

УДК 618.33-022+616.34-008.87-053.31]-
02:618.214/.216-008.87

ВИСХІДНИЙ ШЛЯХ ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ ТА ФОРМУВАННЯ КИШКОВОГО МІКРОБІОЦЕНОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Куновська Л.М.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
кафедра педіатрії та неонатології ФПДО,
Львівський обласний клінічний
перинатальний центр

Вступ. Значна частка хронічних захворювань у вагітних, призводять до внутрішньоутробного інфікування плоду, яке однак протікає в субклінічній формі, що значно утрудняє діагностику цієї патології в неонатальному періоді. Так за даними різних дослідників серед недоношених новонароджених дітей 2/3 є інфіковані внутрішньо-утробно [1, 2, 3].

Проблема внутрішньоутробного інфікування поліетіологічна і контраверсійна. Це зумовлено як важкістю антенатальної діагностики, так і відсутністю чітких кореляцій між наявністю/перебігом інфекційно-запального захворювання у матері і ступенем ураження плоду. Відсутність чітко окресленої оцінки багатфакторного впливу інфекційного агента на плід сприяє до неоднозначного підходу при проведенні діагностично-лікувального алгоритму у вагітних і новонароджених [1, 4, 5].

Внутрішньоутробне інфікування новонароджених, як правило, тісно пов'язане з станом здоров'я матері (єдина біологічна система "матиплацента-плід") та обумовлено дією патогенної і умовно-патогенної флори материнського організму в анте- або інтранатальному періодах. Ймовірність розвитку ВУІ на різних етапах вагітності змінюється, так у I триместрі вагітності ризик інфікування складає 15%, в II триместрі - 45%, а в III - 70%. [1, 2]

Серед багатьох чинників які супроводжуються розвитком ВУІ у плоду є хронічні захворювання органів дихання, хронічні урогенітальні інфекції у вагітних, а також дисбіоз кишечника та бактерійний вагіноз. Слід вказати, що значне місце на розвиток ВУІ мають ускладнення що виникають як у другій половині вагітності (пневмонії, кольпіти), так і безпосередньо у пологах (допологове вилиття навколоплідних вод, патологія пологової діяльності, тривалий безводний період).

Загально прийнято розрізняти чотири шляхи внутрішньоутробного інфікування, а саме: висхідний, гематогенний, низхідний і контактний. Серед цих шляхів інфікування переважно (до 89% спостережень) домінує висхідне поширення зовнішньої, бактерійної і вірусної урогенітальної інфекції [6, 7]. Передумовами для розвитку висхідного шляху інфікування є зниження бар'єрних властивостей плодових оболонок, порушення анатомо-фізіологічних властивостей шийки матки, частковий розрив плодових оболонок, тривалий безводий проміжок, проведення інструментальних методів діагностики [1, 3, 5, 7].

Гематогенний шлях інфікування характерний, в основному, для вірусних захворювань, а також нерідко відзначається при латентному носійстві токсоплазм. Передумовами для низхідного шляху розвитку ВУІ є вогнища хронічного запалення в яєчниках і маткових трубах. У зв'язку з незавершеним формуванням матково-плацентарного бар'єру висхідне і гематогенне інфікування плоду може призвести до раннього викидня, або лежить в основі розвитку ембріопатій та вад розвитку плоду [3, 8, 9].

Контактне інфікування плоду розвивається під час пологів при безпосередньому контакті з інфікованими тканинами пологового каналу або трансцидуально, при наявній хронічній інфекційній патології матки [1, 2, 9].

Однак, незалежно від шляхів інфікування, ступінь вираженості та розвитку клінічних проявів ВУІ у плоду кореляційно пов'язаний з інфекційним чинником, а саме з видом збудника, його вірулентністю, шляхів проникнення мікроорганізмів від матері до плоду, тропізмом збудника до органів і тканин плоду. [4, 6, 9].

Мета дослідження: на основі проспективного аналізу лікування хворих дітей, з проявами вуі, провести визначення основних чинників, які сприяють виникненню вуі, з урахуванням результатів бактеріологічних досліджень біологічного матеріалу (мазки з піхви вагітних, шлунковий аспірат та кишковий вміст новонароджених дітей).

