

Особливості ведення дітей з персистуючою діареєю та надмірним ростом *Candida albicans*

Няньковський С.Л.¹, Няньковська О.С.¹, Пакулова-Троцька Ю.В.¹, Вівчарівська Г.З.², Шайдич В. Д.², Горайська О.М.², Заставна Л.В.², Томків З. В.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство "Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова". Львів, Україна.

Для кореспонденції: Няньковський Сергій Леонідович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вулиця Пекарська 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: niank@mail.lviv.ua; контактний тел.: + 380677734744

Features of management of children with persistent diarrhea and *Candida albicans* overgrowth

Nyankovsky S.L.¹, Nyankovska O.S.¹, Pakulova-Trotska Y.V.¹, Vivcharivska H.Z.², Shaidych V. D.², Horayska O.M.², Zastavna L.V.², Tomkiv Z. V.¹

¹ Lviv National Medical University named Daniel Galicky. Lviv, Ukraine

² Municipal nonprofit organization «Lviv city children's clinical hospital». Lviv, Ukraine.

For correspondence: Nyankovsky Serhiy, MD, PhD, professor department of pediatrics №1, Lviv National Medical University named Danylo Galicky, Pekarska Street 69, Lviv, 79000, Ukraine; Fax: (032) 276-79-73; e-mail: niank@mail.lviv.ua; contact tel.: + 380677734744

Особенности ведения детей с персистирующей диареей и чрезмерным ростом *Candida albicans*

Няньковский С.Л.¹, Няньковская Е.С.¹, Пакулова-Троцкая Ю.В.¹, Вивчаривская Г. З.², Шайдич В. Д.², Горайская А.М.², Заставная Л.В.², Томкив З. В.¹

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

² Коммунальное некоммерческое предприятие "Городская детская клиническая больница г.Львов". Львов, Украина.

Для корреспонденции: Няньковский Сергей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры педиатрии №1, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, улица Пекарская 69, г. Львов, 79010, Украина; e-mail: niank@mail.lviv.ua; контактный тел: + 380677734744

Резюме

Мета роботи: оцінити ефективність застосування препарату Мутафлор у дітей від 1 до 4-х років життя з діагнозом функціональних гастроінтестинальних розладів у вигляді персистуючої діареї, на фоні доведеного надмірного росту *Candida albicans*.

Отримані результати: У всіх дітей перед початком роботи був визначений надмірний ріст *Candida albicans*. Після 15 днів лікування *Candida albicans* у випорожненнях реєструвалась у 12 (40%) дітей, з яких у 11 дітей (36,7%) вона була визначена у кількості 10^4 КУО, а у одної дитини (3,3%) – 10^3 КУО, що свідчить про достатню ефективність застосування штаму *Escherichia coli* Nissle 1917 при кандидозі кишківника.

Висновок: Застосування препарату Мутафлор (пробиотичний штам *Escherichia coli* Nissle 1917) у дітей з персистуючою діареєю на фоні надмірного росту *Candida albicans* сприяє зменшенню діареї, кольок, здуття живота, блювання, епізодів крику/неспокою та поганого сну в дітей, сприяє нормалізації біоценозу кишківника

Резюме

Цель работы: оценить эффективность применения препарата Мутафлор у детей от 1 до 4-х лет жизни с диагнозом функциональных гастроинтестинальных расстройств в виде персистирующей диареи на фоне доказанного чрезмерного роста *Candida albicans*.

Полученные результаты: У всех детей перед началом работы был определен чрезмерный рост *Candida albicans*. После 15 дней лечения *Candida albicans* в испражнениях регистрировалась у 12 (40%) детей, из которых у 11 детей (36,7%) она была определена в количестве 10^4 КОЕ, а в одного ребенка (3,3%) - 10^3 КОЕ, что свидетельствует о достаточной эффективности применения штамма *Escherichia coli* Nissle 1917 при кандидозе кишечника.

Вывод: Применение препарата Мутафлор (пробиотический штамм *Escherichia coli* Nissle 1917) у детей с персистирующей диареей на фоне чрезмерного роста *Candida albicans* способствует уменьшению диареи, колик, вздутия живота, рвоты, эпизодов крика / беспокойства и плохого сна у детей, способствует нормализации биоценоза кишечника

Abstract

Aim: The aim of our work was to evaluate the effectiveness of the use of Mutaflor for children from 1 to 4 years of age with a diagnosis of functional gastrointestinal disorders with persistent diarrhea and overgrowth of *Candida albicans*.

Results: All children had an overgrowth of *Candida albicans* before starting our work. After 15 days of treatment, *Candida albicans* was registered in 12 (40%) children in feces, of which 11 children (36.7%) had been diagnosed with 10^4 CFUs, and one child (3.3%) had 10^3 CFUs. That is, it indicates the effectiveness of the strain *Escherichia coli* Nissle 1917 against *Candida*.

