

УДК 616.34-008.87-06-036.21-053.2
КП
№ держреєстрації 0111U009163
Інв. №

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
(СумДУ)
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, тел. (0542)39-23-88
e-mail: info@maimo.sumdu.edu.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової
роботи, д.ф.-м.н., проф.
_____ А.М.Чорноус

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
Регіональні особливості стану кишкової мікрофлори у дітей із
соматичними захворюваннями

ЗМІНИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА
ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
(проміжний)

Начальник НДЧ,
к.ф.-м.н.

Д.І. Курбатов

Керівник НДР,
д-р. мед. наук, професор

О.І. Сміян

2012

Рукопис закінчено 20 березня 2012 року

Результати цієї роботи розглянуто науковою радою СумДУ
протокол №__ від _____ 2012 р.

Список авторів

Керівник роботи

Д-р. мед. наук, професор	20.03.12	О. І. Сміян Вступ, розділи 2-4 Аналіз і узагальнення результатів дослідження Висновки
--------------------------	----------	---

Виконавці:

канд. мед. наук, доцент	20.03.12	О.К.Романюк Розділи 3, 4, Висновки
канд. мед. наук, доцент	20.03.12	Т.П.Бинда Розділи 1
канд. мед. наук, доцент	20.03.12	П.І.Січненко Розділи 4
к.мед.н, асистент	20.03.12	В.А.Горбась Розділ 1
к.мед.н, асистент	20.03.12	О.Г.Васильєва Розділ 2
аспірант	20.03.12	В.В.Слива Розділ 3, 4, Висновки
аспірант	20.03.12	В.А.Курганська Розділ 3, 4, висновки

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 65 с., 1 рис., 1 табл., 86 джерела.

Об'єкт дослідження – порушення мікробіоценозу кишечника у дітей , хворих на гострий обструктивний бронхіт та бронхіальну астму

Мета роботи - підвищення ефективності лікування дітей , хворих на гострий обструктивний бронхіт та бронхіальну астму на основі поглибленого вивчення кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника.

Метод дослідження – статистичний аналіз результатів клінічних, мікробіологічних досліджень випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлор за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак (1977).

Визначені особливості змін з боку мікробіологічного статусу кишечника, їх роль в патогенезі гострого обструктивного бронхіту та бронхіальної астми та взаємозв'язок із ступенем тяжкості останньої. Доведено необхідність включення до загального плану обстежень дітей з гострим обструктивним бронхітом та бронхіальною астмою аналізу на визначення стану кишкової мікрофлори, який служить непрямим маркером уточнення ступеня тяжкості бронхіальної астми. Виявлені якісні та кількісні зміни мікробіоценозу кишечника свідчать про необхідність корекції даних порушень шляхом призначення пробіотичних препаратів

Результати НДР впроваджені в практичну роботу лікарів-педіатрів Сумської області.

Прогнозні припущення щодо розвитку об'єкта дослідження - пошук оптимальної схеми лікування дітей , хворих на гострий обструктивний бронхіт та бронхіальну астму

ДІТИ, МІКРОФЛОРА КИШКІВНИКА, ДИСБІОЗ КИШКІВНИКА, ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ, БРОНХІАЛЬНА АСТМА.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....

ГОб - .гострий обструктивний бронхіт

БА – бронхіальна астма

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

IgG – імуноглобулін G

IgA – імуноглобулін A

IgM – імуноглобулін M

IgE – імуноглобулін E

ЖК – жирні кислоти

ББ – біфідумбактерії

ЛБ – лактобактерії

УПМ – умовно-патогенна мікрофлора

ЗМІСТ

ВСТУП	8
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Проблема респіраторних захворювань у дитячому віці на сучасному рівні.....	10
1.2 Сучасні уявлення про етіологію і патогенез гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.....	11
1.3 Мікрофлора кишечника та її значення для організму дитини.	
1.3.1 Особливості складу кишкової мікрофлори в нормі у дітей.....	16
1.3.2 Зв'язок мікробіоценоза кишечника зі станом регуляторних систем макроорганізму.....	19
1.3.3 Сучасні уявлення про дисбіоз та дисбактеріоз кишечника.....	21
2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Об'єм досліджень.....	26
2.2. Методи дослідження.....	28
2.3. Клінічна характеристика дітей контрольної групи.....	29
2.4. Методи статистичної обробки.....	30
3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ.....	31
4 ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....	35
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	48
ВИСНОВКИ.....	55
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	57

ВСТУП

Патологія дихальної системи займає провідне місце в структурі дитячої захворюваності, при цьому зберігається значний зріст хронічних неспецифічних захворювань органів дихання у дітей, серед яких алергічні захворювання займають провідне місце. Бронхіальна астма, як одне з найбільш поширених алергійних захворювань, являє собою важливу проблему сучасної педіатрії. Цим захворюванням страждає від 4 до 10% населення планети. За даними офіційної статистики, в Україні від 5 до 10% дітей хворіють на бронхіальну астму, у 2/3 з яких захворювання починається в перші три роки життя. Тому бронхіальна астма не тільки клінічна, але й соціальна проблема. Хоча, не зважаючи на глобальні та ґрунтовні дослідження з вивчення етіології та патогенезу БА (концепція алергічного запалення) і розробки нових підходів до лікування (базисна протизапальна терапія), дане захворювання продовжує бути патологією з багатьма нез'ясованими питаннями. Упродовж останніх років підвищується рівень захворюваності на БА, частота тяжких та ускладнених форм. Проблема гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку, залишається актуальною у педіатричній практиці в зв'язку зі значною поширеністю (250 випадків на 1000 дітей) і стабільним ростом кількості хворих за останні роки (за 10 років захворюваність зросла в 3,6 разів). За даними різних авторів приблизно 20-25 % бронхітів у дітей перебігають як гострі обструктивні бронхіти, що істотно вище, ніж у дорослих. Особливо велика частота гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку. Захворювання органів дихання залишаються провідною причиною смерті дітей першого року життя (21,8 на 10 000 народжених) і дітей від 1 до 4 років (55,6 на 100 тис. дітей цього віку порівняно з 2,6 на 100 тис. дітей віком від 5 до 9 років). За даними ВООЗ, у світі щороку від респіраторної патології помирає 2,2 млн. дітей. Найбільш поширеними причинами смерті є пневмонія – основне ускладнення

бронхіту в ранньому дитячому віці та пізня діагностика і несвоєчасно призначена терапія.

Висока напруженість адаптаційних механізмів у дитячому віці під впливом багатьох стресогенних факторів у значній частині випадків призводить до зриву адаптації та розвитку захворювання.

Важливу роль в оцінці стану імунологічної реактивності організму при різних патологічних станах, в тому числі і при бронхіальній астмі, на сьогоднішній день відіграють показники мікробіоценозу кишківника. З літератури відомо, що нормальний процес травлення та, відповідно, здоров'я людини визначається детермінованим співвідношенням нормальної, патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. Мікрофлора шлунково-кишкового тракту, виконуючи бар'єрну функцію, продукує бактерицидні та бактеріостатичні речовини, підсилює секрецію імуноглобулінів, регулює перистальтику кишківника, сприяє всмоктуванню ряду мікроелементів, вітамінів, синтезує та бере участь в обміні вітамінів, особливо групи В, що призводить до порушення обміну багатьох макро- та мікроелементів, вітамінів, жирів, білків, вуглеводів.

Дисбіотичні порушення мікрофлори кишківника призводять не тільки до змін у обміні речовин, але й можуть стати безпосередньою причиною ряду патологій, в тому числі й алергічного характеру.

Все вищеперераховане диктує необхідність пошуку нових патогенетичних ланок захворювання і розробки діагностичних заходів. Отже, актуальним залишається вивчення стану кишкової мікрофлори у дітей із бронхіальною астмою та обструктивним бронхітом. Це сприятиме глибшому розумінню патологічного процесу при цих захворюваннях і дозволить проводити оптимальну корекцію можливих змін досліджених ланок гомеостазу.

Мета дослідження - Сформулювати фактори ризику неблагоприємного перебігу бронхіальної астми та обструктивного бронхіту на основі комплексного дослідження стану кишкової мікрофлори.

Для досягнення поставленої мети були визначена такі *задачі*:

- вивчити особливості клінічного перебігу, даних інструментальних методів досліджень у дітей, хворих на БА та ГОБ,
- дослідити характер змін мікробіоценозу кишечника у дітей, хворих на БА та ГОБ, на основі вивчення кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника.

Об'єкт дослідження: бронхіальна астма та обструктивний бронхіт у дітей шкільного віку.

Предмет дослідження: клінічні прояви бронхіальної астми та гострого обструктивного бронхіту: мікрофлора товстої кишки в динаміці лікування у дітей з вищевказаною патологією.

Методи дослідження. Для визначення стану мікробіоценозу кишечника проводили мікробіологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак (1977). Дослідження проводилося на першу добу при вступі до стаціонару, тобто до отримання терапії та без прийому пробіотиків та після відміни стандартного лікування (на 10–14 добу). Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної системи „Microsoft Excel”, адаптованої для медико-біологічних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного клініко-інструментального обстеження розширено уявлення про клінічні симптоми перебігу бронхіальної астми та гострого обструктивного бронхіту у дітей.

Вперше показано, що у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою визначаються зміни в складі кишкової мікрофлори, які проявляються зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю та збільшенням числа гемолітичних ешерихій, дріжджеподібних грибів, стафілококів та інших представників умовно-

патогенної флори. Вперше встановлений зв'язок цих змін зі ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Визначено, що в складі кишкової мікрофлори дітей, що хворіють на гострий обструктивний бронхіт спостерігаються зміни, які проявляються зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю та збільшенням числа гемолітичних ешерихій, дріжджеподібних грибів, стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи можуть бути використані з метою підвищення ефективності лікування дітей з гострими обструктивними бронхітами та бронхіальною астмою.

Дані дослідження дадуть можливість уявити більш точно клінічну картину сучасних гострих обструктивних бронхітів у дітей, розширять уявлення про особливості мікробіологічного статусу кишечника. Це дасть змогу провести терапевтичну корекцію шляхом розробки оптимальної схеми лікування виявлених порушень у дітей з гострими обструктивними бронхітами та бронхіальною астмою в подальшому. Доведено необхідність включення до загального плану обстежень дітей з бронхіальною астмою аналізу на визначення стану кишкової мікрофлори, який служить непрямим маркером уточнення ступеня тяжкості бронхіальної астми.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Проблема респіраторних захворювань у дитячому віці на сучасному рівні.

Актуальною проблемою педіатрії залишаються захворювання органів дихання. Так, за даними офіційної статистики, в структурі захворюваності дітей від 0 до 14 років включно, хвороби органів дихання займають перше місце і складають біля 62–65 %, у 2007 році рівень захворюваності в Україні становив 818,75 на 1000 дітей [11,41,78]. За останні десять років кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей зросла майже в 3,6 рази, переважно за рахунок гострих та рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів. При цьому показники захворюваності респіраторного тракту у 5–6 разів перевищують аналогічні показники у дорослих [6,46,50].

Проведений аналіз літературних даних показує, що ураження нижніх дихальних шляхів реєструють більше, ніж у 25 % хворих ГРВІ, при чому більшість з них складають бронхіти різної етіології.

За даними різних авторів приблизно 20-25 % бронхітів у дітей протікають як гострі обструктивні бронхіти, що істотно вище, ніж у дорослих [6,54,64].

Особливої уваги заслуговують діти, які часто і тривало хворіють респіраторними захворюваннями, частота яких коливається від 15 % до 75 % дитячої популяції. Відомо, що саме ця група дітей складає групу ризику по розвитку гострих і рецидивуючих бронхітів, пневмоній та хронічних запальних бронхолегеневих захворювань. Діти з рецидивуючим бронхітом складають майже 30 % всіх пацієнтів з хворобами органів дихання. За частотою ця патологія займає друге місце після алергічних захворювань (астматичного бронхіту і бронхіальної астми). Актуальність проблеми РБ у дітей визначається, по-перше, його поширеністю в структурі захворювань органів дихання у дітей, що складає 2,5 на 1000 дітей у віці 1-15 років; по-

друге, неоднозначністю його прогнозу. Тільки у 75-80% дітей відзначають спонтанне одужання, тоді як у решти частини дітей (по суті у кожного 4-5-го пацієнта) захворювання трансформується в хронічний бронхіт або бронхіальну астму. РБ хворіють 2,3% дітей у віці до 3 років, 7,1% дошкільного і 2,6% шкільного віку. Поширеність рецидивного бронхіту зросла за останнє десятиріччя більш ніж у два рази і продовжує зростати, тому діти з цією патологією залишаються групою підвищеної уваги педіатрів та клінічних імунологів [38,56,71,86].

За даними різних авторів значний ріст гострих обструктивних бронхітів в останні роки обумовлений впливом екологічних факторів на фоні забруднення навколишнього середовища [1, 9, 17, 18, 28, 50], підвищеним антигенним навантаженням на організм дитини [3, 15, 59, 63], зміною етіології захворювання [66, 75, 86], необґрунтовано частим призначенням антибактеріальних засобів, що призводить до появи резистентності до них бактеріальної флори [54, 69, 76], відсутністю єдиної термінології та критеріїв постановки діагнозу бронхіту [12, 36, 66].

Високі показники захворюваності і смертності дітей від респіраторної патології виявляють необхідність активного пошуку нових науково обґрунтованих заходів з оптимізації діагностики, лікування та профілактики обструктивних бронхітів у дітей раннього віку з урахуванням сучасних відомостей про складні патогенетичні і біохімічні процеси, що відбуваються в організмі дитини. (24,35,46,57).

1.2 Сучасні уявлення про етіологію і патогенез гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.

На сьогодні в літературі широко дискутується питання про етіологічні фактори, що викликають гострий обструктивний бронхіт. Ряд авторів вказують на те, що серед інфекційних агентів найбільше значення мають

віруси (до 20%) та вірусно – бактеріальні асоціації (40%) [54, 66, 78, 81, 85]. У дітей перших трьох місяців життя провідну роль відіграють цитомегаловіруси, ентеровіруси та герпесвіруси [54, 66, 78, 79, 83]. Праці багатьох авторів свідчать про значну роль респіраторно – синцитіальної, риновірусної та парагрипозної типу III інфекції у виникненні бронхітів у дітей віком від 6 місяців до 3 років, оскільки вище перераховані збудники наділені високою тропністю до епітелію дихальних шляхів [61,75, 78].

