

Застосування пребіотиків, пробіотиків та лактоферину для профілактики та лікування некротичного ентероколіту новонароджених (огляд літератури)



**О.Е. Шеремета¹, С.К. Ткаченко²,
Н.М. Ференц³, В.О. Чуйко¹,
К.В. Шахов³**

¹ Комунальна міська дитяча клінічна лікарня, Львів

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

³ Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит»

У статті представлено огляд літератури про використання лактоферину, пробіотиків та пребіотиків для профілактики некротичного ентероколіту в новонароджених та про можливості їх застосування в комплексному лікуванні. Визначено, що, незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні такого складного захворювання, проблема далека від вирішення. Летальність залишається високою, тривають дискусії щодо шляхів профілактики та тактики консервативного і оперативного лікування, продовжується пошук нових методів профілактики та лікування. Отже, усі ці питання потребують подальшого глибокого вивчення.

Ключові слова: новонароджені, некротичний ентероколіт, пребіотики, пробіотики, лактоферин.

Некротичний ентероколіт (НЕК) новонароджених — одне з найважчих захворювань періоду новонародженості, яке зумовлює дуже високу летальність, зокрема в групі дітей із важким перебігом захворювання, що потребувало хірургічного лікування [11].

Захворюваність на НЕК, за даними різних авторів, коливається в межах 0,3—2,4 на 1000 живих новонароджених (за іншими даними — 0,3—3,0). Частота НЕК серед дітей, яких госпіталізують у відділення інтенсивної терапії новонароджених, коливається у межах від 1,5—5 % до 5—25 %. Частота виникнення НЕК зворотно пропорційна до терміну гестації та маси тіла новонародженого: 6 % випадків серед дітей з масою тіла 1000—1500 г, 8 % — серед дітей з масою тіла 500—1000 г; приблизно 7 % — у випадках з гестаційним віком менше 29 тиж і 4 % — понад 29 тиж [10, 13].

Протягом останніх десятиліть спостерігається тенденція до помірного зниження летальності у хворих із НЕК, особливо в розвинених країнах, де рівень летальності пацієнтів із НЕК коливається в межах 11—18 % [21, 22, 24, 27, 33, 50]. Слід зазначити, що

Стаття надійшла до редакції 6 квітня 2015 р.

Шеремета Ольга Едуардівна, ординатор відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених
79000, м. Львів, вул. Пилипа Орлика, 4
Тел. (032) 294-31-74. E-mail: osheremeta@list.ru

рівень летальності у недоношених новонароджених та в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку становить 28—54 %, а після оперативних втручань — понад 60 % [5, 13]. Отже, проблема залишається надзвичайно актуальною. У США через НЕК щорічно помирає від 1500 до 2000 новонароджених, щороку на лікування хворих із НЕК витрачають від 500 млн до 1 млрд доларів [10]. Розвиток НЕК, особливо до стадій, які потребують хірургічного лікування, в подальшому підвищує ризик затримки нервово-психічного розвитку в дітей та може стати причиною набуті мікроцефалії [41].

Враховуючи покращення результатів виходжування недоношених новонароджених (особливо з екстремально низькою масою тіла), не доводиться очікувати зниження частоти виникнення НЕК [4, 8, 9].

Етіологія НЕК мультифакторіальна. Вважають, що НЕК — гетерогенне захворювання і основні його компоненти такі: ішемія, перенесена в перинатальний період, аномальна колонізація травного тракту новонародженого та неадекватний характер харчування дитини в ранній постнатальний період [1, 3, 5, 51]. Однак дискусійним залишається питання, яка ж з цих ланок патогенезу пріоритетна: чи є ішемія індуктором захворювання, чи вона — це фінал патологічного процесу, зумовленого інфекцією та запальним каскадом на тлі імунологічної незрілості кишечника [2, 10, 48].

Серед чинників ризику розвитку НЕК в літературі найчастіше згадують: недоношеність, виражений стрес під час або відразу після пологів, один або більше епізодів гіпоксії, замінне переливання крові, гіперосмолярне харчування, катетеризацію судин пуповини, респіраторний дистрес-синдром, «сині» вади серця, гіпотонію, поліцитемію, застосування в процесі лікування деяких медикаментозних препаратів (індометацин, похідні метилксантинів, вітамін Е, високі дози допаміну, простагландин Е2 тощо), гіпоімунний стан новонародженого, вроджені дефекти стінки кишки [3, 7, 10, 14, 24, 46, 49]. Ще одним значним фактором ризику розвитку НЕК вважають гіпотермію (наприклад, недотримання вимог щодо температурного режиму під час транспортування дитини) [18, 22].

