

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

Гуріна Світлана Володимирівна

УДК: 616.23-002-007.272-036.11-06:616.34-008.87]-053.2(043.3)

**Мікроекологія кишечника у дітей раннього віку на фоні
гострого обструктивного бронхіту**

14.01.10 – педіатрія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Сміян Олександр Іванович

доктор медичних наук, професор
кафедри педіатрії

Суми-2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1. Сучасні уявлення про розвиток гострого обструктивного бронхіту на сучасному етапі.....	8
1.2. Особливості формування мікроекології кишківника, та шляхи його корекції.....	9
РОЗДІЛ II. Об'єкт та методи дослідження.....	21
2.1. Об'єкт дослідження	21
2.2. Методи дослідження.....	21
РОЗДІЛ III. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ.....	24
РОЗДІЛ IV. ЗМІНИ МІКРОБІОЦИНОЗУ КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ НА ФОНІ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ.....	35
РОЗДІЛ V. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	44
ВИСНОВКИ.....	51
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	53
СПИСОК ДРУКОВАНИХ РОБІТ.....	54
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБТ	–	антибактеріальна терапія
ГОб	–	гострий обструктивний бронхіт
ГРВІ	–	гостра респіраторна вірусна інфекція
ДК	–	дисбактеріоз кишок
ДН	–	дихальна недостатність
ЗДА	–	залізодефіцитна анемія
ІС	–	імунна система
КМ	–	кишкова мікрофлора
МЕ	–	мікро- / мікроелемент
РБ	–	рецидивуючий бронхіт
УПМ	–	умовно-патогенна мікрофлора
ЦНС	–	центральна нервова систем
БОС	–	бронхообструктивний синдром
СМДКЛ	–	Сумська міська дитяча клінічна лікарня
АБТ	–	Антибактеріальна терапія

ВСТУП

Актуальність теми.

Щорічно в світі реєструється понад мільярд випадків гострих респіраторних інфекцій, при цьому поширеність захворювань органів дихання у дітей у 6 разів вище, ніж у дорослих [2, 10, 18]. За даними офіційної статистики ВООЗ патологія органів дихання займає перше місце у структурі дитячої захворюваності [10, 11]. Захворювання органів дихання залишаються провідною причиною смерті дітей першого року життя (21,8 на 10 000 народжених) та дітей віком 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, а також пізня діагностика і несвоєчасно призначена терапія. Бронхіт є найбільш частою патологією серед гострих і рецидивуючих захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей. При цьому пік захворюваності реєструється у віці до 3 років. На першому році життя захворюваність становить 75, а до 3 років — 200 на 1000 дітей [4, 10, 11].

Актуальність даної проблеми зумовлена тим, що захворювання, які супроводжуються синдромом бронхіальної обструкції (бронхообструктивним синдромом - БОС), у дитячій практиці зустрічаються дуже часто, іноді мають тяжкий перебіг, із розвитком дихальної недостатності. БОС у дітей раннього віку привертає увагу практичних лікарів, що пов'язано з гетерогенністю його генезу, важкості диференціальної діагностики та високої частоти зустрічаємості. Поширеність БОС за останні роки зросла з 9,7 % до 16,1 % [25, 26, 56].

Мікроекологічна система дитячого організму, яка формується в перші роки життя є одним з провідних регуляторних факторів, що має значний вплив на процес морфо-функціонального дозрівання імунної системи дитини. Тому порушення процесу становлення мікрофлори у дітей раннього віку неминуче відбивається на резистентності дитячого організму. При цьому дисбіотичні зміни

у складі мікробіоценозів основних біотопів організму дитини є предвісниками змін в його фізіологічному статусі, пов'язаних з хронічною інтоксикацією, алергізацією та пригніченням імунобіологічного захисту, а в подальшому зростанням кількості респіраторних захворювань, а саме гострого обструктивного бронхіту [15, 22, 28, 32, 51].

Мета дослідження: дослідити кількісний та якісний стан мікробіоцинозу кишківника у дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт.

Задачі роботи:

1. Вивчити клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.
2. Визначити основні фактори ризику виникнення гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.
3. Дослідити зміни кількісного та якісного складу мікробіоцинозу кишківника на початку захворювання (1 – 2 доба при поступленні до стаціонару) та в період реконвалесценції (11 – 14 доба).

