



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77982** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61P 11/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

|  |   |
|--|---|
| (21) Номер заявки: <b>u 2012 07361</b>                                       | (72) Винахідник(и):<br><b>Курганська Вікторія Олександрівна (UA),<br/>Сміян Олександр Іванович (UA)</b>             |
| (22) Дата подання заявки: <b>18.06.2012</b>                                  | (73) Власник(и):<br><b>СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,<br/>вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми,<br/>40007 (UA)</b> |
| (24) Дата, з якої є чинними<br>права на корисну<br>модель: <b>11.03.2013</b> |   |
| (46) Публікація відомостей<br>про видачу патенту: <b>11.03.2013, Бюл.№ 5</b> |   |

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку полягає в призначенні комплексної терапії із застосуванням інгаляційних чи системних глюкокортикостероїдів, інгаляційних чи пероральних  $\beta_2$ -агоністів, метилксантинів, симптоматичних препаратів. Додатково, на фоні застосування препаратів комплексної терапії, призначають пробіотичний препарат "Лактовіт Форте", що містить комбінацію лактобактерій (*Lactobacillus sporogenes* и *Bacillus coagulans*), фолієвої кислоти (вітамін B<sub>9</sub>) та ціанокобаламіну (вітамін B<sub>12</sub>).

UA 77982 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до педіатрії, дитячої алергології та пульмонології, і може бути використана в клінічній практиці для лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

5 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 алергічних захворювань, являє собою важливу проблему сучасної  
педіатрії. Це захворювання, почавшись у дитячому віці, в більшості випадків продовжується у  
дорослих, стаючи причиною професійних обмежень, інвалідності, а в ряді випадків і смерті. На  
10 це захворювання страждає від 4 до 20 % населення планети. За даними офіційної статистики, в  
Україні від 5 до 10 % дітей хворіють на бронхіальну астму [1, 2] 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 [3, 4]. Упродовж  
15 останніх років підвищується рівень захворюваності на БА, частота тяжких та ускладнених форм.  
Це, можливо, можна пов'язати з тим, що дитячий організм схильний до все більшого  
навантаження різними ксенобіотиками, алергенами, мікрофлорою та іншими агресивними  
факторами несприятливого екологічного середовища мегаполісу і промислових підприємств.  
Висока напруженість адаптаційних механізмів у дитячому віці під впливом багатьох  
20 стресогенних факторів у значній частині випадків призводить до зриву адаптації та розвитку  
захворювання [5].

Високі показники захворюваності, інвалідизації та смертності дітей від бронхіальної астми  
виявляють необхідність активного пошуку нових науково обґрунтованих заходів з оптимізації  
діагностики, лікування та профілактики бронхіальної астми у дітей шкільного віку з урахуванням  
25 сучасних відомостей про складні патогенетичні і біохімічні процеси, що відбуваються в організмі  
дитини при даній патології [6].

Незаперечним є той факт, що значну роль у підтримці внутрішнього гомеостазу організму  
людини відіграє мікрофлора кишечника, виконуючи захисну функцію відносно до патогенних та  
умовно-патогенних бактерій шляхом пригнічення їх росту та забезпечення резистентності  
30 колонізації. Кишкова мікрофлора 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  
35 викликати незворотні процеси в органах і системах макроорганізму, а також зниження імунного  
статусу [7]. Мікрофлора є важливою складовою захисного бар'єра кишечника, який здійснює  
регуляцію імунної відповіді на локальному та системному рівнях. Вона діє як антигенний стимул  
для лімфоїдної тканини кишки, надаючи постійну антигенну дію на імунну систему, індукуючи  
вироблення імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, та інших компонентів імунної системи [7,  
40 8].

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 та змінами імунної відповіді [8].

У свою чергу, супутні дисбіотичні зміни кишечника, досягаючи певного рівня, погіршують  
45 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.

На сьогоднішній день лікування багатьох захворювань не передбачає з'ясування стану  
кишкової мікрофлори, не приділяючи при необхідності достатньої уваги її корекції. Традиційна  
терапія бронхіальної астми, що включає довготривале, а в більшості випадків і довічне  
вживання глюкокортикостероїдів, бронхолітиків та інших препаратів здійснює негативний вплив  
на стан мікробіоти товстої кишки шляхом пригнічення росту корисних лакто- та біфідобактерій,  
55 збільшення кількості умовно-патогенної флори та появою патогенних мікроорганізмів [9].