Патогенез НЕК залишається на стадії вивчення. Артеріальна гіпотензія, гіперсекреція, гіпотермія, анемія, зниження перфузії тканин внаслідок наявності вроджених вад серця спричиняють в організмі перерозподіл серцевого викиду. Оскільки передусім забезпечуються метаболічні потреби головного мозку та серця, відбувається редукція кровообігу в нирках, кишечнику, шкірі, скелетній мускулатурі. Як наслідок — слизову оболонку кишок пошкоджують переокисні сполуки та ендогенні медіатори (простаноїди, циклооксигенази, оксид азоту та ін.) [5, 10, 37, 48]. Одночасно з функціями травлення, абсорбції та секреції кишечник становить собою бар'єр, який перешкоджає потраплянню бактерій та ендотоксинів у системний

кровообіг. Бар'єрну функцію кишечника забезпечують дві групи захисних факторів: специфічні — лімфоїдна тканина та неспецифічні — антигенз'язувальна здатність мембран мікроборсінок, бактеріальний антагонізм нормальної мікрофлори кишечника, кислотність шлункового соку, протеолітичні ферменти, солі жовчних кислот, муцин кишкового слизу [5, 28, 36, 54]. Неспроможність бар'єрної функції кишечника та порушення надзвичайно тонкої рівноваги між процесами окисації та антиоксидантного захисту призводять до портальної та системної ендотоксемії (навіть за відсутності бактеріємії). Системна ендотоксемія становить собою тригер гіперметаболічної та імунозапальної відповіді [5, 37].

Схематично НЕК розглядають, як наслідок дії тріади однаково важливих факторів: неадекватна оксигенація кишечника, можлива (або наявна) інвазія патогенних бактерій та субстрат різних видів ентерального харчування [16, 24, 44]. Так, зокрема в роботах S. Sullivan та співавт. (2009) доведено, що частота виникнення НЕК у недоношених новонароджених, які перебували лише на грудному вигодовуванні, набагато нижча, ніж у дітей на змішаному або штучному вигодовуванні [55].

Домінантне місце в мікробному пейзажі кишок у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, належить біфідо- та лактофлорі, проте це домінування починається лише на 5—20-ту добу після народження [16, 57]. Слід зазначити, що кількість біфідо- та лактобактерій кишечника набагато більша в новонароджених, які перебували на грудному вигодовуванні, порівняно з дітьми, які отримували змішане чи штучне вигодовування [19, 38].

У новонароджених природні бактерії колонізують слизові поверхні та просвіт кишок у певній послідовності [34]. У перші два тижні від народження дитини переважають стрептококи та колиформи. Після другого тижня починають з'являтися грампозитивні неспорутворювальні анаероби, переважно біфідобактерії, хоча у меншій кількості, ніж на подальших етапах розвитку дитини. Наступний етап — прогресивне зростання кількості *Bacteroides* до тих пір, доки флора кишок не стає подібною до флори дорослих. Природна кишкова мікрофлора, зокрема анаероби, обмежує кількість колиформ на відносно низькому рівні. Оскільки на перших етапах колонізації кількість анаеробів недостатня, то колонізація кишкового тракту дитини відбувається переважно за рахунок патогенних бактерій, залучених у розвиток НЕК, який частіше виникає протягом перших двох тижнів після народження. Доведено, що центральна роль у патогенезі НЕК належить природній кишковій мікрофлорі. Фактично бактеріальна колонізація може бути необхідною умовою для розвитку НЕК [47], про що опосередковано свідчить, зокрема, зменшення частоти виникнення НЕК у разі використання ентеральних антибіотиків для його профілактики [17].

Виникнення дисбіозу в новонародженого буває за умови неадекватної втрати дитиною маси тіла, збільшення частоти випорожнень, у дітей із запорами, частими зригуваннями та симптомами анемії. Передусім це діти матерів з ускладненнями гестації: токсикозом та серцево-судинною патологією; недоношені з внутрішньоутробним інфікуванням або інфіковані під час пологів; діти, які отримували антибіотики на першому тижні життя; пізно прикладені до грудей; на штучному вигодовуванні; з внутрішньоутробною гіпоксією [6].

