

О.Г. Шадрін, В.П. Місник

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ

Кишкова мікробіота у дітей: сучасні можливості профілактики та корекції порушень

Роль мікробіому в організмі людини

Організм людини колонізований комбінованими мікробними популяціями, які відрізняються за своїми складними ефектами взаємодії з організмом хазяїна залежно від локуса їх знаходження (шкіра, дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) тощо). Застосування в останні роки молекулярно-генетичних методів досліджень у рамках глобального міжнародного проекту «Мікробіом людини» (Turnbaugh P.J. et al., 2007) дозволило ідентифікувати численні види мікроорганізмів, які мешкають у різних екологічних нішах людини. При вивченні мікробної популяції організму здорової людини широко використовують визначення нуклеотидної послідовності (метод секвенування) генів 16S РНК, які присутні у геномі бактерій, але відсутні в еукариот і вірусів. Крім того, для отримання інформації про мікробні угруповання сьогодні використовують метагеномні, метатранскриптомні, метапротеомні, метаболомні підходи (Mogowitz M.J. et al., 2010).

Отримані за допомогою новітніх технологій дані привели до перегляду фундаментальних уявлень щодо мікробіоценозу людини. Сьогодні широко обговорюється роль мікробіому в організмі людини, взаємовідносини «мікроб — хазяїн» та стратегія запобігання різним неінфекційним хворобам, таким як алергічні, аутоімунні, метаболічний синдром, функціональні порушення ШКТ. Все більше даних з'являється про вплив на мікробіоценоз різних факторів — екології, харчування, зокрема у ранньому дитинстві, та інших, на сьогодні ще недостатньо вивчених (наприклад ксеобіотиків) (Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2015).

Кишкова мікробіота та її вплив на здоров'я людини

Найчисленнішим мікробним угрупованням у людини є кишкова мікробіота, кількість якої в 10 та 150 разів більша загальною кількістю клітин і генів в організмі людини відповідно (Fops M. et al., 2000; Qin J. et al., 2010; Friedrich M.J., 2013). Крім того, мікробіоценоз ШКТ характеризується найбільш значимими індивідуальними відмінностями, а також найбільшою різноманітністю за кількістю видів (Human Microbiome Project Consortium, 2012a; b).

Кишковій мікробіоті надають значну, а подекуди і визначну роль, як одному з важливих факторів, які впливають на формування стану здоров'я людини, первинну профілактику захворювань, починаючи з перинатального періоду. Цим питанням присвячені численні вітчизняні та міжнародні форуми, останнім наймасштабнішим з яких став 2-й Глобальний саміт «Мікрофлора. Наука, яку варто створювати» (9 березня 2018 р., Рим, Італія), на теренах якого в обговоренні взяли участь відомі експерти з питань гастроентерології, педіатрії, алергології, імунології, мікробіології, медичної генетики.

Нормальна мікрофлора кишечника виконує важливу роль в організмі людини, особливо в дітей грудного та раннього віку, бо впливає на імунітет і стійкість до патогенів, бере участь в усіх видах обміну макро- та мікронутрієнтів, активує ферменти кишечника, беручи участь у перетравленні харчових речовин і печінково-кишкової циркуляції компонентів жовчі, регуляції диференціювання та регенерації тканин, перш за все — епітеліальних, підтримку іонного гомеостазу організму, має дезінтоксикаційну функцію (Kau A.L. et al., 2011; Human Microbiome Project Consortium, 2012a). Деякі дослідники називають кишкову мікробіоту спеціальним «мікробним органом» за її участь в імуностимуляції, синтезі віта-

мінів групи В, вітамінів С, К, ніотинової, фолієвої кислот і біотину, регуляції моторики та інших функцій ШКТ, синтезі коротколанцюгових жирних кислот, які є головними джерелами енергії для епітеліальних клітин, тощо (Kau A.L. et al., 2011; Human Microbiome Project Consortium, 2012a; Carding S. et al., 2015). Відомо про здатність кишкової мікрофлори змінювати секрецію та моторику кишечника, а також поріг вісцеральної чутливості шляхом впливу нейротрансмітерів на ентериннову систему кишечника (Jeffery I.B. et al., 2012). В останні роки з'явилися нові дані про зв'язок кишкового біоценозу не лише з різними дисфункціями ШКТ, але також і з алергічними та аутоімунними хворобами, захворюваннями серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, метаболічним синдромом, злоякісними новоутвореннями (Bäckhed F., 2011; Kau A.L. et al., 2011; Wu G.D. et al., 2011; Fujimura K.E et al., 2016).