Багато дослідників реєструють збільшення етіологічної значущості в розвитку бронхіту так званих внутрішньоклітинних збудників – мікроорганізмів, здатних до тривалого виживання в епітелії респіраторного тракту та ретикуло-гістіоцитарних клітинах[15, 44].Внутрішньоклітинні збудники в більшості випадків не чутливі до традиційної антибактеріальної терапії, що разом з недостатністю макрофагальної ланки захисту сприяє затяжному і рецидивуючому перебігу запального процесу[23, 46, 54].

Порушення мукоциліарного кліренсу, гіперпродукція слизу, та чи інша ступінь звуження просвіту бронха створюють умови для зростання бактеріальної флори у вмісті бронхів, що підтверджується виявленням у дітей *Streptococcus pneumoniae* та інших видів стрептококів, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* [18, 43, 69]. Існують відомості про необхідність вивчення грибкової сенсibilізації у дітей з респіраторною патологією, що викликається грибами родини *Candida*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium* та ін. Слід підкреслити, що до теперішнього часу участь грибкової сенсibilізації в розвитку захворювань дихальної системи вивчена недостатньо, а наявні публікації стосуються в основному лише бронхіальної астми [58, 78, 83].

Суттєву роль в розвитку бронхітів у дітей раннього віку відіграє гастроєзофагальний рефлюкс [65, 77]. Його вдається виявити більше, ніж в 15% дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом [65, 77, 79].

У ранній діагностиці та попередження прогресуючої патології особливе місце відводиться факторам ризику, які відіграють важливу роль у патогенезі

захворювань і за певних умов можуть мати вирішальне значення в прогнозі патологічного процесу (38,46).

Необхідно відзначити, що в розвитку гострого бронхіту важливу роль відіграють вікові особливості, властиві дітям перших трьох років життя [12, 25, 55, 64]. Бронхи у дітей раннього віку мають менший діаметр, чим у дорослих. Внаслідок цього значно збільшується аеродинамічний опір. Так, набряк слизової бронхів всього на 1 мм викликає підвищення опору потоку повітря в трахеї більш ніж на 50%. Для дітей раннього віку характерні піддатливість хрящів бронхіального тракту, недостатня ригідність кісткової структури грудної клітини, що вільно реагує втягненням поступливих місць на підвищення опору у повітроносних шляхах, а також особливості положення і будови діафрагми. Значно обтяжувати перебіг гострого бронхіту у дітей можуть структурні особливості бронхіальної стінки, такі як велика кількість келихоподібних клітин, що виділяють слиз і підвищена в'язкість бронхіального секрету, пов'язана з високим рівнем сіалової кислоти [5, 27, 39,56].

Крім цього, стан імунологічного захисту дитини знаходиться в тісному взаємозв'язку з особливостями перинатального періоду його розвитку [27,39,48], часом першого грудного годування, характером вигодовування [17,32,43,57], тривалістю забезпечення дитини грудним молоком [11,22,45,67].

Більшістю дослідників [12, 25, 57, 65, 77, 82] визнається вплив чинників преморбідного фону на розвиток гострих бронхітів. Це - токсикоз вагітних, ускладнені пологи, гіпоксія, недоношеність, обтяжений алергологічний анамнез, гіперреактивність бронхів, рахіт, дистрофія, гіперплазія тимуса, перинатальна енцефалопатія, раннє штучне вигодовування, перенесене респіраторне захворювання у віці 6-12 місяців.

У літературі зустрічається опис різних варіантів синдрому бронхіальної обструкції. Вважають, що 90 - 98% випадків бронхіальної обструкції викликається двома патологічними станами - алергією та інфекцією [11, 17,

38, 48, 64]. Окремі автори [25, 65, 69, 78] виділяють наступні варіанти бронхообструктивного синдрому—інфекційний, алергічний, обтураційний, гемодинамічний, імунний, ендокринно – гуморальний, неврогенний, токсико—хімічний. Інфекційний варіант бронхообструктивного синдрому зустрічається найбільш часто у дітей раннього віку - у 71% хворих з ГРВІ спостерігається клініка обструктивного бронхіту [14, 20, 23, 28]. За даними різних авторів від 61 до 82% дітей з першим епізодом синдрому бронхіальної обструкції становлять діти з гострим обструктивним бронхітом і лише 12 - 20% з алергічним бронхітом [24, 27].

Виділяють основні механізми бронхоспазму. Один з них - це прямий вплив медіаторів запалення на гладку мускулатуру бронхів, другий механізм - це рефлекторне збудження гладкої мускулатури від подразнення рефлексогенних зон. Запалення бронхів є пусковим механізмом всіх змін, характерних для обструктивного бронхіту. Морфологічні структурні зміни і запалення бронхів можуть відігравати основну роль у формуванні неспецифічної гіперреактивності бронхів. Зазначені фактори сприяють зменшенню просвіту бронхів, наростання опору потоку повітря, порушення вентиляційної і дренажної функції бронхів і легенів і можуть провокувати розвиток бронхіальної обструкції при різних захворюваннях органів дихання у дітей [2, 26, 30,34].

Найбільш імовірною причиною гіперреактивності бронхів є запалення. Підвищена реактивність бронхів може бути і природженою, в цих випадках при запаленні вона значно посилюється, особливо при порушенні нервового контролю [26, 27, 36, 42, 58, 69, 73].

В останні роки [27, 38, 46, 53, 67] з'явилися дані про істотну залежність прохідності бронхів від стану мембранно - рецепторного комплексу та внутрішньоклітинних систем клітин бронхів і легенів. Зменшення чутливості α -адренорецепторів до адекватних стимулів зазвичай супроводжується збільшенням чутливості β -адренорецепторів, що сприяє обструкції бронхів. У дітей раннього віку бронхоспазм виражений в меншій мірі, однак, він

відіграє важливу роль у розвитку синдрому бронхіальної обструкції [7, 27,28, 37,67].

Встановлено [24, 28, 36, 44, 51], що епітеліальні клітини дихальних шляхів виділяють фактор, що розслаблює м'язи трахеї і бронхів. Пошкодження епітелію повітроносних шляхів призводить до зменшення дії цього фактора і сприяє розвитку обструкції бронхів. В літературі [24, 46, 56, 57, 67, 69, 77, 81] можна знайти й інше пояснення впливу запалення на реактивність бронхів. Основне місце в них відводиться гіперпродукції біологічно - активних речовин поліморфно - ядерними нейтрофілами, які володіють вираженою бронхоконстрикторною дією.

Клінічно різний за механізмом розвитку бронхообструктивний синдром має схожі аускультативні прояви: жорстке або з подовженим видихом дихання, сухі і (або) різнокаліберні вологі, а також дистанційні хрипи. У патогенезі бронхоспастичного типу бронхообструкції переважає спазм гладкої мускулатури бронхів. В основі гіперкринічного або набрякового типу бронхообструкції лежить набряк підслизового шару бронхів, запальна інфільтрація і гіперпродукція слизу [15, 28, 37, 54, 62, 75, 78].

Слід зазначити, що тяжкість стану при гострих обструктивних бронхітах обумовлена дихальними порушеннями. Гіпоксемія виражена незначно, тому навіть при вираженому бронхообструктивному синдромі самопочуття дітей не порушене. Для визначення тяжкості стану та ефективності бронхолітичної терапії широко застосовуються методи оцінки функції зовнішнього дихання [18]. При виборі методу дослідження надають перевагу простоті і не обтяженості методики для хворого, малій трудомісткості, і (що дуже актуально), доступній вартості даного дослідження. У педіатрії використовуються такі методи як капнографії, комп'ютерна флоуметрія, спірографія, пневмотахографія. Останні два методи графічної реєстрації, завдяки простоті і надійності, великій інформативності, вийшли на перше місце в числі найбільш часто використовуваних методів дослідження вентиляційної функції легенів, насамперед, для оцінки тяжкості

бронхообструктивного синдрому. Актуальним залишається питання про використання цих методів у дітей раннього віку [66, 72]. Найчастіше в літературі [5] зустрічаються методики, застосовувані у дітей старше 5-6 років. Терапія бронхітів, так як і інших захворювань включає в себе вплив на етіологічний фактор, патогенетичне і симптоматичне лікування [54, 68, 73]. Важливе місце займає проблема профілактики, диспансеризації та реабілітації дітей, що перенесли гострих обструктивний бронхіт, а також дітей, що страждають рецидивуючою бронхолегеневою патологією.

Всі ці перераховані фактори підкреслюють актуальність даної проблеми в педіатрії на сучасному етапі.

1.3 Нормальна мікрофлора кишечника та її значення для організму дитини.

1.3.1 Особливості складу кишкової мікрофлори в нормі у дітей.

На сьогоднішній день проблеми мікробної екології людини в нормі і при різноманітних патологічних станах, а також при впливі на організм екологічних факторів займають важливе місце в вирішенні багатьох задач медицини та біології. При цьому основна увага дослідників сконцентрована на розробці методів і засобів діагностики, корекції та профілактики порушень мікробіоценозів [18, 25, 39, 52, 61, 73, 76]. Доведено, що під дією різноманітних несприятливих факторів формуються стійкі дисбіотичні порушення, що здатні призводити до зниження імунологічної реактивності з наступним розвитком запальних захворювань [62, 71]. Особливе значення такі порушення мають для новонароджених та дітей раннього віку, так як саме в них найбільш часто розвиваються [32, 41, 57, 79]. Згідно сучасних положень нормальна мікрофлора розглядається як якісне та кількісне співвідношення популяцій мікроорганізмів окремих органів та систем, що

підтримують біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу організму, необхідну для збереження здоров'я людини [23, 12].

Найбільш складний за складом мікробіоценоз – це мікрофлора товстої кишки. Мікробіота людини складається на 90% з облигатної, на 9,5% - факультативної і на 0,5% з транзиторної мікрофлори. Облігатна мікрофлора становить основу мікробіоценозу ШКТ і представлена переважно анаеробними бактеріями: бактероїдами, біфідобактеріями, лактобацилами, еубактеріями, пропіонобактеріями, ешеріхіями, ентерококами, пептострептококами, фузобактеріями[56, 68, 77, 82].

До факультативної мікрофлори відносяться пептококи, які синтезують оцтову і молочну кислоти; не гемолітичний стафілокок (103-104 КУО на 1 г фекалій); аероби - *Bacillus subtilis*, *B. pumilis*, *B. cereus*, а також анаероби – *Clostridium* spp.; умовно-патогенні ентеробактерії - *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter*; неферментуючі бактерії[56, 68]. Факультативна мікрофлора, безумовно, важлива для якісного функціонування біоценозу кишечника та організму людини в цілому[12, 65, 71]. Так, *Bacillus subtilis* та інші аероби здатні утилізувати кисень, створюючи тим самим сприятливі умови для росту і розвитку нормальної анаеробної флори. Крім того, представники факультативної флори продукують біологічно активні речовини, стимулюють імунну систему і беруть участь в різних метаболічних процесах організму [65, 78, 83]. Слід пам'ятати, що факультативна мікрофлора є умовно-патогенною і збільшення її процентної концентрації в мікробіоценозі може викликати розвиток інфекційних ускладнень [63, 71]. Транзиторна мікрофлора надходить із зовнішнього середовища. Представниками її є умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*: *C. albicans*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*; *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*; бурхольдерії і цвілеві гриби[56, 68].

Формування мікрофлори регулюється складною системою міжмікробних взаємодій і макроорганізмом в процесі його життя. Склад і

функціонування нормофлори залежить від багатьох факторів: віку, статі, особливостей харчування, місця і способу життя, екологічної ситуації, клімату та інших (Д. С. Янковський, 2008). Найважливішим фактором формування нормальної мікрофлори є природне вигодовування, тому що жіноче молоко містить ряд речовин – пребіотиків, які сприяють заселенню кишечника мікроорганізмами в необхідних кількостях [23, 46, 66]. Видовий склад біфідобактерій у кишечнику дітей, що знаходяться тільки на грудному вигодовуванні, представлений *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium gallicum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium catenulatum*. Штами *Bifidobacterium lactis* / *animalis* і *Bifidobacterium dentium* відсутні, що повністю узгоджується з нормальним видовим складом біфідобактерій у кишечнику грудних дітей. У той же час у дітей, що перебувають на штучному вигодовуванні, склад кишкової мікрофлори більш різноманітний і містить однакові кількості біфідобактерій і бактероїдів [5,11]. Негативними компонентами кишкової мікрофлори у дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні, є лактобацили і стрептококи, а у дітей, що перебувають на штучному вигодовуванні - стафілококи, кишкова паличка і клостридії [23, 68].

До теперішнього часу в літературі широко обговорюється питання про те, в якому віці за своїм якісним та кількісним складом мікрофлора здорової дитини починає відповідати показникам дорослих. За даними деяких авторів [58, 72, 119, 186] остаточне становлення біфідо- та лактофлори у здорових дітей відбувається до кінця першого місяця життя. Інші дослідники [58, 66, 89] зазначають, що формування біфідофлори, поява типових ешеріхій у дітей відбувається на шостому місяці життя, а становлення лактофлори, проходить повільніше, і навіть до кінця першого року життя у 10% лактобактерії не виявляються. В ряді робіт вказується на те, що до 12 місяців у більшості дітей склад і кількість анаеробних мікроорганізмів в товстому кишечнику наближується до такого в дорослих [48, 75, 85].

Нормальна мікрофлора кишечника здійснює ряд важливих функцій для організму: утворює на поверхні слизової оболонки кишечника біоплівки, які є своєрідним бар'єром на шляху проникнення патогенної і умовно-патогенної мікрофлори та її токсинів в організм людини; забезпечує стабільний постійний склад мікрофлори відкритих порожнин організму за рахунок межмікробного антагонізму і активації імунної системи; виконує детоксикаційну функцію шляхом гідролізу продуктів метаболізму, білків, ліпідів, вуглеводів; бере участь у синтезі амінокислот, вітамінів групи В, РР, К, біотину, гормонів, антибіотичних та інших речовин; посилює всмоктування іонів заліза, кальцію, вітаміну D; бере участь у реалізації травної функції, активуючи пристінкових травлення в кишечнику; забезпечує антихолестеринемічний ефект шляхом декон'югації солей жовчних кислот, асиміляції і преципітації холестерину; нормалізує артеріальний тиск [23, 56. 78, 81. 85].