Conclusions: The use of Mutaflor (probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917) in children with persistent diarrhea and overgrowth of *Candida albicans* leads to decrease incidences of diarrhea, colic, flatulence, vomiting, episodes of crying / anxiety and poor sleep in children and promotes to normalization biocenosis of the intestine.

Ключові слова: діти, функціональні розлади травної системи, діарея, *Candida albicans*

Ключевые слова: дети, функциональные расстройства пищеварительной системы, диарея, *Candida albicans*

Key words: children, functional disorders of the digestive system, diarrhea, *Candida albicans*

Оптимальний стан функціонування кишківника у дітей має надзвичайно важливе значення. Як нам відомо, кишківник впливає на загальний стан здоров'я, забезпечує перетравлення та засвоєння поживних речовин і рідин, що потрібно для нормального функціонування і розвитку дитячого організму. Однією з дуже важливих функцій кишківника є імунна функція. Здоровий кишківник, з яким контактує більше половини імунних клітин, забезпечує захист організму від збудників інфекційних захворювань, сприяє індукції толерантності, що має істотне значення для профілактики розвитку алергії.

За сучасними даними кишківник містить - 500 мільйонів нейронів (більше ніж у спинному мозку), в ньому ідентифіковано біля 40 нейротрансмітерів, він продукує 50% допаміну, 95% серотоніну, а метаболіти кишківника міняють активність клітин гематоенцефалічного бар'єру. Мікробіота, яка домінує в кишківнику індукує цитокіни в імунних клітинах, що впливає на гомеостаз людини та, навіть, на фізіологію мозку. На сьогоднішній день вважають, що для оптимального функціонування організму і підтримки гомеостазу дуже важливим є системний зв'язок кишківник – мозок, а процеси, які відбуваються в кишківнику безпосередньо впливають на роботу центральної нервової системи [1, 2].

Окрім травлення і абсорбції кишківник виконує також і ряд інших важливих функцій. Одна з них, це бар'єрна функція, так бар'єр ШКТ (шлунково-кишкового тракту) є більш ніж просто механічним бар'єром, він забезпечує зв'язок між мікробіотою кишківника і мозком, має опосередкований вплив на імунологічну, ендокринну та кишкову нервову системи і саме ця взаємодія називається зв'язком кишківник - мозок [3]. Тому нервову систему кишок іноді називають «другим мозком» [4]. На взаємодію кишківник - мозок опосередковано впливають різноманітні фактори, наприклад епітеліальні хемосенсиори в просвіті кишківника, які беруть і передають сигнали про бактеріальні метаболіти, що присутні в просвіті кишківника [5]. У зв'язку з тим, що кишківник дитини виконує настільки важливі і різноманітні функції, любі порушення в його діяльності, такі як діареї, запор, кольки, порушення балансу мікробіоти кишок можуть мати різноманітні негативні наслідки для організму дитини. Збільшується кількість даних, які свідчать про те, що оптимальний склад і функціонування мікробіоти кишківника є особливо важливим аспектом здоров'я кишківника, за рахунок його ролі в засвоєнні поживних речовин, захисту від патогенних мікроорганізмів, розвитку імунної системи, забезпеченні гомеостазу, психологічного здоров'я і загального доброго самопочуття [6].

Зацікавлення щодо вивчення впливу пробіотиків на організм людини стрімко зростає з року в рік, про що свідчить неухильне збільшення кількості досліджень, згідно даних пошуку в Pubmed. Розвиток антибіотикорезистентності мікроорганізмів, формування нових патогенних штамів стимулюють пошук альтернативних ефективних методів підтримання гомеостазу мікробіоти в організмі людини. Одним з найбільш досліджуваних мікроорганізмів є непатогенний штам *Escherichia coli* штам Nissle 1917 (EcN), який використовується в Європі в якості ліцензованого пробіотичного препарату для лікування хронічних запальних, інфекційних і функціональних захворювань кишківника протягом майже 100 років [7].

Століття тому вчений Альфред Ніссле виділив її з фекалій солдата, який під час першої світової війни не захворів на ентероколіт, перебуваючи на фронті в складі великої групи людей з кишковими інфекціями, що були у незадовільних побутових умовах і цей штам кишкової палички було названо на честь цього вченого. Вчений дослідив, що цей штам має здатність пригнічувати ріст ентеропатогенів і їм можна ефективно лікувати діарею у різноманітних пацієнтів [8, 9, 10]. З того часу *Escherichia coli* штам Nissle 1917 широко застосовується у клінічній практиці лікування діарей, при цьому відзначається значний клінічний ефект як у дітей, так і у дорослих [11]. Дослідження, які були проведені на значній кількості пацієнтів згідно принципів GCP, підтверджують ці дані [12, 13, 14]. Вивченню *Escherichia coli* штам Nissle 1917 присвячено 228 робіт у PubMed [15]. У ряді досліджень

була проведена оцінка безпеки, переносимості та ефективності цього штаму, в тому числі у новонароджених і недоношених дітей [16, 17, 18, 19].