Еубіоз кишечника

Еубіоз кишечника — це оптимальне співвідношення мікроорганізмів — представників нормальної кишкової мікробіоти (Циммерман Я.С., 2005). Сучасними молекулярно-генетичними дослідженнями доведено, що мікрофлора дитини, на відміну від дорослої людини, відрізняється значною нестабільністю, а формування стійкого складу кишкової мікрофлори відбувається лише приблизно у 3-річному віці (Yatsunenko T. et al., 2012).

Провідну роль у регуляції нормальної мікрофлори товстого кишечника та його стабільності відіграють біфідобактерії. У здорової дитини віком до 1 року 90–95% мікробіоценозу товстого кишечника становить біфідофлора, 2–10% кишкової мікрофлори представлені лактобацилами, кишковою паличкою, стрептококами, ентерококами, стафілококами, бактероїдами. Крім того, для цієї вікової групи встановлено вікові особливості комбінацій домінуючих штамів біфідобактерій. Для них характерні *Bifidobacterium (B.) longum* subsp. *infantis*, *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. breve*, *B. bifidum*, які володіють протизапальним ефектом та сприяють формуванню Th₂-імунної відповіді, тоді як для дорослих характерні *B. longum* subsp. *longum*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*, що сприяють Th₂-імунній відповіді (Qin J. et al., 2010; Кафарская Л.И. и соавт., 2011).

Дисбактеріоз кишечника

Дисбактеріоз кишечника — клініко-лабораторний синдром, який виникає при цілій низці захворювань і клінічних ситуацій та характеризується зміною якісного і/чи кількісного складу мікробіоти, метаболічними та іншими порушеннями, що у деяких хворих супроводжується клінічними симптомами ураження кишечника (Унич Н.К., 2002; Урсова Н.И., 2005).

Серед клінічних проявів дисбіозу у дітей раннього віку виділяють зригування, блювання, нестійкий характер випорожнень, больовий абдомінальний синдром, який найчастіше пов'язаний із підвищенням газоутворення, зниження темпів прибавки маси тіла, неспокій, порушення сну. Може розвиватися інтолерантність (непереносимість) до багатьох харчових інгредієнтів і токсикодистрофічний стан (Унич Н.К., 2002).

Діагноз «дисбактеріоз кишечника», вперше запропонований S.d.R. Nissle (1916), на сьогодні популярний серед практикуючих лікарів, хоча не має шифру в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду. Слід зазначити, що дисбактеріоз кишечника не є самостійною нозологічною формою. Проте цей клінічний термін

розглядають із позиції синдрому, який супроводжує деякі захворювання та стани.

До факторів ризику, які можуть викликати відхилення у формуванні нормальної мікрофлори кишечника у дітей грудного віку, відносять:

- з боку матері — наявність хронічної інфекції, порушення мікробіоценозу, антибактеріальна терапія в період вагітності, пологи шляхом кесарева розтину;
- з боку дитини — пізній початок грудного вигодовування, недоношеність, патологія перинатального періоду, тривале лікування у відділенні реанімації та/чи II етапу виходжування, фармакологічна терапія, особливо антибактеріальна, штучне вигодовування (Янковський Д.С. і соавт., 2017).

Причиною порушення кишкового мікробіоценозу може стати практично будь-яке захворювання органів травлення, перш за все таке, що супроводжується порушенням процесів травлення та всмоктування. Інша вірогідна причина розвитку дисбактеріозу кишечника — застосування антибактеріальних препаратів, які прямо впливають на мікроорганізм та суттєво змінюють «мікробний пейзаж» ШКТ. Антибактеріальні препарати, незалежно від способу застосування, пригнічують зріст не лише патогенних мікроорганізмів, але й нормальної мікрофлори кишечника, що призводить до збільшення вмісту сапрофітних мікробів (стафілококи, протей, ентерококи, клебсієла тощо) з високою стійкістю до лікарських препаратів та набуттям патогенних властивостей.

