

УДК 616.24-002-08-053.36:615.33:615.37

Т. В. МАРУШКО¹, Т. В. КУРІЛІНА¹, І. Ф. ЛАЗАРЕНКО¹, Р. М. ЛОБОДА², І. В. ШУРИГІНА², К. Ю. МАШУРЕНКО²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна²Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, Київ, Україна/

Ефективність застосування препарату Пробіокс у дітей раннього віку, які отримували антибактеріальну терапію з приводу гострої пневмонії

Резюме

З метою визначення ефективності застосування засобу Пробіокс було проведено відкрите індивідуально-контрольоване клініко-бактеріологічне дослідження у 40 дітей раннього віку, які отримували стандартну антибактеріальну терапію з приводу гострої негоспітальної пневмонії. Обстежені були поділені на дві групи залежно від отримання засобу Пробіокс, під час проведення дослідження сформувалася третя група дітей (n=8), які на початку лікування не отримували пробіотики, але у зв'язку з розвитком виразної антибіотикоасоційованої діареї (ААД) їм було призначено Пробіокс. Ступінь порушень мікробного пейзажу при застосуванні антибіотиків у дітей оцінювали шляхом висівання серійних розведень фекалій, вміст мікрофлори виражали в Ig КУО/г; проводили копрологічне дослідження, клінічні спостереження.

У дітей основної групи, які отримували Пробіокс, на 7–10 добу виявили помірне зниження вмісту біфідобактерій, збільшення лактобактерій, зникнення у складі мікробіому частки умовно-патогенної флори. Удвічі зменшилася кількість дітей, у яких виявили асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів.

У дітей групи порівняння виявлено значну депресію біфідо- та лактобактерій, підвищення кількості кишкової палички, збільшення у 2 рази вмісту УПФ, збільшення дво- та трикомпонентних асоціацій, появу лактозонегативної кишкової палички.

Тільки у 1 дитини основної групи спостерігали короточасне послаблення випорожнень з помірним абдомінальним дискомфортом. У дітей групи порівняння в 20 % випадків спостерігали виразний диспепсичний синдром, мінливий абдомінальний біль, помірне здуття живота на 3–4 добу застосування антибіотика. У дітей додаткової групи купування симптомів ААД відбувалося впродовж двох днів після початку застосування засобу Пробіокс.

Отримані дані свідчать про клінічну ефективність засобу Пробіокс щодо профілактики порушень мікробіому кишечника та лікування антибіотикоасоційованої діареї при антибактеріальній терапії гострої пневмонії у дітей раннього віку. Висока ефективність та добра переносимість продемонстрована також у дітей з розвинутою ААД.

Ключові слова: діти раннього віку, гостра пневмонія, антибактеріальна терапія, пробіотик, антибіотикоасоційована діарея

Оптимальне функціонування кишечника є ключовим фактором його здоров'я та розвитку. Особливо актуальним є збереження оптимального складу та адекватне функціонування кишкової мікробіоти щодо їх впливу та захист від патогенних мікроорганізмів, підтримання активного рівня імунної системи та забезпечення доброго самопочуття навіть під час хвороби.

Пробіотики мають велику кількість задокументованих ефектів на здоров'я людини, які забезпечують необхідну доказову базу для рекомендацій щодо призначення бактеріальних препаратів. У 2014 році висновками експертів International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) було дано визначення пробіотиків, доведено механізми їх дії, які частково є рідкісними шляхами впливу деяких штамів, а інші – значно поширені серед штамів певних видів [1]. Наприклад, деякі види *Lactobacillus* можуть впливати через специфічні механізми імун-

номодуляції пригнічення прозапальних Th17 імунних клітин завдяки продукції метаболітів триптофану, що активують аріл-гідрокарбонатні рецептори [2]. Однак, окремі штами мають полівалентні механізми дії та всебічне розуміння цих механізмів не існує для традиційних штамів пробіотиків [3]

Традиційні пробіотики мають наступні механізми дії: продукція коротколанцюгових жирних кислот та гістаміну [4]; модуляція складу та активності мікробіоти організму; досягнення цілісності епітеліального бар'єру; модуляція імунної системи хазяїна та нейротрансмітерів ЦНС; модуляція експресії генів тканин організму, віддалених від ШКТ; вплив на рівень гормонів; адгезія на слизову та пригнічення адгезії / росту патогенів; пригнічення експресії факторів вірулентності патогенів; продукція ферментів; синтез вітамінів та продукція бактеріоцинів – білків з антибактеріальним ефектом [5].