Були проведені різнопланові дослідження механізмів дії та ефективності штаму *Escherichia coli* Nissle 1917. 49 публікацій описували результати отримані *in vitro*, 51 публікація містила результати досліджень виконані на тваринах (миші або щури), більше 30 досліджень, виконаних на людях. Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, є дуже цінними, натомість слід розуміти, що результати, отримані *in vitro* або на тваринах, не завжди можна екстраполювати на людей, оскільки вони в основному інформують нас, як кишківник тварин реагує на введення певного штаму *E. coli*. Натомість у людей додатково слід враховувати особливості дієти, спосіб життя, загальний стан мікробіоти тощо. Результати одного з цікавих тривалих досліджень, яке було виконано на значній групі людей (1074 пацієнтів з функціональними кишковими розладами) було опубліковане у 1989 р. У публікації повідомлялось про добру толерантність штаму (більш ніж 90%), малу кількість незначних побічних ефектів (2,8%). Тільки 16 пацієнтів (1,5%) припинили прийом препарату через наявні побічні реакції, а 84% пацієнтів зазначили наявність суб'єктивного покращення [20, 21].

Вивчення мікробної конкуренції були важливим інструментом для виявлення нових антимікробних препаратів з часу робіт Олександра Флемінга, який використовував платформу Waksman для ідентифікації стрептоміцину та неоміцину. Ці експерименти надали важливу інформацію про те, як мікробна конкуренція, мікробний антагонізм, сприяє формуванню здорової мікробної флори людини [22]. Мікрофлора людини складається з бактерій, грибів та вірусів. Вважається, що між ними існують складні зв'язки і взаємодії, які забезпечують відносну стабільність гомеостазу [23]. Порушення рівноваги мікробіоти (дисбіоз), включаючи надмірний ріст *Candida albicans*, пов'язане з численними негативними наслідками для здоров'я людини. Надмірний ріст *Candida albicans* може спостерігатись після тривалої антибіотикотерапії, при імунодефіцитах та іншому [24, 25, 26]. Місцеві та системні грибкові інфекції, викликані *Candida albicans*, можуть викликати достатньо важкі захворювання і навіть призводити до смерті. Однак важкі інфекції, викликані *Candida albicans* є відносно рідкісні і зустрічаються переважно у осіб з порушеним імунним захистом. Проте, майже 80 відсотків населення асимптоматично колонізовано *Candida albicans*, що несе певні загрози. Вважається, що людська мікробіота та імунна система працюють узгоджено, обмежуючі ріст *Candida albicans* через конкуренцію та модифікацію середовища росту. У 2018 році опубліковано результати масштабного дослідження, яке виявило, що кишкова паличка *Escherichia coli* (штам MG1655) знищує *Candida albicans* (штам SC5314) *in vitro*. Було встановлено, що *Escherichia coli* продукує розчинний фактор, який вбиває *Candida albicans*, дія якого, у свою чергу, є залежною від концентрації магнію [27].

Протягом ХХ століття було проведено багато досліджень, щодо взаємодіє мікробіоти кишок [28]. Стало зрозумілим, що взаємодія різноманітних штамів мікробіому може бути дуже складною, починаючи від симбіозу до антагонізму [29, 30]. Значна робота також була зроблена для вивчення характеру взаємовідносин між комменсальними бактеріями та грибовими патогенами. Автори таких робіт висловлюють сподівання, що такі дослідження можуть призвести до появи нових протигрибкових терапевтичних засобів у майбутньому.

Ще одним важливим напрямком вивчення мікробної взаємодії є дослідження бактеріальних біоплівки, які є ефективною перешкодою для патогенної флори та альтернативою застосування антибіотиків, наприклад при тривалому використанні катетерів різної локалізації, інтубаційних трубок тощо, що пов'язано з високим ризиком бактеріальних ускладнень. У дослідженні, результати якого було опубліковано у 2017 році, вивчалась профілактична ефективність біоплівки, утворених пробіотичним штамом *Escherichia coli* Nissle 1917 [31]. Авторами було доведено, що даний штам утворює стійкі біоплівки на силіконовій основі, що дозволило суттєво знизити заселення патогенним штамом *Enterococcus faecalis* протягом 11 днів. Це важливо, оскільки захист у вигляді біоплівки є живим та здатен самовідновлюватись, тоді як сучасні антимікробні покриття піддаються поступовому нівелюванню згенерованою біомасою швидко зростаючих патогенів в умовах насиченого поживного середовища. Слід зазначити, що *Escherichia coli* Nissle 1917 є комерційно доступною й випробована у багатьох клінічних дослідженнях. Також в цьому дослідженні було показано, що цей пробіотичний штам є значно ефективнішим, ніж інші генетично модифіковані штами *Escherichia coli*. У медицині штам *Escherichia coli* Nissle 1917 ефективно використовується вже понад 100 років під торговою назвою "Мутафлор", як засіб при розладах кишківника, в тому числі при лікуванні виразкового коліту [32], хвороби Крона [33] та інших захворюваннях кишківника через його потенційну здатність конкурувати з ентеропатогенами в кишківнику людини [34].