Сталість складу нормальної флори кишечника, або колонізаційна резистентність, здійснюється переважно за рахунок наявності достатньої кількості власної грампозитивної анаеробної флори, яка перешкоджає заселенню кишечника чужорідними мікроорганізмами. Біфідобактерії і лактобацили здатні синтезувати ряд антибіотикоподібних речовин, що пригнічують ріст і розмноження патогенної і умовно-патогенної мікрофлори (клостридії, стрептококи, стафілококи, лістерії і т.д.) - таких як органічні кислоти, перекис водню, мурамідози, бактеріоцини, мікроцини. Крім того, представники нормофлори конкурують з патогенними мікроорганізмами за місце проживання і джерела отримання енергії: аргінін, треонін, аспарагінову кислоту, серин [1 32, 54].

1.3.2 Зв'язок мікробіоценоза кишечника зі станом регуляторних систем макроорганізму.

Особливий інтерес представляє імуномодулюючий ефект нормальної мікрофлори, який реалізується за рахунок фагоцитарної активності

макрофагів, моноцитів і гранулоцитів, підвищення рівня специфічного IgA, індукції синтезу інтерферонів та цитокінів, стимуляції клітинних імунних механізмів захисту [14, 36, 52]. До числа факторів неспецифічної резистентності, з котрими пов'язаний місцевий захист травного тракту, відносять також комплемент, інтерферон, лізоцим, лактоферин, іони металів (залізо, кальцій, магній, кобальт, цинк). Таким чином, нормальна мікрофлора кишечника виконує функцію фактора неспецифічної резистентності макроорганізму, попереджаючи розвиток інфекційного процесу з моменту контакту зі збудником [33, 56, 84].

Вплив ряду зовнішніх і внутрішніх факторів (неправильний або незвичайний ритм харчування, недотримання санітарно-гігієнічних норм, безсистемне і необґрунтоване застосування антибіотиків та інших антибактеріальних препаратів, вплив фізичних факторів (променевої енергії, низьких температур, атмосферного тиску тощо), виснаження організму в зв'язку зі зростанням злоякісних новоутворень, алергічних реакцій, зниження імунологічної реактивності організму) призводить до порушення динамічної рівноваги мікробних асоціацій у здоровому організмі, тобто до розвитку дисбактеріозу [17, 38, 57].

Представники індигенної мікрофлори відіграють важливу роль в підвищенні імунологічної реактивності і загальної неспецифічної резистентності організму людини. Це обумовлено універсальними імуномодулюючими властивостями пептидогліканів та ліпополісахаридів клітинної стінки цих мікроорганізмів, які стимулюють виробку специфічних імуноглобулінів класів А і М, неспецифічних IgG і гуморальних клітинних факторів захисту (лізоциму, комплементу, інтерферону, інтерлейкінів). У процес імунної відповіді залучаються імунокомпетентні Т і В-клітини [12, 34, 52]. Мікрофлора є важливою складовою частиною захисного бар'єра кишечника, який здійснює регулювання імунної відповіді на локальному та системному рівнях. Вона діє як антигенний стимул для лімфоїдної тканини кишки, надаючи постійний антигенний вплив на імунну систему, індукуючи

вироблення імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, пропердина та комплементу [18, 33, 53].

1.3.3 Сучасні уявлення про дисбіоз та дисбактеріоз кишечника.

Дисбактеріоз кишечника – клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряді захворювань, характеризується зміною якісного та/або кількісного складу мікрофлори з подальшими метаболічними та імунними порушеннями і, часто, з розвитком шлунково-кишкових розладів.

ДК не розглядається як нозологічна одиниця в Міжнародній класифікації хвороб(МКБ-10), так як на сучасний погляд будь-який дисбактеріоз вважається не самостійним захворюванням, а проявом великої кількості патологічних станів, при яких порушується видовий склад мікрофлори. [63, 78, 79, 85].

Дисбактеріозом кишкової мікрофлори супроводжуються різні захворювання [4, 7]. Дисбактеріоз є або наслідком патологічного процесу, або сприяє його розвитку і надалі стає одним із серйозних ознак захворювань шлунково-кишкового тракту, обумовлюючи тяжкість і тривалість їх перебігу [56].

В розвитку патологічного процесу важливе значення має не тільки популяційний рівень виділених мікроорганізмів, але і вірулентність УПМ, а також зниження антагоністичної активності облігатної мікрофлори кишечника[25, 66, 78]. В теперішній час встановлено, що не тільки нормальна мікрофлора з домінуючою кількістю біфідобактерій, але і лізоцим травних секретів а також секреторний ІgА відіграють важливу роль в складному механізмі кишкового дисбактеріозу. Представники ОМФ підтримують синтез секреторного ІgА, і, таким чином, контролюють абсорбцію інфекційних та неінфекційних антигенів [56, 69, 75, 86].

У дітей раннього віку при ДК спостерігаються найбільш значні порушення мікробіоценозу, що проявляються значним зниженням ОМФ та збільшенням популяційного рівня УПМ і характеризуються важким і тривалим перебігом, маніфестуючи ми формами з вираженою дисфункцією кишечника, анемією, гіпотрофією, схильністю до повторних респіраторних інфекцій [18, 33, 56]. Досить часто ДК перебігають з симптомами генералізації бактеріального процесу (сепсис, пневмонія) [14, 32, 51]. Аналіз літературних даних показує, що практично всі дослідження розглядають зв'язок дисбактеріозу з показниками загального імунітету організму [36, 46, 84].

Розвиток кишкового дисбактеріозу непереривно пов'язаний зі змінами в системі імунітету. Так, зниження кількості кишкової палички в складі мікрофлори призводить до зниження несприйнятливості до патогенних ентеробактерій, обумовленого спільністю їх антигенів і продукуванням специфічних імуноглобулінів. При ДК знижується фагоцитуюча здатність нейтрофілів і макрофагів, змінюється лімфокінпродукуюча активність, знижується абсолютна і відносна кількість активних Т-лімфоцитів [36, 46, 84, 85].

Порушення нормального складу кишкової мікрофлори призводить до зниження місцевого ентерального захисту за рахунок недостатнього рівню лізоциму в секретах і низькій концентрації секреторного компонента IgA. В результаті пригнічення імунологічної функції нормальної мікрофлори знижується антитілоутворення, бласттрансформація В-лімфоцитів, пригнічується синтез б-інтерферону, ІЛ – 1 та фактору некрозу пухлин альфа(ФНП-б), збільшується кількість алергічних та автоімунних реакцій [46, 69, 73, 75].

Таким чином, при виникненні змін в складі нормальної мікрофлори різко знижується антиінфекційна резистентність організму, змінюється імунологічна відповідь на бактеріальні, харчові, лікарські антигени, автоантигени. Можлива активація апарату вірулентності нормальної мікрофлори

кишечника, внаслідок чого вона також може набувати патогенних властивостей, поглиблюючи перебіг основного патологічного процесу.[36, 56, 64, 76].

Провідна роль за умов розвитку порушень біоценозу кишечника, за даними фахівців, належить антибіотикотерапії, яка, враховуючи переважно вірусну етіологію захворювання, на сьогоднішній день застосовується необґрунтовано широко [3,4]. Відомо, що антибіотики, навіть при парентеральному введенні, призводять до мікроекологічних порушень внаслідок екскреції їх із жовчю, слиною, секретом бронхів та кишечника. Широке застосування її призводить до виникнення цілого ряду проблем, перш за все таких, як порушення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника.

Залежно від характеру змін мікрофлори товстого кишечника виділяють 4 ступені дисбактеріозу [77, 78].

I ступінь характеризується зменшенням кількості біфідо- та/або лактобактерії на 1-2 порядки. Можливе зниження (менше 10^6 КУО / г фекалій) або підвищення (більше 10^8 КУО / г) змісту кишкових паличок з появою невеликих титрів змінених їх форм (понад 15%).

II ступінь дисбактеріозу визначається при наявності одного виду умовно-патогенних мікроорганізмів у концентрації не вище 10^4 КУО / г або при виявленні асоціацій умовно-патогенних бактерій в невеликих титрах (10^3 - 10^4 КУО / г). Для неї характерні високий вміст лактозонегативних кишкових паличок (більше 10^4 КУО / г) або *E. coli* із зміненими ферментативними властивостями (нездатних гідролізувати лактозу).

III ступінь дисбактеріозу реєструється при виявленні умовно-патогенних мікроорганізмів у високих титрах як одного виду, так і в асоціаціях.

Тип порушень при дисбактеріозі може бути ізольованим, комбінованим і дислокованим. Останній оцінюється також як IV ступінь дисбактеріозу, при якій розглядається ймовірність так званої декомпенсації, тобто можливості

селекції певних умовно-патогенних мікробів з вірулентними властивостями, які дислокуються через кишечник в кров і є етіологічним фактором системних інфекцій (аж до сепсису).

Корекція дисбіозів кишечника визначається характером мікробного пейзажу, віковим фактором, преморбідним фоном, характером вигодовування і харчової переносимості, специфічністю лікування основного захворювання і будується за трьома напрямками: придушення зростання того чи іншого умовно-патогенного мікроорганізму (селективна деконтамінація), заселення кишечника нормальними сімбіонтами з допомогою пробіотиків і селективна стимуляція, спрямована на активацію процесів росту і розмноження індигенної флори.

В даний час існує широкий спектр біологічних препаратів і харчових продуктів, що застосовуються для відновлення нормальної мікрофлори кишечника:

- пробіотики - живі мікроорганізми, представники нормофлори людини, коригуючи мікробіоценоз кишечника шляхом перорального введення (фармацевтичні препарати, спеціальні продукти, біологічно активні добавки);
- пребіотики - препарати немікробного походження, переважно олігосахариди, які при попаданні в товсту кишку піддаються ферментації бактеріями з утворенням речовин, що сприяють розвитку облігатної мікрофлори (біфідобактерій, лактобацил і ін);
- синбіотики - це комбінація пробіотиків з пребіотиками;
- препарати, що містять фізіологічно активні метаболіти пробіотичної мікрофлори;
- препарати, до складу яких входять інактивовані пробіотичні бактерії;
- продукти функціонального харчування, що містять живі мікроорганізми, їх метаболіти;
- нутрицевтики - речовини, що сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишечника.

Традиційно, пробіотики застосовують для пригнічення патогенної, умовно-патогенної та відновлення нормальної мікрофлори кишечника при гострих кишкових інфекціях та дисбактеріозах [47, 58, 66]. Проте, як показали дослідження останніх років їх клінічна ефективність також обумовлена наявністю імуномодельюючих властивостей та включенням в обмінні процеси [37, 48, 56]. Вплив дисбактеріозу кишечника на перебіг респіраторних захворювань у дітей

В останні роки перебіг БА характеризується значним почастищенням важких випадків, що вимагають постійного застосування кортикостероїдів (КС) (), а також широкого використання антибактеріальної терапії. Все це сприяє розвитку кишкового дисбактеріозу і дисбалансу показників імунної системи [74, 75]. В наш час дисбіозу кишечника приділяють важливе значення як фактору, який: сприяє розвитку алергізації і сенсibiliзації організму до умовно-патогенної флори кишечника, обтяжує клінічний перебіг основного захворювання [47, 58]. Розвиток дисбіоценозу кишечника супроводжується відхиленнями в імунному статусі, активацією процесів перекисного окислення ліпідів. Виходячи з цього можна припустити, що мікроекологічні порушення в кишечнику, що розвинулись первинно або повторно, мають істотне значення в патогенезі БА

Дисбактеріоз кишечника виявляється у 75 - 93% пацієнтів, що страждають на БА [27, 38].

Патогенез захворювань шлунково - кишкового тракту включає зміни внаслідок підвищення концентрації перекисів ліпідів при різних патологіях. Перекиси ушкоджують біологічні мембрани, що несприятливо впливає на мікробіоценоз кишечника [17, 28]. Виявлені мікроекологічні порушення флори товстого кишечника також пов'язують з порушенням всмоктувальної здатності кишкової стінки і появою в системному кровотоці мікробів, токсинів і продуктів гнилісного розпаду, порушенням білкового та ліпідного обмінів, вітамінної недостатністю. [37, 68]. Дисбактеріоз розглядають як

порушення динамічної рівноваги в єдиній екологічній системі макроорганізм - аутофлора, яке виникає як неспецифічна реакція організму на дію цілого ряду несприятливих факторів. Тому, цей термін не може використовуватися як діагнозу основного захворювання, так як дисбіози у всіх випадках вторинні [37, 58]. Враховуючи роль нормальної мікрофлори кишечника у метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, вітамінів, антибіотичних речовин та імуноглобулінів, участь в рециркуляції жовчних кислот, холестерину, а також детоксикаційну роль флори, порівнянну з функцією печінки, дисбактеріоз кишечника призводить до порушення обмінних процесів в організмі, порушення функцій імунної системи, що обумовлює тяжкість і тривалість перебігу БА.

А. Г. Чучалин зазначає, що при наявності дисбіозу у хворих БА рекомендується проводити його корекцію. Є лише незначна кількість робіт, присвячених дослідженню та корекції дисбактеріозу кишечника при БА, хронічному бронхіті, пневмонії [27, 48]. Тому, такі дані сприяли виникненню мети і завдань представленої роботи.

2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. *Об'єм досліджень*

Дослідження проводились впродовж трьох років (2009–2011 рр.) на базі Комунальної установи «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Св. Зінаїди» (КУ «СМДКЛ»).

Для вирішення поставлених цілей було проведено клініко-інструментальне, психодіагностичне, імунологічне обстеження, а також дослідження мікроелементного забезпечення 137 дітей віком від 13 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ВСД в

неврологічному та педіатричному відділеннях Сумської міської дитячої клінічної лікарні протягом 2005–2009 років.

2.2 Методи дослідження.

Для досягнення мети роботи і виконання поставлених завдань, нами були проаналізовані анамнестичні дані (перебіг антенатального та перинатального періодів, особливості вигодовування дітей на першому році життя, наявність супутньої патології, тощо), проведено клінічне спостереження в динаміці захворювання, об'єктивне обстеження, лабораторна діагностика (загальний аналіз крові, імунологічні дослідження тощо) та інструментальне (рентгенографія органів грудної клітки) дослідження. У дітей раннього віку постановка заключного діагнозу відбувалася відповідно до чинних методичних рекомендацій і наказів МОЗ України [33].

Для вивчення дисбіотичних процесів кишечника проводили мікробіологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак (1977).

Дослідження калу проводилося на першу добу при поступленні до стаціонару (1 – 2 день госпіталізації) та в період стабільного покращення загального стану (10 – 14 день).

З метою визначення клінічної ефективності пробіотика у хворих на ГОБ, проведено вивчення даного лікарського засобу в 60 дітей у віці від 1–го місяця до 3–х років, які поряд з традиційною терапією отримували даний препарат.

