РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК: 616.34-008.87+616.34-018.73)-02:(616-002+616.9)]-085.246.1-053.31

ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ ФОРМУВАННЯ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЗНАЧЕННЯ ПРОБІОТИКІВ У ЇХНІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ

Т. К. Знаменська, М.М. Чуйко

ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України
(м. Київ, Україна)
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
(м.Львів, Україна)

Резюме. *У статі представлені сучасні дані про роль пробіотиків у становленні зрілості травного каналу, впливу пробіотиків на профілактику запально-інфекційних захворювань травного тракту у новонароджених дітей, особливо недоношених, частоту некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей, пізнього неонатального сепсису. Представлені основні фактори, що погіршують або сповільнюють процеси фізіологічного формування мікробіоценозу кишечнику у новонароджених дітей. Наведені сучасні доказові рекомендації з вивчення практичних аспектів застосування пробіотичних мікроорганізмів у неонатологічній практиці. Подані сучасні схеми застосування пробіотичних мікроорганізмів у неонатальних відділеннях. Зазначені доказові переваги профілактичного застосування L. Reuteri DSM 17938, L. Reuteri ATCC 55730 у зниженні частоти харчової непереносимості, смерті, розвитку некротизуючого ентероколіту, пізнього неонатального сепсису. Висвітлені потенційні перспективи для вивчення ролі Bacillus clausii у дозріванні імунної системи та сприянні фізіологічного формування кишкового мікробіоценозу у новонароджених.*

Ключові слова: *новонароджені, пробіотики, протоколи застосування про біотичних мікроорганізмів.*

Вступ

Протягом кількох останніх десятиліть забезпечення оптимальності формування нормальної колонізації травного тракту новонароджених мікроорганізмами набуло значного визнання серед лікарів-неонатологів. Нині кишкова мікрофлора розглядається як окремий функціональний орган людини, кількість клітин якого приблизно у 10 разів перевищує кількісний склад клітин людини і становить 1014 бактерій, а на життєдіяльність цього органу використовується, в середньому, до 10% отриманої організмом енергії, 20% об'єму вжитої їжі [14].

Останні дослідження мікробіому людського організму доводять, незаперечну науковими відкриттями, керівну роль мікробіоценозу у ефективності протиінфекційного захисту імунною системою, толерантності до харчових продуктів, синтезі вітамінів, процесах перетравлення їжі, підтримці належної функції кишкового бар'єру.

Відомо, що колонізація травного тракту новонароджених материнськими мікроорганізмами зовнішнього середовища активно відбувається відразу після народження. На якість та оптимальність мікробної колонізації кишечнику незаперечний вплив мають: гестаційний вік новонародженого, його морфо-функціональна зрілість, спосіб народження, харчування годуючої матері. Провідну роль у становленні мікрофлори кишечнику відіграє вид харчування новонародженого. Забезпечення умов оптимального дозрівання слизових кишечнику за допомогою грудного молока сприяє оптимальному формуванню епітеліального захисного бар'єру у кишечнику й захисту організму від проникнення хвороботворних бактерій. У доношеної новонародженої дитини, яка вигодовується грудним молоком, спостерігається переважання біфідобактерій над потенційно-шкідливими мікроорганізмами. У випадках штучного вигодовування домінуючою мікрофлорою кишечнику новонароджених вважаються ентерококи, бактеріоди, клостридії [10,12, 16].

Особлива чутливість до бактеріальної колонізації властива недоношеним новонародженим, у яких прямо пропорційно до гестаційного віку незріла слизова оболонка травного тракту. Тому, для цієї категорії немовлят, адекватність реагування імунної системи на мінливість бактеріальної колонізації незрілої слизової оболонки кишечнику, великою мірою, залежить від наявності грудного годування. Під його впливом відбувається оптимальне формування епітеліального бар'єру кишечнику, який унеможливлює проникнення патогенних й умовно-патогенних мікроорганізмів у системний кровотік. Складові кишкового бар'єру починають формуватися ще в ембріональний період і в ранній постнатальний період цей процес завершується [23, 24, 26, 33].