Глибокі дослідження кожного з цих механізмів виявили, що більшість з них активуються різними ефекторними молекулами пробіотиків, яких є тисячі. Наприклад, ефекторні молекули у штамів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* включають поверхнево розташовані молекули, метаболіти триптофану та гістаміну, як і CpG-збагачена ДНК та різні ферменти (наприклад, гідролази жовчних кислот) [3].

Великий потенціал для клінічного використання має поєднання різних видів мікроорганізмів для виконання специфічних функцій з метою забезпечення здоров'я людини. Для кожного кандидата потрібно оцінити багато факторів: сприятливі властивості штаму, історія безпечності використання, встановлення геномної послідовності, токсикологічні дослідження відповідно до нових вимог, компетентні припущення щодо безпечності [6]. Вважають, що нові генерації препаратів з композицією пробіотиків із різними механізмами їх дії відкривають нові терапевтичні можливості.

Антибіотики є ключовою частиною медичних підходів при інфекційних захворюваннях, але їх клінічні ефекти балансують з можливими побічними впливами та підвищеним ризиком інфекції, викликаної *Clostridium difficile* [5]. Антибіотики – високоефективні засоби у лікуванні та профілактиці інфекції, проте вони можуть також збільшити ризик уразливості до хронічних інфекцій, алергії, метаболічних синдромів, можуть навіть зменшити ефективність наслідків фармакологічної терапії внаслідок пошкодження складу та функції коменсальної мікробіоти [8]. Призначення антибіотиків також зменшує щільність слизового шару та експресію антибактеріальних пептидів. Практично всі антибактеріальні препарати здатні викликати порушення стану та функції ШКТ. За даними L. McFarland, антибіотикоасоційована діарея розвивається в 5–10 % випадків застосування ампіцилінів, у 10–25 % – цефалоспоринів II покоління та у 2–5 % – макролідів.

У Кокранівському огляді 2015 року було повідомлено, що призначення пробіотиків при захворюванні на інфекції нижніх дихальних шляхів зменшує тривалість хвороби щонайменше на 2 доби та знижує тривалість власне антибіотикотерапії [7].

Діти раннього віку найчутливіші до розладів кишкової мікробіоти, особливо при застосуванні антибактеріальних препаратів. Призначення антибіотиків у ранньому дитинстві має значний вплив на довготривале здоров'я, може викликати так звану сучасну «чуму»: ожиріння, астму, алергії, діабет, певні форми раку.

Для запобігання негативному впливу антибіотиків на кишково-мікробіоту були запропоновані певні стратегії, які включають уникнення зайвого призначення антибіотиків; розвиток та використання більш цільових антибіотиків вузького спектра дії; заміщення ураженої мікрофлори через призначення пробіотиків [8]. Ці підходи ґрунтуються на розумінні, що антибіотики індукують дефектність кишкової мікробіоти та наступна втрата резистентності до колонізації патогенною флорою можуть бути скореговані призначенням штамів коменсальних бактерій.

Мікробіота кишечника може забезпечувати захист проти збудників шляхом реалізації так званого феномену колонізаційної резистентності, який може значно пошкоджуватися під час

застосування антибіотиків. Колонізаційна резистентність здійснюється як за прямими механізмами (без участі організму хазяїна), так і за непрямыми (впливаючи на відповідь організму через модуляцію аденозинмонофосфатів). Продукція слизу є іншим механізмом непрямого захисту. Є дані, що свідчать про вплив метронідазолу на пригнічення анаеробної флори, що зменшує товщину внутрішнього слизового шару в товстому кишечнику та підвищує схильність до інфекції, викликаної клостридіями [9].

Оптимальне функціонування кишечника надзвичайно важливе для здоров'я дитини, її росту та розвитку, а також є ключовим фактором, що визначає стан здоров'я у дорослому віці [10]. Мікробіоту кишечника на сучасному етапі розглядають як терапевтичну мішень, особливо у ранньому дитинстві.

Здоров'я кишечника визначається як «стан фізичного і психічного благополуччя за відсутності порушень з боку шлунково-кишкового тракту, що потребують звернення до лікаря, за відсутності ознак ризику захворювання кишечника або підтвердженого захворювання кишечника» [11]. Кишечник людини вважають найзаселенішим локусом організму, мікробіом якого складається з щонайменше 160 видів бактерій, які перебувають у стані комплексного симбіозу та рівноваги [12].

