РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК: 616.34-018:616.348-002-02-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.3

СТАН МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НЕКРОТИЗУЮЧИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, Т.М. Клименко *

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна),
Харківська медична академія післядипломної освіти* (м. Харків, Україна)

4-101-ЛИН-ОТС-0618

Резюме

Вступ. *Незважаючи на досягнення в області інтенсивної терапії новонароджених за останні 20 років, частота некротизуючих ентероколітів (НЕК) у передчасно народжених новонароджених істотно не змінилась. Додатковими чинниками розвитку захворювання у дітей вважають незрілість дитини (< 32 тиж вагітності; < 1500 г); інфекційні захворювання; патологічну бактеріальну колонізацію(Clostridium perfringens/ butiricum/ difficile, Pseudomonas aeruginosa); середовище відділення інтенсивної терапії (ризик інфікування патогенною флорою) та ін. У передчасно народженихдітей з VLBW доведене порушення формування здорового мікробіому кишечника.*

Мета роботи. *Визначити особливості формування мікробіому кишечника у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді для визначення типу та ролі мікрофлори в реалізації НЕК.*

Матеріали та методи дослідження. *Обстежено стан кишкової мікрофлори у 178 передчасно народжених дітей з НЕК, бактеріальною інфекцією (БІ) та умовно-здорових дітей протягом раннього неонатального періоду.*

Результати дослідження. *Встановлені більш значущі зміни мікробіоти кишечнику у дітей груп БІ, НЕК II та III стадій. Динаміка розвитку клінічних проявів НЕК у недоношених новонароджених протягом першого тижня життя корелює з частотою та характером мікрофлори кишечника, що підтверджує літературні дані відносно участі умовно-патогенної флори в патогенезі НЕК на тлі функціональної незрілості захисних бар`єрів кишечника в недоношеної дитини.*

Висновки. *Дослідження підтвердило наявність порушень становлення нормальної мікробіоти кишечника у передчасно народжених дітей з НЕК та бактеріальною інфекцією. З огляду на сучасні міжнародні рекомендації, новонародженим з перинатальною патологією та факторами ризику формування порушення нормальної мікробіоти показано призначення пробіотиків з перших днів життя.*

Ключові слова: *недоношені новонароджені; некротичний ентероколіт;мікробі ота; Bifidobacterium animalis subsp. Lactis.*

Вступ

Незважаючи на досягнення в області інтенсивної терапії новонароджених за останні 20 років, частота некротизуючих ентероколітів (НЕК) у передчасно народжених новонароджених істотно не змінилась. В цілому, в країнах світу НЕК виявляють у 0,3% - 2,4% усіх новонароджених, серед новонароджених, які лікувались у ВІТН, діагноз підтверджується у 4 - 13%%, причому70 - 90% з них є діти з масою тіла при народженні < 1500 г і тільки5 - 25% – доношені новонароджені [1, 2].

В Україні НЕК діагностувався у 0,32 % новонароджених у 2016 році,у 0,36% - у 2017 році. Серед доношених дітей частота реалізації захворювання досягала26% у 2016 році, а у 2017 році – до30%, ау передчасно народжених – в 74 – 70%% випадків відповідно [3, 4].

Смертність від НЕК коливається в межах від 20 до 25% та, як захворюваність за II стадією, пов'язані з тривалою госпіталізацією, з синдромом короткої кишки та з тривалим періодом неврологічних порушень, особливо у дітей з надзвичайно низькою масою при народженні, які потребують та/або перенесли операцію з приводу НЕК. Смертність у дітей з поширеним і повним некрозом кишечника досягає майже 100%[5, 6, 7].

Відомо декілька визначень некротизуючого ентероколіту новонароджених. Одним з них є - Некротизуючий ентероколіт (Р77) - тяжке полієтіологічне ураження кишечника, що виникає внаслідок ішемічних, запальних і некротичних процесів, які розвиваються переважно у незрілому травному каналі і зазвичай виявляються після початку ентерального харчування.

За даними літератури, етіопатогенез НЕК не є повністю вивченим. Основними чинниками ризику розвитку НЕК є ішемія кишечника + реперфузія ± інфекція (гіпоксія, ацидоз, гіпотензія, дія вільних кисневих радикалів). Додатковими (фоновими) чинниками розвитку захворювання вважають: незрілість дитини (< 32 тиж вагітності; < 1500 г); гіпотрофію; поліцитемію; штучне годування, агресивне ентеральне харчування; хірургічні втручання; інфекційні захворювання (цитокіни: інтерлейкіни [IL]-1,6, фактор некрозу пухлин); гіпоальбумінемію; катетеризацію пупкової артерії; метаболічні порушення; патологічну бактеріальну колонізацію(Clostridium perfringens/

butiricum/ difficile, Pseudomonas aeruginosa); середовище відділення інтенсивної терапії (ризик інфікування патогенною флорою)[8, 9].

Передчасно народжені, а саме новонароджені з VLBW(дуже низькою вагою при народженні), знаходяться в невигідному стані при реалізації усіх перелічених фонових чинників, особливо, коли мова йде про розвиток здорового мікробіому кишечника. До того жу недоношених дітей існують анатомо-фізіологічні відмінності (в порівнянні з доношеними новонародженими) з боку шлунково-кишкового тракту, а саме : незрілість морфологічної структури і функції слизової оболонки кишечника; зміна рухливості та періоди голодування кишечника; знижена модулююча імунна система кишечника (наприклад, TLR4 рецептор, ядерний фактор-В, запальні цитокіни); вплив препаратів, що модифікують кишечник, таких як Н2 блокатори, нестероїдні протизапальні препарати та інші фактори, що впливають на стан слизової оболонки кишечника [10, 11].За даними багатьох досліджень, передчасні новонароджені затримують і аберрантно набувають нормальну кишкову мікрофлору через обмеження ентерального харчування, зменшення впливу грудного молока і частого застосування антибіотиків[11, 12].