Фізіологічні представники мікрофлори кишечнику зберігають цілісність епітеліальних клітин і проапоптичним шляхом їх пригнічення, що асоціюється з патогенними бактеріями. Шляхом індукції представники нормофлори кишечнику підтримують його бар'єрну функцію - збільшується епітеліальна проліферація клітин, підсилюється цілісність епітелію кишечнику через транслокацію щільних з'єднань білків, полегшується утворення щільних з'єднань через активацію АМФ-активованого білка кінази, підвищується регуляторна генна здатність у функціонуванні десмосом. Кишкові синантропні мікроорганізми є джерелом сигналів, які сприяють нормальному розвитку імунної системи і впливають на формування повноцінної фізіологічної імунної відповіді

у подальші періоди дитинства [20, 25].

Затримка початку ентерального харчування або його відсутність, призначення антибіотиків широкого спектру дії з перших днів життя, за даними дослідження профілю експресії генів травного тракту, порушують розвиток кишкового бар'єру [27]. У дослідженні із залученням мишей [23] було показано, що внутрішнє застосування ванкоміцину, неоміцину, метронідазолу, ампіциліну протягом чотирьох тижнів призводить не тільки до знищення всієї синантропної мікрофлори, але й до важкої травми слизової оболонки кишечнику [1].

Порушення функціонування комплексної екосистеми кишкової мікрофлори робить вагомий внесок у патогенез запальних захворювань новонароджених, а саме, запальних захворювань кишечнику, НЕКу, нозокомільних інфекцій – пізнього неонатального сепсису [18, 19, 30]. Не останню роль у розвитку зазначених захворювань у новонароджених відіграє генетична схильність, якою визначається дизрегуляторний вплив імунної системи на нешкідливі антигени, що продукують синантропні кишкові бактерії і зміна кількісного й якісного складу мікрофлори у хворих [24]. Розвиток імунної системи кишечнику ініціюється до народження генетичною програмою, яка сприяє утворенню пейєрових бляшок і очеревенних лімфатичних вузлів. Дозрівання імунної системи після народження залежить від створення збалансованої стабільної мікробіоти [11].

За результатами кількох досліджень у новонароджених пацієнтів із запальними захворюваннями кишечнику був виявлений кишковий дисбаланс за рахунок збільшення пропіонокислих бактерій, актинобактерій з одночасним кількісним зниженням Faecalibacterium prausnitrii, порівняно із здоровими пацієнтами контрольної групи [18, 29]. У біоптатах пацієнтів із запальними захворюваннями кишечнику виявлено асоціативні зв'язки з аеробними і факультативно-анаеробними бактеріями, при цьому визначалась зменшена кількість представників нормофлори кишечнику, біфідобактерій зокрема [16, 28]. Загальновідомо, що внутрішньолікарняні інфекції часто спричиняють антибіотикорезистентні мікроорганізми, розмноження яких не тільки усувають представників нормофлори кишечнику, але й сприяють проникненню патогенних мікроорганізмів у системний кровотік з наступним розвитком бактеріемії й септичного процесу [2, 5]. Тривале використання антибіотиків широкого спектру дії знижує моторику кишечнику [27]. У кількох дослідженнях показано, що призначення антибіотиків дітям не тільки після, але й до народження, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку НЕКу у недоношених новонароджених [6, 34].

З розвитком септичного процесу асоціюється повне парентеральне харчування, що пояснюється порушенням бар'єрної функції кишечнику за рахунок бактеріальної транслокації [30, 33].

Існують непрямі клінічні дані, які показують участь процесів бактеріальної ферментації у розвитку НЕКу в недоношених новонароджених, а посилення процесів бродіння навіть до появи клінічних симптомів НЕКу можуть бути його проявом. Добре відомий симптом пневматизації кишечнику при НЕКу вважається вторинним по відношенню до виділення водневого газу, отриманого при бактеріальній ферментації [4, 13]. Продукцію водню і коротколанцюгових жирних кислот збільшує ксантановий згущувач камеді, який використовується у виробництві сумішей, що профілактують дисфагію. Зазначені продукти підсилюють процеси бактеріального бродіння у кишечнику, відіграючи, тим самим, важливу роль у механізмах розвитку НЕКу.