Мікробіом кишечника є динамічною системою мікроорганізмів, яка представлена 4 основними аксонометричними типами. Склад мікробіому кишечника визначається складним комплексом фізіологічних факторів, впливом зовнішнього середовища та дією фармакотерапевтичних заходів під час хвороби [13].

Мікробіом кишечника виконує численні функції, зокрема аліментарні, фізіологічні, метаболічні та імунологічні [14]. Асоціація мікроорганізмів кишечника – основний компонент організму людини, який захищає його від патогенних мікроорганізмів через механізми конкуренції за харчові субстрати та місця адгезії, синтез бактеріоцинів (протимікробних пептидів), стимуляцію росту епітеліальної поверхні та функцію епітеліального бар'єру, активацію імунної системи і моторики ШКТ.

Дослідженнями останніх років було доведено, що під впливом антибіотиків можливе пошкодження третини видів бактерій мікробіому кишечника, які можуть зберігатися протягом місяців. Особливо це важливо у дітей раннього віку. Застосування антибіотиків викликає гальмування та порушення характеру колонізації такими видами, як *Lactobacillus*.

Рід лактобактерій є облигатними сахарокластами, факультативними анаеробами. Більше половини кінцевих продуктів перетравлення вуглеводів складає лактат. Окрім внеску у процеси перетравлення, лактобактерії мають виразні протимікробні властивості проти *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* та інших.

Як свідчать дані досліджень, застосування пробіотиків у педіатрії впродовж 5 останніх років збільшилося утричі. Найпоширенішими пробіотиками є різні види *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [15]. Відповідно до систематичного огляду ESPGHAN, включення пробіотиків у комплексне лікування дітей раннього віку позитивно впливає на мікробіом кишечника та є

безпечним [16]. Всесвітня організація спеціалістів-алергологів наполягає на призначенні пробіотиків у ранньому дитинстві, що дозволяє запобігти розвитку екземи та інших алергічних станів [17].

Дієтична добавка Пробіокс у своєму складі має композицію з п'яти коменсальних бактерій, в яку входять *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus*.

Штам *Lactobacillus rhamnosus*, який був отриманий з кишечника здорової людини у 1983 році та запатентований у 1985 р. Sherwood Gorbach та Barry Goldin (GG), є стійким до впливу шлункового вмісту та жовчних кислот, що сприяє його поширенню при пероральному застосуванні у товстому кишечнику.

Lactobacillus paracasei є грампозитивною факультативно гетероферментативною бактерією, яка генотипічно та фенотипічно не відрізняється від інших членів свого роду, таких як *Lactobacillus rhamnosus* та *Lactobacillus casei*, однак має широкий специфічний ферментаційний профіль, що дозволяє використовувати її як перетворювача біологічних та харчових речовин.

Lactobacillus acidophilus – грампозитивні анаеробні бактерії, які є складовою нормального мікробіому порожнини рота, товстої кишки та піхви, майже повністю відсутні у шлунку та тонкому кишечнику.

Lactobacillus bulgaricus (болгарська паличка) є підвидом *Lactobacillus delbrueckii*, який синтезує специфічний фермент пептидоглікан-гідролазу, що відповідальний за руйнування цього компонента клітинної стінки бактерій. *Streptococcus thermophilus* також є підвидом *Lactobacillus delbrueckii*, яка має не паличкоподібну, а сферичну форму.

Мета дослідження – визначити ефективність застосування та вплив на кишковий мікробіом препарату Пробіокс при застосуванні у дітей раннього віку, які отримували антибактеріальну терапію з приводу гострої негоспітальної пневмонії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите індивідуально-контрольоване клініко-бактеріологічне дослідження у 48 дітей раннього віку, які отримували стандартну антибактеріальну терапію з приводу гострої негоспітальної пневмонії.

У кожної обстеженої дитини аналізували сукупність клінічних даних і лабораторних показників. Обстежені були поділені на дві групи. Діти 1 групи під час застосування антибіотика з першої доби отримували засіб Пробіокс (основна група, 20 дітей); діти 2 групи отримували звичайну терапію пневмонії без одночасного застосування пробіотичних препаратів (група порівняння, 20 дітей). Під час проведення дослідження сформувалася 3 група дітей, які на початку лікування не отримували пробіотики на фоні антибактеріальної терапії, але у зв'язку з розвитком на 2–3 добу прийому антибіотика вираженої діареї їм було призначено Пробіокс (додаткова група, 8 дітей).