Матеріали та методи

Проведене проспективне дослідження передбачало спостереження вибіркової групи з 300 новонароджених з клінічними проявами ВУІ та їх матерів. Обстеження та лікування проводилось (впродовж 2006-2010 років), в умовах Львівського державного обласного перинатального центру м. Львова, відповідно до чинних наказів та клінічних протоколів МОЗ України.

Серед немовлят, осіб чоловічої статі було 145 (48,3 %), жіночої - 155 (51,7%). За терміном гестації 168 немовлят (56 %) народились в 30 - 36 тижнів, 132 новонароджених (44 %) – в термін гестації 37 - 40 тижнів.

Маса дітей при народженні коливалась від 1000 г до 4500 г і більше. Однак серед загалу немовлят переважали новонароджені (219 осіб; 73 %) з масою тіла у межах 1500-2999 г. Слід вказати, що серед недоношених новонароджених (термін гестації 30-36 тижнів) маса тіла немовлят була на рівні 1500 ± 342 г, серед доношених новонароджених (термін гестації 37-40 тижнів) маса тіла коливалась у межах від 2750 ± 185 г до 4050 ± 274 г.

Переважає більшість – 273 новонароджених (91 %) народились з оцінкою життєвих показників за шкалою Апгар на рівні 5-7 балів.

Основою дослідження стало бактеріологічне дослідження мазків з піхви, амніотичної рідини, плаценти, плодових оболонок, пуповини, трьох локусів новонародженого (ніс, зів, анус) яке проводили за допомогою стандартних бактеріологічних методів з виділенням чистих мікроорганізмів, та ідентифікацією їх за біохімічними та серологічними властивостями.

ми. Після забарвлення препаратів по Граму в модифікації Korpeloff, Blerman, проводився розподіл мікроорганізмів за грам приналежністю. Усі отримані матеріали були опрацьовані методами варіаційної статистики.

Результати та обговорення

Клінічні прояви та важкість перебігу ВУІ у новонародженого у значній мірі залежить від періоду вагітності, в якому відбувається інфікування, так інфікування у I триместрі (ембріональний етап) на ґрунті будь-якого інфекційного процесу в організмі матері є серйозною загрозою. Основними етіологічним чинником зазвичай виступає бактерійна інфекція. Для інфікування у II триместрі вагітності (фетальний етап) проявами внутрішньоутробної інфекції з боку плоду є ознаки аспіраційної бронхопневмонії або генералізованого інфекційного процесу, розвиток фетопатій, та затримка внутрішньоутробного розвитку плоду. У III триместрі вагітності передумовою розвитку ВУІ є трансплацентарне поширення бактерійної та вірусної інфекції.

За даними наших спостережень при оцінці життєвих показників за шкалою Апгар у 273 новонароджених (91 %) стверджено рівень 5-7 балів.

Проведені бактеріологічні дослідження мазків з піхви вагітних констатували ріст аеробної та анаеробної мікрофлори в усіх спостереженнях, як у вигляді монокультури, так і у вигляді мікробних асоціацій. За даними бактеріологічних досліджень при наближенні до каналу шийки матки склад мі-

кроорганізмів змінювався, а саме стверджено кількісне зменшення лактобактерій (з 6,4 до 5,4 lg КУО/мл), біфідобактерій (з 4,8 до 3,8 lg КУО/мл), стрептококів (з 4,2 до 2,3 lg КУО/мл), пептострептококів (з 5,2 до 4,4 lg КУО/мл), з появою актиноміцетів (4,1 lg КУО/мл).

В структурі аеробної мікрофлори домінували грам-позитивні мікроорганізми (315) із співвідношенням до грам-негативних (205) як 61 % до 39%. Серед культивованих аеробних бактерій, представлених переважно умовно-патогенними мікроорганізмами, найчастіше виявлялися грам-позитивні коки *Staphylococcus epidermidis* (166; 31,9 %), *Staphylococcus aureus* (149; 28,7 %) та грам-негативна кишкова паличка *Escherichia coli* (144; 27,7 %) і *Klebsiella spp* (34; 6,5 %), а такі види грам-негативної мікрофлори як *Enterobacter spp.* (2,1 %), *Proteus spp.* (1,9%) та *Citrobacter spp.*(1,2 %) виявлялись лише в поодиноких випадках і не сягали значимих величин.