Для оцінки ефективності імуномодельючого засобу у дітей з ГОБ здійснено клінічне дослідження препарату у 30 дітей, віком від 2 – х до 3 – х років, до стандартної терапії яких було включено даний препарат.

До основної групи ввійшло 130 дітей. В залежності від терапії всі хворі діти були поділені на декілька груп.

1–у групу складала 15 дітей віком від 1 місяця до 1 року з ГОБ, які отримували традиційну терапію (муколітичні, спазмолітичні, бронхолітичні препарати та симптоматичну терапію) без використання пробіотика.

До 2–ї групи були віднесені 15 дітей з ГОБ віком від 1 року до 2 років, які отримували стандартну терапію без використання пробіотика.

До 3–ї групи були віднесені 15 дітей з ГОБ віком від 2 років до 3 років, які отримували традиційну терапію (муколітичні, спазмолітичні, бронхолітичні препарати та симптоматичну терапію).

Групу порівняння склали 45 здорових дітей відповідного віку та статі.

Показами до включення пробіотика у комплекс терапії, що проводиться при ГОБ, були наявність диспепсичних розладів та зміни в мікробіологічному аналізі калу на дисбактеріоз. В свою чергу, імуномодулятор призначався хворим на ГОБ дітям, віком від 2 років до 3 років з вказівкою в анамнезі на часті повторні епізоди бронхообструкції на фоні ГРВІ (2 і більше разів на рік) та виявленими порушеннями в імунному статусі.

Препарати хворим призначалися з першого дня від моменту госпіталізації. Тривалість терапії становила 10 днів. При цьому, відповідно до протоколу дослідження, стан хворого оцінювався щоденно лікарем, а самопочуття – щодня батьками.

Дослідження проводились впродовж трьох років (2009–2011 рр.) на базі Сумської обласної дитячої клінічної лікарні.

Для вирішення поставлених задач було обстежено 85 дітей, віком від 7 до 18 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні СОДКЛ з приводу БА (40 дітей віком від 7 до 12 років, 45 – від 13 до 18 років). Інтермітуюча бронхіальна астма (I ступінь тяжкості бронхіальної астми) спостерігалась у 28 дітей, легка персистуюча бронхіальна астма (II ступінь тяжкості) відмічалась також у 29 хворих,

персистуюча бронхіальна астма середнього ступеня тяжкості (III ступінь тяжкості) – у 28 обстежених дітей. Групу порівняння склали 20 здорових дітей, відповідного віку та статі, які знаходились під наглядом дільничних педіатрів у міській дитячій поліклініці №2.

Для визначення стану мікробіоценозу кишкового тракту проводили мікробіологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак (1977). Дослідження калу проводилося на першу добу при вступі до стаціонару, тобто до отримання терапії та без прийому пробіотиків та після відміни стандартного лікування (на 10–14 добу).

2.3 Клінічна характеристика дітей контрольної групи

Як контроль, для порівняння даних, отриманих у результаті досліджень, було обстежено 45 практично здорових дітей у віці від 1–го місяця до 3–х років та 20 дітей у віці від 7 до 18 років, що знаходились під наглядом дільничного лікаря в міських дитячих поліклініках №1 та 2. Обстежені діти були віднесені до умовно-здорових, які не частіше 3 разів на рік хворіли ГРВІ, що легко протікали. Фізичний та нервово-психічний розвиток відповідали вікові. Обстежені особи відповідали за віком та статтю хворим на ГОб. Хлопчиків було 26 ($57,8 \pm 7,45$) %, а дівчаток 19 ($42,2 \pm 7,45$) % ($p > 0,05$). Загальний стан обстежених був задовільним. Їх фізичний та нервово–психічний розвиток відповідали вікові. Жодна дитина, що входила до контрольної групи не хворіла впродовж останнього місяця до проведення обстежень. При детальному аналізі анамнезу життя дітей групи контролю було встановлено, що ($6,67 \pm 3,76$) % дітей народились недоношеними. Середня маса при народженні всіх дітей складала ($3438,60 \pm 55,23$) . До шести місяців життя 29 ($64,4 \pm 7,22$ %) дітей знаходились на грудному вигодовуванні, 10 ($22,2 \pm 6,27$ %) – на штучному та 6 ($13,3 \pm 5,12$ %) дітей – на змішаному. У 6

(22,20±8,15) % дітей, які склали групу контролю, відмічалось в анамнезі пасивне паління. В анамнезі дітей контрольної групи відмічались одноразові ГРВІ у 20 (44,4±7,49) %, повторні ГРВІ– у 4(8,89±4,29) %, бронхіт – у 5(11,1±4,74) %. При обстеженні дітей контрольної групи були діагностовані дефіцитна анемія у 5 дітей (11,1±4,74 %), ексудативно–катаральна аномалія конституції – у 2–х (4,44±3,11) % та гіпоксично–ішемічне ураження ЦНС – у 1–їдитини (2,22±2,22 %). Загальний стан обстежених був задовільним.

2.4. Методи статистичної обробки

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної системи “Microsoft Excel”, адаптованої до медико-біологічних досліджень, з обчисленням середнього арифметичного значення та його похибки ($M \pm m$), критерію Стьюдента (t), рівня значимості (p) для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин. Різницю вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$. Проведено кореляційний аналіз вивчених параметрів з наведенням значущих відмінностей коефіцієнта лінійної кореляції (r) [140].

3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

У результаті проведених досліджень серед дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт було встановлено, що 98 ($81,7 \pm 3,55$) % із обстежених дітей мешкали в місті та 22 ($18,3 \pm 3,55$) % – у селах. Хлопчиків було 71 ($59,20 \pm 4,51$) %, що достовірно більше, ніж дівчаток – 49 ($40,80 \pm 4,51$) % ($p < 0,01$). Середній вік пацієнтів складав ($21,20 \pm 0,91$) місяців. Хлопчики достовірно частіше хворіють на ГОБ, ніж дівчатка ($p < 0,01$). При порівнянні рівня захворюваності на ГОБ у дітей різного віку встановлено, що особи чоловічої статі віком від 1-го місяця до 1-го року хворіли достовірно частіше, ніж особи жіночої статі даного віку ($p < 0,05$). В свою чергу, дівчатка різного віку однаково часто хворіли на ГОБ ($p > 0,05$).

Стан здоров'я під час вагітності матерів дітей, хворих на ГОБ, був гіршим, ніж у матерів групи порівняння. В основній групі загроза переривання вагітності (ЗПВ) спостерігалась у 48 матерів ($40,80 \pm 4,51$)%, тоді як у групі порівняння лише у 7 ($15,6 \pm 5,46$) % ($p < 0,001$). Дефіцитна анемія (ДА) в основній групі відмічалась в 72 вагітних жінок ($61,7 \pm 4,46$)%, що достовірно частіше, ніж в групі порівняння - 12 ($26,7 \pm 6,67$)% ($p < 0,001$). Токсикозом I та II половини (ТІ/ІІ) ускладнювався перебіг вагітності у 64 ($53,3 \pm 4,57$)% матерів пацієнтів, хворих на ГОБ проти 10 ($22,2 \pm 6,27$)% відносно здорових ($p < 0,001$). У 23 ($19,20 \pm 3,61$)% вагітних матерів дітей основної групи спостерігались ГРВІ, тоді як в групі порівняння лише у 6 ($13,3 \pm 5,12$) % ($p > 0,05$). Аналіз даних щодо перебігу інтранатального періоду показав, що кількість дітей, народжених шляхом кесарського розтину (КР) складала ($12,5 \pm 3,03$) %. У ($10,00 \pm 2,75$) % матерів дітей, хворих на ГОБ спостерігалась слабкість пологової діяльності, у ($5,83 \pm 2,15$) % - стрімкі пологи. Епізіотомія виконувалась у ($29,2 \pm 4,17$) % жінок, ручне відділення плаценти у ($3,33 \pm 1,65$) % породіль. Отримані дані не перевищують показників

групи порівняння. При аналізі характеру харчування пацієнтів з ГОБ встановлено, що діти основної групи достовірно рідше отримували грудне молоко ($27,50 \pm 4,09$) %, ніж обстежувані групи порівняння - ($64,4 \pm 7,22$) % ($p < 0,001$). Так, серед хворих всіх вікових груп ($53,30 \pm 4,57$)% малюків знаходились на штучному вигодовуванні, що майже в 2 рази більше, ніж на грудному ($p < 0,001$). В основному діти отримували високоадаптовані суміші ($93,80 \pm 3,05$) % ($p < 0,001$), і тільки ($6,25 \pm 3,05$) % – вигодовувались розведеним коров'ячим молоком. При вивченні супутньої патології у дітей, хворих на ГОБ встановлено, що найчастіше діагностувалися дефіцитна анемія I ст. ($36,7 \pm 4,42$)% ($p < 0,001$), хронічні тонзиліти, аденоїдити ($17,5 \pm 3,48$) % ($p < 0,01$), ексудативно-катаральні аномалії конституції ($15,8 \pm 3,35$) % ($p < 0,01$), гіперплазія тимусу I ст. ($14,20 \pm 3,20$) % ($p < 0,01$), гіперплазія тимусу II ст. ($9,17 \pm 2,65$) % ($p < 0,05$) та аномально розташовані (чи додаткові) хорди лівого шлуночку ($7,50 \pm 2,41$) % ($p < 0,05$).

Дільничними педіатрами, сімейними лікарями або лікарями швидкої допомоги з попереднім діагнозом обструктивний бронхіт в стаціонар були направлені $36,8 \pm 3,73$ % ($p < 0,05$) дітей, з діагнозом пневмонія – $13,4 \pm 1,1$ % ($p < 0,01$) дітей, з ГРВІ/ГРЗ – $46,4 \pm 4,3$ % ($p < 0,05$), стенозуючим ларинготрахеїтом – $4,4 \pm 0,2$ % ($p < 0,01$) дітей. Слід зазначити, що така закономірність простежувалася у всіх вікових групах. При аналізі анамнестичних даних нами було встановлено, що діти раннього віку поступали до стаціонару в середньому на ($4,19 \pm 0,23$) добу від початку захворювання. У початковому періоді хвороби (перші 1-2 дні) поступило 37 ($30,8 \pm 4,23$)% хворих на ГОБ дітей раннього віку, на 3-5 день захворювання – 52 ($43,3 \pm 4,54$)% ($p < 0,05$), на 6 – 9 день – 27 ($22,50 \pm 3,83$)% ($p > 0,05$) пацієнтів і 5 ($4,17 \pm 1,83$)% ($p < 0,001$) дітей було госпіталізовано після 10-го дня хвороби у зв'язку з пізнім зверненням або лікуванням з приводу ГРВІ в амбулаторних умовах. При аналізі факторів, які могли призвести до розвитку гострого обструктивного бронхіту, було встановлено, що у 67 ($55,8 \pm 4,55$) % хворих

захворювання виникло на тлі ГРВІ, а у 32 (26,7±4,05) % дітей матері відмічали переохолодження дітей напередодні хвороби. В інших пацієнтів не вдалося виявити причину захворювання. У 68 (56,7±4,54) % хворих відмічалось в анамнезі пасивне паління, причому у (47,1±6,1) % дітей палили обидва батьки, у (35,30±5,84) % – тільки батько, а у (17,6±4,66) % – тільки мати. При детальному аналізі анамнезу життя було встановлено, що серед хворих на ГОБ всіх вікових груп достовірно частіше відмічались повторні ГРВІ (30,80±4,23)%, ніж серед дітей у групі порівняння (8,89±4,29)%. Крім того, діти достовірно частіше хворіли на ГРВІ, ніж на пневмонії ($P<0,001$) чи бронхіти ($P<0,01$). Вивчення попередньої захворюваності в залежності від віку показало, що у дітей віком від 1-го місяця до 1 року та від 1-го до 2-х років отримані дані не перевищували показників групи порівняння. В свою чергу, серед пацієнтів з ГОБ віком від 2-х до 3-х років достовірно частіше відмічались повторні ГРВІ (51,70±6,51) %, в порівнянні зі здоровими дітьми ($P<0,01$) та хворими інших вікових груп ($P<0,001$). Крім того, серед дітей віком від 1-го місяця до 2 – х років життя, тих хто перехворів раніше на ГРВІ, пневмонію чи бронхіт було менше, ніж серед дітей у віці від 2-х до 3-х років ($p<0,01$).

Діагноз ГОБ був верифікований на підставі співставлення анамнезу захворювання, скарг, даних об'єктивного, лабораторного та інструментального обстежень. Основними критеріями були: гострий початок захворювання, подовжений свистячий видих, сухий нападоподібний кашель, коробковий відтінок перкуторного звуку та поява аускультативних ознак гострого обструктивного бронхіту (жорстке дихання, подовжений видих, велика кількість сухих свистячих хрипів на початку захворювання та середньо- та/або великоміхурцевих хрипів наприкінці). З лабораторних ознак нами враховувались наявність прискорення ШОЕ при нормальному чи зниженому вмісті лейкоцитів, а при рентгенологічному дослідженні – розрідження легеневого малюнку в латеральних відділах легенів та згущення

в медіальних(прихована емфізема). Клінічна картина ГОБ у дітей раннього віку при поступленні до стаціонару характеризувалась сухим кашлем ($81,70 \pm 3,55$) %, який зустрічався частіше, ніж вологий ($18,30 \pm 3,55$) % ($p < 0,001$); подовженим свистячим видихом по типу "wheezing", що чути на відстані ($53,30 \pm 4,57$) %; гіпертермією ($49,20 \pm 4,58$) %; нежитем ($60,80 \pm 4,47$) %; в'ялістю, слабкістю ($55,00 \pm 4,56$) %; неспокоєм ($65,8 \pm 4,35$) %; задишкою ($11,40 \pm 2,94$) %; зниженням апетиту ($44,2 \pm 4,55$) % При об'єктивному обстеженні дітей раннього віку з ГОБ над легенями спостерігалися наступні фізикальні зміни: у ($73,30 \pm 4,05$) % визначався коробковий відтінок перкуторного звуку, в інших дітей ($26,7 \pm 4,05$) % – при перкусії не було виявлено жодних патологічних змін. Аускультативно в легенях у 100% дітей вислуховувалось жорстке дихання над усією поверхнею легень, локально визначались сухі свистячі хрипи у ($51,70 \pm 4,58$) % пацієнтів, вологі велико-та/або середньоміхурцеві хрипи у ($18,3 \pm 3,55$) % та поєднання вологих та сухих розсіяних хрипів з обидвох боків у ($24,2 \pm 3,92$) % дітей. У 7 ($5,83 \pm 2,15$) % хворих були відсутні типові фізикальні ознаки обструктивного бронхіту.

4. ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

У більшості пацієнтів (85,71%) спостерігались клінічні прояви порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді диспепсичного та больового синдромів. Зригування відмічалось у 28 (23,30 ±3,88) % дітей, здуття живота та метеоризм - у 45 (37,50 ±4,44)%, блювота - у 11 (9,17±2,65)%, пронос - у 26 (21,7± 3,78)%, періодичний біль у животі - у 62 (51,70±4,58)% та нашарування на язиці - у 54 дітей (45,00±4,56)%, хворих на гострий обструктивний бронхіт дітей.

З наведених в таблиці 2.8 даних видно, що в дітей всіх вікових груп периферичній крові спостерігались достовірно нижчі рівні еритроцитів (3,89±0,10)% та гемоглобіну (113,26±1,38) %, ніж в групі порівняння (p<0,001), проте ці величини відповідали віковим нормам. Вміст лейкоцитів у хворих на ГОБ не відрізнявся від даних у відносно здорових дітей (p>0,05). В свою чергу, дослідження показало наявність прискореного ШОЕ у дітей всіх вікових груп (16,15±0,5)%, що достовірно вище ніж в групі порівняння (5,51±0,47) % (p<0,001). Найвищий рівень ШОЕ відмічався у дітей віком від 2-х до 3-х років (18,31±0,56) % в порівнянні з аналогічними показниками в дітей віком до 1-го року (10,66±0,39) % (p<0,001) та від 1-го до 2-х років життя (13,3±0,59) % (p<0,001).

Показники лейкоцитарної формули дітей всіх вікових груп з ГОБ відрізнялися від величин групи порівняння за вмістом паличко ядерних нейтрофілів, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів (p<0,001), проте дані обидвох груп знаходились в межах вікових норм [75].

При рентгенологічному обстеженні дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт у 120 (100%) пацієнтів спостерігалось двобічне підсилення легеневого малюнку та підвищення прозорості легених полів. У 26 (21,70±3,78) % хворих було виявлено порушення структури коренів легенів (розширення, деформацію) (p<0,001).

Базовим лікуванням гострого обструктивного бронхіту в усіх хворих

була муколітична, бронхолітична та спазмолітична терапія. Протівірусні препарати призначались менше, ніж у половини хворих – у 49 ($40,80 \pm 4,51$) % ($p < 0,01$). В свою чергу, антибактеріальна терапія, зважаючи на переважно вірусну етіологію захворювання, застосовувалась необґрунтовано часто – у $2/3$ всіх пацієнтів ($73,30 \pm 4,05$) % ($p < 0,01$). Найчастіше застосовували антибіотики цефалоспоринового ряду (цефотаксим, цефтріаксон, цефодокс, цефутил, цефікс) у ($40,80 \pm 4,51$) % дітей ($p < 0,001$), напівсинтетичні пеніциліни (ампіокс, ампіцилін, амоксицилін, аугментин, амоксиклав) - у ($17,50 \pm 3,48$) % ($p < 0,001$) та макроліди (сумамед, макропен, рулід) в ($15,00 \pm 3,27$) % пацієнтів ($p > 0,05$). Таким чином, на основі проведеного дослідження факторами ризику розвитку гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку можна вважати: обтяжений антенатальний анамнез (загроза передчасних пологів, дефіцитна анемія та токсикози I і/або II половини вагітності у матерів); низька маса тіла при народженні; штучне чи змішане вигодовування переважно з перших днів після народження; пасивне паління дітей; наявність фонової патології (дефіцитна анемія, гіперплазія тимусу, хронічні інфекції ЛОР-органів); перенесені в перший рік життя часті ГРВІ; пізнє звернення за медичною допомогою до лікувальних установ. Також необхідно враховувати наявність таких сприятливих щодо розвитку захворювання факторів, як сезонність (осінньо - зимова) та частіше виявлення даної патології у хлопчиків, ніж у дівчаток. Клінічна картина ГОБ у дітей раннього віку при поступленні до стаціонару характеризувалась сухим кашлем, який зустрічався частіше, ніж вологий; подовженим свистячим видихом по типу "wheezing", що чути на відстані; гіпертермією; в'ялістю, слабкістю; неспокоєм; задишкою; зниженням апетиту. При об'єктивному обстеженні хворих над легеньми спостерігався коробковий відтінок перкуторного звуку, аускультативно вислуховувалось жорстке дихання над усією поверхнею легень, локально визначались сухі свистячі хрипи та вологі велико- та/або середньоміхурцеві хрипи з обидвох боків. У більшості пацієнтів спостерігались клінічні прояви порушення

мікробіоценозу товстої кишки у вигляді диспепсичного та больового синдромів. У загальному аналізі крові в більшості дітей відмічалось прискорення ШОЕ, інші гематологічні показники знаходились в межах вікових норм. При рентгенологічному обстеженні хворих на гострий обструктивний бронхіт найчастіше спостерігалось двобічне підсилення легеневого малюнку та підвищення прозорості легневих полів, порушення структури коренів легенів (розширення, деформацію). Базовим лікуванням гострого обструктивного бронхіту в усіх хворих була муколітична, бронхолітична та спазмолітична терапія. Протівірусні препарати призначались менше, ніж у половини хворих. В свою чергу, антибактеріальна терапія, зважаючи на переважно вірусну етіологію захворювання, застосовувалась необґрунтовано часто – у 2/3 всіх пацієнтів. Урахування клініцистами наведених даних може сприяти своєчасній діагностиці, запобіганню негативних наслідків та зниженню дитячої смертності від гострого обструктивного бронхіту та його ускладнень.

Мікрофлора товстої кишки виконує захисну функцію по відношенню до патогенних та умовно-патогенних бактерій, пригнічуючи їх ріст і забезпечуючи резистентність колонізації, активно бере участь в регуляції обміну холестерину і жовчних кислот, сприяючи формуванню калових мас, визначає стан обмінних процесів макроорганізму та, нарешті, формує його імунобіологічну реактивність. При порушенні однієї з функцій мікробіоценозу кишечника виникають порушення різних видів метаболізму, сприяючи виникненню дефіциту мікронутрієнтів, вітамінів, мікроелементів, мінеральних речовин, що може викликати незворотні процеси в органах і системах макроорганізму, а також зниження імунного статусу

Мікрофлора є важливим складовою захисного бар'єру кишечника, який здійснює регуляцію імунної відповіді на локальному та системному рівнях. Вона діє як антигенний стимул для лімфоїдної тканини кишки, чинячи постійну антигенну дію на імунну систему, індукуючи вироблення

імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, пропердину та комплементу (Трушина Э.Н. и др., 2004)

У науковій літературі описані різні чинники, що викликають дисбактеріоз кишечника: соціальні, кліматичні, екологічні, тривале застосування антибіотиків, імунодепресантів, інфекційні та соматичні захворювання та ін. (Кулагина Г,М, ФиалкинаСВ.,2004).

Проте більшість авторів розглядають дисбактеріоз кишечника як процес вторинний, вказуючи на те, що найрізноманітніші несприятливі дії на дитину, такі як стреси, фізичні і психоемоційні навантаження, незбалансоване харчування, екологічне неблагополуччя і багато патологічних станів, викликають зміни імунної відповіді і тому можуть впливати на якісні і кількісні характеристики нормальної флори кишківника. У разі розвитку дисбактеріозу кишечника у хворої дитини можуть виявлятися клінічні стани, які пов'язані зі зниженням колонізаційної резистентності, розладами травлення і трофічними порушеннями, порушенням функції кишкової мікрофлори і змінами імунної відповіді (Мухина Ю.Г. 1999),

У свою чергу, супутні дисбіотичні зміни кишечника, досягаючи певного рівня, погіршують клінічний перебіг основного захворювання. В цих умовах наростає вираженість клінічних симптомів, подовжується тривалість хвороби, загальний стан стає більш тяжким, погіршуються показники лікування і якість життя пацієнтів. Важливо, що, якщо в ході лікування не вдалося добитися оптимізації стану кишкового мікробіоценозу, частіше відзначається ускладнений перебіг основного захворювання і частішають рецидиви (Гриневич В.Е. и др., 2003).

Під спостереженням знаходилось 85 дітей у віці від 7 до 18 років, хворих на БА (40 дітей у віці від 7 до 12 років, 45 – від 13 до 18 років). Інтермітуюча бронхіальна астма (I ступінь тяжкості бронхіальної астми) спостерігалась у 28 дітей, легка персистуюча бронхіальна астма (II ступінь тяжкості) відмічалась також у 29 хворих, персистуюча бронхіальна астма середнього ступеня тяжкості (III ступінь тяжкості) – у 28 обстежених дітей.

Дані діти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні пульмонології Сумської обласної дитячої клінічної лікарні. Контрольна група складалась із 40 умовно здорових дітей.

Дослідження проводили в першу добу при госпіталізації до стаціонару в період загострення захворювання та в період ремісії після проведення стандартної базисної терапії (10–14 день).

Аналізуючи клінічну симптоматику та особливості перебігу захворювання, у більшості пацієнтів (87,2±3,62%) звертала на себе увагу наявність проявів, характерних для порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді диспепсичного та больового синдромів. Так, здуття живота та метеоризм спостерігався у 51 (59,3 ±5,33%) дитини, блювота - у 6 (6,9±2,76%), пронос - у 39 (45,3± 5,4%), періодичний біль у животі - у 67 (77,9±4,5%) та нашарування на язиці - у 73 дітей (84,9±3,89%), хворих на бронхіальну астму (таб.).

Треба відмітити, що кишечний дисбактеріоз клінічно був більш виражений у дітей з більш тяжкими ступенями астми (II та III), що, вирогідно, може бути пов'язано з більш вираженими змінами в організмі хворої дитини з боку імунної системи та мікроелементного гомеостазу, що в свою чергу призвело до більш тяжких змін і у складі кишкової мікрофлори.

Вивчення стану мікробіоценозу кишечника у хворих на бронхіальну астму дітей у періоді загострення виявило, що у 77 (90,6±3,19%) пацієнтів були наявні порушення якісного та/чи кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників, які відповідали дисбактеріозу різних ступенів (рис.).

Серед дітей, хворих на БА I ступеня тяжкості, дисбактеріоз кишечника виявлений у 22 (78,6±7,9%) пацієнтів, з яких 4 (14,3±6,73%) мали зміни, що відповідали I ступеню дисбактеріозу та 18 (64,3±9,22%) – II ступеню дисбактеріозу кишечника. Серед пацієнтів з II ступенем БА, кількість дітей, що мали дисбактеріоз кишечника була більшою і склала 27 (93,1±4,79%) обстежених, із них зміни кишкової мікрофлори 2 (6,9±4,79%) пацієнтів

відповідали I ступеню дисбактеріозу, 16 (55,2±9,4%) мали II ступінь та 9 (31±8,74%) – III ступінь дисбактеріозу кишечника. Найбільш виражені зміни кишкової мікрофлори спостерігались у дітей, хворих на БА III ступеня. В даній групі всі діти страждали на ту чи іншу ступінь дисбактеріозу, а саме I ступінь мав 1 (3,57±3,57%) пацієнт з групи, II – 7 (25±8,33%) хворих та III ступінь дисбактеріозу відмічалась у 20 (71,4±8,69%) обстежених хворих (рис1).

У дітей, хворих на БА, виявлялися різкі кількісні зміни анаеробної флори, які характеризувалися зниженням вмісту біфідо- та лактобактерій. Так, кількість біфідобактерій у періоді загострення захворювання була достовірно нижчою – 3,56±0,16 lgКУО/г, ніж у здорових осіб 7,23±0,13 lgКУО/г ($p<0,001$). Вміст лактобактерій дорівнював 3,54±0,19lgКУО/г проти 7,76±0,12 lgКУО/г в осіб групи порівняння ($p<0,001$). Відзначалися також якісні й кількісні зміни в популяції ешерихій, які характеризувалися достовірним зменшенням загальної кількості *E.coli* (5,17±0,1 lgКУО/г), порівняно з групою контролю – 6,33±0,21 lgКУО/г ($p<0,001$). При дослідженні спостерігалось достовірне збільшен *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae* та ін..) - 3,38±0,15 lgКУО/г (у дітей групи порівняння - 1,72±0,52 lgКУО/г) ($p<0,01$). Видовий пейзаж УПМ у хворих на бронхіальну астму відрізнявся від такого у здорових осіб. Найчастіше виявлялися гриби роду *Candida*, мікробна кількість яких склала 4,27±0,16 lgКУО/г, а у здорових осіб – 1,14±0,29 lgКУО/г ($p<0,01$). Вміст стафілококів (золотистого та гемолізуючого) складав 1,42±0,21 lgКУО/г, тоді як у здорових дітей в калі він був відсутній ($p<0,001$) (табл.3.1).

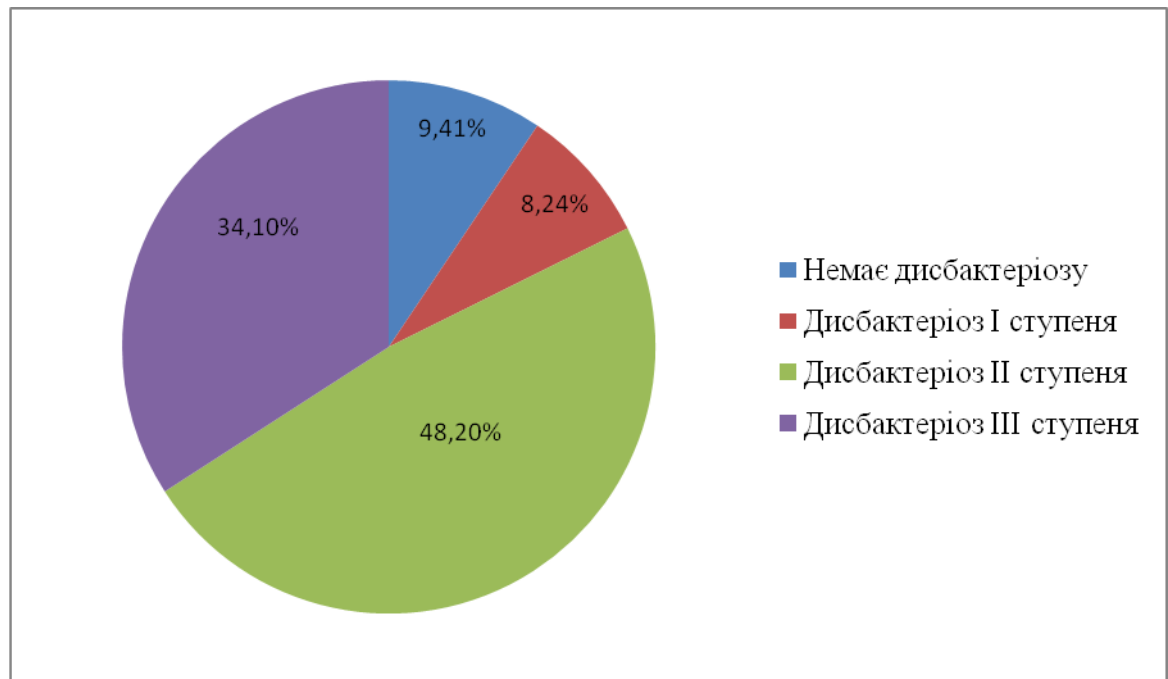


Рисунок 1 - Стан біоценозу кишечника дітей в період загострення бронхіальної астми.