Переважає більшість новонароджених, у яких розвивається НЕК, перебувала на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії [5, 10, 23], вимушено зазнаючи агресивних методів лікування (ендотрахеальні трубки, центральні венозні катетери, повне парентеральне харчування та ін.), які сприяють патологічній колонізації кишечника [28]. Проте чи не найголовніший фактор зміни мікробіоти кишечника — неадекватний режим антибактеріальної терапії без використання пробіотиків для захисту та нормалізації цієї мікробіоти [17, 25, 57].

Флору, котру виділяють під час бактеріального дослідження калу новонародженого, значною мірою визначає інтестинальна флора хворого, нозокоміальна флора лікувального закладу, в якому перебуває (перебувала) дитина, тривалість періоду антибактеріальної терапії, що передував дослідженню [1]. Серед різноманітних мікроорганізмів, які відіграють роль у розвитку НЕК, часто виявляють не тільки патогенні штами мікробів, але й нормальну флору кишок новонародженого, котра може ставати агресивною та інвазивною [1, 23]. У недоношених новонароджених із НЕК помічено найнижчий рівень біфідофлори на тлі високих показників умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ). Визначено, що в кишечнику новонароджених із НЕК факультативні УПМ були в кількості 10^7 — 10^9 КУО/г під час зниження численності облігатної флори, а саме: *Esherichia coli* — до рівня 10^2 — 10^3 КУО/г, біфідо- та лактобактерій — до титрів, що дорівнювали 10^3 — 10^4 КУО/г [4].

За даними О.В. Ворбйової (2008), найчастіше виділяють *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* [1]. С.В. Іоушене (2003) під час бактеріологічного дослідження калу 45 хворих з НЕК різного ступеня важкості отримала такі результати: чисті культури бактерій родини *Enterobacteriaceae* виявлені у 80 % хворих (із них 42,2 % становить *Klebsiella pneumoniae*, 22,2 % — *Esherichia coli*, 15,6 % — комплекс *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*). Анаеробні мікроорганізми (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*) були у 13,3 % пацієнтів, в інших випадках у кишечнику виявлені асоціації бактерій без будь-яких пріоритетів [2]. Подібні ж дані наведені в роботах дослідників Західної Європи та США. Так, J.A. O'Neill і G.W. Holcomb (1979) вважають, що провідну роль у розвитку НЕК віді-

■ Та б л и ц я 1
Кількісний та якісний склад мікрофлори товстої кишки (КУО/г) в дітей раннього віку

Мікроорганізми	Норма	При НЕК
Біфідобактерії	$\geq 10^{10}$ — 10^{11}	—
Лактобактерії	$\geq 10^6$ — 10^7	—
Ентерококи:		
типові	10^5 — 10^7	10^8 — 10^9
гемолітичні	0	10^4
<i>Esherichia coli</i> :		
типові	$\leq 10^4$	10^8
гемолітичні	$\leq 10^4$	10^8
лактозонегативні	$\leq 10^5$	10^9
Умовно-патогенні ентеробактерії: $\leq 10^4$		
<i>Klebsiella</i>		10^8
<i>Enterobacter spp.</i>		10^8
<i>Serratia</i>		10^6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$\leq 10^6$	10^7
Гриби роду <i>Candida</i>	$\leq 10^3$	10^6

грають *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas*. У меншій частині хворих (приблизно 25 %) виділяли позитивні культури *Staphylococcus*, *Candida albicans*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus* і *Streptococcus* групи В, ізольовані або у поєднаннях [46]. Згідно з результатами дослідження J.L. Grosfeld та співавт. (1991), найчастіше у хворих із НЕК з калу висівали *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides fragilis* та *Clostridium perfringens* [31]. Також, на думку О.В. Ворбйової (2008), фатальну роль при розвитку НЕК може відігравати вірусна інфекція — коронавіруси, ротавіруси та віруси Коксакі типу В2. Відомі випадки поєднання цитомегаловірусної інфекції та НЕК [1]. У роботі В.В. Паршикова та співавт. (2011) наведений кількісний та якісний склад мікрофлори товстої кишки в нормі та під час розвитку НЕК (табл. 1) [6].

За цими даними, патогенетично обґрунтованим та абсолютно необхідним виглядає використання різноманітних пробіотиків та пребіотиків для профілактики НЕК, ефективність чого доведена проспективними рандомізованими дослідженнями, проведеними протягом останніх десятиліть у країнах Західної Європи та США [19, 45].