У більшості мазків (216; 72 %) виявлялися полімікробні асоціації аеробних мікроорганізмів, які були представлені переважно грам-позитивними коками *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus*, із грибами роду *Candida*, *Escherichia coli* та *Chlamydia spp.* (діаграма 1).

Таким чином, в результаті нашого дослідження було доведено, що порушення мікробіоценозу статевих шляхів є негативним прогностичним критерієм, який дозволяє віднести новонароджених дітей в групу ризику внутрішньоутробного інфікування плоду.

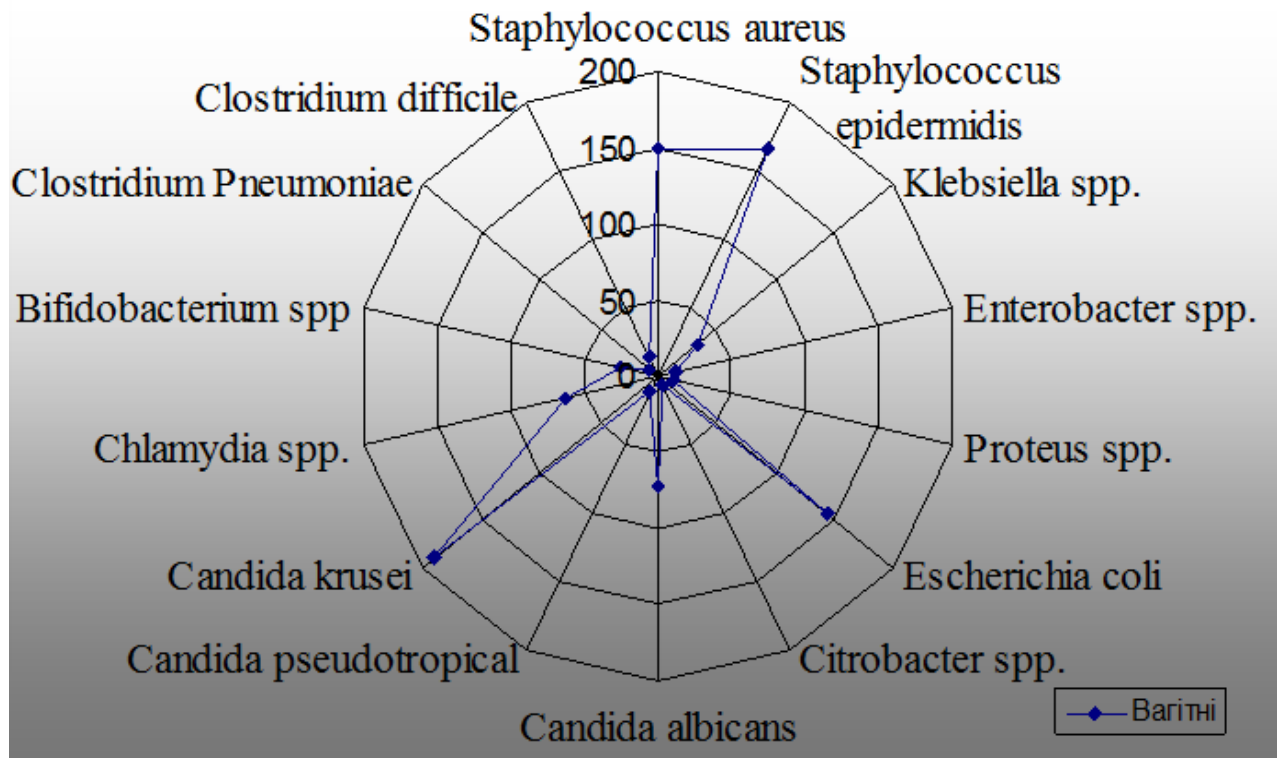


Рисунок 1. Результати бактеріологічних досліджень мазків з піхви вагітних

Проведені, у першу добу неонатального періода, бактеріологічні дослідження посівів шлункового аспірату 300 новонароджених дітей з ВУІ кон-

статували ріст аеробної та анаеробної мікрофлори у всіх спостереженнях, як у вигляді монокультури так і у вигляді мікробних асоціацій (діаграма 2).