З огляду медичної наукової літератури можна зробити висновок, що штам *Escherichia coli* Nissle 1917 є одним з найбільш вивчених пробіотиків, з доведеною ефективністю використання, який має антагоністичну дію по відношенню до *Candida albicans*, здатність тривалої колонізації кишківника та запобігає розвитку інших патогенних мікроорганізмів.

На ринку пробіотичний штам *Escherichia coli* Nissle 1917 представлений препаратом Мутафлор у вигляді оральної суспензії (1 мл суспензії містить живу бактеріальну культуру в дозі 10^8 КУО) та капсул, які містять $2,5-25 \times 10^9$ живих бактеріальних клітин.

Мета роботи: враховуючи антагоністичні властивості пробіотичного штаму *Escherichia coli* Nissle 1917 по відношенню до *Candida albicans* оцінити ефективність застосування препарату Мутафлор у дітей від 1 до 4-х років життя з діагнозом

функціональних гастроінтестинальних розладів у вигляді персистуючої діареї, на фоні доведеного надмірного росту *Candida albicans*.

Матеріали і методи.

Під нашим спостереженням знаходилося 32 дитини, віком від 1 до 4-х років життя з діагнозом функціональних гастроінтестинальних розладів у вигляді персистуючої діареї з доведеним надмірним ростом *Candida albicans*. Тривалість призначення пробіотичного препарату Мутафлор в дозі 1 мл суспензії один раз на добу становила 15 днів. Закінчили спостереження 30 дітей, дві дитини були виключені з аналізу результатів через порушення протоколу призначеної терапії.

Критерії включення – доношені діти (37–42 тижні) з вагою при народженні понад 2500 г, віком від 1 до 4-х років життя з функціональними гастроінтестинальними розладами у вигляді персистуючої діареї з доведеним надмірним ростом *Candida albicans*.

Критерії виключення - наявність будь-якої вродженої та іншої органічної патології, важких супутніх захворювань, гострої кишкової інфекції, прийом інших пробіотичних препаратів, непереносимість препарату або їх компонентів, недотримання протоколу спостереження.

Оцінка ефективності застосування препарату Мутафлор проводилась за допомогою анкетно-опитувальних та клінічних методів обстеження. Оцінка скарг, об'єктивного стану дитини проводилась на початку, при взятті дитини під спостереження та через 7 та 15 днів. Лабораторні методи дослідження такі, як копрограма, забір калу на мікробну флору та УЗД внутрішніх органів проводились на початку спостереження та через 15 днів прийому препарату. Діти знаходились на базі денного стаціонару дитячого гастроентерологічного відділення КМДКЛ м.Львова. Симптоми та скарги оцінювали згідно з показниками ступеня вираженості, де 0 – симптому немає, 1 – незначний ступінь, 2 – значний ступінь вираженості.

Результати та обговорення.

На початку спостереження, перед застосуванням Мутафлору, в картах спостереження 30 дітей з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту, у всіх дітей був відмічений діарейний синдром без температури, здуття живота у 29 дітей (96,7%), кишкові кольки у 25 дітей (83,3%), порушення сну у 21 дитини (70%), блювання у 9 дітей (30%), періодичний немотивований крик/плач у 9 дітей (30%), виражений періодичний неспокій у 17 дітей (56,7%) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка симптомів у дітей за період спостереження¹

Симптоми	До початку	Через 7 днів	Через 15 днів
Діарейний синдром без температури	30 (100)	9 (30)	1 (3,3)
Кольки	25 (83,3)	11 (36,7)	2 (6,7)
Здуття живота	29 (96,7)	17 (56,7)	2 (6,7)
Блювання	9 (30)	1 (3,3)	0 (0)
Крик	9 (30)	1 (3,3)	0 (0)
Поганий сон	21 (70)	3 (10)	0 (0)
Неспокій	17 (56,7)	2 (6,7)	1 (3,3)

Примітки: ¹ – Зазначено абсолютну кількість дітей, у дужках – відсотки.