Рациональне вирішення ситуації, що склалася, полягає в призначенні хворим на бронхіальну  
астму пробіотичних препаратів, що мають в своєму складі велику кількість корисних  
мікроорганізмів, за рахунок яких на пряму буде збільшуватись концентрація представників  
нормальної мікрофлори в товстій кишці та антагоністично зменшуватись рівні умовно-  
60 патогенної флори.

Недоліком існуючих способів терапії є те, що на фоні тривалого лікування гормональними та іншими препаратами, більшості пацієнтів з бронхіальною астмою пробіотики не призначаються зовсім, а у рідких випадках їх призначення не дотримується необхідне дозування та термін лікування.

5 Прототипом способу, що заявляється, є спосіб лікування бронхіальної астми, що полягає в призначенні інгаляційних чи пероральних бета-2-агоністів, інгаляційних кортикостероїдів, метилксантинів, симптоматичних препаратів та додатковому введенні препарату природного екзогенного сурфактанту Сукрим у вигляді інгаляції однократно [10].

10 Недоліком способу є відсутність у схемі лікування ланки, спрямованої на оптимізацію складу і функцій мікрофлори кишечника, що виконує важливу роль у формуванні адекватної імунної відповіді в організмі дитини, хворої на бронхіальну астму.

В основу корисної моделі поставлено задачу оптимізувати лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку за рахунок відновлення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, що приведе до своєчасної корекції, яка спричинятиме підвищенню ефективності  
15 основного лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у традиційному способі лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, який передбачає використання інгаляційних чи системних глюкокортикостероїдів, інгаляційних чи пероральних  $\beta$ 2-агоністів, метилксантинів, симптоматичних препаратів, відповідно до корисної моделі, додатково призначають  
20 пробіотичний препарат "Лактові Форте", до складу якого входить комбінація лактобактерій (*Lactobacillus sporogenes* и *Bacillus coagulans*), фолієвої кислоти (вітамін B<sub>9</sub>) та ціанокобаламіну (вітамін B<sub>12</sub>), хворим на інтермітуючий та легкий персистуючий ступені бронхіальної астми у звичайному дозуванні - 1 капсула 2 рази на день та дітям, хворим на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня у подвійному дозуванні - 2 капсули 2 рази на день під час їжі  
25 протягом 10 днів на фоні застосування препаратів комплексної терапії.

Враховуючи наявність виявлених порушень якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори та показників імунітету у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму з метою оптимізації лікування у даних дітей було введено до складу традиційної терапії пробіотичний препарат «Лактовіт Форте» (виробництво «Мілі Хелскере Лтд.», Великобританія; реєстраційне  
30 посвідчення № UA/0160/02/01, затверджене наказом Міністерства охорони здоров'я України № 541 від 24.09.08 р.), який містить збалансований комплекс лактобактерій (*Lactobacillus sporogenes* и *Bacillus coagulans*), фолієвої кислоти (вітамін B<sub>9</sub>) та ціанокобаламіну (вітамін B<sub>12</sub>) [11] та проведено вивчення його ефективності.

Препарат стійкий до дії високих температур, антибіотиків та кислого середовища шлунка, перешкоджає росту патогенних бактерій та сприяє стимуляції росту власної мікрофлори. Відомий той факт, що при дисбіозі виникає дефіцит вітамінів та мікроелементів внаслідок  
35 блокування ферментативних систем клітин, який веде до зниження ендогенного синтезу вітамінів K та групи B, а також порушень їх всмоктування. Вміст фолієвої кислоти та ціанокобаламіну в препараті здійснює синергічний відновлюючий вплив на слизову оболонку  
40 кишечника. Препарат "Лактовіт форте" здатний до підвищення рівня секреторного імуноглобуліну (Ig) A та титрів специфічних секреторних антитіл, підсилення фагоцитозу, внаслідок чого здійснюються репаративні та імуномодельючі властивості.

Слід відмітити, що препарат використовується з лікувальною та профілактичною метою у вигляді капсул безпосередньо під час їжі.

45 Спосіб лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, що заявляється, здійснюють наступним чином.

Хворим дітям з верифікованим діагнозом бронхіальна астма, призначають медикаментозний комплекс, який включає використання інгаляційних чи системних глюкокортикостероїдів, інгаляційних чи пероральних  $\beta$ 2-агоністів, метилксантинів, симптоматичних препаратів.  
50 Додатково призначають пробіотичний препарат "Лактовіт Форте", причому дітям, хворим на інтермітуючий та легкий персистуючий ступені бронхіальної астми у звичайному дозуванні - 1 капсула 2 рази на день та дітям, хворим на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня у подвійному дозуванні 2 капсули 2 рази на день. Препарат використовують під час їжі протягом 10 днів на фоні застосування препаратів комплексної терапії.