Мікробіома кишки передчасно народженої дитини має знижену мікробну різноманітність у поєднанні зі збільшенням колонізації з патогенними організмами. У них превалює патологічна бактеріальна колонізація(Clostridium perfringens/ butiricum/ difficile, Pseudomonas aeruginosa) над здоровою мікробіотою.Крім того, мікробіома кишечника передчасно народжених дітей є менш стабільною порівняно з доношеними; у них має місце затримка дозрівання мікробіоти при переході до зразка колонізації дорослих[12, 13].

Відомо, що підвищення питомої ваги вагітних з високим перинатальним ризиком, у тому числі з гострими і хронічними урогенітальними інфекціями, загрозою переривання вагітності, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, інфекційною екстрагенітальною патологією обумовлює феномен внутрішньоамніальної та інтранатальної інтолерантної щодо мікробіоти колонізації плоду і новонародженого [14, 15, 17].

При порушенні цілісності плодових оболонок навколоплідні води втрачають бактерицидні властивості і вже через 6 годин стають інфікованими, відбувається патологічна бактеріальна колонізація кишечника дитини анте- і/або інтранатально, а на тлі перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії і/чи асфіксії при народженні, недоношеності і незрілості зростає ризик бактеріальної інвазії і транслокації мікроорганізмів у стінку кишки дитини з загрозою реалізації НЕК [16, 18, 19].

Отже, мікроекологічний імідж плоду і новонародженого, колонізованого умовно-патогенними мікроорганізмами з порушеннямформування здорової мікробіоти, необхідно розглядати не тільки як фактор високого ризику реалізації перинатальної бактеріальної інфекції і сепсису, але і ризику розвитку НЕК, оскільки участь умовно-патогенної флори в патогенезі захворювання шляхом інвазії і транслокації мікроорганізмів з кишечника очевидна [20, 21].

Ризик значно збільшується, якщо в дитини з низьким терміном гестації й ознаками незрілості мають місце клінічні прояви зриву періоду постнатальної адаптації з гастроінтестинальними розладами: порушенням толерантності до харчування, зригуванням, втратою маси тіла, погіршенням якості випорожнень, збільшенням окружності живота, появою інтоксикаційного синдрому на тлі перинатальної патології.Нерозривність маніфестного клінічного перебігу НЕК з перинатальною бактеріальною інфекцією, пов'язані між собою синдромом системної запальної відповіді, що ускладнює виділити специфічні особливості становлення мікробіома кишечника в недоношених новонароджених з НЕК. Однак, виявлення дисбіотичних порушень з боку товстого кишечника у новонароджених групи ризику в ранньому неонатальному періоді і своєчасна корекція дисбалансу мікробіома у цих новонароджених дозволить уникнути реалізації не тільки НЕК, але і буде сприяти клінічному зникненню бактеріальної інфекції, стабілізації всіх адаптаційних процесів в організмі дитини (у тому числі толерантності до харчування, збільшення маси тіла, поліпшенню функціонального дозрівання). Тому в роботі приділялося особливе значення: дослідженням бактеріологічного стану плацент, амніотичних вод, пологових шляхів у матерів обстежених груп новонароджених; особливостям мікробіоти товстого кишечника в недоношених групи ризику розвитку НЕК і бактеріальної інфекції (БІ) в ранньому неонатальному періоді В даній статті представляємо результати дослідження лише мікробіоми кишечника у передчасно народжених дітей з НЕК в порівнянні з БІ.

Мета роботи

Визначити особливості формування мікробіому кишечника у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді для визначення типу та ролі мікрофлори в реалізації НЕК.

Матеріали та методи дослідження

Виявлення особливостей колонізації кишечника недоношених новонароджених з моменту народження та у ранньому неонатальному періоді проводились на І-му етапі спостереження. Розподіл дітей по групах представлено в Таблиці 1: І група – діти з діагностованою протягом спостереження БІ; ІІ група – діти с перенесеною гіпоксією (ГІ) без БІ і ІІІ група – передчасно народжені з реалізованим НЕК в ранньому неонатальному періоді. Розподіл дітей по групах за масою тіла при народжені представлено в Таблиці 2.

Таблиця 1

Розподіл новонароджених на І етапі дослідження, абс. число

Етапи	Групи						Всього
	Контроль	І (БІ)	ІІ (ГІ)	ІІІ (НЕК)			
				НЕК І	НЕК ІІ	НЕК ІІІ	
І	32	57	54	19	11	5	178

Таблиця 2

Маса тіла (г) недоношених новонароджених, M ± m

ГВ, тижні	Контроль (n=32)	ГІ (n=54)	БІ (n=57)	НЕК		
				I (n=19)	II (n=11)	III (n=5)
36-35	2100 ± 410	2000 ± 310	2100 ± 190	0	0	0
34-32	0	1600 ± 150	1600 ± 170	1600 ± 180	1600 ± 200	0
31-28	0	1300 ± 170	1300 ± 110	1300 ± 100	1300 ± 150	1300±140
< 28	0	900 ± 70	870 ± 90	0	0	860 ± 40

Аналіз стану мікробіоти товстого кишечника виконувався по загальноприйнятих мікробіологічних методиках відповідно Інструкції щодо проведення бактеріологічних і мікробіологічних досліджень [Микельсар М.Э., 1990; Бондарюк Н.Д., 2003].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням комп'ютерних програм Statistica 6 та Microsoft Exel 2010. Всі обчислювальні критерії вважались статистично вірогідними при значенні рівня значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Для визначення особливостей формування мікробіому кишечника в новонароджених проведено дослідження спектру мікрофлори порожнини товстого кишечника на першому тижні життя в групах спостереження та умовно-здорових недоношених новонароджених.

Отримані дані комплексного мікробіологічного дослідження кишечника в новонароджених основних та контрольної груп спостереження представлені в Табл.3. Виявлено, що особливості формування мікробіоценозу в дітей групи контролю та основних груп, незважаючи на грудне вигодовування від народження, характеризувалися змінами вже наприкінці першого тижня життя, мали суттєві відмінності залежно від тяжкості стану та отримання медикаментів, в тому числі антибіотиків.