Якщо на початку спостереження загальний стан був незадовільним у всіх дітей, то через 7 днів він розцінювався як відносно незадовільний у 18 дітей (60%), через 15 днів – усі діти почували себе добре. У всіх дітей перед початком дослідження був визначений надмірний ріст *Candida albicans*. При цьому у 2 дітей (6,7%) вона була висіяна в кількості – 10^4 КУО, у 12 дітей (40%) в кількості 10^5 КУО, у 11 дітей (36,7%) – 10^6 КУО, у 4 дітей (13,3%) – 10^7 КУО, у однієї дитини (3,3%) – 10^8 КУО. Після 15 днів лікування *Candida albicans* у випорожненнях реєструвалась у 12 (40%) дітей, з яких у 11 дітей (36,7%) вона була визначена у кількості 10^4 КУО, а у однієї дитини (3,3%) – 10^3 КУО, що свідчить про достатню ефективність застосування штаму *Escherichia coli* Nissle 1917 при кандидозі кишківника і вкладається в межі норми (рис.1).

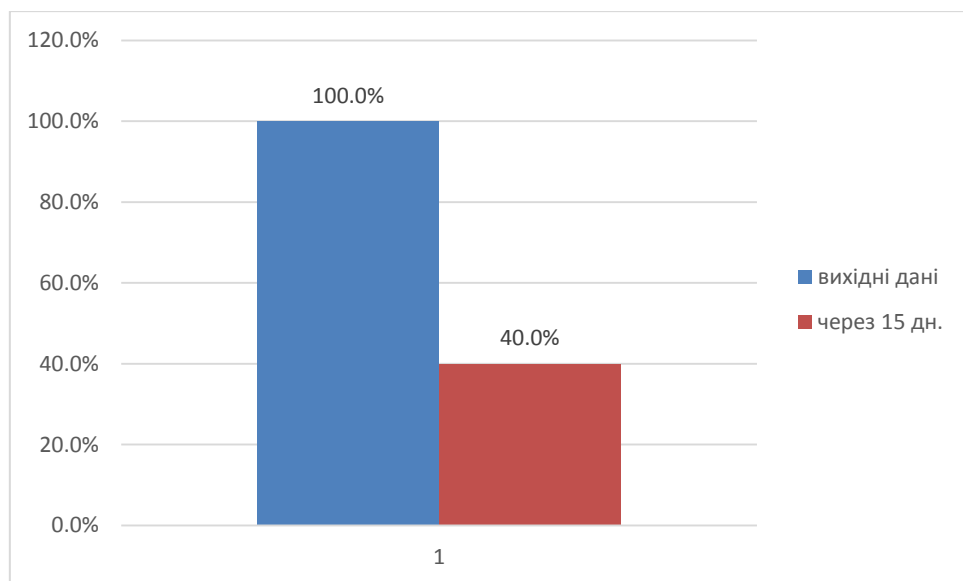


Рис.1. Частота знаходження *Candida albicans* у випорожненнях перед початком спостереження та через 15 днів

При першому бактеріологічному дослідженні *Staphylococcus aureus* був висіяний з випорожнень у 4 дітей (13,3%), з них у 3 дітей (10%) в кількості 10^3 КУО і у одної дитини (3,3%) – в кількості 10^4 КУО. *Klebsiella pneumoniae* була знайдена у 1 дитини (3,3%) в кількості 10^3 КУО. Після 15 днів призначення пробіотичного штаму *Escherichia coli* Nissle 1917 ці умовно патогенні збудники у випорожненнях дітей не визначалися, що опосередковано свідчить про антагоністичну ефективність даного штаму щодо цих бактерій.

В той же час, після 15 днів призначення Мутафлору у випорожненнях дітей, які були під нашим спостереженням збільшився рівень біфідо- і лактофлори. Якщо на початку нашого спостереження ми відмічали істотно нижчу кількість біфідобактерій у випорожненнях: у 2 дітей (6,7%) – 10^2 КУО, у 1 дитини (3,3%) – 10^3 КУО, у 3 дітей (10%) – 10^4 КУО, у 6 дітей (20%) – 10^5 КУО, у 12 дітей (40%) – 10^6 КУО, у 4 дітей (13,3%) – 10^7 КУО, у 2 дітей (6,7%) – 10^8 КУО. Лактобактерії у випорожненнях дітей на початку дослідження були визначені у наступній кількості: у 2 дітей (6,7%) – 10^3 КУО, у 2 дітей (6,7%) – 10^4 КУО, у 11 дітей (36,7%) – 10^5 КУО, у 7 дітей (23,3%) – 10^6 КУО, у 3 дітей (10%) – 10^8 КУО. Після проведеного лікування, через 15 днів, реєструвались значно вищі показники, як біфідо- так і лактобактерій. Так рівень біфідобактерій у випорожненнях був наступним: у 1 дитини (3,3%) – 10^4 КУО, у 2 дітей (6,7%) – 10^6 КУО, у 9 дітей (30%) – 10^7 КУО, у 15 дітей (50%) – 10^8 КУО, у 3 дітей (10%) – 10^9 КУО. Рівень лактобактерій був у 1 дитини (3,3%) – 10^5 КУО, у 3 дітей (10%) – 10^6 КУО, у 8 дітей (26,7%) – 10^7 КУО, у 14 дітей (46,7%) – 10^8 КУО, у 4 дітей (13,3%) – 10^9 КУО.