Таблиця 13 зміни мікрофлори товстої кишки в дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму ($M \pm m$)

Рід і вид мікроорганізмів	Практично здорові діти, IgKYO/г (n=30)	Діти хворі на БА	
		до лікування, IgKYO/г (n=85)	після лікування, IgKYO/г (n=85)
		1	2
Біфідобактерії	7,23±0,13	3,56±0,16 $P_{1-2} < 0,001$	3,55±0,16 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$
Лактобактерії	7,76±0,12	3,54±0,19 $P_{1-2} < 0,001$	3,41±0,18 $P_{1-3} < 0,001$

			$P_{2-3}>0,05$
Загальна к-ть кишкової палички	$6,33\pm 0,21$	$5,17\pm 0,1$ $P_{1-2}<0,001$	$5,01\pm 0,11$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}>0,05$
УПМ	$1,72\pm 0,52$	$3,38\pm 0,15$ $P_{1-2}<0,01$	$3,3\pm 0,16$ $P_{1-3}<0,01$ $P_{2-3}>0,05$
Стафілокок	0	$1,42\pm 0,21$ $P_{1-2}<0,001$	$1,45\pm 0,22$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}>0,05$
Гриби	$1,14\pm 0,29$	$4,27\pm 0,16$ $P_{1-2}<0,01$	$4,16\pm 0,17$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}>0,05$
Примітка: P – достовірність розбіжностей: P_{1-2} , P_{1-3} – порівняння показників до та після лікування з даними групи контролю; P_{2-3} – порівняння показників до та після лікування у дітей, хворих на БА.			

Після проведення стандартної базисної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму рівень біфідобактерій залишався майже без змін - $3,55\pm 0,16$ lgКУО/г ($3,56\pm 0,16$ lgКУО/г - до лікування) ($p>0,05$), кількість лактобактерій залишалась достовірно низькою - $3,41\pm 0,18$, порівняно з цим показником до лікування ($p>0,05$). Також спостерігалась тенденція до зниження загальної кількості кишкової палички до $5,01\pm 0,11$ lgКУО/г порівняно з даними до лікування - $5,17\pm 0,1$ lgКУО/г ($p>0,05$). В динаміці лікування не було виявлено тенденції до зменшення кількості УПМ ($p<0,05$). Також залишався високим титр грибів роду *Candida*, що складав $4,16\pm 0,17$ lgКУО/г, ($p<0,05$) та стафілококів – $1,45\pm 0,22$ lgКУО/г, порівняно з даними в періоді загострення БА ($p>0,05$).

Нами був проведений аналіз показників стану кишкової мікрофлори у дітей, що страждали на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Отримані данні свідчать про те, що у пацієнтів, що мали інтермітуючу ступінь астми наявні певні дисбіотичні порушення в товстому кишечнику, що проявлявся якісними та кількісними змінами його мікрофлори.

В періоді загострення захворювання серед обстежених дітей даної групи вміст біфідобактерій був достовірно ($p < 0,001$) нижчим – $4,53 \pm 0,23$ ІгКУО/г, ніж у здорових $7,23 \pm 0,13$ ІгКУО/г ($p < 0,001$). Схожі зміни відбувались і з показниками лактобактерій, вміст яких дорівнював $4,68 \pm 0,26$ ІгКУО/г на відміну від $7,76 \pm 0,12$ ІгКУО/г в осіб групи порівняння ($p < 0,001$). У всіх хворих виявлено значне достовірне ($p < 0,05$) зниження популяції кишкової палички до $5,74 \pm 0,15$ ІгКУО/г в порівнянні з її кількістю у здорових дітей. Достовірно зростали титри УПМ, і, на відміну від здорових дітей – $1,72 \pm 0,52$ ІгКУО/г, складала $3,04 \pm 0,26$ ІгКУО/г ($p < 0,05$). Стафілококи (золотистий та гемолізуючий) виявили у 21,4 % обстежених, що достовірно більше, ніж у осіб без патології ($p < 0,01$). Гриби роду кандиди виявлялися в значній кількості, що в 4 рази перевищувала показники у групі порівняння ($p < 0,001$).

Так, при виписці дітей цієї групи зі стаціонару при досягненні ремісії, кількість біфідобактерій залишалась достовірно низькою - $4,26 \pm 0,31$ ІгКУО/г відносно здорових дітей, майже не змінюючись при цьому у порівнянні з показником до лікування. Вміст лактобактерій також характеризувався стійким достовірним зниженням цього показника після лікування - $4,44 \pm 0,34$ ІгКУО/г відносно групи порівняння ($p < 0,001$). Слід зазначити що, після лікування кількість кишкової палички в товстій кишці виявилась нижчою, ніж при поступленні – $5,15 \pm 0,31$ ІгКУО/г ($p > 0,05$), та достовірно низькою порівняно зі здоровими дітьми. Рівень УПМ після лікування залишався достовірно високим - $2,89 \pm 0,3$ ІгКУО/г відносно групи порівняння, проте дещо нижчим порівняно з показником до лікування ($p > 0,05$). В динаміці

лікування спостерігалась тенденція до збільшення кількості стафілококів до рівня $0,97 \pm 0,36 \text{ lgKYO/г}$ ($p < 0,05$). Незначно зменшувався вміст грибів роду *Candida* до $3,79 \pm 0,33 \text{ lgKYO/г}$ проти $4,15 \pm 0,25 \text{ lgKYO/г}$ до лікування ($p < 0,05$), залишаючись достовірно високим порівняно зі здоровими дітьми.

Вивчення стану мікробіоценозу кишечника у дітей, хворих на персистуючу БА легкого ступеня (II ступінь БА) виявило значні порушення якісного та/чи кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників. Спостерігалися більш виражені кількісні зміни анаеробної флори та видового пейзажу умовно – патогенної мікрофлори у порівнянні з показниками дітей, хворих на БА I ступеню .

Так, у дітей даної групи в періоді загострення захворювання кількість біфідобактерій була на рівні $3,6 \pm 0,22 \text{ lgKYO/г}$, в той час як у здорових осіб вона склала $7,23 \pm 0,13 \text{ lgKYO/г}$ ($p < 0,001$). Це стосувалося також і вмісту лактобактерій, кількість яких дорівнювала $3,24 \pm 0,3 \text{ lgKYO/г}$ проти $7,76 \pm 0,12 \text{ lgKYO/г}$ в осіб контрольної групи ($p < 0,001$). Відзначалися також якісні й кількісні зміни в популяції ешерихій, які характеризувалися вірогідним зменшенням загальної кількості *E.coli* ($4,98 \pm 0,17 \text{ lgKYO/г}$), порівняно з групою контролю – $6,33 \pm 0,21 \text{ lgKYO/г}$ ($p < 0,001$). Крім того в періоді загострення у дітей даної групи спостерігалось достовірне збільшення ($p < 0,01$) кількості умовно-патогенних бактерій (*Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* до $3,35 \pm 0,29 \text{ lgKYO/г}$, в той час, як у здорових осіб цей показник дорівнював $1,72 \pm 0,52 \text{ lgKYO/г}$. Видовий пейзаж УПМ у хворих на персистуючу БА легкого ступеня відрізнявся від такого у здорових дітей. Вміст стафілококів (золотистого та гемолізуючого) складав $1,6 \pm 0,37 \text{ lgKYO/г}$, при відсутності таких в аналізах дітей групи порівняння ($p < 0,01$) . Також були виявлені збільшені титри грибів роду *Candida*, мікробна кількість яких склала $4,02 \pm 0,35 \text{ lgKYO/г}$, тоді як у здорових осіб лише $1,14 \pm 0,29 \text{ lgKYO/г}$ ($p < 0,001$).

Аналізуючи вміст мікробіоценозу кишечника дітей даної групи після проведеного лікування, слід відмітити, що кількість біфідобактерій залишалась достовірно низькою відносно групи порівняння ($p < 0,001$) та майже не змінювалась у порівнянні з показником до лікування, складаючи $3,64 \pm 0,19$ lgКУО/г. Схожі зміни відбувались і з показниками лактобактерій, який в періоді ремісії майже не змінювався відносно показника у періоді загострення ($p > 0,05$) та залишався достовірно низьким – $3,24 \pm 0,27$ lgКУО/г, в порівнянні зі здоровими дітьми ($p < 0,001$). Рівень загальної кількості кишкової палички був дещо вищим за показник до проведеного лікування і склав $5,03 \pm 0,12$ lgКУО/г ($p > 0,05$), залишаючись достовірно зниженим відносно групи порівняння ($p < 0,001$). В динаміці стандартного лікування залишалась збільшеною кількість УПМ ($3,18 \pm 0,28$ lgКУО/г) проти $1,72 \pm 0,52$ lgКУО/г, що було виявлено у дітей з групи порівняння, однак цей показник виявився дещо менший, порівняно з таким до лікування ($p < 0,05$). Треба відмітити, що у хворих після проведеної стандартної терапії відмічався високий титр грибів роду *Candida* ($4,04 \pm 0,36$ lgКУО/г) та стафілококів ($1,65 \pm 0,38$ lgКУО/г), порівняно з даними в періоді загострення ($p > 0,05$) та відносно здорових дітей ($p < 0,001$).

Проведений аналіз даних пацієнтів, що страждади на персистуючу БА середнього ступеня (III ступінь БА) виявив наявність найбільш виражених порушень мікрофлори товстого кишечника у вигляді якісних та кількісних змін порівняно з менш тяжкими ступенями захворювання.

В періоді загострення астми у дітей даної групи вміст біфідобактерій був значно зниженим – $2,49 \pm 0,28$ lgКУО/г, порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,001$), а також із показниками пацієнтів, що мали інтермітуючу БА ($p < 0,001$) та легку персистуючу ($p < 0,01$). Також виражено зниженим був рівень лактобактерій, вміст яких дорівнював $2,61 \pm 0,32$ lgКУО/г, на відміну від такого в осіб групи порівняння ($p < 0,001$) і дітей, що мали інтермітуючу БА ($p < 0,001$) та персистуючу БА легкого ступеня ($p > 0,05$). У всіх хворих виявлено значне достовірне зниження популяції кишкової палички до

4,82±0,15 IgKУО/г в порівнянні з її кількістю у здорових дітей ($p<0,001$), а також з показниками хворих на інтермітуючу БА ($p<0,001$) та персистуючу астму легкого ступеня ($p>0,05$). Достовірно зростали титри УПМ, і, на відміну від здорових дітей, складали 3,73±0,27 IgKУО/г ($p<0,01$), що нижче відповідних показників пацієнтів з атмою I ступіня ($p>0,05$) та II ступіня тяжкості ($p>0,05$). Вміст стафілококів (золотистого та гемолізуючого) складав 1,82±0,4 IgKУО/г, що значно перевищує даний показник в групі порівняння ($p<0,01$), а також в групах дітей, хворих на інтермітуючу БА ($p>0,05$) та легку персистуючу астму ($p>0,05$). Також були виявлені збільшені титри грибів роду *Candida* (4,66±0,21 IgKУО/г), мікробна кількість яких була вище такої у здорових дітей ($p<0,001$), у дітей з I ступенем ($p>0,05$) та II ступенем БА ($p>0,05$).

Оцінка складу мікрофлори кишечника у дітей, хворих на бронхіальну астму у III ступеня тяжкості після проведеного базисного лікування вказувала на наявність виражених негативних змін показників мікробіоценозу кишечника, які зберігались також і в періоді ремісії.

Отже, при виписці дітей даної групи зі стаціонару, кількість біфідобактерій залишалась достовірно низькою - 2,65±0,29 IgKУО/г відносно здорових дітей ($p<0,001$), дітей, хворих на I ($p<0,001$) та II ступінь астми ($p<0,01$), майже не змінюючись при цьому у порівнянні з показником до лікування ($p>0,05$). Вміст лактобактерій також характеризувався стійким достовірним зниженням цього показника після лікування - 2,45±0,29 IgKУО/г відносно групи порівняння ($p<0,001$), відносно рівня до лікування ($p>0,05$), а також відносно рівня цього показника у дітей, хворих на інтермітуючу астму ($p<0,001$) та легку персистуючу ($p>0,05$). Кількість кишкової палички в товстій кишці виявилась також зниженою (4,84±0,1 IgKУО/г) відносно кількості її у дітей до проведеного лікування та дітей з менш тяжкими ступенями астми ($p>0,05$), та достовірно низькою порівняно зі здоровими дітьми ($p<0,001$). Рівень УПМ після лікування був достовірно високим - 3,81±0,28 IgKУО/г відносно групи порівняння ($p<0,05$), рівня до лікування

($p > 0,05$) та у порівнянні з дітьми, хворими на I ($p < 0,05$) та II ступінь БА ($p > 0,05$) В динаміці лікування залишались збільшеними кількість стафілококів ($1,83 \pm 0,4$ lgКУО/г) та вміст грибів роду *Candida* ($4,65 \pm 0,19$ lgКУО/г) порівняно з показниками до лікування ($p > 0,05$) та при I та II ступенями астми. іншими групами дітей ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані нами дані досліджень доводять наявність порушень мікробіоценозу кишечника у дітей, хворих на бронхіальну астму всіх ступенів тяжкості, що проявлявся якісними і кількісними змінами його мікрофлори. Проте, необхідно відмітити, що ступінь вираженості дисбактеріозу кишечника збільшувалась відповідно до ступенів тяжкості захворювання. Найменші зміни показників мікрофлори біли виявлені у дітей, що страждали на I ступінь БА, в той час, як у пацієнтів із III ступенем астми порушення були найбільш вираженими.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В сучасних екологічних умовах частота бронхіальної астми в структурі захворювань людини неухильно зростає (Косів А. Н., 2001). Астма виникає серед населення всіх країн не залежно від рівня їх розвитку. Підвищення поширеності астми може бути пов'язано з факторами як внутрішнього, так і зовнішнього (навколишнього) середовища організму, включаючи збільшення рівня алергенів, поллютантів, токсичних речовин, лікарських метаболітів, які в надмірній кількості надходять в кров і призводять до обтяження перебігу астми. В результаті накопичення токсинів в крові розвивається токсемія і ендотоксикоз. Такий стан організму сприяє розвитку дисбіотичних порушень товстої кишки, посилюючи цим перебіг бронхіальної астми за рахунок зниження імунологічної реактивності організму, що порушує якість життя людини (Бронхіальна астма. Глобальна стратегія, 1996). Існуючі медикаментозні методи лікування БА є недостатньо ефективними (Кокосів А. Н., 2001), оскільки при індивідуальному підборі стандартної терапії не повністю враховується вплив лікарських засобів на склад кишкової мікрофлори.