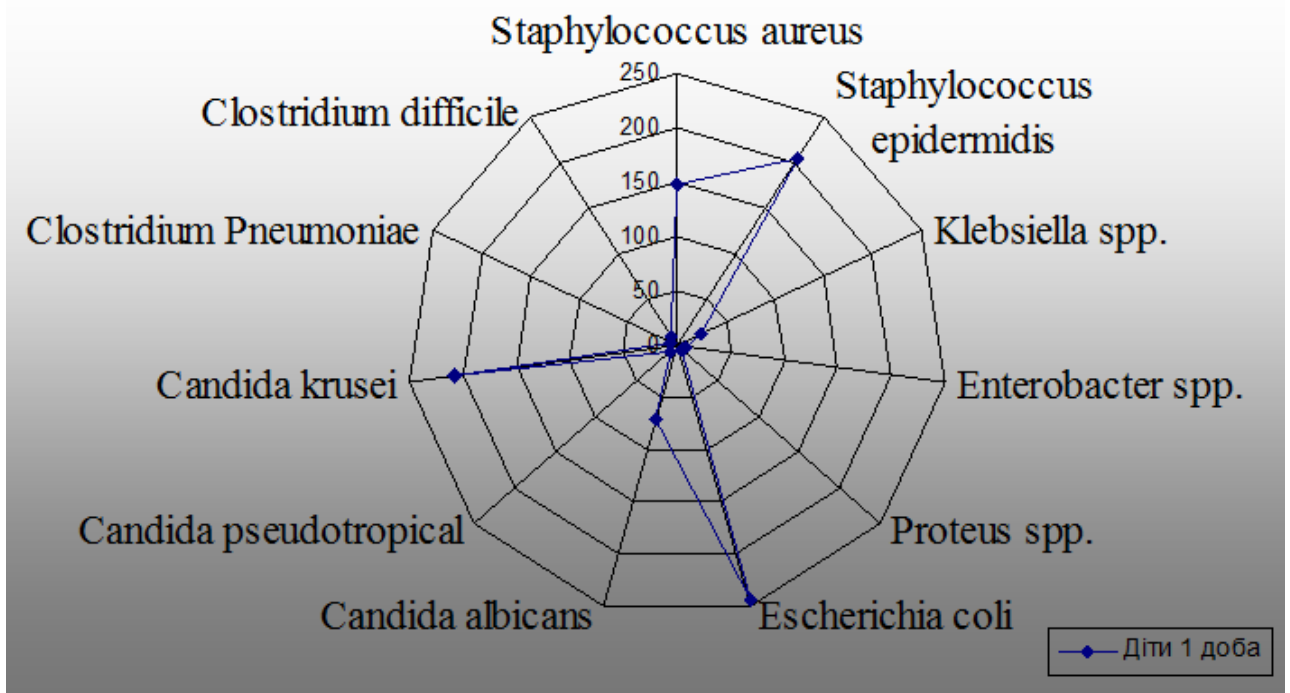


Рисунок 2. Результати бактеріологічних досліджень посівів шлункового аспірату новонароджених дітей з ВУІ

За результатами бактеріологічних досліджень посівів шлункового аспірату стверджено домінування аеробної мікрофлори - грам-позитивні мікроорганізми (350) із співвідношенням до грам-негативних (280), як 55,5 % до 44,5 %. Частка анаеробних бактерій була незначною. Серед культивованих аеробних бактерій, представлених переважно умовно-патогенними збудниками, найчастіше виявлялися грам-позитивні коки *Staphylococcus epidermidis* (203; 32,2 %) та *Staphylococcus aureus* (147; 23,3 %) і грам-негативна кишкова паличка *Escherichia coli* (244; 87,1 %) та *Klebsiella spp.* (23; 8,2 %), а такі види грам-негативної мікрофлори як *Enterobacter spp.* (7; 2,5 %), *Proteus spp.* (6; 2,2 %) виявлялись лише в поодиноких випадках і не сягали значимих величин .

У більшості досліджень (263; 87,7 %) виявлялися полімікробні асоціації аеробних збудників, які були представлені переважно грам-позитивними коками *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus* та грибами роду *Candida* і умовно-патогенною *Escherichia coli*.