Препарат Пробіокс призначали дітям віком 1–3 роки, які перебували у лікарні з приводу гострих негоспітальних захворювань нижніх дихальних шляхів, відповідно до інструкції, по 1 капсулі на добу, вміст якої змішували з молоком або кисломолочними продуктами. Тривалість курсу пробіотика складала

від 7 до 10 днів, залежно від перебігу основного захворювання у дитини та курсу антибактеріальної терапії.

Критеріями ефективності застосування Пробіоксу були: позитивна динаміка клінічних симптомів з боку ШКТ, частота розвитку антибіотикоасоційованої діареї, частота появи патологічних складових у копрограмі та доба нормалізації складу випорожнень, результати бактеріологічного дослідження фекалій. Оцінку клінічних ознак впливу антибактеріальної терапії на стан кишечника проводили за наступними ознаками: толерантність до їжі, наявність нудоти / блювання, здуття кишечника, больовий абдомінальний синдром, порушення характеру та частоти випорожнень, висипка, час припинення явищ діареї тощо.

Ступінь порушень мікробного пейзажу при застосуванні антибіотиків у дітей оцінювали шляхом висіву серійних розведень фекалій згідно з стандартною методикою Р. В. Епштейн-Литвак та Ф. А. Вільшанської (1970) та методичними рекомендаціями [18]. Послідовні розведення фекалій висівали на широкий спектр діагностичних та селективних середовищ (Ендо, Левіна, Сабуро, Плоскірева, Блаурока, кров'яний агар тощо). Висіви проводили на 1 добу перед початком лікування та на 7 добу отримання антибіотика. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за класичною методикою. Показником стану біоценозу кишечника був вміст нормальної і умовно-патогенної флори, виражений у десятичному логарифмі колонієутворювальних одиниць (lg KYO/г).

Обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою сучасних методів медичної статистики.

Результати та їх обговорення

При обстеженні у дітей були виявлені загальноінтоксикаційний і катаральний синдроми, синдром дихальної недостатності 0–I ст. та наявність відповідних фізикальних даних, які відповідають діагнозу гострої пневмонії.

Вивчення показників мікробіоти кишечника у обстежених дітей показало відсутність у них виразних дисбіотичних порушень до початку антибактеріальної терапії. Не було дефіциту біфідофлори, лактобактерій та порушення співвідношення з групою умовно-патогенних мікробів (табл. 1).

Анаеробні грамнегативні умовно-патогенні бактерії були виявлені у 25 % всіх обстежених дітей. Найчастіше висівалися *Klebsiella spp.* ($3,4 \pm 0,4$ та $3,7 \pm 0,3$ lg KYO/г відповідно у 1 та 2 групах; $p > 0,05$), *Enterobacter spp.* ($2,0 \pm 0,6$ та $2,5 \pm 0,5$ lg KYO/г відповідно у 1 та 2 групах; $p > 0,05$), *Proteus spp.* ($2,1 \pm 0,2$ та $2,4 \pm 0,3$ lg KYO/г відповідно у 1 та 2 групах; $p > 0,05$), *Citrobacter freundii* ($1,9 \pm 0,3$ та $2,1 \pm 0,3$ lg KYO/г відповідно у 1 та 2 групах; $p > 0,05$). Стафілококи з ознаками патогенності були виявлені у 15 % дітей в епідеміологічно незначимій кількості. Асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів були переважно двокомпонентними. Згодом поділ дітей на групи був проведений методом рандомізації. За віком, особливостями перебігу гострих інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів, спектром застосованої антибактеріальної терапії склад основної групи та групи порівняння був подібним. Оцінка показників мікробіоти у групах також була подібною та не відрізнялася від даних загального аналізу.