Відомо, що для формування нормальної мікрофлори навіть у здорових новонароджених необхідний визначений період часу. У перші дні життя в біотопах дитини може виявлятися умовно-патогенна, переважно аеробна, флора, серед якої основне місце займають стафілококи і ентерококи на тлі фізіологічного дефіциту біфідофлори [22, 23]. Даний період життя новонароджених, що виявляється наявністю транзиторного дисбіозу, є найбільш небезпечним з мікроекологічних позицій, оскільки на цей час практично будь-який (навітьнайбільшслабовірулентний умовно-патогенний мікроорганізм) може викликати в організмі незахищеної дитини розвиток інфекційного процесу або клінічнепорушення мікробіоти кишечника [24-27].

За лабораторним спостереженням дітей, що брали участь у дослідженні, визначено, що спектр мікрофлори порожнини товстого кишечника новонароджених груп контролю та НЕК І-го ступеня, які знаходились на сумісному перебуванні з матір`ю, порівнювались з транзиторнимипорушеннями. Зміни були більш значущими, супроводжувалися вірогідним зменшенням кількості біфідобактерій, а мікробіоценоз утримувався за рахунок присутності відносно нормальної кількості лактобактерій та бактероїдів. Оскільки дефіцит біфідофлори є однією з провідних причин підвищеного вмісту умовно-патогенної мікрофлори (УПМ), тому у них відзначались також Enterococcus, Staphylococcus saprophyticus, гриби Candida на тлі нормальної кількості кишкової палички (Табл. 3).Слід відмітити також і те, що незважаючи на наявність лабораторних змін мікробіологічних складових товстого кишечника, клінічних симптомів дисбіозу в дітей Групи контролю на першому тижні життя не відмічалося. У дітей з НЕК І-го ступеня відзначались зригування після годування, здуття живота, неспокій, якісні зміни випорожнень, які носили непостійний характер, при чому рівень Staphylococcus saprophyticus у них досягав 48,3% проти 11,5% Групи контролю, гриби роду Candida 45,8% та 9,8% відповідно, а Enterococcus – 18,3% проти 9,6 %відповідно в групі з НЕК І та контролю. Крім того у новонароджених з НЕК І-ї стадії діагностувалась Enterobacter aerogenosae у концентрації 10^3 - 10^5 в 34,2% випадків.

Найбільш суттєві порушення мікробіому кишечника спостерігались у недоношених новонароджених основних груп при тяжкій перинатальній патології, при цьому був найнижчим рівень біфідофлори на тлі високих показників УПМ. Аналіз домінуючих видів УПМ показав, що в сучасний період колонізація кишечника новонароджених у відділенні інтенсивної терапії пологового будинку на першому тижні життя відбувається за участю як грампозитивних (42,6 %), так і грамнегативних (58,7 %) УПМ.

Серед грампозитивних мікроорганізмів переважали бактерії роду Enterococcus (в групі дітей з ГІ – 23,2%; БІ – 27,9%; з НЕК ІІ ступеня – 25,4% та з НЕК ІІІ – 36,4%), а серед стафілококів найбільш часто траплялися Staphylococcus saprophyticus (22,4%, 44,6%, 59,2% та 73,5% відповідно). Серед грамнегативних УПМ переважали ентеробактерії (82,4%). Серед них найбільша кількість виділених штамів припадала на долю E. coli (в групі дітей з ГІ – 34,3%; БІ – 48,5%; з НЕК ІІ ступеня – 46,6% та з НЕК ІІІ – 58,3%), бактерій роду Enterobacter (17,2%, 28,6%, 40,2% та 44,7% відповідно). Частота висіву грибів роду Candida становила 38,6%, 66,2%, 59,8% та 67,4% відповідно в групах ГІ, БІ, НЕК ІІ та НЕК ІІІ. Слід зазначити, що частота висівання УПМ прямо корелює з наявністю у дітей на першому тижні життя синдрому поліорганної недостатності ($r = 0,68$, при $p < 0,02$), клі-

Key title: Neonatologiâ, hirurgiâ ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hir. perinat. med. (Online)
ISSN 2226-1230 (Print) ISSN 2413-4260 (Online)

нічних ознак бактеріальної інфекції (r=0,72, при p < 0,05), синдрому інтоксикації (r=0,77, при p < 0,05), дисбіотичних та гастроінтестинальних порушень (r = 0,88, при p < 0,05), а також з бактеріальними посівами пологових шляхів, плаценти, навколоплідної рідини матерів (r=0,58, r =0,62 та r = 0,67, при p < 0,05) та стінок зіву (r = 0,58, при p < 0,05). Результати гемограми дітей, що мали клінічні прояви дисбіозу кишечника II—III ступеня (неспокій, зригування, болі та здуття живота, негативна вагова динаміка, погіршення якості випорожнень) в динаміці спостереження свідчать, що на 7-му добу життя у них відмічався більш значний лейкоцитоз, спричинений основною нозологічною патологією. У копроцитограмі виявлялися макроскопічні ознаки недостатнього перетравлювання їжі та запалення.

Згідно за нашими даними, у 44,5 % новонароджених з НЕК та у 42,8% дітей із груп БІ та ГІ (p > 0,05) вже на першому тижні життя факультативні УПМ виділялися з фекалій у кількості 105-107-108КУО/г при титрах біфідо- і лактобактерій не вище 103-105 в групах з НЕК II та НЕК III стадій та 106 у групі з БІ (Табл. 3). Нами відмічено, що штами E. coli, які є представниками облігатної мікрофлори кишечника, на першому тижні життя виділялись в кількості, що відповідає загальноприйнятим нормам, тобто не менше, ніж 10^6 КУО/г в групах контролю, ГІ та НЕК I, а в 48,5% новонароджених із групи БІ, у 46,6% та 58,3% дітей груп НЕК II і НЕК III – в концентрації 10^3 - 10^4 КУО/г.

Про більш значущі порушення у видовому та кількісному складі мікробіоценозу кишечника дітей основної групи свідчить також той факт, що з кишечника 24,5% у новонароджених підгрупи НЕК I, 36,4% і 38,7% дітей підгруп НЕК II - III та лише 19,2% дітей із групи контролю, на першому тижні життя в діагностичній кількості не виділено жодного з представників як облігатної, так і факультативної мікрофлори.