Дані анкетного опитування засвідчили, що застосування препарату Мутафлор сприяло покращенню характеристик випорожнень. Так, через 7 днів тільки у 30% дітей зберігались скарги на рідкі випорожнення, а через 15 днів батьки тільки однієї дитини (3,3%) відмічали рідкі випорожнення (рис. 2). При цьому в цієї дитини ступінь вираженості даного симптому змінився від значного до незначного.

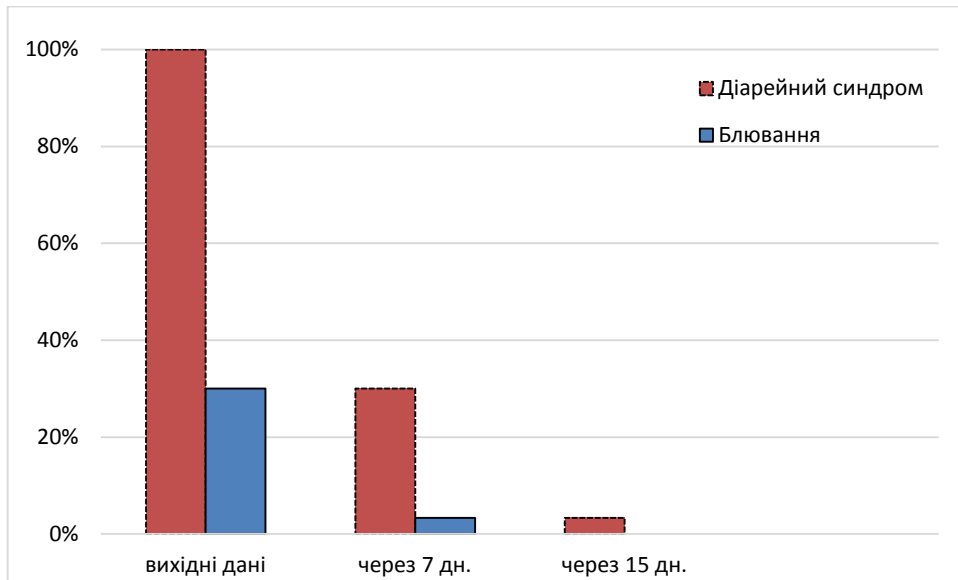


Рис.2. Динаміка частоти діарейного синдрому та блювання у дітей в динаміці спостереження.

Аналогічна позитивна динаміка спостерігалась щодо частоти кишкових колік та здуття живота. Так на початку спостереження кишкові кольки відмічались у 83,3% дітей, через 7 днів у 36,7 % дітей, та через 15 днів лише у 6,7 % дітей. Подібна ситуація була і зі скаргами щодо здуття живота. На початку спостереження цей симптом спостерігався у 96,7% дітей, через 7 днів після призначення Мутафлору у 56,7 % дітей, через 15 днів – лише у 6,7 % дітей (рис. 3).

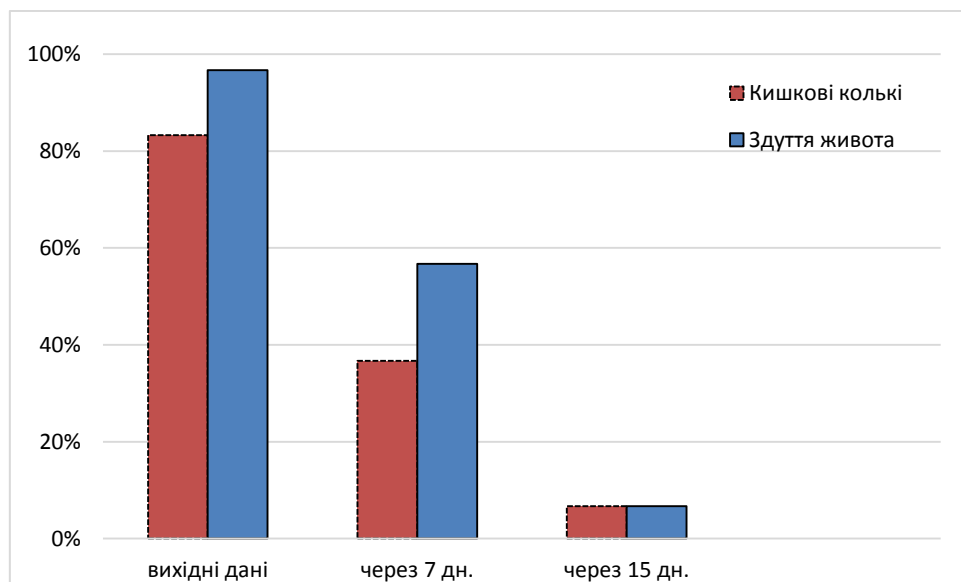


Рис.3. Динаміка частоти кишкових кольок та здуття живота у дітей в динаміці спостереження.