55 Спосіб не потребує суворого контролю з боку медичного персоналу та додаткового обладнання. Препарат "Лактовіт Форте" є доступним в аптекарській мережі України.

Приклад конкретного застосування.

60 Хворий Д., 14 років, хлопчик, госпіталізований до пульмонологічного відділення зі скаргами на типові денні повторні напади ядухи, що турбують хворого 1 раз в 7-10 днів та нічні напади, що наступають 2 рази в місяць. Напад триває декілька годин, супроводжується сухим

нападopodobним кашлем з наступним утрудненням видиху, що купується інгаляцією бета-2-агоністів.

Анамнез захворювання: хворіє протягом 2 років. Перше загострення розвилось після довготривалого перебування хворого в сільській місцевості під час квітнення амброзії. Наступні загострення частіше припадали на весняно-осінній період та були пов'язані з квітненням певних рослин або переохолодженням. Напади реєструються переважно в ранкові години. У багатьох випадках розвитку загострення бронхіальної астми передували прояви алергічного риніту. Сімейний анамнез обтяжений: дідусь хворого по батьковій лінії страждав на бронхіальну астму.

Об'єктивно: шкіра та слизові - блідо-рожевого кольору. Частота дихання (ЧД) - 28/хв., частота серцевих скорочень (ЧСС) - 76/хв. Спостерігається експіраторна задишка при фізичному навантаженні. При огляді грудної клітини спостерігається незначне симетричне її здуття, переважно у верхніх відділах та незначне втягнення межреберних проміжків. Перкуторно: над всією поверхнею обох легень - коробковий звук, аускультативно: жорстке дихання, видих подовжений, вислуховується маса дифузних сухих свистячих хрипів з обох боків. Зі сторони інших систем патології не виявлено.

Результати додаткових методів обстеження: Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 120 г/л, еритроцити -  $4,4 \times 10^{12}/л$ , лейкоцити -  $5,1 \times 10^9/л$ , лейкоцитарна формула: еозинофіли - 9 %, паличкоядерні нейтрофіли - 4 %, сегментоядерні нейтрофіли - 61 %, лімфоцити - 23 %, моноцити - 3 %, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) - 6 мм/год. Імунограма: лімфоцити - 36 %, Т-лімфоцити - 52 %, Т-хелпери - 32 %, Т-супресори - 19 %, співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів - 1,8, NK-клітини - 15 %, В-лімфоцити - 25 %, IgA - 1,1 г/л, IgG - 7,8 г/л, IgM - 1,1 г/л, IgE - 164 г/л фагоцитарний індекс (ФІ) - 56 %, інтерлейкін-1 (ІЛ-1) - 170 пг/мл, інтерлейкін-4 (ІЛ-4) - 94 пг/мл. Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії -  $2 \times 10^5$ , лактобактерії -  $1 \times 10^5$ , загальна кількість кишкової палички -  $3 \times 10^5$ , умовно-патогенна мікрофлора (УПМ) -  $1 \times 10^4$  E.coli, стафілокок - 0, гриби родини Candida -  $4 \times 10^5$ . Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини: Корені легень структурні, розширені, спостерігається підвищена прозорість обох легень, фіксація грудної клітини в інспіраторній позиції. Серце мітральної форми, границі в межах вікової норми. Синуси вільні. Діафрагма сплюснена. Спірограма: порушення функції зовнішнього дихання за змішаним типом. Діагноз: атопічна бронхіальна астма I ступеня тяжкості, період загострення.

Враховуючи низький рівень біфідо-, лактобактерій та кишкової палички, наявність підвищеної кількості умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду Кандида в бактеріологічному аналізі калу, дитині поряд із загальноприйнятим лікуванням призначено препарат "Лактовіт Форте" по 1 капсулі 2 рази на добу під час їжі протягом 10 днів.

Після проведеного лікування хворий відмітив покращення загального самопочуття, зникнення кашлю, задишки, нападів ядухи. Об'єктивно: кашель відсутній, ЧД-18/хв., задишка відсутня, грудна клітина при огляді правильної форми, перкуторно - ясний легеневий звук над всією поверхнею легень, при аускультативі жорстке дихання, хрипи не вислуховуються,