Встановлено, що з кишечника новонароджених групи з НЕК факультативні УПМ виділялись у кількості 10^7 - 10^9 КУО/г і більше при зниженні чисельності облігатної флори, а саме: E. coli - до рівня 10^3 КУО/г, біфідо- і лактобактерій - до титрів, що дорівнювали 103-104. За видовим складом УПМ групи суттєво не відрізнялися. Відмічено вірогідну відмінність за частотою виділення лише Streptococcus mitis з кишечника новонароджених з НЕК II і III стадії - у 5 (15,1%) і у 6 (17,6%)дітей, Staphylococcusaureus – у 4 (12,8%) та 7 (19,4%) дітей відповідно і Nesseria sicca – у 4 (12,4%) і у 5 (15,1%) новонароджених з НЕК II і III стадії та на жодний випадок в групах контролю та НЕК I (p < 0,02) (див. Табл. 3).

Таблиця 3

Спектр мікробіоти кишечника в новонароджених на 5-7 добу життя (M±m, %)

Флора	Контроль n=32		Групи									
			ГІ n=54		БІ n=57		НЕК n=35					
							I (n=19)		II (n=11)		III (n=5)	
	lgКУО/г, M±m	10^n, %	lgКУО/г, M±m	10^n, %	lgКУО/г, M±m	10^n, %	lgКУО/г, M±m	10^n, %	lgКУО/г, M±m	10^n, %	lgКУО/г, M±m	%
Біфідобактерії	5,37±0,29	≥10^7, 37,4	6,26±0,23	≥10^7, 34,5	3,67±0,41 ***	≤10^6, 51,4	6,77±0,19 ***	≥10^7, 36,5	4,46±0,25*	≤10^5, 49,6	3,98±0,34 **	≤10^3, 57,4
Бактероїди	8,92±0,19	≥10^7, 28,7	8,38±0,13*	≥10^7, 31,8	5,52±0,25 ***	≤10^6, 52,4	9,12±0,16	≥10^7, 31,4	8,14±0,36	≤10^5, 50,7	7,15±0,33 ***	≤10^3, 59,5
Лактобактерії	8,58±0,13	≥10^7, 81,8	7,79±0,33*	≥10^7, 79,4	7,62±0,14 ***	≤10^5, 68,3	8,62±0,14	≥10^7, 85,7	8,11±0,28	≤10^5, 71,3	6,84±0,16 ***	≤10^3, 76,7
гриби Candida	3,14±0,4	<10^3, 9,8	2,88±0,12	<10^5, 38,6	4,83±0,62*	≤10^5, 66,2	2,99±0,09	<10^5, 45,8	4,43±0,12 **	≤10^5, 59,8	5,69±0,09 ***	≤10^5, 67,4
Esherichia coli	7,31±0,36	≤10^7, 14,8	7,86±0,42	≤10^7, 34,3	9,56±0,45 ***	≤10^4, 48,5	8,67±0,04 ***	≤10^7, 29,1	9,34±0,28 ***	≤10^4, 46,6	9,86±0,33 ***	≤10^4, 58,3
Enterococcus	8,71±1,13	≤10^7, 9,6	7,87±0,08	≤10^7, 23,2	9,49±0,62	≥10^7, 27,9	8,97±0,14	≤10^7, 18,3	9,57±0,61	≥10^6, 25,4	9,98±0,22	≥10^7, 36,4
Streptococcus mitis	0,00	0,00	0,00	0,00	4,12±0,13 ***	≥10^5, 16,1	0,00	0,00	4,47±0,27 ***	≥10^5, 15,1	5,31±0,18 ***	≥10^5, 17,6
Staphylococcus aureus	0,00	0,00	0,00	0,00	4,98±0,24 ***	≥10^5, 8,2	0,00	0,00	5,51±0,17 ***	≥10^5, 12,8	6,11±0,24 ***	≥10^5, 19,4
Staphylococcus epidermidis	0,00	0,00	0,00	0,00	5,11±0,08 ***	≥10^5, 8,1	4,68±0,24 ***	≥10^5, 4,6	0,00	0,00	0,00	0,00
Enterobacter aerogenosae	0,00	0,00	6,93±0,08 ***	≥10^3, 17,2	7,23±0,15 ***	≥10^5, 28,6	5,44±0,11 ***	≥10^5, 34,2	7,14±0,18 ***	≥10^5, 40,2	7,36±0,07 ***	≥10^5, 44,7
Nesseria sicca	0,00	0,00	4,61±0,53 ***	≥10^3, 7,8	4,79±0,07 ***	≥10^5, 5,7	0,00	0,00	5,17±0,42 **	≥10^5, 12,4	6,14±0,34 ***	≥10^5, 15,1
Staphylococcus saprophyticus	4,68±0,08	≤10^5, 11,5	3,58±0,05 ***	≥10^5, 22,4	6,12±0,28 ***	≥10^5, 44,6	4,41±0,18	≥10^5, 48,3	5,74±0,15 ***	≥10^5, 59,2	6,68±0,41 ***	≥10^6, 73,5

Примітки: *1. *- відмінності порівняно з контролем, p ≤ 0,05;2.** - відмінності порівняно з контролем, p < 0,01;3. *** - відмінності порівняно з контролем, p < 0,001.*

Щодо лактобактерій, то тільки на першому тижні життя їх кількісний вміст та частота виділення відрізнялись у групах досліджуваних дітей. Лактобактерії в кількості ≥ 107 КУО/г були виділені в групах контролю, ГІ та НЕК I стадії, відповідно у 81,8%, 79,4% та 85,7%, а в групах БІ, НЕК II та НЕК III – 31,7%, 28,7% та 23,3% відповідно (p < 0,05).

За відсотком дітей з нормальною кількістю біфідобактерій, тобто ≥107 КУО/г, на першому тижні життя групи не відрізнялись між собою: групах контролю, ГІ та НЕК І стадії, відповідно в 37,4%, 34,5%, 36,5% проти 48,6%, 50,4% та 42,6% в групах БІ, НЕК ІІ та НЕК ІІІ (p > 0,05).