Підводячи підсумок результатів проведених мікробіологічних досліджень, можна зробити наступні узагальнення, що підвищеними ризиком ВУІ у новонароджених, є аеробні грам-позитивні коки, а саме *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, у асоціаціях з грибами з роду *Candida* - *Candida krusei* та *Candida albicans*, та умовно-патогенною *Escherichia coli* (діаграма 3).

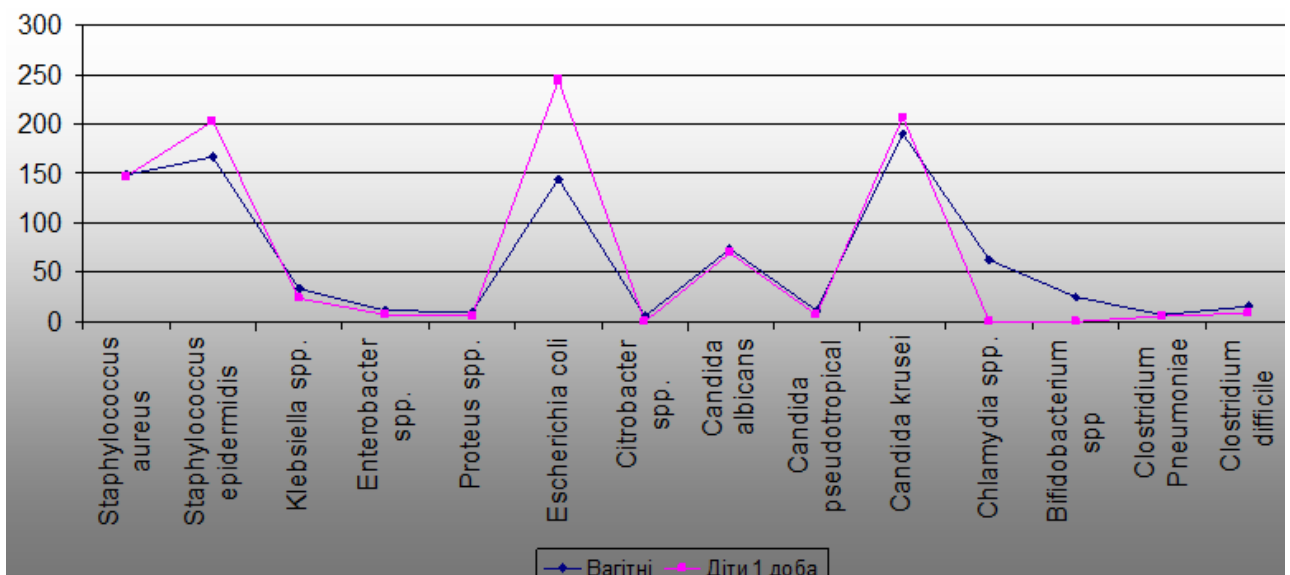


Рисунок 3. Результати бактеріологічних досліджень мазків з піхви вагітних та шлункового аспірату новонароджених дітей

Отримані результати бактеріологічних досліджень спонукали нас до пошуку методів оптимізації медикаментозного лікування новонароджених дітей з проявами ВУІ. З метою ерадикації патогенної мікрофлори та корекції внутрішньо-кишкової мікрофлори, в ранньому неонатальному періоді, нами було запропоновано долучити до комплексу медикаментозної препарат з групи пробіотиків *Saccharomyces boulardii* (лікарський засіб Ентерол 250, дозволений до використання у новонароджених

дітей). Пробіотик застосовували впродовж десяти діб – перша-третя доба по 250 мг двічі на добу, четверта-шоста доба 125 мг тричі на добу, наступні чотири доби по 125 мг двічі на добу [10].

Проведений курс лікування, з включенням пробіотика *Saccharomyces boulardii*, сприяв достовірній ($p < 0,05$) елімінації патогенної мікрофлори та формуванню кишкового мікробіоцинозу у новонароджених дітей з домінуванням колоній *Lactobacillus* spp та *Bifidobacterium* spp. (діаграма 4).