Комплекс патологічних змін у складі мікрофлори кишечника із відповідними клінічними проявами, який розвивається внаслідок застосування антибіотиків і не має будь-яких інших явних причин, отримав назву «антибіотикасоційованої діареї» (AAD). У разі виникнення у пацієнта AAD підвищується ризик розвитку складення та інших нозокоміальних інфекцій, збільшується тривалість лікування, що, у свою чергу, призводить до підвищення вартості лікування. У дитячій популяції частота AAD коливається в межах 10–40% (Claud E.C., 2009). Серед індукторів AAD у дітей лідирують похідні пеніциліну та цефалоспориної, що зумовлено їх широким застосуванням (de Weerth C. et al., 2013). Порушення процесів кишкової колонізації — один з основних факторів розвитку некротичного ентероколіту в недоношених дітей (Kalliomäki M. et al., 2001).

Сповільнені темпи становлення мікробіоти можуть бути однією з причин поширеності функціональних розладів ШКТ у дітей раннього віку (Урсова Н.І., 2005), а поєднання підвищеного вмісту *Escherichia coli* зі знизеним рівнем лактобактерій найчастіше призводить до підвищеного газоутворення у кишечнику та порушення кишкової моторики (de Weerth C. et al., 2013). У мікробіоті дітей з atopією виявлено зниження вмісту біфідобактерій та неоднаковість колонізації їх штамів (Kalliomäki M. et al., 2001; Fujimura K.E. et al., 2016).

Зважаючи на багатогранність причин, які можуть призводити до порушення мікробної екології дитини, що негативно впливає на її здоров'я, виникнення і перебіг різних патологічних захворювань і станів, найважливішим завданням є профілактика та ефективна корекція порушень мікрофлори ШКТ. Найефективнішим сучасним засобом корекції мікрофлори ШКТ вважають застосування про- та пребіотиків, арсенал яких останнім часом прогресивно збільшується.

Пробіотики

Термін «пробіотики» запропонований D.M. Lilly, R.H. Stillwell у 1965 р. Сучасне визначення пробіотиків, дане робочою групою Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2001 р., і досі зберігає свою актуальність: «Пробіотики — живі мікроорганізми, які при застосуванні у адекватній кількості сприяють покращенню здоров'я організму-хазяїна» (FAO/WHO, 2001). Це підкреслює, що основною вимогою до препаратів, віднесених до пробіотиків, є добре збереження живих мікробів, їх достатня кількість і доведена ефективність. Основні пробіотики — мікроорганізми — продуценти молочної кислоти, які відносяться до типових представників нормальної мікробіоти людини: лактобактерії, які є факультативними анаеробами, та біфідобактерії — облигатні анаероби, а також представники субдомінуючих видів — *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium* (Collins J.K. et al., 1998; Gorbach S.L., 2002; Ouwehand A.C. et al., 2002).

Згідно з вимогами Всесвітньої організації охорони здоров'я, мікроорганізми пробіотичних штамів мають бути фено- та генотипічно класифікованими, кислотостійкими, мати здатність до адгезії до кишкового епітелію та доведену ефективність і безпеку (FAO/WHO Working Group, 2002).

У лютому 2017 р. робочою групою Всесвітньої організації гастроентерологів (World Gastroenterology Organisation) систематизовано дані про клінічне застосування пробіотиків і рівень їх доказовості, відповідно до критеріїв Оксфордського центру доказової медицини (The Oxford Levels of Evidence, 2014). Призначення пробіотиків на основі фізіологічних бактерій, згідно з даними багатьох досліджень, у тому числі рандомізованих, є досить ефективним для профілактики та лікування в разі включення у комплексну терапію при різних захворюваннях.

Результати рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого дослідження S. Rautava та співавторів (2009) свідчать про те, що такі пробіотики, як *B. lactis BB-12* та *Lactobacillus rhamnosus GG*, можуть розглядатися як ефективний та безпечний засіб зниження частоти виникнення гострого середнього отиту, рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів та застосування антибіотиків у дітей віком до 1 року. На сьогодніні пробіотики стали важливою складовою комплексної терапії шлунково-кишкових захворювань, в тому числі вірусної діареї та AAD у дітей різних вікових груп (Allen S.J. et al., 2010; Bernaola Aponte G. et al., 2010; Johnston B.C. et al., 2011).