В інші строки спостереження не відмічено суттєвих відмінностейу становленні нормальної мікрофлори кишечника новонароджених трьох груп, що, можливо, пов'язано із застосуванням пробіотичних препаратів у комплексному лікуванні дітей у спеціалізованих неонатологічних відділеннях.

Отже, встановлені більш значущі зміни мікробіоти кишечника у дітей груп БІ, НЕК ІІ та ІІІ стадій, виявлені шляхи можливого інфікування новонароджених цих груп, отримані дані мікробіоценозу зіставлені з бактеріологічними посівами пологових шляхів, плаценти, навколоплідної рідини. Динаміка розвитку клінічних проявів НЕК у недоношених дітей протягом першого тижня життя корелює з частотою та характером мікрофлори кишечника, що підтверджує літературні дані відносно участі УПМ в патогенезі НЕК на тлі функціональної незрілості захисних бар`єрів кишечника в недоношеної дитини.

Таким чином, дослідження підтвердило наявність порушень становлення нормальної мікробіоти кишечника у передчасно народжених дітей з НЕК та бактеріальною інфекцією. В умовах утруднення якісного грудного вигодовування передчасно народжених дітей групи ризику та з реалізованим НЕК і БІ під час перебування у відділеннях інтенсивної терапії та постінтенсивного догляду для корекції дисбалансу мікробіоти та сприянню формування фізіологічної мікрофлори кишечника за рекомендаціями Міжнародного наукового співтовариства (Комісія Кодекс Аліментаріус (англ. Codex Alimentarius Commission, CAC), Європейського товариства фахівців в області дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) показане призначення пробіотикив з перших днів життя [27-29].

За даними багаторічних багатоцентрових досліджень з високим ступенем доказовості пробіотики не лише покращують толерантність до ентерального харчування, підтримують нормальний баланс кишкової мікрофлори, мають антибактеріальні та імуномодулюючі властивості, інгібують ланку грампозитивних і грамнегативних бактерій, формують харчову толерантність, профілактують ожиріння в подальшому житті дитини і скорочують тривалість госпіталізації недоношених новонароджених, але йзапобігають розвитку НЕК, сепсису і зменшують ризик смерті від цих захворювань [30-36].

Попередні систематичні огляди та оновлений мета-аналіз показали значне зниження ризику смерті від усіх причин і від підтвердженого НЕК, а також більш короткий час до повного насичення після застосування пробіотиків у недоношених дітей (≤ 34 тижнів гестації, вага при народженні ≤1500 г), а також підтверджують переваги пробіотиків у зниженні смертності і НЕК у недоношених новонароджених. З огляду на сукупність доказів, додаткові плацебо-контрольовані дослідження не потрібні при наявності відповідного пробіотика [30-33].

Таблиця 4

Рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей

Тип	Нозологія	Назва документу
Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum	Недоношені діти з групи ризику для попередження некротизуючого ентероколіту	Trust Guideline for the use of probiotics in high-risk preterm infants to prevent necrotizing enterocolitis. Norfolk and Norwich University Hospitals. NHS Foundation Trust.
Combination containing Lactobacillus and at least one Bifidobacterium species is preferable.	Передчасно народжені діти з групи ризику	Deshpande, Girish C., et al. "Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates." BMC medicine 9.1 (2011): 92.

Крім того, пробіотики можуть запобігти НЕК, сприяючи колонізації кишечника корисними організмами, запобігаючи колонізації збудниками, поліпшуючи зрілість і функцію слизової оболонки кишечника та модулюючи імунну систему (наприклад, TLR4 рецептор, ядерний фактор-В, запальні цитокіни) [30-33]. У Таблиці 4 представлені рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей.

Для безпечногозастосування пробіотики повинні відповідати наступним вимогам, які сформувала WHO (ВОЗ) у 2001 році: непатогеність і нетоксичність; виживання в кишечнику; стабільність складу і життєздатність протягом всього терміну зберігання; мати склад з живих клітин, які мають високу антагоністичну здатність до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів; не повинні пригнічувати нормальну мікрофлору кишечника; мати генетичний паспорт і доказ генетичної стабільності (бути чутливими або мати природну резистентність до антибіотиків) та бути безпечними у відношенні до побічних ефектів. Але в той же час, згідно з висновками Комітету з питань харчування ESPGHAN (2010), наявні наукові дані не доводять необхідність рутинного застосування пробіотиків у новонароджених.

Рекомендаціям щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей та умовам застосування ВОЗ повністю відповідає Bifidobacterium animalis subsp. lactis(BB-12), тому що представ-

ники Bifidobacterium animalis є природними мешканцями кишечника дитини з першого дня життя, природно знаходяться в молоці матері, а також важливі для розвитку і підтрики балансу кишкової мікрофлори дитини [37-39]. Потенційними механізмами, за допомогою яких забезпечується захисний та терапевтичний ефект Bifidobacterium animalis subsp. Lactis єінгібування росту патогенних бактерій шляхом [37-39]:

- зниження рівня pH в кишковому тракті (що є результатом здатності Bifidobacterium animalis subsp. lactis до вироблення кислот);
- вироблення метаболітів, токсичних для патогенних бактерій (вироблення H2O2);
- вироблення антибактеріальних речовин, бактеріонів;
- конкуренції з патогенними бактеріями за поживні речовини;
- блокування адгезивних рецепторів та, таким чином, інгібування колонізації інших потенційно патогенних мікроорганізмів;
- стимуляція імунної системи.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis;(BB-12) використовується, починаючи з 1993 року, як компонент дитячого харчування в усьому світі без повідомлень про побічні ефекти [40]. Bifidobacterium animalis subsp. lactisдіє місцево в шлунково-кишковому тракті. Після перорального прийому системна абсорбція не спостерігається. Резистентність Bifidobacterium animalis subsp. lactisдо кислоти шлункового соку та жовчі дає можливість забезпечити високий відсоток виживанняштаму при проходженні через шлунок та дванадцятипалу кишку. Штам може створювати щільний зв'язок зі слизом кишечнику. Як і інші мікроорганізми, які містяться в шлунково-кишковому тракті, він поступово виводиться завдяки перистальтиці та в результаті дефекації.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis. входить до складу Лінекс бебі® у вигляді порошку для суспензії та Лінекс®Дитячих крапель у флаконі.