В клінічному аналізі крові в динаміці захворювання відмічалися такі зміни: гемоглобін - 122 г/л, еритроцити -  $4,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоцити -  $4,9 \times 10^9/л$ , лейкоцитарна формула: еозинофіли - 5 %, паличкоядерні нейтрофіли - 3 %, сегментоядерні нейтрофіли - 60 %, лімфоцити - 30 %, моноцити - 2 %, ШОЕ - 7 мм/год. Імунограма: лімфоцити - 31 %, Т-лімфоцити - 59 %, Т-хелпери - 35 %, Т-супресори - 15 %, співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів - 2,2, NK-клітини - 19 %, В-лімфоцити - 25 %, IgA - 1,5 г/л, IgG - 6,5 г/л, IgM - 0,8 г/л, IgE - 91 г/л ФІ - 60 %, ІЛ-1 - 121 пг/мл, ІЛ-4 - 81 пг/мл. Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії -  $1 \times 10^7$ , лактобактерії -  $3 \times 10^8$ , загальна кількість кишкової палички -  $2 \times 10^6$ , УПМ -  $1 \times 10^2$  стафілокок - 0, гриби родини Candida -  $2 \times 10^2$ .

Стан дитини розцінюється як задовільний і його виписують зі стаціонару під нагляд дільничного педіатра.

Як видно із даного прикладу, при госпіталізації стан дитини розцінювався як середньоважкий, спостерігались виражені клінічні прояви захворювання. Прояви алергічного запалення були наявні в загальному аналізі крові у вигляді еозинофілії. В імунограмі поряд зі змінами, що говорять про пригнічення Т-клітинної ланки імунітету (зниження кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів та зростання рівня Т-супресорів) спостерігається зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, та дисбаланс гуморальних факторів (зростання IgM, IgG та IgE, знижена продукція IgA).

На фоні лікування відбувалось досить швидке покращення стану: сухий кашель тривав 4 дні і поступово перейшов у вологий, який зник на 5 добу, блідість шкіри та слизових оболонок і експіраторна задишка зберігались 2 дні, патологічні фізикальні дані в легенях регресували на 5 добу. Лабораторні дані на фоні лікування препаратом "Лактовітом Форте" показали майже

повну нормалізацію показників імунного статусу (клітинного і гуморального) та стану мікрофлори товстої кишки.

Це підтверджує високу ефективність даного пробіотичного препарату як на безпосередню корекцію порушеного мікробіоценозу кишечника, так і опосередковану - на всі ланки імунної системи дітей, хворих на бронхіальну астму.

З метою вивчення клінічної ефективності лікарського препарату "Лактовіт Форте", показань до його застосування, ймовірної побічної дії у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму, проведено клінічне вивчення ефективності даного лікарського засобу у 70 дітей, хворих на різні ступені захворювання віком від 12 до 18 років, які поряд зі стандартною терапією отримували даний пробіотик.

Обстежених дітей було розподілено на сім груп. До I групи входили 20 дітей, хворих на інтермітуючу бронхіальну астму, серед яких групу Ia складала 10 хворих, що отримували стандартну терапію (інгаляційні чи системні глюкокортикостероїди, інгаляційні чи пероральні  $\beta$ 2-агоністи, метилксантини, симптоматична терапія), а до групи Ib було віднесено 10 хворих, до лікування яких у складі комплексної терапії був включений препарат "Лактовіт Форте" у дозуванні 1 капсула 2 рази на добу.

II група складалась з 20 хворих, що мали персистуючу бронхіальну астму легкого ступеня тяжкості, серед яких у 10 пацієнтів використовувалось лише стандартне лікування (IIa група) та у 10 - стандартне лікування з додаванням пробіотику у дозуванні 1 капсула 2 рази на добу (IIb група).

В свою чергу, III групу складала 30 пацієнтів, що хворіли на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості, серед яких до IIIa групи входило 10 дітей, які отримували лише традиційне лікування, до IIIb групи було зараховано 10 пацієнтів, що приймали лікування з включенням препарату "Лактовіту Форте" у звичайній дозі 2 капсули (1 капсула 2 рази на день), а IIIв групу склало також 10 хворих, проте в курс їх лікування був включений "Лактовіт Форте" у подвійній дозі - 4 капсули (2 капсули 2 рази на добу). Контрольну групу складала 10 здорових дітей.

Курс лікування складав 2 тижні, при цьому, згідно з протоколом досліджень, стан хворої дитини кожного дня оцінювався лікарем, а самопочуття - хворими дітьми або їх батьками.

Всім хворим до і після лікування препаратом "Лактовітом Форте" виконувалися наступні лабораторні дослідження: мікробіологічне дослідження калу на дисбактеріоз, імунограма (вміст лімфоцитів а саме Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, NK-клітин, В-лімфоцитів, співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів, рівень імуноглобулінів М, G, A, E та показники фагоцитарної ланки).