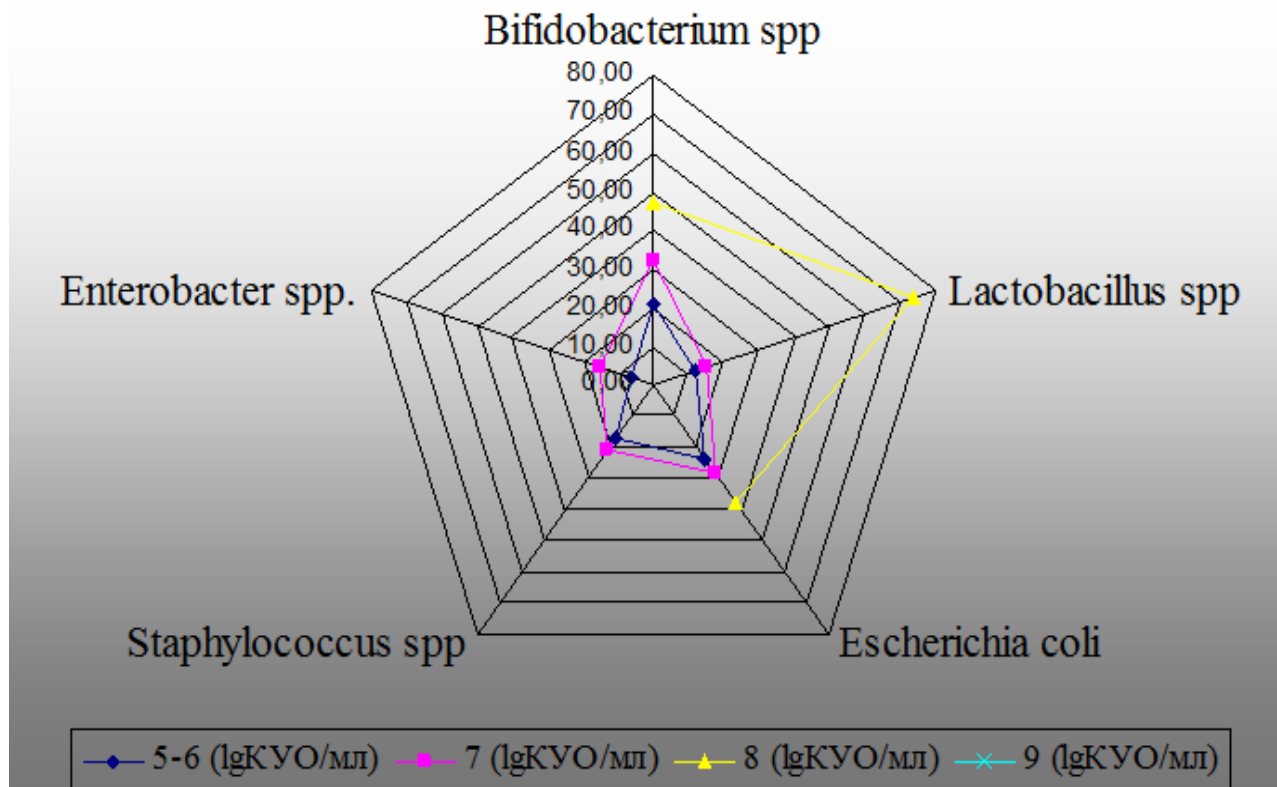


Рисунок 4. Склад кишкової флори у новонароджених дітей (10 доба)

Додатний вплив на формування внутрішньокішкового мікробіоценозу новонароджених пробіотика *Saccharomyces boulardii*, що і було ствердженням його клінічної ефективності, прослідковано при проведенні повторних (на п'яту та десяту добу комплексної медикаментозної терапії) бактеріологічних досліджень. З метою вивчення складу кишкової мікрофлори у новонароджених дітей проводилося дослідження біологічного матеріалу - кишкових випорожнень. За результати проведених бактеріологічних досліджень верифіковано достовірне ($p < 0,05$) прогресуюче кількісне зниження культивованих колоній *Escherichia coli* (3,8 lg KYO/мл), та повна відсутність росту колоній *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* та *Candida krusei* (діаграма 4) при одночасному зростанні колоній *Bifidobacterium*

spp. (до 3,7-4,9 lg KYO/мл) та *Lactobacillus* spp. (до 7,2 lg KYO/мл). Отримані результати кількісного зростання колоній *Bifidobacterium* spp. спостерігались у 89% немовлят. У 90,7% новонароджених зростання колоній *Lactobacillus* spp., на фоні грудного вигодовування, сягали рівня 6,8-7,2 lg KYO/мл.