У зв'язку з цим, актуальним залишається вивчення стану мікрофлори кишечника у дітей, хворих на бронхіальну астму, обумовлене необхідністю пошуку резервів удосконалення діагностики, лікування та профілактики порушень в організмі при астмі. Тому актуальність вивчення бронхіальної астми у дітей не викликає сумніву.

Для досягнення мети роботи і виконання поставлених завдань нами впродовж 3 років (2009 – 2011 рр.) проведено клініко – лабораторне і інструментальне обстеження 106 дітей, хворих на бронхіальну астму, віком від 6 до 18 років, що проходили курс стаціонарного лікування в міській та обласній дитячих клінічних лікарнях міста Суми. Контрольну групу склали 20 здорових дітей аналогічного віку, що знаходились під наглядом в міських дитячих поліклініках №1 та 2.

Діагностика бронхіальної астми проводилась на підставі протоколу про діагностику, клінічну класифікацію та лікування БА, затверджену наказом МОЗ України «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча алергологія”» № 767 від 27.12.2005р. із застосуванням широкого комплексу клінічних, інструментальних, клініко-лабораторних і рентгенологічних методів дослідження.

Для визначення стану мікробіоценозу кишечника проводили мікробіологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак (1977). Дослідження калу проводилося на першу добу при вступі до стаціонару, тобто до отримання терапії та без прийому пробіотиків та після відміни стандартного лікування (на 10–14 добу).

Аналізуючи клінічну симптоматику та особливості перебігу захворювання, у більшості пацієнтів (87,2±3,62%) звертала на себе увагу наявність проявів, характерних для порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді диспепсичного та больового синдромів, серед яких частіше за інші спостерігались: періодичний біль у животі - у 67 (77,9±4,5%), нашарування на язиці - у 73 дітей (84,9±3,89%), а також здуття живота та метеоризм - у 51 (59,3 ±5,33%) дитини, хворої на бронхіальну астму.

Вивчення стану мікробіоценозу кишечника у хворих на бронхіальну астму дітей у періоді загострення виявило, що у 77 (90,6±3,19%) пацієнтів були наявні порушення якісного та/чи кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників, які відповідали дисбактеріозу різних ступенів. Так дисбактеріоз кишечника I ступеня виявлявся у 8,24 % обстежених дітей, II ступінь дисбактеріозу спостерігався у 48,2 %, а III ступінь дисбактеріозу був виявлений у 34,1 % хворих.

Проведені дослідження дозволили виявити, що у дітей, хворих на БА, були наявні різкі кількісні зміни анаеробної флори, які характеризувалися зниженням вмісту біфідо- та лактобактерій ($p < 0,001$). Відзначалися також

якісні й кількісні зміни в популяції ешерихій, які характеризувалися достовірним зменшенням загальної кількості *E.coli*, порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). При дослідженні спостерігалось достовірне збільшення вмісту в калі умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) ($p < 0,01$). Видовий пейзаж УПМ у хворих на бронхіальну астму відрізнявся від такого у здорових осіб. Була виявлена підвищена кількість грибів роду *Candida* та стафілококів (золотистого та гемолізуючого) ($p < 0,001$).

Після проведення стандартної базисної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму рівень біфідобактерій залишався майже без змін, порівняно з показником до лікування ($p > 0,05$), кількість лактобактерій залишалась також достовірно низькою ($p > 0,05$). Також спостерігалась тенденція до зниження загальної кількості кишкової палички. В динаміці лікування не було виявлено тенденції до зменшення кількості УПМ ($p < 0,05$). Також залишався високим титр грибів роду *Candida* та стафілококів, порівняно з даними в періоді загострення БА ($p > 0,05$).

Проведений аналіз показників стану кишкової мікрофлори у дітей, що страждали на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості захворювання показав, що порушення балансу мікробіоти на пряму залежали ступеня астми. Так, пацієнти, що страждали на інтермітуючу ступінь астми, загалом мали найменш виражені відхилення у стані кишкової мікрофлори, а, в свою чергу, у пацієнтів з персистуючою астмою середнього ступеня порушення були найбільш значними.

Підсумовуючи вищесказане, необхідно ще раз підкреслити роль кишкової мікрофлори, впливу її кількісного та якісного складу на організм в цілому. Порушення балансу мікробіоти кишечника, зсув показників в одну чи іншу сторону може бути пусковим механізмом запуску цілого ряду патологічних реакцій. Наукові праці, присвячені ролі мікрофлори кишечника в розвитку бронхолегенової патології, а саме бронхіальної астми, досить обмежені. З урахуванням сучасної екологічної ситуації, зміни реактивності організму і підвищення захворюваності населення, особливо дитячого,

детальне вивчення ролі кишкової мікрофлори у дітей уявляється особливо актуальним і перспективним у плані пошуку нових оптимальних шляхів лікування БА дитячого віку.

Однією з унікальних систем, що забезпечують постійність внутрішнього середовища макроорганізму, є кишкова мікрофлора. Наявність у кишечнику збалансованого співвідношення і оптимальної кількості аеробних і анаеробних мікроорганізмів забезпечує ряд найважливіших функцій: стримує ріст і розмноження умовно - патогенних мікробів, бере участь у синтетичній, травній та дезінтоксикаційній функції кишечника; стимулює синтез біологічно активних речовин, що впливають на функцію травного тракту, печінки, серцево-судинної системи, органів кровотворення та ін; підтримує високий рівень лізоциму, імуноглобулінів, інтерферону та інших компонентів імунної системи.

Процес становлення нормальної мікрофлори кишечника у дітей від народження до 3-х років протікає повільно і залежить від безлічі факторів, що можуть негативно позначитися на складі нормальної мікрофлори і спричинити за собою надмірний ріст умовно-патогенних мікроорганізмів - дисбіоз - першопричину численних захворювань і патологічних станів.

Кишкова мікрофлора є первинним стимулом для активації вродженого та розвитку набутого імунітету. Бактерії, які знаходяться у кишечнику, приймають участь у процесах ангиогенезу, ключовим компонентом якого є клітини Панета. Вони з'являються в кишечнику одночасно з його мікробною колонізацією, та координують розвиток мікробіоценозу.

Деякі автори довели, що у 59 % хворих з рецидивуючим бронхітом та у 74 % хворих з пневмонією виявляються порушення мікробного біоценозу кишечника, що характеризується зменшенням кількості нормальної кишкової палички, біфідобактерій, підвищенням відсотка гемолізуючих і слабких у ферментативному відношенні ешерихій, ростом гемолізуючого стафілококу, мікробів роду протея та грибів *Candida*. За даними Кулініча Д.Г. та співавторів (1992), дисбіотичні зміни КМ виявляють при гострих

захворюваннях органів дихання в 88,6 % дітей раннього віку, рецидивуючого бронхіту – у 94,5 % [112].

На жаль, сучасна медицина не завжди враховує необхідність підтримання симбіозу дитини з його мікрофлорою. Більшість методів лікування гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку, що включають використання протівірусних, відхаркувальних, антигістамінних препаратів мають негативний вплив на біоплівки, зокрема, за рахунок руйнування муцинового шару, пригнічення росту найбільш цінних лакто- і біфідокомпонентів і збільшення кількості умовно - патогенної флори.

Провідна роль за умов розвитку порушень біоценозу кишечника, за даними фахівців, належить антибіотикотерапії, яка, враховуючи переважно вірусну етіологію захворювання, на сьогоднішній день застосовується необгрунтовано широко [3,4]. Відомо, що антибіотики, навіть при парентеральному введенні, призводять до мікроекологічних порушень внаслідок екскреції їх із жовчю, слиною, секретом бронхів та кишечника. Широке застосування її призводить до виникнення цілого ряду проблем, перш за все таких, як порушення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника.

Для вивчення дисбіотичних процесів кишечника нами було проведено мікробіологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак.

Дослідження калу проводилося на першу добу при поступленні до стаціонару (1 – 2 день госпіталізації) та в період стабільного покращення загального стану (10 – 14 день).

Для визначення стану кишкового мікробіоценозу в гострому періоді захворювання та після проведеного стандартного лікування під спостереженням знаходилось 60 дітей віком від 1-го місяця до 3-х років, які перебували на стаціонарному лікуванні у КУ “Сумська міська дитяча клінічна лікарня” з приводу гострого обструктивного бронхіту. Дослідження проводилося на першу добу при вступі до стаціонару і на 10-14 добу після

відміни лікування. Групу порівняння склали 30 здорових дітей відповідного віку та статі.

У більшості обстежених пацієнтів (85,71%) спостерігались клінічні прояви порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді диспепсичного та больового синдромів. Зригування відмічалось у 20 (44,4 ±7,49%) дітей, здуття живота та метеоризм - у 30 (66,7 ±7,11%), блювота - у 8 (17,8±5,76%), пронос - у 19 (42,2± 7,45%), періодичний біль у животі - у 32 (71,1±6,83%) та нашарування на язиці - у 38 дітей (84,4±5.46%), хворих на гострий обструктивний бронхіт.

Вивчення мікрофлори кишечника при ГОБ в гострому періоді захворювання у дітей всіх вікових груп виявило порушення якісного та/чи кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників.

У всіх обстежених дітей спостерігалися різкі кількісні зміни анаеробної флори, які характеризувалися зниженням вмісту біфідобактерій до $2,27 \pm 0,89$ ІgКУО/г та лактобактерій $2,16 \pm 0,97$ ІgКУО/г до порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,001$). Загальна кількість кишкової палочки у всіх хворих також знижувалася та становила $4,77 \pm 0,33$ ІgКУО/г, на відміну від дітей без ГОБ ($p < 0,001$).

Видовий пейзаж кишкової мікрофлори в гострому періоді захворювання змінювався та характеризувався збільшенням кількості УПМ, грибів роду кандиди та появою стафілококів. Так, у всіх обстежених дітей основної групи кількість УПМ була на рівні $3,24 \pm 0,18$ ІgКУО/г, що достовірно перевищує дані у групі порівняння ($p < 0,01$). У 13 хворих на гострий обструктивний бронхіт дітей, було виявлено золотистий та/чи гемолізуючий стафілококи ($1,87 \pm 0,33$ ІgКУО/г), тоді як у здорових їх вміст не перевищував $0,41 \pm 0,19$ ІgКУО/г ($p < 0,001$). В свою чергу, на початку захворювання значно зростали титри грибів роду кандиди, що знаходились на рівні $5,09 \pm 0,07$ ІgКУО/г ($p < 0,001$).

Таким чином, виявлені нами клінічні ознаки порушення мікробіоценозу кишечника та лабораторні дані про зміни кількісного та/чи

якісного складу мікрофлори в гострому періоді обструктивного бронхіту дозволяють судити про наявність дисбактеріозу товстої кишки I, II та III ступенів серед обстежених дітей.

Застосування лише стандартної терапії в лікуванні гострого обструктивного бронхіту, що включала противірусні, антибактеріальні препарати, відхаркувальні, муколітичні та симптоматичні засоби не призводить до повної нормалізації мікробіоти в товстій кишці.

Виявлені нами якісні та кількісні зміни мікробіоценозу кишечника свідчать про необхідність корекції даних порушень шляхом призначення пробіотичних препаратів.

ВИСНОВКИ

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму в період загострення захворювання наявні порушення мікробіоценозу кишечника, що проявлявся якісними і кількісними змінами його мікрофлори.
2. Після проведення стандартного базисного лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, стан мікрофлори залишається достовірно порушеним.
3. Виявлена залежність ступеня порушення стану кишкової мікрофлори від ступеня тяжкості захворювання: найменші зміни показників мікрофлори біли виявлені у дітей, що страждали на інтермітуючу БА, в той час, як у пацієнтів із персистуючою астмою середнього ступеня тяжкості порушення були найбільш вираженими.
4. Дисбіоз мікрофлори кишечника дітей, хворих на БА проявлявся різкими кількісними змінами анаеробної флори, серед яких характерне зниженням вмісту біфідобактерій. Так, кількість біфідобактерій у періоді загострення захворювання була достовірно нижчою – $3,56 \pm 0,16 \text{ lgKYO/г}$, ніж у здорових осіб $7,23 \pm 0,13 \text{ lgKYO/г}$ ($p < 0,001$), майже не змінюючись після проведення стандартної терапії - $3,55 \pm 0,16 \text{ lgKYO/г}$.
5. Також достовірно зниженим в період загострення бронхіальної астми у дітей був вміст лактобактерій, який дорівнював $3,54 \pm 0,19 \text{ lgKYO/г}$ проти $7,76 \pm 0,12 \text{ lgKYO/г}$ в осіб групи порівняння ($p < 0,001$). В періоді ремісії кількість лактобактерій залишалась достовірно низькою - $3,41 \pm 0,18$, порівняно з цим показником до лікування ($p > 0,05$).
6. Були наявні якісні й кількісні зміни в популяції ешерихій, які характеризувалися достовірним зменшенням загальної кількості E.coli ($5,17 \pm 0,1 \text{ lgKYO/г}$), порівняно з групою контролю – $6,33 \pm 0,21$