Превентивна стратегія у хворих із НЕК полягає в доповненні годувань пребіотиками або поживними речовинами, котрі підвищують ріст потенційно корисних кишкових мікробів [27, 29]. Пребіотичні агенти містять олігосахариди: інулін, галактозу, фруктозу, лактулозу та комбінації цих поживних речовин. Хоча ці сполуки, вочевидь, змінюють консистенцію та частоту випорожнення, їх ефективність для попередження НЕК залишається незрозумілою [46]. Пребіотики підвищують проліферацію ендогенної флори, зокрема біфідобактерій, проте вони потребують початкової відповідної колонізації кишечника, яка є недостатньою у новонароджених, зокрема у недоношених з украй низькою масою тіла при народженні [43, 56].

У роботах К. Alfaleh та співавт. (2010) наведені дані про протективний вплив пробіотиків, зни-

■ Та б л и ц я 2

Клінічні дослідження ролі пробіотиків у профілактиці НЕК

Дослідник	Пробіотики	Кількість пацієнтів, абс.	Результат, розвиток НЕК, %
Hoyos	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	1237	2,7 vs 6,6
Dani та співавт.	<i>Lactobacillus GG</i>	585	1,4 vs 2,7
Bin-Nun та співавт.	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i>	145	4,0 vs 16,4
Lin та співавт.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i>	434	1,8 vs 6,4

ження ризику виникнення важкого НЕК та зниження летальності у недоношених новонароджених під час використання пробіотиків як ентеральної підтримки [12]. Водночас J. Neu (2011) зауважує, що застосування пробіотиків знижує частоту розвитку НЕК, проте не впливає на рівень летальності [45]. Н.С. Lin та співавт. (2008) повідомляють про вищу частоту виникнення сепсису під час використання пробіотиків у комплексному лікуванні новонароджених, особливо з масою тіла менше 750 г [38].

Згідно даних мета-аналізу, проведеного G. Deshpande та співавт. (2010), використання пробіотиків у комплексному лікуванні недоношених новонароджених достовірно знижує ризик розвитку НЕК, що прогресує, та сприяє зниженню летальності [28].

У роботі Н. Awad та співавт. (2010) статистично доведено зниження частоти НЕК та неонатального сепсису в новонароджених, в комплексному лікуванні яких забезпечували ранню колонізацію кишечника бенефіціарними бактеріями, зокрема *Lactobacillus acidophilus*, за відсутності достовірної різниці ефективності між живими та вбитими бактеріями [15].

В експериментальному дослідженні А. D'Souza та співавт. (2009) довели протективний вплив пробіотиків та пребіотиків на термінальний відділ клубової кишки та зниження частоти важкого НЕК у новонароджених шурів унаслідок активації системи антиоксидантного захисту [26, 37]. В аналогічному експериментальному дослідженні М.С. Carlan та співавт. помітили зниження частоти розвитку НЕК під час використання *Bifidobacterium infantis* (у дозуванні 10^9 організмів щоденно для однієї тварини) [20]. Протективну роль *Bifidobacterium bifidum* помічено в роботі Л. Халілової та співавт. (2009), *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* — у роботах М.І. Morowitz та співавт. (2010), W.O. Tarnow-Mordi та співавт. (2010), Y. Satoh та співавт. (2007) та ін. [16, 35, 36, 44, 52, 57].

R. Luoto та співавт. (2010) рекомендують застосовувати *Lactobacillus GG* для профілактики пошкодження ентероцитів у хворих з підозрюваним НЕК [39].

R. Sharma (2005) наводить такі дані протективної дії різних пробіотиків під час розвитку НЕК (табл. 2) [53].

G. Deshpande та співавт. (2010) наводять рекомендовані пробіотики, їх дозування та тривалість застосування за даними різних авторів (табл. 3) [28].

Протягом останніх десятиліть з'явилися численні публікації про ефективність застосування лактоферину у профілактиці та лікуванні НЕК. Глікопротеїн лактоферин — компонент вродженої імунної відповіді. У значних концентраціях його містить материнське молоко, у менших — грудне молоко, сльози, слина, сім'яна рідина та вторинні гранули нейтрофілів [42]. Лактоферин має широкий спектр протимікробної активності щодо найпростіших бактерій, грибів, вірусів внаслідок їх здатності поглинати залізо або ж завдяки прямому впливу на клітинні мембрани мікробів [59]. Протеоліз лактоферину в кислих умовах (як це буде відбуватися в шлунку або у фаголізосомах нейтрофілів) призводить до утворення пептидів під назвою лактоферицини, які мають широкий спектр антимікробної активності [30].