Вивчення стану кишкової мікрофлори у дітей, хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості в періоді загострення виявило наявність якісних та кількісних порушень мікробіоценозу кишечника у всіх обстежених дітей. Ці зміни характеризувалися достовірним зниженням кількості корисної мікрофлори, а саме: біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю з одночасним достовірним збільшенням числа представників умовно-патогенної та патогенної флори: гемолітичних ешерихій, стафілококів та дріжджеподібних грибів.

Подальші дані нашого дослідження свідчать, що у дітей шкільного віку, хворих на різні ступені бронхіальної астми при застосуванні лише традиційної терапії показники кількісного та якісного складу мікрофлори залишаються суттєво порушеними, тоді як при включенні до плану лікування препарату "Лактовіт Форте" відбувається їх покращення.

Серед дітей, хворих на інтермітуючу бронхіальну астму що отримували пробіотик рівень біфідобактерій в калі зростав до  $7,1 \pm 0,25$  IgKYO (колоніє-утворююча одиниця)/г, наближаючись до даних групи порівняння -  $7,23 \pm 0,13$  IgKYO/г, порівняно з дітьми, що у складі лікування не отримували препарат "Лактовіт Форте", у яких цей показник був на рівні  $4,26 \pm 0,312$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ). Подібні зміни відбувались і з показниками лактобактерій: при лікуванні пробіотичним препаратом спостерігалось достовірне ( $p < 0,001$ ) підвищення кількості лактобактерій в товстій кишці, яке досягало  $7,09 \pm 0,32$  IgKYO/г, тоді як при стандартному лікуванні даний показник залишався низьким -  $4,26 \pm 0,31$  IgKYO/г, в порівнянні зі здоровими дітьми ( $p < 0,001$ ). Після проведеного традиційного лікування у дітей даної групи спостерігалась тенденція до зниження загальної кількості кишкової палички до  $5,15 \pm 0,31$  IgKYO/г порівняно з даними до лікування -  $5,74 \pm 0,15$  IgKYO/г ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів, що отримували пробіотик перед випискою зі стаціонару загальний титр кишкової палички достовірно нормалізувався і дорівнював  $6,13 \pm 0,18$  IgKYO/г ( $p < 0,05$ ). Кількість УПМ при проведенні тільки стандартної терапії утримувалась на рівні  $2,89 \pm 0,3$  IgKYO/г, в той час як в групі порівняння вона становила  $1,72 \pm 0,52$  IgKYO/г ( $p > 0,05$ ). В групі дітей, які отримували препарат "Лактовіт Форте", даний показник достовірно знижувався

до  $2,12 \pm 0,21$  IgKYO/г. У хворих, що отримували стандартну терапію відмічався високий титр стафілококів -  $0,97 \pm 0,36$  IgKYO/г та грибів роду *Candida* -  $3,79 \pm 0,33$  IgKYO/г, ( $p < 0,05$ ), порівняно з даними при поступленні в стаціонар ( $p > 0,05$ ), тоді як у дітей, що додатково приймали пробіотик стафілокок в калі не виявлявся ( $p < 0,05$ ), а титр грибів знизився до  $1,92 \pm 0,24$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ).

Подібна динаміка змін кишкової мікрофлори спостерігалась і у хворих на легку персистуючу астму. Так, серед обстежених дітей цієї групи кількість біфідобактерій залишалась достовірно низькою -  $3,64 \pm 0,19$  IgKYO/г у хворих, що лікувались традиційно, та достовірно підвищувалась ( $6,23 \pm 0,31$  IgKYO/г) ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів, що отримували пробіотик. Вміст лактобактерій також виявився низьким у дітей, що не застосовували "Лактовіт Форте" ( $3,24 \pm 0,27$  IgKYO/г) ( $p < 0,001$ ) та достовірно зростав до  $6,57 \pm 0,28$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ) у дітей, котрі його приймали. Також при лікуванні пробіотиком спостерігалось достовірне ( $p < 0,001$ ) підвищення кількості кишкової палички в калі, яке досягало  $6,01 \pm 0,15$  IgKYO/г, тоді як при стандартному лікуванні даний показник залишався низьким -  $5,03 \pm 0,12$  IgKYO/г, в порівнянні з даними при госпіталізації ( $p < 0,001$ ). Одночасно з цими змінами на фоні загальноприйнятого лікування спостерігалось збільшення загальної кількості УПМ до  $3,18 \pm 0,28$  IgKYO/г порівняно зі здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, що отримували пробіотик перед випискою зі стаціонару загальний титр УМП достовірно зменшувався, дорівнюючи  $2,33 \pm 0,24$  IgKYO/г ( $p < 0,05$ ). В динаміці лікування без включення пробіотику кількості стафілококів залишалась достовірно високою ( $p < 0,001$ ). В групі дітей, що отримували препарат "Лактовіт Форте", даний показник знижувався та становив  $0,57 \pm 0,3$  IgKYO/г ( $p > 0,05$ ). Вміст грибів роду *Candida* достовірно зменшувався тільки у дітей, яким було призначено включення до лікування пробіотику, знижуючись до  $2,28 \pm 0,21$  IgKYO/г.