Доведена ефективність та зручність застосування дозволяє використовувати препарат Лінекс бебі®немовлятам з першого дня народження та дітям віком до 12 років:

- для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечнику;
- як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних:
- вірусними та бактеріальними інфекціями шлунково-кишкового тракту (наприклад ротавірусними інфекціями),
- лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Лінекс® Дитячі краплі корисні для підтримки фізіологічного балансу мікрофлори кишечника, а також відновлення її природного балансу.

Висновки.

Дослідження підтвердило наявність порушень становлення нормальної мікробіоти кишечника у передчасно народжених дітей з НЕК та бактеріальною інфекцією. З огляду на сучасні міжнародні рекомендації новонародженим з перинатальною патологією, в тому числі і НЕК, та факторами ризику формування порушення нормальної мікробіоти, показанє призначення пробіотиків з перших днів життя.

Джерело фінансування.

Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я.
* Лінекс Бебі® є лікарським засобом
** Лінекс® Дитячі краплі – є дієтичною добавкою

Література

1. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. J Paediatr Child Health. 2001;37(1):1-4.
2. Parravicini E, Fromm F. Necrotizing enterocolitis. In: Buonocore G, editors. Neonatology. A practical Approach to Neonatal Disease [Internet]. Milano: Springer; 2012 [cited 2018 Apr 6]. p.724-30. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-1405-3_96
3. Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходжуванні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(2):5-11.
4. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України.Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(4):5-12.
5. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet. 2006;368:1271-83.doi: 10.1016/S0140-6736(06)69525-1.
6. Cotten CM, Oh W, McDonald S, Carlo W, Fanaroff AA, Duara S, et al. Prolonged hospital stay for extremely premature infants: risk factors, center differences, and the impact omortality on selecting a best-performing center. J Perinatol. 2005;25(10):650-5. doi: 10.1038/sj.jp.7211369.
7. Wales PW, Christison-Lagay ER: Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. Semin Pediatr Surg. 2010;19(1):3-9. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.001.
8. Dimmitt RA, Moss RL. Clinical management of necrotizing enterocolitis. NeoReviews.2001;2(5):110-7.
9. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL,

References

1. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. J Paediatr Child Health. 2001;37(1):1-4.
2. Parravicini E, Fromm F. Necrotizing enterocolitis. In: Buonocore G, editors. Neonatology. A practical Approach to Neonatal Disease [Internet]. Milano: Springer; 2012 [cited 2018 Apr 6]724-30. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-1405-3_96
3. Znamenska TK, Nikulina LI, Rudenko NH, Vorobiova OV. Analiz roboty perynatalnykh tsentriv u vykhodzhuvanni peredchasno narodzhenykh ditei v Ukraini [Work analiysis of perinatal centers in preterm infants nursing in Ukraine]. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna. 2017;7(2):5-11 (in Ukrainian).
4. Znamenska TK, Vorobiova OV, Dubinina TIu. Stratehichni napriamky rekonstruktsii systemy okhorony zdorovia novonarodzhenykh ta ditei Ukrainy [Strategic directions for reconstruction of the health system]. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna. 2017;7(4):5-12 (in Ukrainian).
5. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet. 2006;368:1271-83.doi: 10.1016/S0140-6736(06)69525-1.
6. Cotten CM, Oh W, McDonald S, Carlo W, Fanaroff AA, Duara S, et al. Prolonged hospital stay for extremely premature infants: risk factors, center differences, and the impact omortality on selecting a best-performing center. J Perinatol. 2005;25(10):650-5. doi: 10.1038/sj.jp.7211369.
7. Wales PW, Christison-Lagay ER: Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. Semin Pediatr Surg. 2010;19(1):3-9. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.001.

Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. Microbiome. 2014;2:38. https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-38

10. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012;486:222-7.https://doi.org/10.1038/nature11053

11. Neu J. Neonatology. 2014;106(4):289-95. doi: 10.1159/000365130.

12. Schanler RJ. Probiotics and necrotising enterocolitis in premature neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(6):F395-7. doi: 10.1136/adc.2005.092742.

13. Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol. 2008; 32(2):127-7. doi: 10.1053/j.semperi.2008.01.006.

14. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(6):F456-62. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301373.

15. Ardissone AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. PLoS One [Internet]. 2014[cited 2018 Apr 15];9(3):e90784. Available from: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090784doi: 10.1371/journal.pone.0090784.

16. Кафарская ЛИ, Ефимов БА, Постникова ЕА, Донских ЕЕ. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста. Детские инфекции.2006;1:6-11.

17. Никитенко ВИ, Ткаченко ЕИ, Стадников АА. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта — естественный защитный механизм. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.2004;1:48.

18. Урсова НИ. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде. Русский медицинский журнал.2004;16:957.

19. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. Curr Opin Pediatr.2012;24(6):753-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8.

20. Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. Ital J Pediatr. 2013;39:15. doi: 10.1186/1824-7288-39-15.

21. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH.Clin Perinatol. 2015 Mar;42(1):133-54, ix. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.012.

22. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Альбицкий ВЮ. Профилактическая педиатрия — новые вызовы. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(2):7-10.

23. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. Adv Biomed Res. 2014;3:3.doi: 10.4103/2277-9175.124629.

24. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. Br J Nutr[Internet]. 2005[updated 2007 Mar 1; cited 2018 Mar 26];93(S1):S41-8. Available from:https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/role-of-gutassociated-lymphoid-tissues-and-mucosal defence/E61C4E67DCF148EAF5A6E1F724 8868A7https://doi.org/10.1079/BJN20041356.

25. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine", held in Paris, June 14, 2002. Am J Clin Nutr. 2003;78(4):675-83. doi: 10.1093/ajcn/78.4.675.

26. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature. 2012;489:231-41.doi: 10.1038/nature11551.

doi: 10.1016/j.clp.2012.12.009.

27. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol.2012;3:425-47.doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120.