Таблиця 1. Склад мікрофлори кишечника обстежених дітей перед початком лікування

Група обстежених	Одиниці вимірювання	Виявлені види мікроорганізмів								
		<i>B.bifidum</i>	<i>Lactobac- terium spp.</i>	<i>E. coli spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	Гриби <i>Candida</i>
1. основна, n=20	Ig КУО/г	8,8±0,4	6,7±0,7	7,3±0,5	2,1±0,2	2,0±0,6	1,9±0,3	1,5±0,4	3,4±0,4	2,4±0,3
2. порівняння, n=20	Ig КУО/г	8,6±0,2	7,0±0,4	7,6±0,3	2,4±0,3	2,5±0,5	2,1±0,3	1,7±0,3	3,7±0,3	2,8±0,4

Примітка. ¹ – вірогідність різниці між показниками вмісту та частоти висіву мікроорганізмів у дітей основної групи та групи порівняння; $p < 0,05$.

Таблиця 2. Склад мікрофлори кишечника обстежених дітей на 7–10 добу лікування

Група обстежених	Одиниці вимірювання	Виявлені види мікроорганізмів								
		<i>B.bifidum</i>	<i>Lactobac- terium spp.</i>	<i>E. coli spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	Гриби <i>Candida</i>
1. основна, n=20	Ig КУО/г	(7,5±0,3)*	8,4±0,4	7,4±0,4	(0)*	3,0±1,2	–	1,7±0,5	(1,4±0,3)*	(4,8±0,3)*
2. порівняння, n=20	Ig КУО/г	(6,8±0,5)*	(6,1±0,5) ¹	8,1±0,3	(5,5±0,2)*	(4,7±0,4)* ¹	(5,3±0,3)*	(4,7±0,2) ¹	(5,4±0,2)* ¹	(5,2±0,1)*
3. додаткова, n=8	Ig КУО/г	7,1±0,3	(7,4±0,3) ^{1,2}	7,7±0,5	(4,1±0,3) ^{1,2}	(2,2±0,7) ²	–	(3,0±0,3) ^{1,2}	(2,0±0,5) ²	4,4±0,7

Примітка. * – вірогідність різниці між показниками у групі в порівнянні з першою добою; $p < 0,05$; ¹ – вірогідність різниці між показниками вмісту мікроорганізмів у дітей основної групи та групи порівняння і додаткової; $p < 0,05$; ² – вірогідність різниці між показниками вмісту мікроорганізмів у дітей додаткової групи та групи порівняння; $p < 0,05$.

У динаміці спостереження було проведено мікробіологічне дослідження кишкової мікрофлори на 7–10 добу лікування, яке у дітей основної групи дозволило виявити помірне зниження вмісту біфідобактерій, збільшення лактобактерій, зникнення у складі мікробіому *Proteus spp.*, *Citrobacter freundii*, вірогідне зменшення рівня *Klebsiella spp.*, вірогідне збільшення кількості грибів роду *Candida* (табл. 2). Отримані дані свідчать про ефективність застосованого пробіотичного засобу щодо збереження високої колонізаційної резистентності кишечника у дітей основної групи. Оцінка частоти висіву умовно-патогенної флори показала, що кількість дітей з виявленими патогенними стафілококами зменшилася до 5 %, що вірогідно менше, ніж у групі порівняння; $p < 0,05$. У два рази зменшилася відносна кількість дітей з виявленими асоціаціями умовно-патогенних мікроорганізмів.

У дітей групи порівняння виявлено значну депресію біфідо- та лактобактерій, підвищення кількості кишкової палички, збільшення в 2 рази вмісту УПФ, зокрема, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* Рівень стафілококу збільшився з $1,7 \pm 0,3$ до $4,7 \pm 0,2$ Ig КУО/г ($p < 0,05$). Такі зміни можна пояснити відсутністю опозитного впливу захисної флори та зниженням колонізаційної резистентності кишечника з відсутністю протидії УПФ. Оцінка частоти розповсюдження асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів виявила збільшення дво- та трикомпонентних асоціацій до 35 % у дітей групи порівняння.

В основній групі та у групі порівняння за час лікування збільшилися відносна кількість дітей (до 55 % та 60 % відповідно), у яких висівалися гриби роду *Candida*, та абсолютний їх вміст, що пов'язано з прийомом антибіотика та не має вірогідної різниці у групах ($p > 0,05$) (табл. 2).