Діти, що страждали на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня нами були поділені на групи, одній з яких було призначено стандартне лікування, другій - до традиційного лікування було включено препарат "Лактовіт Форте" у звичайному дозуванні, а третій - подвійне застосування пробіотику поряд із загальноприйнятим лікуванням, яке, згідно дослідженнями і виявилось найбільш ефективним. Знижений рівень біфідобактерій підвищувався до  $5,37 \pm 0,21$  IgKYO/г при включенні пробіотику у звичайній дозі, порівняно з  $2,65 \pm 0,29$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ) при традиційному лікуванні, а при проведенні лікування із включенням подвійної дози пробіотику - до  $6,42 \pm 0,28$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ). Подібні зміни відбувались і з показниками лактобактерій, оскільки після стандартного лікування дітей цей показник залишався низьким -  $2,45 \pm 0,29$  IgKYO/г, при лікуванні пробіотичним препаратом у звичайному дозуванні спостерігалось достовірне підвищення кількості лактобактерій в товстій кишці, до  $5,07 \pm 0,28$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ), а при використанні терапії із включенням про біотичного препарату у подвійній дозі рівень досягав  $6,42 \pm 0,28$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ) У дітей, що не отримували препарат "Лактовіт Форте" у складі терапії на момент виписки зі стаціонару відмічалась знижена кількість кишкової палички ( $4,84 \pm 0,1$  IgKYO/г). У пацієнтів, що приймали звичайну дозу пробіотику цей показник досягав:  $5,56 \pm 0,11$  IgKYO/г, а у хворих, яким була застосована подвійна доза -  $6,11 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ). Підвищений рівень УПМ мав тенденцію до нормалізації та достовірно знижувався до  $2,92 \pm 0,27$  IgKYO/г при стандартному лікуванні з використанням звичайної дози препарату "Лактовіт-форте" та до  $2,03 \pm 0,2$  IgKYO/г - при подвійному його дозуванні відносно  $3,81 \pm 0,28$  IgKYO/г, отриманих при загальноприйнятій терапії ( $p < 0,001$ ). Також спостерігалась тенденція до зниження вмісту в калі стафілококів до  $0,98 \pm 0,25$  IgKYO/г ( $p > 0,05$ ) серед пацієнтів, яким була призначена стандартна терапія зі звичайною дозою пробіотику та достовірно зниження цього показника до  $0,22 \pm 0,24$  IgKYO/г ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів, що отримували пробіотик у подвійній дозі у порівнянні з  $1,83 \pm 0,4$  IgKYO/г при проведенні лише традиційної терапії. Необхідно зазначити, що у дітей з групи порівняння стафілококів в калі знайдено не було. Достовірно знижувався титр грибів роду *Candida* до  $2,34 \pm 0,2$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ) в групі дітей, що отримували подвійну дозу пробіотику, тоді як при звичайній дозі Лактовіту їх рівень складав  $3,03 \pm 0,23$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ ) відносно даного показника без включення пробіотику -  $4,65 \pm 0,19$  IgKYO/г.

У дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму в періоді загострення були виявленні також значні зміни в імунологічних показниках, оскільки у всіх обстежених було виявлено значне порушення імунного статусу в порівнянні з аналогічними показниками здорових дітей, що проявлялось в дисрегуляції Т-клітинної ланки імунітету, пригніченні активності В-клітинної ланки з дисбалансом виробки імуноглобулінів та зменшенням значень показників фагоцитозу.

Також нами було проведено дослідження ефективності застосування препарату "Лактовіт Форте" на показники клітинного імунітету у дітей шкільного віку, хворих на інтермітуючу астму. Порівняльні дані вказують на значний позитивний вплив застосування пробіотику в порівнянні зі стандартною терапією, оскільки при його включенні до традиційного лікування рівень Т-лімфоцитів зростав до  $58,8 \pm 1,54$  %, порівняно з його показником у  $53,4 \pm 1,58$  % при лікуванні без

додавання пробіотику ( $p < 0,05$ ). Зростав також рівень Т-хелперів, складаючи  $37,9 \pm 0,86$  %, що достовірно більше, ніж при стандартному лікуванні. При використанні препарату "Лактовіт форте" рівень цитотоксичних лімфоцитів знижувався до  $16,11 \pm 0,45$  %, який був підвищений ( $18,4 \pm 0,85$  %) навіть після проведеного загальноприйнятого лікування ( $p < 0,05$ ). Мав тенденцію до нормалізації індекс відношення Т-хелперів до Т-супресорів, який при включенні до лікування пробіотику підвищувався з  $1,95 \pm 0,07$  до  $2,19 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ).