Сучасні дослідження встановлюють багатогранну дію пробіотиків на організм, а не лише пов'язану з їх заселенням у кишечник, як це вважали раніше. Спектр ефектів пробіотиків на організм включає нормалізацію складу кишкової мікрофлори, конкуренцію за адгезію з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, антимікробну активність, вплив на метаболізм харчових речовин (лактози, ліпідів, оксалату), підвищення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника та продукції секреторного імунноглобуліну А, вплив на продукцію цитокінів (фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-12, -4, -10), стимуляцію локального і системного імунітету тощо (Rijkers G.T. et al., 2010; Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., 2013).

При виборі оптимального штамів пробіотика для дітей грудного і раннього віку слід враховувати видовий склад біфідофлори або лактобактерій, які домінують у цій віковій групі, а також дані щодо доказовості ефективності та безпеки конкретних пробіотичних штамів у лікуванні та/чи профілактиці окремих захворювань.

На сьогодні одним із найбільш вивчених пробіотичних штамів біфідобактерій, що має доведену клінічну ефективність та безпеку (статуси GRAS та QPS), є *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12, який ухвалено до застосування Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration — FDA), а також Датським агентством медичних препаратів (Danish Medicines Agency) як натуральний продукт (Корниенко Е.А. і соавт., 2015). Штам має генетичний паспорт (повне секвенування його геному проведено у 2010 р.).

Результати численних досліджень, проведених із використанням штамів *B. animalis* subsp. *lactis*, продемонстрували його безпеку, хорошу переносимість та клінічну ефективність у дітей з періоду новонародженості. Хороша здатність до адгезії до слизової оболонки кишечника зумовлює високий колонізаційний потенціал штамів *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) — 31% (Juntunen M. et al., 2001). Цей штам стійкий до дії агресивних середовищ організму людини — соляної кислоти та жовчі — за рахунок синтезу рН-залежної АТФази, яка регулює кислотно-основний баланс усередині бактерії (Matsumoto M. et al., 2004), та наявності гідролази солей жовчних кислот, яка дозволяє бактерії зберігати активність у присутності жовчі (Garrigues C. et al., 2005). У численних дослідженнях підтверджено, що на фоні застосування *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) у кишечнику малюків збільшується кількість біфідобактерій. Поряд із позитивними змінами у складі мікробіоценозу штам сприяє зниженню рН калу та підвищенню вмісту коротколанцюгових жирних кислот. Це вказує на те, що *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) не лише зберігають життєздатність під час проходження верхніх відділів ШКТ, але й беруть активну участь у процесах метаболізму (Langhendries J.P. et al., 1995). Крім того, при застосуванні *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) у дітей

грудного та раннього віку відзначені сприятливі клінічні ефекти, пов'язані з активацією місцевого імунітету ШКТ (Holscher H.D. et al., 2012). Виражений позитивний ефект цього штаму підтверджений і щодо зниження частоти виникнення і тривалості інфекційної та ААД у малюків та дітей раннього віку (Chouraqui J.P. et al., 2004; Chatterjee S. et al., 2013).

Пробіотичний штам *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) також є представником нормальної мікробіоти людини та має загально-визнаний статус безпечних штамів (GRAS та QPS). Лактобактерії здатні заселяти слизову оболонку кишечника, стаючи складовою частиною так званого екологічного бар'єру, який захищає кишечник від шкідливих мікроорганізмів, а також створює сприятливе середовище для росту і розмноження біфідобактерій. Протимікробна активність лактобактерій пов'язана зі здатністю продукувати молочну кислоту, перекис водню та інші антибіотичні речовини (лізоцим, ацидоцин тощо), конкуренцією за сайти адгезії, тим самим інгібуючи колонізацію кишечника патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами (Kirjavainen P.V. et al., 1998).

Штам *Lactobacillus acidophilus*, як і *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) вирізняється антибіотикорезистентністю до аміноглікозидів (гентаміцин, канаміцин, стрептоміцин), ципрофлоксацину, низькою чутливістю до амоксициліну/клавуланової кислоти, кліндаміцину (D'Aimmo M.R. et al., 2007). Проведене у період 2000–2010 рр. плацебо-контрольоване дослідження показало, що застосування цього пробіотичного комплексу сприяло зменшенню тяжкості та тривалості епізодів ААД в амбулаторних пацієнтів (Chatterjee S. et al., 2013), що може свідчити на користь його профілактичної дії щодо ААД в разі застосування з 1-го дня антимікробної терапії. Є дані щодо позитивного впливу цього консорціуму на ерадикацію *Helicobacter pylori* та *Clostridium difficile* (Martinez F.J. et al., 2012; Chatterjee S. et al., 2013).