За даними оновленого мета-аналізу, присвяченому вивченню ефективності пробіотиків у профілактиці НЕКу в недоношених дітей, проведеного Deshpande G. I співав. у 2010 р. [9] та результатами інших дослідників [3, 7, 8], внутрішнє застосування пре- і пробіотиків вважається обгрунтованим (табл.1; 2; 3).

Таблиця 1

Протоколи застосування пробіотиків в неонатальних відділеннях інтенсивної терапії за підсумками оновленого мета-аналізу

Дослідження	Пробіотики	Дози і тривалість
Kitajima, 1997	Bifidobacterium breve	0,5 × 109 КУО раз на добу з першого годування, курс 28 днів.
Dani, 2002	Lactobacillus rhamnosus GG	6 × 109 КУО раз на добу з першого годування до виписки.
Costalos , 2003	Saccharomyces boulardii	109/кг двічі за добу раз на добу з першого годування, курс 30 днів.
Bin Nun, 2005	Bifidobacterium infantis, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium bifidus	0.35 × 109 КУО B. infantis, 0.35 × 109 КУО S. Thermophiles and 0.35 × 109 КУО B. bifidus раз на добу з першого годування до 36 тиж скоригованого віку.
Lin, 2005	Lactobacillus acidophilus, B. infantis	1004356 L. acidophilus and 1015697 B. infantis organisms двічі за добу з 7-го дня до виписки
Kitajima, 1997	Bifidobacterium breve	0.5 × 109 КУОа раз на добу з першого годування, курс 28 днів.
Manzoni, 2006	Lactobacillus casei	6 × 109 КУО один раз в день від 3 днів до 6-тижневого віку або виписки з ВІТН
Mohan, 2006	Bifidobacterium lactis	1.6 × 109 КУО щоденно з першого дня життя 3; 4.8 × 109 cfu один раз в день з 4-го дня до 21 дня
Stratiki, 2007	B. lactis	Суміш для недоношених: 1 ×107 КУО/г розпочати протягом 48 годин до 30 днів
Lin, 2008	B. bifidus, L. acidophilus	2 × 109 КУО в день протягом 6 тижнів
Samanta 2009	B. bifidus, B. lactis, B. infantis, L.s acidophilus	2.5 × 109 КУО щодня до виписки

Продовження таблиці 1

Indrio et al., 2013 Garofoli et al., 2014 Rojas et al., 2012 Oncel et al., 2014 Rouge 2009	Bifidobacterium longum, Lactobacillus GG L. reuteri DSM 17938 L. reuteri DSM 17938 L. reuteri DSM 17938 L. reuteri DSM 17938	1 × 108 КУО щодня до виписки 1x108 КУО щодня з першого тижня життя до досягнення 90 днів, або до завершення періоду госпіталізації. Поширюється на недоношених з ДММТ при народженні зі стабільною гемодинамікою і або годуються ентерально.

Створення збалансованої стабільної мікробіоти, при відсутності можливостей її фізіологічного формування, необхідно забезпечувати пробіотичними бактеріями, які за своїм походженням і властивостями максимально наближені до природніх мікробних представників, які заселяють травний тракт новонароджених і здатні вижити при пероральному прийомі [17, 28].

Зважаючи на чинники ризику, що сприяють порушенням формування мікробіоценозу кишечнику, передбачити необхідність внутрішнього призначення пробіотиків необхідно в наступних випадках: пізнє прикладання дитини до грудей, нераціональне харчування дитини (особливо у перші місяці життя), функціональні порушення у шлунково-кишковому тракті (синдром мальабсорбції – лактазна недостатність, целіакія, муковісцидоз), антибактеріальна терапія (особливо в перші дні/тижні життя), фізіологічна незрілість імунної системи.

Доцільність призначення пробіотиків новонародженим дозволила вивчити окремі питання, відповіді на які представлені у вигляді рекомендацій табл. 2; 3.