Лактоферин інгібує ріст *Staphylococcus epidermidis* і *Candida albicans in vitro*. Це зменшує мінімальні інгібувальні концентрації ванкомицину стосовно *Staphylococcus epidermidis* та протигрибкових агентів (азолів і амфотерицину) проти *Candida*. Лактоферин і лактоферин-похідні пептиди дуже ефективні проти стійких до антибіотиків *Klebsiella* і *Staphylococcus aureus in vitro* [42].

На тваринних моделях доведено ефективність лактоферину під час лікування системних та кишкових інфекцій. У трансгенних шурів з підвищеною експресією лактоферину підвищувалася опірність до інфікування *Staphylococcus aureus*, помічали зниження частоти виникнення артритів, сепсису і летальності [32]. У мишей, інфікованих *Escherichia coli*, після введення лактоферину перед початком системної терапії виживаність зростала з 4 до 70 % [61]. Системний ефект лактоферину перорально розглядають, зазвичай, як непрямий, та імовірно він становить собою наслідок контакту лактоферину з епітеліальними клітинами кишечника та асоційованою з кишечником лімфоїдною тканиною (GALT). Лактоферин модулює цитокіни та/або продукцію хемокінів GALT-клітинами з подальшим надходженням до системного кровообігу та їх дією на лейкоцити, що циркулюють [58]. Лактоферин та інші подібні продукти в молоці (пребіотики) створюють умови для росту корисних бактерій у травному тракті, знижуючи колонізацію патогенними бактеріями. Факт існування кишкових рецепторів лактоферину, його здатність до модулювання диференціації клітин кишечника та їх проліферації

■ Таблиця 3

Рекомендовані пробіотики, їх дозування та тривалість застосування для профілактики НЕК

Дослідник, рік	Гестаційний вік/ маса	Пробіотики*	Дози, тривалість застосування
Kitajima та співавт., 1997	< 1500 г	BB	0,5 · 10 ⁹ організмів 1 раз на день з 1 годування по 28 день
Dani та співавт., 2002	< 33 тиж або < 1500 г	LB-GG	6 · 10 ⁹ КУО 1 раз на день з 1 годування до одужання
Costalos та співавт., 2003	28—32 тиж	SB	10 ⁹ /кг двічі на день з 1 годування по 30 день
Bin-Nun та співавт., 2005	< 1500 г	BI, ST, BBB	BI — 0,35 · 10 ⁹ КУО, ST — 0,35 · 10 ⁹ КУО, BBB — 0,35 · 10 ⁹ КУО 1 раз на день з 1 годування до 36 тиж гестаційного віку
Lin та співавт., 2005	< 1500 г	LB-A, BI	LB-A — 1004356 організмів, BI — 1015697 організмів двічі на день з 7 дня до одужання
Manzoni та співавт., 2006	< 1500 г	LB-C	6 · 10 ⁹ КУО 1 раз на день з 3 дня життя до 6 тиж або весь час перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених
Mohan та співавт., 2006	< 37 тиж	BB-L	1,6 · 10 ⁹ КУО 1 раз на день з 1 дня до 3 дня, 4,8 · 10 ⁹ КУО 1 раз на день з 4 до 21 дня
Stratiki та співавт., 2007	27—37 тиж	BB-L	Адаптована молочна суміш для недоношених з вмістом 1 · 10 ⁷ КУО/г, починаючи в перші 48 год після народження до 30 дня
Lin та співавт., 2008	< 34 тиж та < 1500 г	BBB, LB-A	2 · 10 ⁹ КУО/добу протягом 6 тиж
Samanta та співавт., 2009	< 34 тиж та < 1500 г	BBB, BB-L, BI, LB-A	2,5 · 10 ⁹ КУО/добу до виписки
Rouge та співавт., 2009	< 32 тиж та < 1500 г	BB-LG, LB-GG	1 · 10 ⁸ КУО/добу до виписки

Примітка. BB — *Bifidobacterium breve*, LB-GG — *Lactobacillus GG*, BI — *Bifidobacterium infantis*, ST — *Streptococcus thermophilus*, BBB — *Bifidobacterium bifidus*, LB-A — *Lactobacillus acidophilus*, LB-C — *Lactobacillus casei*, BB-L — *Bifidobacterium lactis*, BB-LG — *Bifidobacterium longus*

роблять лактоферин перспективним агентом для профілактики та лікування НЕК [42, 60]. У роботі Р. Manzoni та співавт. (2009) наведені дані про значне зниження важкого раннього неонатального сепсису (грампозитивного, грамнегативного та грибового) у новонароджених з украй низькою масою тіла після профілактичної терапії коров'ячим лактоферином або комбінацією коров'ячого лактоферину та *Lactobacillus rhamnosus* GG [40].