Подібна ситуація спостерігалась і з блюванням, хоча частота даної скарги на початку спостереження і була значно рідшою. На початку спостереження блювання відмічалось у

30% дітей, через 7 днів у 3,3 % дітей, та через 15 днів блювання не було у жодного пацієнта. (рис. 2).

Таким чином, на кінець періоду спостереження, через 15 днів прийому пробіотичного препарату Мутафлор, було підтверджено ефективне вирішення проблеми діарейного синдрому у вигляді нормалізації випорожнень у 96,7 % дітей, зменшенні колік з 83,3% до 6,7% дітей, здуття живота з 96,7% до 6,7% дітей та редукції супутніх симптомів (блювання, крику та поганого сну) у всіх дітей групи спостереження. У поодиноких дітей, у яких залишалися симптоми гастроінтестинальних розладів було зазначено істотне зменшення інтенсивності їх проявів.

У нашому спостереженні не було зазначено несприятливих ефектів чи непереносимості застосування пробіотичного штаму *Escherichia coli* Nissle 1917.

Висновок.

Затяжні діареї у дітей в віці 1-4 років можуть супроводжуватися дисбіотичними змінами кишківника у вигляді надмірного росту *Candida albicans*.

На фоні застосування пробіотичного препарату Мутафлор (пробіотичний штам *Escherichia coli* Nissle 1917) у дітей з персистуючою діареєю на фоні надмірного росту *Candida albicans* протягом 15 днів в дозі 1 мл суспензії (містить живу бактеріальну культуру в дозі 10^8 КУО), було доведено ефективне полегшення проявів діарейного синдрому – нормалізувалися випорожнення у 96,7 % дітей та припинилися коліки у 92 % дітей, пройшло здуття живота у 93 % дітей, відбувалась ефективна редукція супутніх симптомів, таких як блювання, крик та поганий сон.

Після прийому Мутафлору лабораторного росту *Candida albicans* не виявлялося у 60 % дітей взагалі, у інших дітей кількість була в межах допустимої норми.

В той же час, після 15 днів застосування *Escherichia coli* Nissle 1917 у випорожненнях дітей відмічалось суттєве збільшення рівня біфідо- і лактофлори, що свідчить про вагомий вплив препарату на нормалізацію власної мікрофлори кишківника.

В той же час, доцільним є проведення подальших глибоких досліджень впливу *Escherichia coli* Nissle 1917 на *Candida albicans* при діарейному синдромі у дітей.

Список літератури.

-
1. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? BMC Med. 2011;9:24.
 2. Gil Sharon, Timothy R. Sarkis K. Mazmanian Sampson. The Central Nervous System and the Gut Microbiome . Cell 2016; 167 (4): 915-932. Published online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>

-
3. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res.* 2015;77: 148–155.
 4. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12: 453–66.
 5. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gutbrain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013; 9: e1003726.
 6. Jason Lloyd-Price, Galeb Abu-Ali, Curtis Huttenhower. The healthy human microbiome *Genome Medicine* (2016) 8:51 DOI 10.1186/s13073-016-0307
 7. Jobst Henker, Martin W. Laass, Boris M. Blokhin, Vitaliy G. Maydannik, Yuriy K. Bolbot, Martina Elze, Corinna Wolff, Armin Schreiner, Jurgen Schulze. Пробиотик *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 у порівнянні з плацебо при лікуванні діареї тривалістю понад 4 днів у дітей грудного і молодшого віку. *Современная педиатрия* 2013; 3(51): 25-31
 8. Nissle A. Weiteres uber Grundlagen und Praxis der Mutaflorbehandlung. [More on the basic science and practice of Mutaflor treatment.] *Dtsch Med Wochenschr.* 1925;44:1809—1813.
 9. Nissle A: Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1916; 42: 1181–1184.
 10. Nissle A: Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Med Klin* 1918; 2: 29–33.
 11. Krammer HJ, Kamper H, von Bunau R, et al. Probiotic drug therapy with *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN): results of a prospective study of the records of 3807 patients. *Z Gastroenterol.* 2006;44: 651-656.
 12. Rohrenbach J, Matthes A, Maier R, et al. *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (EcN) bei Kindern: Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 668 Patienten. [*Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) in children: results of a prospective survey in 668 patients.] *Kinder Jugendarzt.* 2007; 3: 164-167.
 13. Henker J, Blokhin BM, Bolbot YK, et al. The probiotic *E. coli* Nissle 1917 stops acute diarrhoea in infants and toddlers. *Eur J Pediatr.* 2007;166: 311-318.
 14. Tromm A, Niewerth U, Khoury M, et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) for the treatment of collagenous colitis: first results of an open_label trial. *Z Gastroenterol.* 2004;42: 365-369.
 15. Lodinová-Zádníková R, Sonnenborn U: Effect of preventive administration of a nonpathogenic *Escherichia coli* strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants. *Biol Neonate* 1997;71: 224-232.
 16. Kerstin Gronbach, Ute Eberle, Martina Müller, Tobias A. Ölschläger, Ulrich Dobrindt, Frank Leithäuser, Jan Hendrik Niess, Gerd Döring, Jörg Reimann, Ingo B. Autenrieth, Julia-Stefanie Frick Safety of Probiotic *Escherichia coli* Strain Nissle 1917 Depends on Intestinal Microbiota and Adaptive Immunity of the Host *Infect Immun.* 2010 Jul; 78(7): 3036-3046.
 17. Lodinova-Zadnikova R, Tlaskalova_Hogenova H, Sonnenborn U. Local and serum antibody response in fullterm and premature infants after artificial colonization of the intestine with *E. coli* strain Nissle 1917 (Mutaflor®). *Pediatr Allergy Immunol.* 1992;3: 43-48.
 18. Lodinova_Zadnikova R, Sonnenborn U. Effect of preventive administration of a nonpathogenic *Escherichia coli* strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants. *Biol Neonate.* 1997;71: 224-232.
 19. Cukrowska B, Lodinova_Zadnikova R, Enders C, et al. Specific proliferative and antibody response of premature infants to intestinal colonization with nonpathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. *Scand J Immunol.* 2002;55:204-209.
 20. Schütz E: Behandlung von Darmerkrankungen mit Mutaflor. *Fortschr Med* 1989; 107: 599-602.
 21. Kruis W, Chrubasik S, Boehm S, Stange C, Schulze J: A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 467-474.
 22. Shirtliff ME, Peters BM, and Jabra-Rizk MA Cross- kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. *FEMS Mi-crobiol Lett* 2009; 299(1): 1-8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01668.