28. Solís G, de Los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. Anaerobe. 2010;16(3):307-10. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004

29. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. Front Pediatr[Internet]. 2015[cited 2018 Apr25];3:17. Availablefrom: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2015.00017/fulldoi: 10.3389/fped.2015.00017

8. Dimmitt RA, Moss RL. Clinical management of necrotizing enterocolitis. NeoReviews.2001;2(5):110-7.

9. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. Microbiome. 2014;2:38. https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-38

10. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012;486:222-7.https://doi.org/10.1038/nature11053

11. Neu J. Neonatology. 2014;106(4):289-95. doi: 10.1159/000365130.

12. Schanler RJ. Probiotics and necrotising enterocolitis in premature neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(6):F395-7. doi: 10.1136/adc.2005.092742.

13. Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol. 2008; 32(2):127-7. doi: 10.1053/j.semperi.2008.01.006.

14. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(6):F456-62. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301373.

15. Ardissone AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. PLoS One [Internet]. 2014[cited 2018 Apr 15];9(3):e90784. Available from:http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090784doi: 10.1371/journal.pone.0090784.

16. Kafarskaya LI, Efimov BA, Postnikova EA, Donskikh EE. Osobennosti stanovleniya mikroflory u detey rannego vozrasta [Features of the formation of microflora in young children]. Detskie infektsii. 2006;1:6-11 (inRussian).

17. Nikitenko VI, Tkachenko EI, Stadnikov AA. Translokatsiya bakteriy iz zheludochno-kishechnogo trakta — estestvennyy zashchitnyy mekhanizm [Translocation of bacteria from the gastrointestinal tract is a natural defense mechanism]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2004;1:48(inRussian).

18. Ursova NI. Mikrobiotsenoz otkrytykh biologicheskikh sistem organizma v protsesse adaptatsii k okruzhayushchey srede [Microbiocenosis of open biological systems of the organism in the process of adaptation to the environment]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2004;16:957(inRussian).

19. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. Curr Opin Pediatr.2012;24(6):753-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8.

20. Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. Ital J Pediatr. 2013;39:15. doi: 10.1186/1824-7288-39-15.

21. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Clin Perinatol. 2015;42(1):133-54. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.012.

22. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Al'bitskiy VYu. Profilakticheskaya pediatriya — novye vyzovy [Preventive paediatrics – new challenges]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2012;11(2):7-10 (in Russian).

23. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. Adv Biomed Res. 2014;3:3. doi: 10.4103/2277-9175.124629.

24. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. Br J Nutr [Internet]. 2005[updated 2007 Mar 1; cited 2018 Mar 26];93(S1):S41-8. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/role-of-gutassociated-lymphoid-tissues-and-mucosal-defence/E61C4E67DCF148EAF5A6E1F724 8868A7https://doi.org/10.1079/BJN20041356.

25. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine", held in Paris, June 14, 2002. Am J Clin Nutr. 2003;78(4):675-83. doi: 10.1093/ajcn/78.4.675.

26. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature. 2012;489:231-41. doi: 10.1038/nature11551.

27. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol.2012;3:425-47. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120.

28. Solís G, de Los Reyes-Gavilan CG, Fernández N,

30. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr[Internet]. 2007[cited 2018 Apr25];45(5):569-76.Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2007/11000/Probiotics_for_Necrotizing_Enterocolitis__A.9.aspxdoi: 10.1097/MPG.0b013e3181344694.

31. AlFaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev[Internet]. 2008[cited 2018 Mar20];1:CD005496 Available from:http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub2/abstractdoi: 10.1002/14651858.CD005496.pub2.

32. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials.Lancet. 2007;369(9573):1614-20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60748-X.

33. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol.2013;40(1):93-108.doi: 10.1016/j.clp.2012.12.009.

34. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life.Annu Rev Food Sci Technol.2012;3:425-47.doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120.

35. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. Anaerobe.2010;16(3):307-10. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.

36. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. Front Pediatr[Internet].2015[cited 2018 Mar20];3:17. Available from:https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2015.00017/fulldoi: 10.3389/fped.2015.00017

37. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev[Internet].2009[cited 2018 Mar 26];85(10):S71-4.Available from:doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.021.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378209001492?via%3Dihub

https://ac.els-cdn.com/S0378378213003216/1-s2.0-S0378378213003216-main.pdf?_tid=eac96030-27f6-470f-816e-888607fbffa6&acdnat=1528962121_f691d25b6136b77d95922e1d31ced6cd

38. Rautava S, Walker WA. Probiotics 101. In: Michail S, Sherman PM, editors. Probiotics in Pediatric Medicine. 1 ed. Totowa, NJ USA: Humana Press;2009, p. 41-52.

39. JungersenM, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. Microorganisms 2014;2(2):92-110. https://doi.org/10.3390/microorganisms2020092

40. Роль пробиотиков в питании детей грудного возраста. Практическая медицина[Электронный ресурс]. 2009[цитировано 2018 Май 8];7 Доступно: http://pmarchive.ru/rol-probiotikov-v-pitanii-detej-grudnogo-vozrasta/

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

*Т.К. Знаменская, О.В. Воробьева, Т.М. Клименко **

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев, Украина), Харьковская медицинская академия последипломного образования* (г. Харьков, Украина)

Резюме

Введение. Несмотря на достижения в области интенсивной терапии новорожденных за последние 20 лет, частота некротизирующего энтероколита (НЭК) у недоношенных новорожденных существенно не изменилась. Дополнительными факторами развития заболевания

Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. Anaerobe. 2010;16(3):307-10. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004

29. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. Front Pediatr [Internet]. 2015[cited 2018 Apr 25];3:17. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2015.00017/fulldoi: 10.3389/fped.2015.00017

30. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2007[cited 2018 Apr 25];45(5):569-76. Available from:https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2007/11000/Probiotics_for_Necrotizing_Enterocolitis__A.9.aspxdoi: 10.1097/MPG.0b013e3181344694.

31. AlFaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2008[cited 2018 Mar 20];1:CD005496 Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub2/abstractdoi: 10.1002/14651858.CD005496.pub2.

32. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2007;369(9573):1614-20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60748-X.

33. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2013;40(1):93-108. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.009.

34. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol. 2012;3:425-47. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120.

35. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. Anaerobe. 2010;16(3):307-10. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.

36. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. Front Pediatr [Internet]. 2015[cited 2018 Mar 20];3:17. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2015.00017/fulldoi: 10.3389/fped.2015.00017

37. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev [Internet]. 2009[cited 2018 Mar 26];85(10):S71-4. Available from:doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.021.

38. Rautava S, Walker WA. Probiotics 101. In: Michail S, Sherman PM, editors. Probiotics in Pediatric Medicine. 1 ed. Totowa, NJ USA: Humana Press; 2009, p. 41-52.

39. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. Microorganisms. 2014;2(2):92-110. https://doi.org/10.3390/microorganisms2020092

40. Rol' probiotikov v pitanii detey grudnogo vozrasta [The role of probiotics in feeding infants]. Prakticheskaya meditsina [Internet]. 2009[tsitirovano 2018 May 8];7. Dostupno: http://pmarchive.ru/rol-probiotikov-v-pitanii-detej-grudnogo-vozrasta/

STATE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN PREMATURE INFANTS WITH NECROTIZING ENTEROCOLITIS

*T. Znamenska, O. Vorobiova, T. Klimenko**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine'» (Kiev, Ukraine), Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education* (Kharkiv Ukraine)

Summary

Introduction. Despite the advances in neonatal intensive care over the last 20 years, the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants has not significantly changed. Additional factors in the development of the disease in children are considered immaturity of the child

у детей считают незрелость ребенка (<32 нед беременности; <1500 г); перинатальную инфекцию; патологическую бактериальную колонизацию (Clostridium perfringens / butiricum / difficile, Pseudomonas aeruginosa); среда отделений интенсивной терапии (риск инфицирования патогенной флорой) и др. У недоношенных детей с VLBW доказано нарушение формирования здорового микробиома кишечника.

Цель работы. Определить особенности формирования микробиома кишечника у преждевременно рожденных детей в раннем неонатальном периоде для определения типа и роли микрофлоры в реализации НЭК.

Материалы и методы исследования. Обследовано состояние кишечной микрофлоры у 178 недоношенных детей с НЭК, бактериальной инфекцией (БИ) и условно-здоровых детей в течение раннего неонатального периода.

Результаты исследования. Установлены более значимые изменения микробиоты кишечника у детей групп БИ, НЭК II и III стадий. Динамика развития клинических проявлений НЭК у недоношенных новорожденных в течение первой недели жизни коррелирует с частотой и характером микрофлоры кишечника, что подтверждает литературные данные относительно участия условно-патогенных флоры (УПМ) в патогенезе НЭК на фоне функциональной незрелости защитных барьеров кишечника у недоношенного ребенка.

Выводы. Исследование подтвердило наличие нарушений становления нормальной микробиоты кишечника у преждевременно рожденных детей с НЭК и бактериальной инфекцией. Учитывая современные международные рекомендации, новорожденным с перинатальной патологией и факторами риска формирования нарушения нормальной микробиоты показано назначение пробиотиков с первых дней жизни.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; некротизирующий энтероколит; микробиота; Bifidobacterium animalis subsp. Lactis.

(<32 weeks of pregnancy; <1500 g); infectious diseases; pathogenic bacterial colonization (Clostridium perfringens / butiricum / difficile, Pseudomonas aeruginosa) medium intensive care unit (the risk of infection with pathogenic flora), etc. In premature newborns with VLBW, a violation of the formation of a healthy intestinal microbiote has been proved.

The aims. Identify the features of the formation of intestinal microbioma in preterm infants in the early neonatal period to determine the type and role of microflora in the implementation of NEC.

Materials and methods of research. The state of intestinal microflora in 178 preterm infants with necrotizing enterocolitis, bacterial infection (BI) and conditionally healthy children during the early neonatal period was examined.

Results of the research. More significant changes in the intestinal microbiota were found in children of groups BI, NEC II and III stages. The dynamics of the development of clinical manifestations of NEC in preterm infants during the first week of life correlates with the frequency and nature of the intestinal microflora, confirms the literature data on the participation of conditionally pathogenic flora in the pathogenesis of the NEC against the functional immaturity of the protective barriers of the intestines in the preterm infant.

Conclusions. The study confirmed the presence of violations of the formation of normal intestinal microbiota in preterm infants with NEC and bacterial infection. Given the current international recommendations for newborns with perinatal pathology and risk factors for the formation of violations of normal microbiota, the use of probiotics from the first days of life has been shown.

Key words: Preterm Infants;Necrotizing Enterocolitis;Microbiota, Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis.

Контактна інформація:
Знаменська Тетяна Костянтинівна – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія.
Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0001-5402-1622
Контактна адреса: вул. Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ/, 01011, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробйова Ольга Володимирівна - д.мед.н., професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (м. Київ, Україна).
Контактна адреса: вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна.
Контактний телефон: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5199-0217
Researcher ID:http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017

Контактная информация:
Знаменская Татьяна Константиновна - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
Специальность: Неонатология. Педиатрия.
Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0001-5402-1622
Контактный адрес: ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.
Контактный телефон: +380674038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробьёва Ольга Владимировна - д.м.н., профессор кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика (г.Киев, Украина.).
Контактный адрес: ул. Дорогожицкая, 9, Киев, 04112, Украина.
Контактный телефон: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5199-0217
Researcher ID:http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017

Contact Information:
Tetiana Znamenska - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine , President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
Specialty: Neonatology. Pediatrics.
Scientific direction: Physiology and Pathology of Children of the Neonatal Period and the First Years of Life.
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5402-1622
Contact address: Rybalskaya st., 11/ 44, Kiev, 01011, Ukraine.
Contact phone: +380674038120
E-mail: tkznamenska@gmail.com

Vorobiova Olga - MD, Professor, Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk (Kiev, Ukraine).
Contact address: Dorogozhitska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine.
Contact phone: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5199-0217
Researcher ID:http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017

© Т.М. Килимник, О.П. Чабан, 2018

© T. Znamenska, O. Vorobiova, T. Klimenko, 2018

Надійшло до редакції 14.02.2018
Підписано до друку 05.06.2018