Висновки

Слід зазначити, що, на думку більшості дослідників, використання лактоферину, пробіотиків та пребіотиків для профілактики розвитку важкого некротичного ентероколіту, що прогресує, зокрема в недоношених новонароджених, доцільне та виправдане, проте навряд чи може бути рекомендоване як рутинне. Показання для застосування, дози та тривалість терапії потребують подальшого поглибленого вивчення.

Література

- Воробьева О.В. Современные аспекты патогенеза некротизирующего энтероколита // Здоровье ребенка.— 2008.— № 4.— С. 110—117.
- Иоушене С.В., Красовская Т.В., Новожилов В.А. и др. Значение сочетаний факторов риска в развитии некротического энтероколита у новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии.— 2003.— Т. 2, № 1.— С. 41—45.
- Караваева С.А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей // Вестник хирургии.— 2002.— Т. 161, № 4.— С. 41—44.
- Клименко Т.М., Воробьева О.В. До питання ранньої діагностики некротизуючого ентероколіту в недоношених новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2009.— № 5.— С. 15—20.
- Линчевский Г.Л., Головкин О.К., Воробьева О.В. Некротический энтероколит новорожденных // Здоровье ребенка.— 2007.— № 1 (4).— С. 94—101.
- Паршиков В.В., Карпова И.Ю., Батанов Г. Б. и др. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных в свете микробиологических нарушений // Детская хирургия.— 2011.— № 1.— С. 37—40.
- Русак П.С., Ковпанець Б.П., Белей Р.П. Виразково-некротичний ентероколіт // Хірургія дитячого віку.— 2005.— № 1.— С. 104—108.
- Смірнова І.В., Смірнов В.В., Бобер М.Д. та ін. Проблема виразково-некротичного ентероколіту у новонароджених // Хірургія дитячого віку.— 2011.— № 2.— С. 68—72.
- Цап Н.А., Аболина Т.Б., Кузнецов Н.Н. и др. Хирургическое лечение и прогнозирование послеоперационного периода у новорожденных с некротическим энтероколитом // Детская хирургия.— 2004.— № 2.— С. 13—15.
- Шахов К.В., Переяслов А.А., Шеремета О.Е. Некротичний ентероколіт новонароджених // Хірургія дитячого віку.— 2014.— № 1.— С. 82—88.
- Abdullah F., Zhang Y., Camp M. et al. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatment // Clin. Pediatr. (Phila).— 2010.— Vol. 49 (2).— P. 166—171.
- Alfaleh K., Anabrees J., Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis // Neonatology.— 2010.— Vol. 97 (2).— P. 93—99.
- Asabe K., Oka Y., Kai H. et al. Neonatal gastrointestinal perforation // Pediatr.— 2009.— Vol. 51, N 3.— P. 264—270.
- Austeng D., Blennow M., Ewald U. et al. (Collaborators (33)). Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS) // Acta Paediatrica.— 2010.— Vol. 99 (7).— P. 978—992.
- Awad H., Mokhad H., Imam S. et al. Comparison between killed and living probiotic usage versus placebo of necrotizing enterocolitis and sepsis in neonates // Pak. J. Biol. Sci.— 2010.— Vol. 13 (3).— P. 253—262.
- Bell E.F. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? // Pediatrics.— 2005.— Vol. 115 (1).— P. 173—174.
- Bury R.G., Tundehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing

- enterocolitis in low birthweight or preterm infants // *Cochrane Database of Systematic Review*.— 2001.— Vol. 1.— 405 p.
18. Cahndler J.C., Herba A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight // *Seminars in Pediatric Surgery*.— 2000.— Vol. 9 (2).— P. 63—72.
 19. Caplan M.C. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis // *J. Perinatol.*— 2009.— Vol. 29, N 2.— P. 2—6.
 20. Caplan M.C., Miller-Catchpole R., Kaup S. et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence in necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model // *Gastroenterology*.— 1999.— Vol. 117 (3).— P. 577—583.
 21. Christensen R.D., Gordon P.V., Besner G.E. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half-today? // *Fetal. Pediatr. Patol.*— 2010.— Vol. 29 (4).— P. 185—198.
 22. Clark R.H., Gordon P., Walker W.M. et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis // *Journal of Perinatology*.— 2012.— Vol. 32.— P. 199—204.
 23. Claud E.C. Neonatal Necrotizing Enterocolitis— Inflammation and Intestinal Immaturity // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.*— 2009.— Vol. 8 (3).— P. 248—259.
 24. Coit A.K. Necrotizing enterocolitis // *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*.— 1999.— Vol. 12 (4).— P. 53—66.
 25. Cotton M.C. Early, prolonged use of postnatal antibiotics increased the risk of necrotizing enterocolitis // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*— 2010.— Vol. 95 (3).— P. 94.
 26. D'Sousa A., Fordjour L., Ahmad A. et al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on messenger RNA expression of caveolin-1, NOS, and genes regulating oxidative stress in the terminal ileum of formula-fed neonatal rats // *Pediatr. Res.*— 2010.— Vol. 67 (5).— P. 526—531.
 27. De Oliveira N.D., Miyoshi M.H. Advances in necrotizing enterocolitis // *Jornal de Pediatria*.— 2005.— Vol. 81 (1).— P. 16—22.
 28. Deshpande G., Rao S., Patole S. et al. Updated meta-analysis for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Pediatrics*.— 2010.— Vol. 125 (5).— P. 921—930.
 29. Gibson G.R. Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics / *Br. J. Nutr.*— 1998.— Vol. 80.— P. 1068—1070.
 30. Gifford J.L., Hunter H.N., Vogel H.J. Lactoferricin: a lactoferrin-derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties // *Cellular and Molecular Life Sciences*.— 2005.— Vol. 62.— P. 2588—2598.
 31. Grosfeld J.L., Cheu H., Schlatter M. et al. Changing trends in necrotizing enterocolitis // *Ann. Surg.*— 1991.— Vol. 214, N 3.— P. 300—306.
 32. Guillen C.I., McInnes B., Vaughan D.M. et al. Enhanced Th 1 response to *Staphylococcus aureus* infection in human lactoferrin-transgenic mice // *Journal of Immunology*.— 2001.— Vol. 70.— P. 7050—7053.
 33. Guner Y.S., Friedlich P., Wee C.P. et al. State-based analysis of necrotizing enterocolitis outcomes // *J. Surg. Res.*— 2009.— Vol. 57 (1).— P. 21—29.
 34. Hentges D.J. The anaerobic microflora of the human body // *Clin. Infect. Dis.*— 1993.— Vol. 16, N 4.— P. 175—180.
 35. Hoyos A.B. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis with enteral administration *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantum* to neonates in an intensive care unit // *Int. J. Infect. Dis.*— 1999.— Vol. 3 (4).— P. 197—202.
 36. Khailova L., Dvorak K., Arganbright K.M. et al. *Bifidobacterium bifidum* improves intestinal integrity in a rat model of necrotizing enterocolitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2009.— Vol. 297 (5).— P. 940—949.
 37. Lee J.W., Davis J.M. Future applications of antioxidants in premature infants // *Curr. Opin. Pediatr.*— 2011.— Vol. 23 (2).— P. 161—166.
 38. Lin H.C., Hsu C.H., Chen H.I. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial // *Pediatrics*.— 2008.— Vol. 122.— P. 693—700.
 39. Luoto R., Matomoki J., Isolauri E. et al. Incidence of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight-infants related to the use of *Lactobacillus GG* // *Acta Paediatr.*— 2010.— Vol. 99 (8).— P. 1135—1138.
 40. Manzoni P., Rinaldi M., Cattani S. et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial // *JAMA*.— 2000.— Vol. 302 (13).— P. 1421—1428.
 41. Martin C.R., Dammann O., Allerd E.N. et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without bacteremia // *J. Pediatr.*— 2010.— Vol. 157 (5).— P. 751—756.
 42. Mohan P., Abrams S. Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates // *Cochrane Database of Systematic Review*.— 2009.— Vol. 1.— 7138 p.
 43. Moro G., Minoli I., Mosca M. et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2002.— Vol. 34.— P. 291—295.
 44. Morowitz M.J., Porovko V., Caplan M.S. et al. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis // *Pediatrics*.— 2010.— Vol. 125 (4).— P. 777—785.
 45. Neu J., Walker A. Necrotizing Enterocolitis // *The New England Journal of Medicine*.— 2011.— Vol. 364.— P. 255—264.
 46. O'Neill J.A., Holcomb G.W. Surgical experience with neonatal Necrotizing Enterocolitis // *Ann. Surg.*— 1979.— Vol. 189, N 5.— P. 612—619.
 47. Peter C.S., Feuerhahn M., Bohnhorst B. et al. Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? // *Eur. J. Pediatr.*— 1999.— Vol. 158.— P. 67—70.
 48. Petrosyan M., Guner Y.S., Williams M. et al. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis // *Pediatric Surgery International*.— 2009.— Vol. 25 (4).— P. 309—318.
 49. Raboei E.H. Necrotizing enterocolitis in full-term neonates: is it aganglionosis? // *Eur. Journal of Pediatric Surgery*.— 2009.— Vol. 19 (2).— P. 101—104.
 50. Ricketts R.R. Surgical Therapy for Necrotizing Enterocolitis // *Ann. Surg.*— 1984.— Vol. 200 (5).— P. 653—657.
 51. Ricketts R.R., Jerles M.L. Neonatal necrotizing enterocolitis: Experience with 100 consecutive surgical patients // *World Journal of Surgery*.— 1990.— Vol. 14 (5).— P. 600—605.
 52. Satoh Y., Shinohara K., Umezaki H. et al. *Bifidobacterium* prevents necrotizing enterocolitis and infection in preterm infants // *Int. J. Probiotics Prebiotics*.— 2007.— Vol. 2 (2/3).— P. 149—154.
 53. Sharma R., Tepas J.J. III. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis // *Pediatric Surgery International*.— 2010.— Vol. 26.— P. 11—21.
 54. Shin C.E., Falcone R.A. Jr., Stuart L. et al. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis // *Journal of Pediatric Surgery*.— 2000.— Vol. 35 (2).— P. 173—176.
 55. Sullivan S., Schanler R.J., Kim J.H. et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products // *J. Pediatr.*— 2010.— Vol. 156 (4).— P. 562—567.
 56. Szajewska H. Probiotic and prebiotic in preterm infants: where are we? Where are we going? // *Early Hum. Dev.*— 2010.— Vol. 86, N 1.— P. 81—86.
 57. Tarnow-Mordi W.O., Wilkinson D., Trivedi A. et al. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice // *Pediatrics*.— 2010.— Vol. 125 (5).— P. 1068—1070.
 58. Tomita M., Wakabayashi H., Yamauchi K. et al. Bovine lactoferrin and lactoferricin derived from milk: production and application // *Biochemistry and Cell Biology*.— 2002.— Vol. 80.— P. 109—112.
 59. Valenti P., Antonioni G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack // *Cellular and Molecular Life Sciences*.— 2005.— Vol. 8.— P. 310—313.
 60. Venkatesh M., Abrams S. Can lactoferrin prevent neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.*— 2009.— Vol. 7 (5).— P. 515—525.
 61. Venkatesh M., Abrams S. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Cochrane Database of Systematic Review*.— 2010.— Vol. 5.— 7137 p.