Запропонований спосіб було успішно використано у усіх новонароджених дітей з ознаками ВУІ. Особливо доцільним ми вважаємо включення *Saccharomyces boulardii* в комплекс терапії дітей з вираженим інтоксикаційним синдромом, оскільки саме компонент корекції внутрішньо-кишкової мікрофлори на грудному вигодовуванні новонароджених, сприяє достовірному позитивному клінічному перебігу лікування та дозволяє знизити інтоксикаційний синдром.

Висновки

1. Мікрофлора виділена з пологових шляхів вагітних, по характеру забрудненості мікроорганізмами і кількості штамів, показала зв'язок мікрофлори пологових шляхів та навколоплідних вод, що підтверджує висхідний шлях інфікування плоду під час пологів.

1. Бактеріологічні дослідження посівів шлункового аспірату у новонароджених дітей з ВУІ констатували ріст аеробної та анаеробної мікрофлори у всіх спостереженнях, як у вигляді монокультури, так і у вигляді мікробних асоціацій.

2. У більшості досліджень (87,7 %) виявлялися полімікробні асоціації грам-позитивних коків *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus* та грибами роду *Candida* і умовно-патогенною *Escherichia coli*.

3. Включення у комплекс медикаментозної терапії пробіотики *Saccharomyces boulardii*, відповідно до запропонованої схеми, сприяє достовірній ($p < 0,05$) елімінації патогенної мікрофлори, на фоні прогресуючого зростання колоній *Bifidobacterium* spp. (до 3,7-4,9 lg КУО/мл) та *Lactobacillus* spp (до 7,2 lg КУО/мл) у 90 % новонароджених дітей.

References

1. Lukyanova A. The problem of the health of the healthy child and scientific aspects of the prevention of the violations [Text] /A. Lukyanova // The art of treatment. – 2007.– Vol.9.–P.42-47.
2. Gordienko I.Yu. Actual problems of the organization of prenatal diagnostics of congenital and hereditary pathologies in Ukraine [Text] /I.Yu.Gordienko, R.A. Moiseenko // Perinatology and Pediatrics. – 2009.– Vol.2,N38.– P.6-11.
3. Agaronian N.G. Obstetric and perinatal outcomes in a fetal infection [Text] /N.G. Agaronian, N.V. Ordzhonikidze // The materials of the VI Russian forum «Mother and child». Moscow, 2004.– P.8-9.
4. The combined therapy of urogenital trichomoniasis with the use of solkotrichowaka in women with the loss of a fetus [Text] / L.I. Padalko, T.V. Bondarenko, A.D. Popov, G.F. Boiko //News of medicine and pharmacy.-Gynecology/The Infection in obstetrics and gynecology – Vol.253.–2008.– P.14-15.
5. Donatella C. Dysbiosis in the Pathogenesis of Pediatric Inflammatory Bowel Diseases [Text] /C. Donatella, R. Claudio//Int.–J. Inflamm.– 2012;687143./Published online–2012 May 20. doi: 10.1155/2012/687143.- PMID: PMC3363416.
6. Chaika V.K. Infections in obstetrics and gynecology: a Practical guide [Text] /V.K. Chaika // «Almateo», 2006.– P.640.
7. Lukyanova J.S. Congenital malformations: prenatal and postnatal aspects of [Text] / J.S. Lukyanova, G.F. Medvedenko, I.A. Crane, J.A. Sopko// The art of treatment.– Vol.1.–N37.– 2007.– P.24-26

8. Viswanathan R. Clinical microbiology for neonatal infections. [Text] /R. Viswanathan,F.K.Singh//Indian.– J.Med.Microbiol.–[serial online].–2010.– [cited 2012 Jul.25];28:83.–Available from:<http://www.ijmm.org/text.asp.- 2010/28/1/83/58745>

9. Michael P. Sherman. New Concepts of Microbial Translocation in the Neonatal Intestine: Mechanisms and Prevention [Text] /Michael P. Sherman// J. Clin Perinatol.–Author manuscript; available in PMC.–2011.– September /1. Published in final edited form as: – J.Clin Perinatol.2010.–September;–Vol.37, N3;–P.565–579. doi: 10.1016/j.clp.2010.05.006.-PMCID: PMC 293 3426

10. Pat. 54104 UA, МРК 7 А 61К35/72. The method of restoration of internally intestinal flora in newborn infants with clinical signs of fetal infection in the early neonatal period [Text] /L.M. Kunovskaja, Yu.S. Korginsky, N.E. Savchak; the applicant Lviv national medical University; № 2002053934. Application from 14.05.02; Publ. 17.02.03, Bull. № 2, 2003.