Пробіотики

Ще один підхід до корекції мікробіоценозу — застосування пробіотиків. Пробіотики — натуральні або синтетичні інгредієнти, що не піддаються розщепленню у верхніх відділах ШКТ, а ферментуються у товстому кишечнику, де сприяють покращенню функцій за рахунок вибіркової стимуляції росту та/чи метаболічної активності однієї або декількох груп бактерій, що населяють його (найчастіше лакто- та біфідобактерій, які входять до складу нормальної флори кишечника) (Roberfroid M.V., 2007).

Пробіотичним ефектом володіють вуглеводи, що не перетравлюються, серед яких найбільш вивченими є олігосахариди: галактоолігосахариди, фруктоолігосахариди, інулін, лактулоза, які використовують як самостійно, так і в поєднанні з пробіотиками (останні мають назву синбіотиків).

Лінекс®

На основі бактерій, що мають доведену клінічну ефективність та безпеку (статуси GRAS та QPS) та пробіотиків на світовому фармацевтичному ринку з'явилася низка пробіотичних препаратів. Одними з них є препарати групи Лінекс®, які на ринку України представлені у чотирьох формах (таблиця), три з яких містять *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12): Лінекс Форте® (Lipex Forte®), Лінекс Бебі® (Lipex Baby®) та дієтична добавка Лінекс® Дитячі краплі.

Таблиця. Склад препаратів групи Лінекс®

	Назва препарату			
	Лінекс® (1 капсула)	Лінекс Форте® (1 капсула)	Лінекс Бебі® (1 пакет)	Лінекс® Дитячі краплі (6 крапель)
Молочнокислі бактерії				
<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BB-12)	–	не менше 1 · 10 ⁹ КУО	не менше 1 · 10 ⁹ КУО	не менше 1 · 10 ⁹ КУО
<i>B. infantis</i>	не менше 3,0 · 10 ⁸ КУО	–	–	–
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5)	не менше 4,5 · 10 ⁸ КУО	не менше 1 · 10 ⁹ КУО	–	–
<i>Enterococcus faecium</i>	не менше 4,5 · 10 ⁸ КУО	–	–	–
Допоміжні речовини:				
Veneo® Synergy I (171,5 мг)	–	инулін – 90–94%, олігофруктоза – 6–10%	–	–
Лактози моногідрат	+	–	–	–
Сахароза	+	–	–	–
Крохмаль картопляний	+	+	–	–
Мальтодекстрин	+	–	+	+
Магнію стеарат	+	+	–	–

Лінекс Форте® містить комбінацію ліофілізованих бактерій BB-12 та LA-5, які доповнюють дію одна одної та значно підвищують колонізаційну резистентність. Як допоміжні речовини препарат містить Veneo® Synergy I (инулін, олігофруктоза (глюкоза + фруктоза + сахароза), інулін якого зумовлює пребіотичний ефект щодо бактерійних штамів, що вводяться, а фруктоза стимулює зріст та розмноження флори у пацієнта. Лінекс Форте® призначають дітям віком ≥1 року та дорослим.

Лінекс Бебі® у формі порошку (1,5 г) для пероральної суспензії, яка містить бактерії BB-12, призначають немовлятам з 1-го дня життя та дітям віком до 12 років.

Дієтичну добавку Лінекс® Дитячі краплі використовують у формі олійної суспензії, що містить живі ліофілізовані бактерії BB-12 та антиоксиданти: натрію аскорбат, dl-α-токоферол.

Мікробні компоненти Лінекс® не лише зумовлюють еубіотичну дію, але й виконують усі функції нормальної кишкової мікрофлори: беруть участь у синтезі вітамінів В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Н (біотину), РР, фолієвої кислоти, вітамінів К і Е, аскорбінової кислоти. За рахунок зниження рН кишкового вмісту вони створюють сприятливі умови для усмоктання заліза, кальцію, вітаміну D. Пробіотичний консорціум Лінекс Форте® проявляє антагонізм до ряду умовно-патогенних бактерій (стафілокок, клебсієла) та грибів *Candida* і водночас не має антагонізму до домінуючих представників кишкового мікробіоценозу (біфідобактерії, кишкова паличка), підвищує місцевий імунітет (Hoyos A.B., 1999; Holmes E. et al., 2012). У деяких дослідженнях повідомляється, що пробіотичні бактерії препарату Лінекс Форте® резистентні до більшості антибіотиків груп β-лактамів, фторхінолонів, макролідів, що дозволяє призначити його під час прийому цих засобів.