Слід також звернути увагу на зміни якісного складу деяких родів мікроорганізмів у динаміці лікування дітей з гострою негоспітальною пневмонією. У групі порівняння на 7–10 добу лікування у 35 % дітей відмічено появу лактозонегативної кишкової палички, тоді як в основній групі тільки у 2 дітей було виявлено кишкову паличку із зміненими ферментативними властивостями. Ці якісні зміни вимагають додаткового спостереження дітей в амбулаторних умовах та обумовлюють доцільність відновлення складу мікрофлори кишечника після проведення лікування, особливо з огляду на проведення ступеневої антибактеріальної терапії при ранній стабілізації стану дитини та виписці додому з рекомендаціями продовження прийому антибіотика перорально.

Найчастішим негативним наслідком антибактеріальної терапії є антибіотикоасоційована діарея. У дітей, які були включені у додаткову групу, спостерігали симптоми різної виразності, які включали кишковий дискомфорт та діарею середнього ступеня тяжкості, що розвинулися на 2–3 добу терапії. За висновками робочої групи щодо пробіотиків та пребіотиків (2016 р.), у профілактиці та лікуванні антибіотикоасоційованої діареї найпереконливіше підтверджена ефективність таких пробіотичних мікроорганізмів, як *S. boulardii* та *L. rhamnosus* [19]. Тому дітям додаткової групи, у яких було виявлено розвиток цього ускладнення, вирішено було включити у лікувальний комплекс засіб Пробіокс. Призначення цього засобу сприяло усуненню клінічних проявів, нормалізації випорожнень з 2–3 доби прийому. Бактеріологічне обстеження дітей цієї групи, що було проведено на 7–10 добу терапії, дозволило виявити вірогідне підвищення рівня умовно-патогенної флори, вмісту грибів *Candida albicans*, кокової флори (стафілококи та ентерококи). Ці зміни могли бути наявни-

ми як до лікування, так і виникнути внаслідок антибактеріальної терапії, тому через високу вірогідність розвитку дисбіотичних порушень кишкового мікробіому таким дітям було рекомендовано продовжити курс терапії пробіотичними препаратами.

Тільки у 1 дитини основної групи спостерігали короткочасне послаблення випорожнень з появою у копрограмі підвищення жирних кислот та мил, великої кількості слизу.

У дітей групи порівняння у 20 % випадків спостерігали виразний диспепсичний синдром та мінливий абдомінальний біль, помірне здуття живота на 3–4 добу застосування антибіотика. У всіх дітей додаткової групи спостерігали подібні клінічні ознаки порушення кишкового мікробіому, з поєднанням рідких випорожнень більше 6 разів на добу, посиленням дискомфортних абдомінальних явищ, зриганням повітрям, більш виразними явищами метеоризму та аускультативними ознаками посилення перистальтики. Призначення Пробіоксу дозволило купувати вищенаведені симптоми на 2–3 добу прийому препарату.

Отримані дані свідчать про клінічну ефективність застосування засобу Пробіокс для профілактики порушень мікробіому кишечника та антибіотикоасоційованої діареї при проведенні антибактеріальної терапії гострої пневмонії у дітей раннього віку. Висока ефективність та добра переносимість були виявлені також у дітей з вже розвинутою ААД. Мікробіологічні дослідження також свідчать про стабілізацію та покращання стану кишкового мікробіоценозу у дітей після профілактичного застосування засобу Пробіокс.

Отримані дані щодо зміни кишкової мікробіоти під впливом антибактеріальної терапії збігаються з дослідженнями [20], у яких завдяки застосуванню, окрім класичного бактеріологічного методу, ПЛР з встановленням послідовності 16S-rDNA, було вивчено склад родів та філій мікробіоти кишечника у дітей, яким проводилась антибактеріальна терапія, та у здорових дітей.

Висновки

Призначення антибактеріальної терапії призводить до депресії біфідо- та лактофлори, трансформації ферментативних властивостей кишкової палички та помірного підвищення частоти асоціацій умовно-патогенної флори.

Включення засобу Пробіокс у комплекс лікувальних заходів у дітей, які перебували у лікарні з приводу гострої негоспітальної пневмонії та отримували антибактеріальну терапію, сприяє збереженню сталого рівня мікробіоти кишечника, зменшенню кількості умовно-патогенної мікрофлори та її асоціацій.

Збереження дисбалансу кишкової мікрофлори за відсутності пробіотичної підтримки при антибактеріальній терапії гострих захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей може згодом бути чинником зниження інфекційної резистентності та порушення стану імунної системи, що обумовлює необхідність ретельного спостереження та призначення пробіотичних препаратів в період реконвалесценції.