Ефективним виявилось використання препарату і у дітей, що страждали на персистуючу бронхіальну астму легкого ступеня тяжкості. У всіх дітей даної групи спостерігалось зниження загальної кількості лімфоцитів та цитотоксичних лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) з одночасним підвищенням вмісту Т-лімфоцитів, Т-хелперів та індексу відношення Т-хелперів до Т-супресорів ( $p < 0,05$ ).

Застосування пробіотику у дітей, що страждали на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня мало свої особливості, оскільки більш виражений ефект від лікування із включенням препарату "Лактовіт Форте" був виявлений при подвійному його дозуванні. Отримані дані показали, що загальна кількість лімфоцитів на фоні призначення пробіотику у звичайній дозі знижувалась до  $36,8 \pm 1,91$  %, тоді як при застосування подвійної - до  $35,3 \pm 1,74$  %. Рівні Т-лімфоцитів та Т-хелперів достовірно змінювались лише при терапії із включенням подвійної дози пробіотику, підвищуючись до  $51,4 \pm 2,33$  % та  $35,7 \pm 0,97$  % відповідно, у порівнянні з такими при проведенні хворим традиційної терапії ( $p < 0,01$ ). При застосуванні препарату у стандартній дозі достовірного ефекту на рівні цих показників виявлено не було. Вміст цитотоксичних лімфоцитів при проведенні стандартної терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі мав не суттєву тенденцію до зниження, дорівнюючи  $19,9 \pm 0,5$  %, в той час як при застосуванні подвійної дози препарату достовірно знижувався до  $17,8 \pm 0,36$  % ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з  $21,56 \pm 1,04$  % при проведенні тільки стандартної терапії. Достовірно змінювались рівень натуральних кілерів та індекс Тх/Тс лише при застосуванні подвійної дози пробіотику, підвищуючись до  $16,3 \pm 0,39$  % та  $2,09 \pm 0,06$  відповідно ( $p < 0,001$ ), відносно показників, що мали місце при проведенні лише традиційної терапії.

Певний вплив препарату "Лактовіт Форте" здійснював і на показники гуморального імунітету. Так, у дітей, хворих на інтермітуючу бронхіальну астму рівень В-лімфоцитів зростав до  $25,11 \pm 0,54$  % при проведенні терапії із включенням пробіотику проти  $23,5 \pm 0,52$  % при проведенні стандартного лікування ( $p < 0,05$ ). Підвищені рівні IgM та IgE достовірно знижувались при призначенні хворим препарату "Лактовіт Форте" ( $p < 0,05$ ), а вміст IgA, навпаки, мав тенденцію до підвищення ( $p < 0,05$ ). Фагоцитарний індекс на фоні лікування пробіотиком зростав до  $62,2 \pm 1,84$  %, порівняно з  $54,2 \pm 2,05$  %, які визначались у дітей без застосування препарату.

Вивчаючи ефективність терапії із включенням препарату "Лактовіт Форте" у дітей з персистуючою астмою легкого ступеня було виявлено, що рівень В-лімфоцитів зростав до  $23,8 \pm 0,62$  % ( $p < 0,05$ ). Концентрація сироваткових IgM та IgG при умові призначення пробіотику знижувались до  $0,92 \pm 0,055$  г/л ( $p < 0,05$ ) та  $8,6 \pm 0,14$  г/л ( $p < 0,01$ ) відповідно відносно їх рівнів, отриманих при проведенні традиційної терапії. Фагоцитарний індекс дітей даної групи достовірно підвищувався ( $p < 0,01$ ).