-
23. Consortium THMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207-214. doi: 10.1038/nature11234.
 24. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(8): 497-505. doi: 10.1038/nrgastro.2014.40.
 25. Kraft-Bodi E, Jørgensen MR, Keller MK, Kragelund C, and Twetman S. Effect of Probiotic Bacteria on Oral Candida in Frail Elderly. *J Dent Res* 2014; 94(9 Suppl): 181–186S. doi: 10.1177/0022034515595950.
 26. Cabral DJ, Wurster JI, Flokas ME, Alevizakos M, Zabat M, KorryBJ, Rowan AD, Sano WH, Andreatos N, Ducharme RB, Chan PA, Mylonakis E, Fuchs BB, and Belenky P. The salivary microbiome is consistent between subjects and resistant to impacts of short-term hospitalization. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11040. doi: 10.1038/s41598-017-11427-2.
 27. Damien J. Cabral¹, Swathi Penumutthu¹, Colby Norris, Jose Ruben Morones-Ramirez, Peter Belenky. Microbial competition between *Escherichia coli* and *Candida albicans* reveals a soluble fungicidal factor. *Microbial Cell* 2018; 5(5).
 28. Sonnenborn U. *Escherichia coli* strain Nissle 1917—from bench to bedside and back: history of a special *Escherichia coli* strain with probiotic properties. *FEMS Microbiol Lett* 2016; 363(19): fnw212. doi: 10.1093/femsle/fnw212.
 29. Coyte KZ, Schluter J, and Foster KR. The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science* 2015; 350(6261): 663–666. doi: 10.1126/science.aad2602 .
 30. Vazquez-Rodriguez A, Vasto-Anzaldo XG, Barboza Perez D, Vázquez-Garza E, Chapoy-Villanueva H, García-Rivas G, Garza-Cervantes JA, Gómez-Lugo JJ, Gomez-Loredo AE, Garza Gonzalez MT, Zarate X, Morones-Ramirez JR. Microbial Competition of *Rhodotorula ucilaginos* UANL-001L and *E. coli* increase biosynthesis of Non-Toxic Exopolysaccharide with Applications as a Wide-Spectrum Antimicrobial. *Sci Rep* 2018; 8(1):798. doi: 10.1038/s41598-017-17908-8.
 31. *E. coli* 1917 Probiotic *E. coli* Nissle 1917 biofilms on silicone substrates for bacterial interference against pathogen colonization Quan Chen a,b,1, Zhiling Zhu b,1, Jun Wang et al/*Acta Biomaterialia* 2017; 50: 353-360.
 32. B.J. Rembacken, A.M. Snelling, P.M. Hawkey, D.M. Chalmers, A.T.R. Axon, Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial, *Lancet* 1999; 354: 635-639.
 - 33 H.A. Malchow. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn’s disease? *J Clin. Gastroenterol.* 1997; 25: 653-658.
 34. V. Hancock, M. Dahl, P. Klemm, Probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 outcompetes intestinal pathogens during biofilm formation. *J. Med. Microbiol.* 2010; 59: 392-399.