Призначення засобу Пробіокс за умов розвитку антибіотикоасоційованої діареї у дітей сприяє швидкому відновленню функції кишечника та не пов'язано з розвитком небажаних негативних явищ.

Отримані результати дозволяють рекомендувати включення пробіотичних препаратів у комплексну терапію гострої негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку з метою профілактики ААД та стабілізації кишкової мікрофлори.

Список використаної літератури

- Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic / C. Hill, F. Guarner, G. Reid [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – № 11 (8). – С. 506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 / T. Zelante, R. G. Iannitti, C. Cunha [et al.] // *Immunity.* – 2013. – Vol. 22, No. 39 (2). – P. 372–385. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
- Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens / S. Lebeer, J. Vanderleyden, S. C. De Keersmaecker // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – No. 8. – P. 171–184 DOI: 10.1038/nrmicro2297
- Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims / Sanders Mary Ellen, Benson Andrew, Lebeer Sarah [et al.] // *Current Opinion in Biotechnology.* – 2018. – No. 49. – P. 207–216. DOI: 10.1016/j.copbio.2017.09.007.
- Next-Generation Probiotics Targeting *Clostridium difficile* through Precursor-Directed Antimicrobial Biosynthesis / J. K. Spinler, J. Auchtung, A. Brown [et al.] // *Infect Immun.* – 2017. – Vol. 20. No. 85(10). – P. 00303-17. DOI: 10.1128/IAI.00303-17.
- Safety of Novel Microbes for Human Consumption: Practical Examples of Assessment in the European Union / Th. Brodmann, A. Endo, M. Gueimonde [et al.] // *Front Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1725. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01725.
- Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections / Q. Hao, B. R. Dong, T. Wu // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – Issue 2. Art. No.: CD006895.
- Probiotic approach to prevent antibiotic resistance / A. C. Ouwehand, S. Forssten, A. A. Hibberd [et al.] // *Ann Med.* – 2016. – No. 48 (4). – P. 246–255. DOI:10.3109/07853890.2016.1161232.
- Becattini S. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease / S. Becattini, Y. Taur, E. G. Pamer // *Trends Mol Med.* – 2016. DOI:10.1016/j.molmed.2016.04.003.
- Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics / J. Gerritsen, H. Smidt, G. T. Rijkers, W. M. De Vos // *Genes Nutr.* – 2011. – No. 6. – P. 209–240.
- Early life: gut microbiota and immune development in infancy / R. Martin, A. J. Nauta, K. B. Amor [et al.] // *Benef Microbes.* – 2010. – No. 1. – P. 367–382.
- The role of intestinal microbiota and the immune system / F. Purchiaroni, A. Tortora, M. Gabrielli [et al.] // *Eur. Rev Med Pharmacol Sci.* – 2013. – No. 17. – P. 323–333.
- Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health / S. Matamoros, C. Gras-Leguen, F. Le Vacon [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2013. – No. 21. – P. 167–173.
- Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) / N. Binns // *Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota.* Available at: http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Probiotics-Probiotics_ILSI_
- The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic / C. Hill, F. Guarner, G. Reid [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – No. 11. – P. 506–514.
- Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition / C. Braegger, A. Chmielewska, T. Decsi [et al.] // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2011. – No. 52. – P. 238–225.
- World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics / A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2015. – No. 8. – 4 p.
- Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей : методичні рекомендації / В. В. Бережний, Н. К. Уніч, І. Б. Орлюк [та ін.]. – Київ, 2000. – 35 с.
- ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children / H. Szajewska, R. B. Canani, A. Guarino [et al.] // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016. – No. 62(3). – P. 495–506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- Alterations of Intestinal Microbiome by Antibiotic Therapy in Hospitalized Children / Miriam R. Fernandes, Aline Ignacio, A. A. Viviane [et al.] // *MICROBIAL DRUG RESISTANCE.* – 2017. – Vol. 23, No. 1. – P. 56–62. DOI: 10.1089/mdr.2015.0320.