Позитивний вплив пробіотик мав і на показники гуморального імунітету у дітей, хворих на середню персистуючу астму. Значний ефект на нормалізацію рівня В-лімфоцитів був виявлений при подвійному застосуванні препарату "Лактовіт Форте" - показник збільшувався до  $23,6 \pm 0,65$  %, в той час, як при лікуванні з включенням пробіотику у звичайній дозі він дорівнював  $22,4 \pm 0,8$  %, а при традиційному лікуванні -  $21,1 \pm 0,74$  %. Рівні IgM та IgG знижувались до  $1,03 \pm 0,051$  г/л та  $10,7 \pm 0,26$  г/л відповідно при лікуванні звичайною дозою пробіотику та більш суттєво -  $0,94 \pm 0,058$  г/л та  $10,33 \pm 0,29$  г/л відповідно при застосуванні подвійної дози препарату поряд із  $1,22 \pm 0,061$  г/л та  $13,52 \pm 0,56$  г/л, отриманих при проведенні традиційної терапії. Концентрація IgA достовірно змінювалась тільки при проведенні терапії із включенням пробіотику у подвійному застосуванні, зростаючи до  $1,37 \pm 0,103$  г/л. Призначення пробіотику в складі лікування позитивно вплинуло на фагоцитарний індекс, який підвищився до  $50 \pm 1,33$  % ( $p < 0,01$ ) при звичайному його дозуванні та  $54,2 \pm 1,53$  ( $p < 0,001$ ) - при подвійному, в той час як при стандартному лікуванні він залишався на рівні  $44,4 \pm 1,36$  %.

Таким чином, включення препарату "Лактовіт Форте" до лікування дітей, хворих на бронхіальну астму в період загострення позитивно впливає на модуляцію імунологічних порушень, що виникають під час розвитку хвороби.

Використання способу, що заявляється, дозволяє покращити показники якості життя дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості за рахунок позитивного впливу на перебіг захворювання, скорочуючи тривалість фази клінічних проявів захворювання, сприяючи покращенню імунологічних показників сироватки крові (Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, NK-клітин, В-лімфоцитів, співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів, рівень



імуноглобулінів М, G, А, Е та показників фагоцитарної ланки) та стану мікробіоценозу кишечника (безпосередньо впливаючи на заселення товстої кишки біфідо-, лактобактеріями, ешерихіями, збільшення їх популяційного рівня та зменшення умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів та грибів).

5 Джерела інформації:

1. Острополец С.С. Бронхиальная астма у детей. - Донецк: Норд Пресс, 2004. - 136 с.

2. Гнатейко О.З. Деякі аспекти проблеми ранньої діагностики бронхіальної астми в дітей / О.З Гнатейко, О.М. Садова // Здоровье ребенка. 2009. - № 5 (20). - С. 5-9.

10 3. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов, В.А. Булгакова, А.В. Горюнов, И.А. Ларькова // Иммунология, аллергология, инфектология. - 2006. - № 1. - С. 26-35.

4. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш // Современная педиатрия. - 2010. - № 2(30). - С. 67-71.

15 5. Марусик У.І. Показники імунної системи та гіперсприйнятливості дихальних шляхів у школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму / У.І. Марусик // Здоровье ребенка. - 2009. - № 5(20). - С. 37-40.

6. Лазарева Н.Б. Препараты для лечения бронхиальной астмы: взгляд в будущее / Лазарева Н.Б. // Аллергология. - 2010. - № 345. - С. 55-57.

20 7. А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина Дисбактериоз кишечника. 3-е изд. - СПб: Питер, 2007. - 240 с. - (Серия "Краткое руководство")

8. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // РМЖ. - 2003. - № 3. - С. 3-7.

9. Янковский Д.С. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко, А.Л. Волосовец, С.П. Кривоустов, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. - 2010. - № 3(31). - С.143-151.

25 10. Патент України на винахід № 65024, МПК А61Р 11/00, А61М 15/00(2006), 15.03.2004

11. Справочник "КОМПЕНДИУМ 2011 - лекарственные препараты" под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - "Издательство "Морион»". - 2240с.

#### 30 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, що полягає в призначенні комплексної терапії із застосуванням інгаляційних чи системних глюкокортикостероїдів, інгаляційних чи пероральних  $\beta$ 2-агоністів, метилксантинів, симптоматичних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково, на фоні застосування препаратів комплексної терапії, **35** призначають пробіотичний препарат "Лактовіт Форте", що містить комбінацію лактобактерій (*Lactobacillus sporogenes* и *Bacillus coagulans*), фолієвої кислоти (вітамін В<sub>9</sub>) та ціанокобаламіну (вітамін В<sub>12</sub>), причому препарат призначають приймати під час їжі протягом 10 днів у такому дозуванні, а саме для дітей, хворих на інтермітуючу астму та легкий персистуючий ступінь бронхіальної астми - по 1 капсулі 2 рази на день, а для дітей, хворих на персистуючу **40** бронхіальну астму середнього ступеня - у подвійному дозуванні, тобто по 2 капсули 2 рази на день.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601