Показаннями для застосування препаратів групи Лінекс® є:

- комплексне лікування дисбіозу кишечника для стабілізації та підтримки балансу і функції мікрофлори кишечника при різних захворюваннях та станах (некротизуючий ентероколіт новонароджених, синдроми мальабсорбції, алергія, ожиріння, білково-енергетична недостатність, запальні захворювання кишечника, хвороба Крона тощо);
- як профілактичний та підтримувальний засіб у разі діареї будь-якої етіології (в тому числі ААД), метеоризму та інших порушень, спричинених вірусними та бактеріальними інфекціями ШКТ (наприклад ротавірусна інфекція, діарея мандрівників), лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Таким чином, на сьогодні не викликає сумнівів, що мікробіоценоз робить значний внесок у здоров'я людини, беручи участь у різних процесах, які мають місце в організмі. Нові дані щодо мікроорганізмів, які заселяють екологічні ніші людини, дозволяють обговорювати їх вплив на всі види обміну речовин, що реалізуються як безпосередньо, так і через метаболіти людини, а також їх вплив на нервову та ендокринну системи. Зважаючи на те що дія мікробного фактора на дитину починається задовго до її народження, деякі особливості формування імунної відповіді та мікробіоценозу кишечника діти мають вже антенатально. В подальшому такі несприятливі фактори, як недоношеність, пологошляхом кесаревого розтину, пізній початок грудного вигодовування чи штучне вигодовування з народження, різні захворювання та патологічні стани, антибіотикотерапія, порушують тонко відрегульований природою процес формування мікробіоти дитини.

ни, який є одним із важливих факторів, що визначає стан здоров'я як у грудному віці, так і в наступні вікові періоди.

Заключення

Наші можливості коригувати процес колонізації кишечника досить обмежені, але доведено, що деякі пробіотики, такі як лінійка Лінекс®, на сьогодні стали невід'ємною частиною терапії та профілактики широкого спектра інфекційних та неінфекційних захворювань у новонароджених та дітей грудного і раннього віку.

Подальше поглиблене вивчення становлення та вікової динаміки розвитку мікробиоти, в тому числі з використанням сучасних молекулярно-генетичних методів, дозволить розробити персоналізовану пробіотичну терапію профілактичного та лікувального напрямків, а також зробити її максимально ефективною при різних клінічних ситуаціях.

Список використаної літератури

Кафарская Л.И., Шунникова М.Л., Кфимов Б.А. и др. (2011) Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков. Педиатр. фармакол., 8(2): 94–98.

Корниенко Е.А. (2007) Современные принципы выбора пробиотиков. Детские инфекции, 3: 64–69.

Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В. и др. (2015) Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. Леч. врач, 9: 52.

Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. (2015) Кишечная микробиота и применение пробиотиков в практике педиатра. Что нового? Педиатр. фармакол., 12(1): 38–45.

Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. (2013) Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикассоциированной диареи. Доказат. гастроэнтерол., 4(2): 51–57.

Унич Н.К. (2002) Дисбактериоз кишечника у детей (<http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x72-5-7a-12-13-14-18-28-29-37-38x1>).

Урсова Н.И. (2005) Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника. Consilium medicum. Педиатрия, 2: 56–59.

Циммерман Я.С. (2005) Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и (или) «синдром избыточного бактериального роста». Клин. мед., 83(4): 14–22.

Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипкин Ю.Г. и др. (2017) Современные представления о формировании микробиома у новорожденных. Здоров'я України, 5: 22–23.

Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. (2010) Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst. Rev., 11: CD003048.

Bäckhed F. (2011) Programming of host metabolism by the gut microbiota. Ann. Nutr. Metab., 58(Suppl. 2): 44–52.

Bernaola Aponte G., Bada Mancilla C.A., Carreazo Pariasca N.Y., Rojas Galarza R.A. (2010) Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. Cochrane Database Syst. Rev., 11: CD007401.

Carding S., Verbeke K., Vipond D.T. et al. (2015) Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb. Ecol. Health Dis., 26: 26191.