Резюме

Эффективность применения препарата Пробиокс у детей раннего возраста, получавших антибактериальную терапию по поводу острой пневмонии

Т. В. Марушко¹, Т. В. Курилина¹, И. Ф. Лазаренко¹, Р. Н. Лобода², И. В. Шурюгина², Е. Ю. Машуренко²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. А. Шупика, Киев, Украина

²Киевская городская детская клиническая больница № 1, Киев, Украина

С целью определения эффективности применения средства Пробиокс было проведено открытое индивидуально-контролируемое клинико-бактериальное исследование 40 детей раннего возраста, получавших стандартную антибактериальную терапию по поводу острой негоспитальной пневмонии. Обследованные были поделены на две группы, во время исследования сформировалась третья группа детей (n=8), первоначально не получавших пробиотики, но в связи с развитием выраженной антибиотикоассоциированной диареи (ААД) им был назначен Пробиокс. Степень нарушений микробного пейзажа при применении антибиотиков у детей оценивали путем высева серийных разведений фекалий, содержание микрофлоры выражали в Ig КОЕ/г; проводили копрологическое исследование, клинические наблюдения.

У детей основной группы, которые получали Пробиокс, на 7–10 сутки выявили умеренное снижение содержания бифидобактерий, увеличение лактобактерий, исчезновение в составе микробиома кишечника части условно-патогенной флоры. В два раза уменьшилось количество детей с выявленными ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов.

У детей группы сравнения выявлена значительная депрессия бифидо- и лактобактерий, повышение количества кишечной палочки и частоты выявления двух- и трехкомпонентных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, увеличение в два раза содержания УПФ, появление лактозонегативной кишечной палочки.

Только у 1 ребенка основной группы наблюдалось кратковременное послабление испражнений с умеренным абдоминальным дискомфортом. У детей группы сравнения в 20 % отмечали выраженный диспепсический синдром, периодическую абдоминальную боль, умеренное вздутие живота на 3–4 сутки применения антибиотика. У детей дополнительной группы купирование симптомов ААД происходило на протяжении двух дней после начала приема средства Пробиокс.

Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности применения средства Пробиокс для профилактики нарушений микробиома кишечника и антибиотикоассоциированной диареи при антибактериальной терапии острой пневмонии у детей раннего возраста. Высокая эффективность и хорошая переносимость продемонстрирована также у детей с развившейся ААД.

Ключевые слова: дети раннего возраста, острая пневмония, антибактериальная терапия, пробиотик, антибиотикоассоциированная диарея

Summary

Effectiveness of application of Probiox in children of early age which received antibacterial therapy for acute pneumonia

T. V. Marushko¹, T. V. Kurilina¹, I. F. Lazarenko¹, R. N. Loboda², I. V. Shyrugina², K. Yu. Mashurenko²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Kyiv city children clinical hospital № 1 № 1, Kyiv, Ukraine

With the view to determine the effectiveness of the usage of Probiox, an open, individually-controlled clinical bacterial trial was conducted in 40 early age children who received standard antibiotic therapy for acute non-hospital pneumonia and were divided into two groups depending from received Probiox. The third group of children (n=8), who initially did not receive probiotics, but due to the development of a manifested antibiotic-associated diarrhea (AAD) the Probiox was prescribed, was formed during the study. The extent of microbial landscape disturbances during the use of antibiotics in children was assessed by sowing the serial dilutions of faeces, the content of microflora was expressed in Ig CFU/g; clinical observations and investigation of coprogramme were conducted.

In children of the main group who received Probiox, on the 7–10th day of treatment a moderate decrease in the content of bifidobacteria, an increase of lactobacilli, the disappearance of a part of the opportunistic flora in the intestinal microbiome were occurred. The number of children with identified associations of conditionally pathogenic microorganisms decreased twice.

The children of the group of comparison showed a significant depression of bifido- and lactobacilli, an increasing of E. coli quantity and the frequency of detection of two/three-component associations of opportunistic microorganisms, in two fold increasing of the opportunistic flora, the emergence of lactose-negative E. coli.

Only 1 child of the main group had a short-term softening of the stool with moderate abdominal discomfort. Children of the comparison group had a pronounced dyspeptic syndrome in 20%, periodic abdominal pain, moderate bloating at 3–4 days after antibiotic use. In children of the additional group, the relief of AAD symptoms occurred within two days after the initiation of the use of Probiox.

The obtained data testify about the clinical effectiveness of the usage of Probiox for the prevention of the disorders of intestinal microbiota and antibiotic-associated diarrhea during administration of antibiotic therapy of the acute pneumonia in early age children. High efficiency and good tolerability is also demonstrated in children with developed AAD.

Key words: early age children, acute pneumonia, antibacterial therapy, probiotic, antibiotic-associated diarrhea