- IgKYO/г ($p < 0,001$), яка після проведеного лікування знизилась до $5,01 \pm 0,11$ IgKYO/г порівняно з даними до лікування ($p > 0,05$).
7. При дослідженні калу дітей, хворих на бронхіальну астму в періоді загострення спостерігалось достовірне збільшення вмісту в калі умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) (*Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae* та ін..) - $3,38 \pm 0,15$ IgKYO/г (у дітей групи порівняння - $1,72 \pm 0,52$ IgKYO/г) ($p < 0,01$). В динаміці лікування не було виявлено тенденції до зменшення кількості УПМ ($p < 0,05$).
 8. Видовий пейзаж УПМ у хворих на бронхіальну астму відрізнявся від такого у здорових осіб. Найчастіше виявлялися гриби роду *Candida*, мікробна кількість яких склала $4,27 \pm 0,16$ IgKYO/г, а у здорових осіб – $1,14 \pm 0,29$ IgKYO/г ($p < 0,01$). Вміст стафілококів (золотистого та гемолізуючого) складав $1,42 \pm 0,21$ IgKYO/г, тоді як у здорових дітей в калі він був відсутній ($p < 0,001$). В періоді ремісії оба показника залишались збільшеними: титр грибів роду *Candida* складав $4,16 \pm 0,17$ IgKYO/г, ($p < 0,05$), а стафілококів – $1,45 \pm 0,22$ IgKYO/г, порівняно з даними в періоді загострення БА ($p > 0,05$).
 9. У гострому періоді обструктивного бронхіту у всіх досліджених дітей раннього віку спостерігали порушення мікробіоценозу товстої кишки, які характеризувалися зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю та збільшенням числа гемолітичних ешерихій, дріжджеподібних грибів, стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори.
 10. В періоді реконвалесценції після проведеного традиційного лікування позитивної динаміки якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника не спостерігалось.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Гриневич В.Б., Иваников И.О., Добрынин В.М. и др. Пребиотики в лечении заболеваний внутренних органов // Российский медицинский журнал. - 2003. - № 5. - С.53-56.
2. Жемчугов В.Е. Механизмы сохранения и распространения патогенных микроорганизмов (гипотеза) // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2004.-№5.-С.54-58.
3. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. - 2002. - № 2. - С. 77-79.
4. Киселева Е.С, Боклер Х.М, Использование пребиотиков-олигосахаридов в питании детей первого года жизни // Лечащий врач. 2003.-№5.-С.46-51.
5. Несвижский КХВ, Изучение изменчивости кишечного микробиоценоза человека в норме и при патологии // Вестник РАМН. - 2003, - № 1. -С.49-53.
6. Николаева Т.Н., Зорина В.В., Бондаренко В.М. Иммуностимулирующая и аетиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника // Терапевтическая гастроэнтерология. -2004. -№4.-С.39-44.
7. Николаева Т.П., Зорина В.В., Поспелова В.В. и др. Влияние микробных компонентов пробиотика ацилакта на клеточные факторы иммунитета в зкеперимеїне // Вестник РАМН, - 2005. - № 12. - С. 40-46,
8. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. - М., 2002. - 608 с.
9. Поспелова В.В. и др. Эффективность бифидина в комплексной терапии острых кишечных инфекций // Материалы 8 съезда всероссийскогообщества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов- М., 2002.Т. 1.- С. 230-231

10. Румянцев АТ- Дисбактериоз как индикатор здоровья и показание к терапии у детей: национальный миф и научная реальность. // Детская больница.-2000.-№ 1.-С.75-77.
11. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действии интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика.-2003.-№ 12.-С.2-3.
12. Титов В.Н.³ Дугип С.Ф., Коткин К.Л, Липополисахариды грамотрицательных бактерий как экзогенные патогены. Транслокации бактерии *in vivo*, воспаление и патология сердечно-сосудистой системы // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 8, - С.23-38.
13. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив. - 2004. -№ 2. -С.67-71,
14. Трушина Э.Н.^э Мустафина ОХ, Пикитюк Д.Б, Лимфоидная система кишечника и иммуномодулирующее действие пребиотиков // Вопросы питания. - 2004, - №6. - С.49-53.
15. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Русский медицинский журнал, - 2003. - Т.11, № 3. - С122-126,
16. Шендеров Б.А. Роль анаэробных неспорообразующих бактерий в поддержании здоровья человека // Вестник РАМН. - 1996 - № 2. - С.8-11.
17. Backlied F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Nat. Acad. Scienses. - 2004. - Vol. 101, Noll.~P.15718-15723.
18. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Age and disease related changes in interstitial bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // Gut. - 2001. - No 48. -P. 198-205.

19. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // *Alternative medicine review*. - 2003. - Vol.8, No 3. -P.223-246.
20. Nocek J.E., Kautz W.P., Leedle J.A.Z., Block E. Direct-fed microbial supplementation on the performance of dairy cattle during the transition period // *Dairy Sci*. - 2003, - No 86, - P.331-335,
21. Pasha J. Development of intestinal transport function in mammals // *Physiological reviews*. - 2000. - Vol. 80, No 4. - P. 1633-1667.
22. Perdigon G., Fuller R., Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system // *Curr. Issue Intest. Microbiol*. -2001. -No 2(1). -P. 27-42,
23. Pereira D.I., Gibson G.R. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut // *Appl. Environ. Microbiol*. -2002.- Sept. -P.4689-4693.
24. Ramsay A.G., Duncan S.H., Scott K.P, et al. Survival of butyrate-producing Eubacterium strains in a fermentor system inoculated with human faecal bacteria // *British J. Nutrition*, - 2002. - Vol.88, No 3 (suppl). - P.S 116,
25. Scimeeman B.O. Gastrointestinal physiology and functions // *British J Nutrition*.-2002.-No88₃Suppl.2.-P.S159-S163.
26. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Современные аспекты микроэкологии и дисбиозов // *Здоровье женщины*. – 2005. - №4 (24). – с.209-218.
27. Бондаренко В. М., Воробьев А. А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // *Журнал микробиологии*. – 2004. – № 1. – С. 84–92
28. Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника та терапевтичні аспекти відновлення еубіозу: Посібник для лікарів/ За ред. Г. В. Дзяка, І. І. Гриценко, Л. Р. Шостакович-Корецької, В. І. Залевського. – К., 2004.
29. Циммерман, Л.М. О сущности понятия «дисбактериоз» (дисбиоз) кишечника и правомерности использования этого термина

- /Л.М.Циммерман //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2000. - Т.10. - №1. - С.81-84.
- 30.Барановский, А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника /А.Ю.Барановский. - СПб., 2002. - 214 с.
- 31.Абраменко С. М. Особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с дисбактериозом кишечника. // Автореф. Челябинск. — 2000. -20 с.
- 32.Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Савицкая К. И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей. Учебное пособие. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. М. - 2001. - 47с.
- 33.Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. - Москва. -Санкт - Петербург. - 1998. - 510 с.
- 34.Для вирішення поставлених цілей було проведено клініко-інструментальне, психодіагностичне, імунологічне обстеження, а також дослідження мікроелементного забезпечення 137 дітей віком від 13 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ВСД в неврологічному та педіатричному відділеннях Сумської міської дитячої клінічної лікарні протягом 2005–2009 років.
- 35.Експериментальні групи були поділені наступним чином.
- 36.Андрикевич І. І. Вплив антибіотикотерапії на стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих захворюваннях бронхо-легеневої системи / І. І. Андрикевич // Современная педиатрия. – 2007. – № 4 (7). – С. 181–184.
- 37.Аниховская И. А. Бифидобактерии как средство профилактики и лечения эндотоксиновой агрессии у пациентов с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии и обострения / И. А. Аниховская, Я. Х. Вышегуров, И. А. Усов, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2004. – № 6. – С. 125–127.

38. Антонова С. С. Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей / С. С. Антонова, В. В. Ботвиньева, Л. С. Намазова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 88–91.
39. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: современное представление, диагностика и лечебные подходы / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 1. – С. 44–57.
40. Бельмер С. В. Антибиотикассоциированный дисбактериоз кишечника / С. В. Бельмер // РМЖ. – 2004. – № 12. – С. 3–6.
41. Бельмер С. В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С. В. Бельмер // Детские инфекции. – 2007. – № 2. – С. 44 – 51.
42. Бельмер С. В. Применение пробиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей : [уч.–метод. реком.] / С. В. Бельмер. – К., 2006. – 24 с.
43. Бережний В. В. Мікроекологічні порушення у дітей і сучасні можливості підвищення ефективності їхньої корекції / В. В. Бережний, С. О. Крамарев, Є. Є. Шунько [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2002. – № 4 (12). – С. 79–92.
44. Бережной В. В. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в её регуляции / В. В. Бережной, С. А. Крамарев, Е. Е. Шунько [и др.] // Здоровье женщины. – 2004. – № 1 (17). – С. 134 – 139.
45. Береза Н. М. Проблемы дисбиоза кишечника и его коррекции / Н. М. Береза // Гастроэнтерология. – 2000. – № 31. – С. 415–443.
46. Бифидобактерии как средство профилактики и лечения эндотоксиновой агрессии пациентов с хроническими заболеваниями в

- стадии ремиссии и обострения / И. А. Аниховская, Я. Х. Вышегуров, И. А. Усов [и др.] // Физиология человека. – 2004. – № 6. – С. 125–127.
47. Бондаренко В. М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. Мацулевич. – М. : КМК Scientific Press, 2003. – 220 с.
48. Бондаренко В. М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко,
49. Л. Г. Веткова // Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2004. – № 3. – С. 98–105.
50. Бондаренко В. М. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В. М. Бондаренко // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 3. – С. 83–87.
51. Бондаренко В. М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией /
52. В. М. Бондаренко, А. А. Воробьев // Журн. микробиол. – 2004. – № 1. – С. 84–92.
53. Бондаренко Г. Г. Вплив дисбактеріозу кишок на клінічний перебіг гострої пневмонії у дітей раннього віку / Г. Г. Бондаренко, Б. О. Безкоровайний,
54. Т. В. Баутіна, В. А. Рещіков // Проблеми екології та медицини. – 2000. – № 4–6. – С. 12.
55. Глушанова Н. А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования *in vitro* /
56. Н. А. Глушанова, Б. А. Шендеров // Журнал. Микробиол. – 2005. – № 2. – С. 75–79.
57. Грачева Н. М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника / Н. М. Грачева, В. М. Бондаренко // Инфекц. болезни. – 2004. – № 2. – С. 53–58.

- 58.Гречана Т. О. Застосування пробіотиків в корекції антибіотико–асоційованих порушень мікробіоценозу кишечника / Т. О. Гречана, І. П. Катеренчук, Л. К. Овчаренко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – Вип. 3. – С. 59–64.
- 59.Жураева З. Е. Заболеваемость детей раннего возраста, находящихся на различных видах вскармливания / З. Е. Жураева, А. Р. Исраилов // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 107–110.
- 60.Запруднов А. М. Микробная флора кишечника и пробиотики [методическое пособие] / А. М. Запруднов, Л. Н. Мазанкова. – М., 2001. – 32 с.
- 61.Знаменский В. А. Микробиологическая диагностика дисбактериозов / В. А. Знаменский, Н. В. Дегтяр, С. Н. Кузьминский. – К., 1986. – 25 с.
- 62.Калинина Е. В. Дисбиоз: современные возможности коррекции / Е. В. Калинина // Вестник семейной медицины. – 2007. – № 2. – С. 12–15.
- 63.Каширська Н. Значення пробіотиків і пребіотиків у регуляції кишкової мікрофлори / Н. Каширська // Медицина світу. Спец. випуск: Педіатрія. – 2001. – С. 51–54.
- 64.Ковалевська О. О. Клініко–лабораторні спостереження за розвитком та лікуванням дисбактеріозу кишечника у дітей на фоні антибіотикотерапії / О. О. Ковалевська, Н. В. Ольховикова, В. М. Устинова // ПАГ. – 2001. – № 4. – С. 90.
- 65.Конев Ю. В. Болезни кишечника. Дисбиозы и их коррекция / Ю. В. Конев // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 432–437.
- 66.Конев Ю. В. Нарушение микробиоценоза кишечника и его лечение / Ю. В. Конев // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 7. – С. 34–38.
- 67.Копанев Ю. А. Дисбактериоз кишечника и дисбиотические реакции у детей / Ю. А. Копанев, В. А. Алешкин // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2002. – № 6. – С. 100–106.

68. Копанев Ю. А. Дисбактериоз у детей / Ю. А. Копанев, А. Л. Соколов. – М. : ОАО Издательство «Медицина», 2008. – 128 с.
69. Мазанкова Л. Н. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения: пособие для врачей / Л. Н. Мазанкова, С. А. Шевелева, Е. А. Лыкова. – М., 2005. – 40 с.
70. Нетребенко О. К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 80–85.
71. Петухов В. А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В. А. Петухов // Трудный пациент. – 2006. – № 4. – С. 10–16.
72. Савицкая К. И. Современные представления о роли и составе кишечной микрофлоры у здоровых взрослых людей / К. И. Савицкая, А. А. Воробьев,
73. Е. Ф. Швецова // Вестник Рос. АМН. – 2002. – № 2. – С. 50–52.
74. Топчий Н. В. Проблема дисбиоза в общей врачебной (семейной) практике / Н. В. Топчий // Фарматека. – 2007. – №8–9. – С. 59–66.
75. Усенко Д. В. Пробиотики в профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей / Д. В. Усенко // Фарматека. – 2007. – № 17 (151). – С. 68–70.
76. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. – М. : Фонд соц. педиатрии, 2006. – 416 с.
77. Хавкин А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А. И. Хавкин // Российский медицинский журнал (Детская гастроэнтерология и нутрициология). – 2003. – Т. 11, № 3. – С. 122–125.
78. Alvarez–Olmos M. I. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective and traditional therapy / M. I. Alvarez–Olmos, R. A. Oberhelman // Clin. Infect. Dis. – 2001. – № 32 (11). – P. 1577–1578.

79. D'Souza A. L. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis / A. L. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324. – P. 1361.
80. Fitzpatrick L. R. Effects of the probiotic formulation VSL3 on colitis in weanling rats / L. R. Fitzpatrick // *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – V. 44, № 5. – P. 561–570.
81. Gionchetti P. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease / P. Gionchetti, F. Rizzello, K. Lammers // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 3306. – P. 13.
82. Marteau P. Tolerance of probiotics and prebiotics / P. Marteau, P. Seksik // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38 (Suppl. 6). – P. 67–69.
83. Martin R. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut / R. Martin, S. Langa, C. Reviriego // *J. Pediatrics.* – 2003. – Vol. 143 (6). – P. 754–758.
84. Mohan R. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study / R. Mohan, C. Koebnick, J. Schildt // *J. Clin Microbiol.* – 2006. – Vol. 44 (11). – P. 4025–4031.
85. Stratiki Z. The effect of bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants / Z. Stratiki, C. Costalos, C. Sevastiadou // *Early Hum Dev.* – 2007. – Vol. 83. – P. 575–579.
86. Szajewska H. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Ruszczynski, A. Radzikowski // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 149 (367). – P. 72.