—15176.
  21. Mai V. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health / V. Mai, P. V. Draganov // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, № 1. — P. 81—85.
  22. Metagenomics and development of the gut microbiota in infants / Y. Valles, M. J. Gosalbes, L. E. de Vries [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18, Suppl. 4. — P. 21—26.
  23. Mongkolthanaruk W. Classification of Bacillus beneficial substances related to plants, humans and animals / W. Mongkolthanaruk // J. Microbiol. Biotechnol. — 2012. — Vol. 22, № 12. — P. 1597—1604.
  24. Probiotic actions on diseases: implications for therapeutic treatments / Chiu Y. H., Lin S. L., Tsai J. J., Lin M. Y. // Food Funct. — 2014. — Vol. 5, № 4. — P. 625—634.
  25. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception / B. A. Shenderov // Microb. Ecol. Health Dis. — 2013. — Vol. 12, № 24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
  26. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health / A. Suvorov // Biosci. Microbiota Food Health. — 2013. — Vol. 32, № 3. — P. 81—91.
  27. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota / J. L. Round, S. M. Lee, J. Li [et al.] // Science. — 2011. — Vol. 332. — P. 974—977.

### Эффективность применения самоэлиминирующихся пробиотиков-антагонистов при заболеваниях кишечника у детей раннего возраста

**Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

**Цель:** изучение эффективности и безопасности применения самоэлиминирующегося спорообразующего пробиотика-антагониста «Биоспорин-Биофарма» (производства «ПрАТ Биофарма», Украина) в комплексном лечении функциональных и органических заболеваний кишечника у детей раннего возраста.

**Пациенты и методы.** Обследовано 75 детей раннего возраста (от 3 мес. до 3 лет жизни) с функциональными и органическими заболеваниями кишечника. В зависимости от схемы пробиотикотерапии все дети были разделены на две группы. Эффективность применения самоэлиминирующегося пробиотика-антагониста «Биоспорин-Биофарма» изучалась на основании данных общеклинических и лабораторных исследований, в том числе бактериологических и иммунологических (TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, SlgA, лизоцим в копрофильтратах).

**Результаты.** Проведенные исследования показали высокую частоту и враждебность кишечного дисбиоза не только при органических, но и при функциональных заболеваниях кишечника. Использование «Биоспорин-Биофарма» в качестве препарата первого звена для коррекции дисбиоза кишечника в комплексной терапии заболеваний кишечника у детей раннего возраста имело выраженный положительный эффект на клиническое течение этих заболеваний, способствовало восстановлению и длительному сохранению высокого уровня индигенной микрофлоры кишечника, нормализации состояния иммунной системы.

**Выводы.** Результаты исследования позволяют рекомендовать самоэлиминирующийся пробиотик-антагонист «Биоспорин-Биофарма» в качестве препарата первого звена для коррекции дисбиоза кишечника в комплексной терапии органических и функциональных заболеваний кишечника у детей раннего возраста, начиная с 3 месяцев жизни.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, заболевания кишечника, лечение, самоэлиминирующиеся пробиотики-антагонисты, Биоспорин-Биофарма.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):90–97

### Effectiveness of probiotic containing bacillus subtilis and bacillus licheniformis in infants with bowel diseases

**R.V. Marushko, T.L. Marushko**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev

**Aim** of this work was to study the efficacy and safety of spore-forming self-eliminating probiotic-antagonist «Biosporin-Biopharma» (production of «Biopharma», Ukraine) in the complex treatment of functional and organic bowel diseased in infants.

**Materials and methods.** A total of 75 infants (from 3 months up to 3 years of life) with functional and organic intestinal diseases. Depending on the therapeutic scheme using probiotics, all infants were divided into two groups. Were studied the efficacy of self-eliminating probiotic-antagonist «Biosporin-Biopharma» in infants with bowel diseases on the basis of clinical and laboratory investigations, including bacteriological and immunological (TNF- $\alpha$  in serum, SlgA, lysozyme in fesus samples) researches.

**Results.** Studies have shown significant violations and imbalance of the intestinal microbiota not only in organic, but also in functional bowel diseases. The use of the drug «Biosporin-Biopharma» as a first line adjustment of intestinal microbiota disorders in the treatment of intestinal diseases in infants has a pronounced positive effect on the clinical course of these diseases, influence on restoration of the intestinal microflora and normalisation of the immune system.

**Conclusions.** Results of the study allow us to recommend self-eliminating probiotic-antagonist «Biosporin-Biopharma» as a first line of the correction of intestinal microbiota disorders in the complex therapy of organic and functional bowel disorders in infants, ranging from 3 months of life, for wide application in pediatric practice.

**Key words:** infants, bowel diseases, treatment, probiotics, Biosporin.

### Сведения об авторах:

**Марушко Ростислав Владимирович** — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Марушко Татьяна Лемаровна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 24.10.2014 г.