Таблиця 2

Практичні рекомендації щодо основних клінічних рішень з призначення пробіотиків

Окремі питання, що мають практичне значення	Практичні рекомендації	Ступінь доказовості
Вибір штамів	Комбінація, що містить Lactobacillus і онайменше один з Bifidobacterium видів краще , ніж онокультура Lactobacillus GG (нижча ефективність)	I ; II; III.
Доза	3 x 10 9 організмів в день, переважно у вигляді одиничної дози	I; II.
Коли розпочинати давати пробіотики?	Коли новонароджений готовий до ентерального харчування, переважно протягом перших 7 днів життя.	I; II; III.
Як довго застосовувати?	Принаймні до 35 тижнів скоригованого віку або до виписки	II
Застосування під час гострого захворювання	Припинення застосування під час гострого захворювання, таких як сепсис, НЕК, перинатальна асфіксія може бути безпечним	IV

Таблиця 3

Рекомендації з інших клінічних і доклінічних питань із застосування пробіотиків

Рекомендації
1.Початкова доза для ДДМТ: 1,5 × 109 КУО / добу до досягнення ентерального харчування 50-60 мл / кг /добу.
2. Осмотичне навантаження: розчин повинен бути розведений до осмолярності нижче 600 мОсм / л
3. Розчинник: стерильна вода або грудне молоко
4. Об'єм для введення: від 1 до 1,5 мл на одну дозу
5. Клінічний моніторинг: пацієнти повинні контролюватися на непереносимість (здуття живота, діарея, блювота), пробіотичний сепсис і побічні ефекти (метеоризм, рідкі випорожнення), реакції на пребіотичні олігосахариди.
6. Постійно лабораторний моніторинг: Експертиза на підтвердження (16S рРНК послідовності і PFGEd) із можливих джерел присутності бактерій, відновлення пробіотичних штамів у місцях з низьким вмістом пробіотиків, фарбування за Грамом і фенотипічне підтвердження. Вирішальне значення мають також моніторинг чутливості до антибіотиків / резистентності й перехресного забруднення.
8. Стабільність продукту: стабільність повинна бути перевірена за допомогою регулярних мікробіологічних досліджень.
9. Залишки розведеного розчину слід викинути після використання, оскільки вони можуть бути забрудненні.
10. Дозвільні правові документи мають бути перевірені перед клінічним застосуванням пробіотику.
11. Контроль даних: моніторинг результатів високої якості і співробітництво між регіональними неонатальними мережами має вирішальне значення для моніторингу результатів серед населення.
12. Інформація для батьків: батьки повинні бути добре поінформовані про переваги і побічні ефекти, у тому числі, можливість перехресного забруднення.
13. Інші потенційно корисні стратегії: перевага раннього використання грудного молока, профілактика сепсису, стандартизовані протоколи ентерального харчування, унеможливлення необґрунтованого тривалого впливу антибіотика на організм дитини.

Важливою перевагою у виборі пробіотику вважається простота уведення - рідка лікарська форма (краплі). Мікроорганізми не піддаються висушуванню. Більша концентрація пробіотичних бактерій. Містять поживні середовища, що забезпечують їх максимальну ефективність. Пробіотик у краплях не потребує контакту зі слиною для повного розчинення, не осідає на стінці оро- або назогастрального зонда, не створює сприятливого середовища для його контамінації і затримки умовно-патогенних (патогенних) мікроорганізмів.

Пробіотики значно зменшують тривалість досягнення ентерального добового об'єму грудного молока 120-150 мл/кг; знижують ризик НЕКу у недоношених дітей знижують ризик смерті з різних причин.

Однією з важливих переваг пробіотиків, які можуть застосовуватись у новонароджених, має бути: антимікробна активність (L. Reuteri DSM 17938 і / або L. Reuteri ATCC 55730 виробляють reuterin, речовину широкого спектру антибактеріальної дії, яка здатна пригнічувати ріст мікроорганізмів як грампозитивних або негативних бактерій, дріжджів, грибів або паразитів [15].