Chatterjee S., Kar P., Das T. et al. (2013) Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium BB-12* for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. J. Assoc. Physicians. India, 61(10): 708–712.

Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. (2004) Acidified milk formula supplemented with *bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 38(3): 288–292.

Claud E.C. (2009) Neonatal Necrotizing Enterocolitis – Inflammation and Intestinal Immaturity. Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem., 8(3): 248–259.

Collins J.K., Thornton G., Sullivan G.O. (1998) Selection of probiotic strains for human application. Int. Dairy J., 8(5–6): 487–490.

D'Aimmo M.R., Modesto M., Biavati B. (2007) Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. Int. J. Food Microbiol., 115(1): 35–42.

de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. (2013) Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. Pediatrics, 131(2): e550–e558.

FAO/WHO (2001) Report on Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 34 p.

FAO/WHO Working Group (2002) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Canada.

Fons M., Gomes A., Karjalainen T. (2000) Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. Part 2. Bacterial/Bacteria interactions. Microbial. Ecol. Health Dis., 2: 240–246.

Friedrich M.J. (2013) Genomes of microbes inhabiting the body offer clues to human health and disease. JAMA, 309(14): 1447–1449.

Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S. et al. (2016) Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. Nat. Med., 22(10): 1187–1191.

Garrigues C., Stuer-Lauridsen B., Johansen E. (2005) Characterisation of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and other probiotic bacteria using genomics, transcriptomics and proteomics. Aust. J. Dairy Technol., 60: 84–92.

Gorbach S.L. (2002) Probiotics in the third millennium. Dig. Liver Dis., 34(Suppl. 2): S2–S7.

Holmes E., Kinross J., Gibson G.R. et al. (2012) Therapeutic modulation of microbiota-host metabolic interactions. Sci. Transl. Med., 4(137): 137rv6.

Holscher H.D., Czerkies L.A., Cekola P. et al. (2012) *Bifidobacterium lactis* BB12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. J. Parenter. Enteral. Nutr., 36(Suppl. 1): 106S–117S.

Hoys A.B. (1999) Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. Int. J. Infect. Dis., 3(4): 197–202.

Human Microbiome Project Consortium (2012a) A framework for human microbiome research. Nature, 486(7402): 215–221.

Human Microbiome Project Consortium (2012b) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature, 486(7402): 207–214.

Jeffery I.B., Claesson M.J., O'Toole P.W., Shanahan F. (2012) Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? Nat. Rev. Microbiol., 10(9): 591–592.

Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. (2011) Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst. Rev., 11: CD004827.

Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C. et al. (2001) Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 8(2): 293–296.

Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E. et al. (2001) Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. J. Allergy Clin. Immunol., 107(1): 129–134.

Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. (2011) Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. Nature, 474(7351): 327–336.

Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Isolauri E., Salminen S.J. (1998) The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. FEMS Microbiol. Lett., 167(2): 185–189.

Langhendries J.P., Detry J., Van Hees J. et al. (1995) Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 21(2): 177–181.

Lilly D.M., Stillwell R.H. (1965) Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science, 147(3659): 747–748.

Martinez F.J., Leffler D.A., Kelly C.P. (2012) Clostridium difficile outbreaks: prevention and treatment strategies. Risk Manag. Healthc Policy, 5: 55–64.

Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. (2004) H⁺-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. Int. J. Food Microbiol., 93(1): 109–113.

Morowitz M.J., Poroyko V., Caplan M. et al. (2010) Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Pediatrics, 125(4): 777–785.

Nissle S.D.R. (1916) Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. Dtsch. Med. Wochenschr. 42(39): 1181–1184.

Ouwehand A.C., Salminen S., Isolauri E. (2002) Probiotics: an overview of beneficial effects. Antonie Van Leeuwenhoek, 82(1–4): 279–289.

Qin J., Li R., Raes J. et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature, 464(7285): 59–65.

Rautava S., Salminen S., Isolauri E. (2009) Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br. J. Nutr., 101(11): 1722–1726.

Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P. et al. (2010) Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. J. Nutr., 140(3): 671S–676S.

Roberfroid M.B. (2007) Concepts in functional foods: the case of inulin and oligofructose. J. Nutr., 137: 2709–2716.

Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. (2007) The human microbiome project. Nature, 449(7164): 804–810.

Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science, 334(6052): 105–108.

Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. (2012) Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature, 486(7402): 222–227.

Одержано 10.10.2018



Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
4-79-ЛИН-ОТС-0918