Использование пребиотиков, пробиотиков и лактоферрина для профилактики и лечения некротического энтероколита новорожденных (обзор литературы)

О.Э. Шеремета¹, С.К. Ткаченко², Н.М. Ференц³, В.А. Чуйко¹, К.В. Шахов³

¹Коммунальная городская детская клиническая больница, Львов

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

³Львовская областная детская клиническая больница «Охматдет»

В статье представлен обзор литературы о применении лактоферрина, пробиотиков и пребиотиков для профилактики некротического энтероколита новорожденных и о возможности их использования в комплексном лечении. Отмечено, что, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении этого сложного заболевания, проблема далека от решения. Летальность остается высокой, продолжаются дискуссии о путях профилактики, тактике консервативного и оперативного лечения, ведется поиск новых методов профилактики и лечения. Таким образом, все эти вопросы нуждаются в глубоком дальнейшем изучении.

Ключевые слова: новорожденные, некротический энтероколит, пребиотики, пробиотики, лактоферрин.

Prebiotics, probiotics and lactoferrin for prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in newborns (literature review)

O.E. Sheremeta¹, S.K. Tkachenko², N.M. Ferents³, V.O. Chuiko¹, K.V. Shakhov³

¹Lviv City Community Children's Clinical Hospital

²Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

³Lviv Regional Children's Clinical Hospital

Lactoferrin, probiotics and prebiotics administration for preventing of necrotizing enterocolitis in newborn and possibilities of their use in complex treatment were represented in this article. We have determined that despite successes in the diagnostics and treatment of such disease, the problem is far from being solved. Mortality is still high, discussion about prevention and treatment tactics are still actual, new methods of prevention and treatment are surching. Thus, all this questions must be further deeply investigated.

Key words: newborn, necrotizing enterocolitis, lactoferrin, prebiotics, probiotics.