За висновками нещодавно проведеного систематичного огляду 17 досліджень показана висока ефективність L. reuteri DSM 17938 в усуненні колік у немовлят, порівняно з іншими пробіотиками, відмінними за своїм складом. Reuteri DSM 17938 в дозі (1x108 КУО) 0,2 мл/добу попереджають 1 випадок НЕК у 8 новонароджених ЕММТ (частота НЕКу знизилась 15.1% до 2.5%). У новонароджених з ДММТ (<=1500 г), згідно з даними мета-аналізу Deshpande et al., [9, 15, 21, 22], частота НЕКу зменшилась з 6,56% до 2,37% у немовлят, які отримували пробіотик з профілактичною метою.

За результатами окремих досліджень застосування L. Reuteri DSM 17938, у порівнянні з плацебо, асоціюються зі зменшеною частотою НЕКу, смерті, сепсису і харчової непереносимості у недоношених новонароджених.

Перпективним напрямком для визначення можливостей застосування у дітей в неонатальному періоді можна вважати спороутворюючі пробіотики. Перевагою спороутворюючих пробіотиків вважається їх термостабільність при кімнатній температурі, резистентність культури спор Bacillus clausii до кислого середовища шлунку, що дозволяє їм легко просуватись до слизової оболонки і колонізувати тонкий кишечник в неушкодженому стані. Bacillus clausii пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів в травному тракті за допомогою трьох різних механізмів [32]: колонізація екологічно вільних ніш, блокування місць адгезії інших мікрорганізмів, конкуренція за епітеліальну адгезію; вивільнення вже в початковій або проміжній фазі росту антибактеріальних речовин. Ці речовини проявляють свою активність як проти грам негативних, так і проти грампозитивних мікроорганізмів: золотистого стафілококу, ентерококків, клостридій, синьогнійної палички. Для вегетативних форм Bacillus clausii характерні імуномодулюючі властивості, що виявлено під час досліджень, проведених на тваринах, зокрема індукція активності NOS II синтетази і продукція інтерферону, проліфеція CD4+ Т-клітин.

Таким чином, внесення пробіотиків у протоколи лікування тих патологічних станів, що розвиваються у новонароджених при порушеннях формування мікробіоценозу кишечнику, дозволить створити сприятливі умови дозрівання імунної системи, забезпечити оптимальний перебіг процесів формування бар'єрної функції кишечнику та вплинути на зниження частоти захворюваності й смертності новонароджених, особливо передчасно народжених дітей.

Література

1. Alexander V.N. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis / Alexander V.N., Northrup V., Bizzarro M.J. [et al.] // J. Pediatr. – 2011. – T. 159. – P. 392-397. 82.

2. Ashida H. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier / H. Ashida, M. Ogawa, M. Kim, H. Mimuro, C. Sasakawa // Nat Chem Biol. - 2012. – T. 8. – P. 36-45. (9)

3. Bin-Nun A. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates / A. Bin-Nun, R. Bromiker, M. J. Wilschanski [et al.] // Pediatr. – 2005. – T. 147. – P. 192-196.

4. Cheu H.W. Breath hydrogen excretion as a screening test for the early diagnosis of necrotizing enterocolitis / H.W. Cheu, D.R. Brown, M.I. Rowe //Am J Dis Child. – 1989. T. 143. – P. 156-159. 92

5. Conte M.P. Gutassociated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease / M.P. Conte, S. Schippa, I. Zamboni // Gut 2006. – T. 55. – P. 1760-1767 . 72

6. Cotten C.M. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants / C.M. Cotton, S. Taylor, B. Stoll [et al.] // Pediatrics. – 2009. – T. 123. – P. 58-66.

7. Crooks N. H. Clinical review: Probiotics in critical care / N. H Crook, C. Snaith, D. Webster, [et al.] // Critical Care. - 2012. – T. 16. , V. 6. – P. 2-12.

8. Deshpande G. C. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates / G. C. Deshpande, C. Sh. Rao, A. D. Keil [et al.] // BMC Medicine . -2011. – T. 9, V. 92. – P. 1741-7015.

9. Deshpande G. Updated metaanalysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande // Pediatrics. - 2010. – T. 125. – P. 921-930.