УДК 618.33-022+616.34-008.87-053.31]-
02:618.214/.216-008.87

ВИСХІДНИЙ ШЛЯХ ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ ТА ФОРМУВАННЯ КИШКОВОГО МІКРО-БІОЦЕНОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Куновська Л.М.

Вивчено роль та значення бактерійного чинника у розвитку внутрішньоутробного інфікування плоду (ВУІ). Розглянуто мікрофлору пологових шляхів вагітних, як основного патогенетичного фактору висхідного шляху інфікування плоду. На прикладі проведених бактеріологічних досліджень показано кореляційний зв'язок між мікрофлорою пологових шляхів та навколоплідних вод і висхідним шляхом інфікування плоду. При посівах шлункового аспірату у новонароджених дітей з ВУІ констатовано ріст аеробної та анаеробної мікрофлори у більшості (87,7 %) спостережень у вигляді мікробних асоціацій грам-позитивних коків *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus* та грибів роду *Candida*. Включення у лікування *Saccharomyces boulardii* сприяє відновленню кишкової мікрофлори у 90 % новонароджених. Встановлено достовірне зростання колоній *Bifidobacterium* spp. (до 3,7-4,9 lg КУО/мл) та *Lactobacillus* spp. (до 7,2 lg КУО/мл).

Ключові слова: внутрішньоутробне інфікування плоду, мікрофлора, *Saccharomyces boulardii*

УДК 618.33-022+616.34-008.87-053.31]-
02:618.214/.216-008.87

ВОСХОДЯЩИЙ ПУТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.

Куновская Л.М.

Изучена роль и значение бактериального фактора в развитии внутриутробного инфицирования плода (ВУИ). Рассмотрено микрофлору родовых путей беременных, как основного патогенетического фактора

восходящего пути инфицирования плода. На примере проведенных бактериологических исследований показана корреляционная связь между микрофлорой родовых путей и околоплодных вод и восходящим путем инфицирования плода. При посевах желудочного аспирата у новорожденных детей с ВУИ констатируется рост аэробной и анаэробной микрофлоры в большинстве (87,7 %) наблюдений в виде микробных ассоциаций грам-положительных кокков *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и грибов *Candida*. Включение в комплекс лечения *Saccharomyces boulardii* способствует восстановлению кишечной микрофлоры у 90 % новорожденных. Отмечен достоверный рост колоний *Bifidobacterium* spp. (до 3,7-4,9 lg КУО/мл) и *Lactobacillus* spp. (до 7,2 lg КУО/мл).

Ключевые слова: внутриутробное инфицирование плода, микрофлора, *Saccharomyces boulardii*

UDC 02:618.214/.216-008.87

ASCENDING WAY INFECTION NEWBORNS AND THE FORMATION OF INTESTINAL MICROBIOTICENOSIS OF THE NEWBORN

Kunovskaya L. M.

The role and value of the bacterial factor in development pre-natal infection of newborns is studied. It is considered microflora of patrimonial ways of pregnant women, as basic pathogenesis factor of an ascending way infection of newborns. On an example of the spent bacteriological researches correlation communication between microflora of patrimonial ways, placenta and an ascending way infection of newborns is shown. At crops gastric swallowing at newborn children with pre-natal infection of newborns it is ascertained growth aerobic and anaerobic microflora in the majority (87,7 %) supervision in the form of microbes associations gramme-positive coccus *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and *Candida*. The inclusion in the treatment of *Saccharomyces boulardii* contributes to the restoration of intestinal microflora in 90 % of newborns. Found significant growth of the colonies of *Bifidobacterium* spp. (3.7-4,9 lg CFU/ml) and *Lactobacillus* spp. (7.2 lg CFU/ml).

Keywords: pre-natal infection of newborns, microflora, *Saccharomyces boulardii*