10. Dominguez-Bello M.G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. T. 107. – P. 11971-11975.

11. Hooper L.V. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? / L.V. Hooper // Nat Rev Microbiol. – 2009. – T. 7. – P. 367-374.

12. Hunter C. Effect of routine probiotic, Lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis / C. Hunter,

M. A. Dimaguila, P. Gal1, J. E. [et al.] // BMC Pediatrics. – 2012. – T. 12, V. 142. – P. 1471-2431.

13. Garstin W.I., Boston V.E. Sequential assay of expired breath hydrogen as a means of predicting necrotizing enterocolitis in susceptible infants / W.I. Garstin, V.E. Boston // J. Pediatr Surg. – 1987. – T. 22. – P. 208-210.

14. Guarino A, Composition and roles of intestinal microbiota in children / A. Guarino, A. Wudy [et al.] // Wudy. J.. Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – T., 25, Suppl 1. – P. 63-66 .

15. In vitro studies on reuterin synthesis by Lactobacillus reuteri / T.C. Chung, L. Axelsson, S.E. Lindgren, W.J. Dobrogosz // Microb Ecol Health Dis. – 1989. – T. 2. P. 137–144.

16. Koenig J.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A.Spor [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. - 2011. – T. 108, Suppl 1. – P. 4578-4585.

17. Lin H.C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants:a multicenter, randomized, controlled trial / H.C. Lin, C.H. Hsu, H.L. [et al.] // Chen Pediatrics. – 2008. – T. 122. – P. 693-700.

18. Mylonaki M. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease / M. Mylonaki, N.B. Rayment, D.S. Rampton [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2005. T. 11. – P. 481-487.

19. Papoff P.Gut microbial translocation in critically ill children and effects of supplementation with pre- and probiotics / P. Papoff, G. Ceccarelli [et al.] // Int J Microbiol . - 2012; T.151. – P. 32-39.

20. Peng L, Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers / L. Peng, Z.R. Li, R.S. Green [et al.] // J Nutr. – 2009. T. 139. – P. 1619-1625.

21. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by Lactobacillus reuteri / L.T. Axelson, T.C. Chung, W.J. Dobrogosz, S.E. Lindgren // Microb Ecol Health Dis. – 1989. T. 2. – P. 131–136.

22. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by Lactobacillus reuteri / T.L. Talarico, I.A. Casas, T.C. Chung, W.J. Dobrogosz // Antimicrob Agents Chemother. – 1988. – T. 32, V. 12. – 1854 –1858.

23. Rakoff-Nahoum S. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino [et al.] // Cell. – 2004. – T. 118. – P. 229-241.

24. Sartor R.B. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis / R.B. Sartor // Gastroenterology. - 2010. – T. 139. – P. 1816-1819.

25. Sharma R. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota / R. Sharma, C. Young J. Neu // J.Biomed Biotechnol. – 2010. – T., 58. – P. 30-35.

26. Sherman M.P. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention / C. Ubeda, V. Bucci, S. Caballero // Clin Perinatol. – 2010. – T. 37. – P. 565-579.

27. Schumann A. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome / A. Schumann, S. Nutten [et al.] // Physiol Genomics. - 2005. – T. 23. – P. 235-245.

28. Schwiertz A. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease / A. Schwiertz, M. Jacobi, J.S. Frick [et al.] // J. Pediatr. - 2010. – T. 157. – P. 240-244.

29. Sokol H. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota / H. Sokol, P. Seksik J.P. Furet [et al.] // Furet Inflamm Bowel Dis. - 2009. – T. 15, P. 1183-1189.

30. Torrazza R.M. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis / R.M. Torrazza, J. Neu // Clin Perinatol . – 2013. T. 40. – P. 93-108.

31. Ubeda C. Intestinal microbiota containing Barnesiella species cures vancomycin-resistant Enterococcus faecium colonization / C. Ubeda, V. Bucci, S. Caballero // Infect Immun. - 2013. – T. 81. – P. 965-973.

32. Urdaci M.C. Bacillus clausii Probiotic Strains: Antimicrobial and Immunomodulatory Activities / M.C. Urdaci, P. Bressollier, I. Pinchuk // J Clin Gastroenterol. – 2004. – T. 38. – P. 86-90.

33. Walker W.A. Development of the intestinal mucosal barrier / W.A.Walker // J Pediatr Gastroenterol Nutr . – 2002. T. 34, Suppl. 1. - P. 33-39.

34. Weintraub A.S. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis / A.S. Weintraub, L. Ferrara, L. Deluca [et al.] // J. Perinatol. – 2012. – T. 32. – P. 705-709.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ, БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА НОВОРОЖДЕННЫХ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ

Т. К. Знаменская, М.М. Чуйко

ГУ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины (г. Киев, Украина)
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого (г.Львов, Украина)

Резюме. В статье представлены современные данные о роли пробиотиков в становлении зрелости пищеварительного тракта, влияния пробиотиков на профилактику воспалительно-инфекционных заболеваний пищеварительного тракта у новорожденных детей, особенно недоношенных, частоту некротизирующего энтероколита у недоношенных детей, позднего неонатального сепсиса. Представлены основные факторы, ухудшающие или замедляющие процессы физиологического формирования микробиоценоза у новорожденных детей. Приведены современные доказательные рекомендации по изучению практических аспектов применения пробиотических микроорганизмов в неонатологической практике. Представлены современные схемы применения пробиотических микроорганизмов в неонатальных отделениях. Указаны доказательные преимущества профилактического применения L. Reuteri DSM 17938, L. Reuteri ATCC 55730 в снижении частоты пищевой непереносимости, смерти, развития некротизирующего энтероколита, позднего неонатального сепсиса. Освещены потенциальные перспективы для изучения роли Bacillus clausii в созревании иммунной системы и влиянии на физиологическое формирование кишечного микробиоценоза у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, пробиотики, протоколы применения пробиотических микроорганизмов.

INFLUENCE VIOLATIONS FORMATION OF INTESTINAL FLORA, INTESTINAL BARRIER FUNCTION IN NEWBORNS OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES AND THE IMPORTANCE OF PROBIOTICS IN THEIR PREVENTION

T.K. Znamenskaya, M.N. Chuyko

State Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine (Kyiv, Ukraine)
Danylo Halytsky National Medical University (Lviv, Ukraine)

Summary. The article presents of modern data on the role of probiotics in the development of mature digestive tract, the effect of probiotics in prevention of inflammatory and infectious diseases of the digestive tract in newborns, especially premature, frequency of necrotizing enterocolitis in premature infants, late neonatal sepsis. The discussed main factors of worsen or slow down the process of formation of physiological microbiocenosis in newborns. These sow modern evidence-based recommendations for the study of the practical aspects of the use of probiotic microorganisms in neonatal practice. The modern scheme of probiotic microorganisms in neonatal wards submitted. These evidence-based benefits of prophylactic use of L. Reuteri DSM 17938, L. Reuteri ATCC 55730 in reducing the frequency of food intolerance, death, development of necrotizing enterocolitis, late neonatal sepsis. The potential prospects highlights for studying the role of Bacillus clausii in the maturation of the immune system and promoting the formation of a physiological intestinal microbiota in infants.

Key words: infants, probiotics, protocols of use of microbiotic organisms.

Контактна інформація:
Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», (м. Київ, Україна).
Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна.
Контактний телефон: +38 (067) 4038120.
E-mail: znamenskia@mail.ru

Контактная информация:
Знаменская Татьяна Константиновна - д.м.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделением неонатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев, Украина).
Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 8, г.Киев, 04050, Украина.
Контактный телефон: +38 (067) 4038120.
E-mail: znamenskia@mail.ru

Contact Information:
Znamenskaya Tatiana K. - MD, professor, deputy director of Perinatal Medicine SI "Institute pedatriyi, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine", head of neonatology department of SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine" (m. Kyiv, Ukraine).
Contact address: Platon Mayboroda str., 8, m. Kyiv 04050, Ukraine.
Phone: +38 (067) 4038120.
E-mail: znamenskia@mail.ru