Об'єкти дослідження:

1. Здорові діти віком від 1 місяця до 3 років (група контролю).
2. Діти віком від 1 місяця до 3 років, хворі на гострий обструктивний бронхіт.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні методи дослідження.
2. Мікробіологічне дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори.
3. Статистичні методи дослідження.

Наукова новизна роботи:

Розширені уявлення про клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку на сучасному етапі. Встановлені вікові особливості епідеміології, клінічного перебігу ГОБ,

у дітей раннього віку. Вивчено зміни мікробіоцинозу кишківника у дітей раннього віку з ГОБ в залежності від віку на початку захворювання та в період реконвалесценції. Було встановлено, що майже у всіх вікових групах спотерігались симптоми диспептичного синдрому (зригування, здуття живота та ін.), а також різний рівень зниження кількості біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю та збільшення кількості УПМ в тому числі і грибів роду *Candida*.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів, дитячих інфекціоністів та сімейних лікарів. Виявлені зміни в бактеріологічному дослідженні калу дозволяють фахівцям подальшому призначати адекватну корегуючу терапію дітям раннього віку з гострим обструктивним бронхітом і таким чином запобігти ускладненням та покращити їх якість життя.

Особистий внесок здобувача.

Робота виконана на кафедрі педіатрії, КУ «СМДКЛ ім. Св. Зінаїди». Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі:

1. Проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми.
2. Під час курації дітей з гострим бронхітом вивчені клініко-епідеміологічні особливості перебігу цієї патології.
3. Проведене мікробіологічне дослідження випорожнень за загальноприйнятою методикою.
4. Проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і викладення результатів дослідження.
5. Сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Матеріали магістерської роботи обговорювались на засіданнях IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2016), V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2017), Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2017), XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (Вінниця, 2016).

Обсяг і структура роботи.

Робота викладена на 66 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених дітей та опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку друкованих робіт, списку літератури (110 літературних джерела, викладених на 12 сторінках).

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про розвиток гострого обструктивного бронхіту на сучасному етапі.

Хвороби органів дихання, що посідають одне з перших місць у структурі дитячої захворюваності, залишаються важливою проблемою педіатрії. При цьому одним із найпоширеніших інфекційних захворювань респіраторного тракту є бронхіт. За останні десять років кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей зросла майже в 3,6 рази [6, 19, 50, 68].

Гострий бронхіт – запальне ураження бронхів, переважно інфекційного походження, що проявляється кашлем (сухим чи з виділенням мокротиння) і триває не більше 3 тижнів. На сьогодні саме гострий обструктивний бронхіт є найчастішою патологією органів дихання у дітей. Рецидиви утрудненого дихання зустрічаються майже у 30% дитячої популяції, а понад половина дітей раннього віку під час гострого бронхіту мають ознаки бронхообструктивного синдрому [26, 31, 40, 42, 46, 67].

Гострий обструктивний бронхіт у дітей раннього віку часто супроводжується дихальною недостатністю I-III ступеня, що потребує госпіталізації хворого і визначає соціальну значимість проблеми [46, 48, 73].

Найбільш частими причинами розвитку синдрому бронхіальної обструкції у дітей перших трьох років життя є інфекційні агенти та алергія. Серед інфекційних агентів зустрічаються респіраторні віруси (парагрип типів 1–3, РС-вірус, аденовіруси, грип А та В), вірус кору, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* [6, 19, 27, 34, 39, 58, 68].

У патогенезі бронхообструктивного синдрому лежать різноманітні механізми: підвищення в'язкості секрету, накопичення його в просвіті бронхів, набряк слизової оболонки бронхіального дерева та бронхоспазм. Відбувається також зменшення сили рефракції легень на видиху, зниження мукоциліарного транспорту, компресія

дихальних шляхів. При будь-якому несприятливому впливі на респіраторний тракт розвивається порушення бронхіальної секреції, посилення продукції секрету та підвищення його в'язкості, накопичення в'язкого секрету в просвіті бронхів зумовлює утруднення проходження повітря дихальними шляхами [4, 7, 12, 20, 35, 74].

Явища гіперексудації більш виражені у дітей дошкільного віку. Це – головна відмінність перебігу обструктивного бронхіту у дітей, на відміну від дорослих, у яких переважають явища бронхоспазму [34, 41, 50, 53]. Саме тому найпершою клінічною симптоматикою гострого обструктивного бронхіту є кашель як результат рефлекторної реакції з подразненням рецепторів блукаючого нерва та прояву порушення мукоциліарного транспорту. Задишка – як прояв бронхоспазму та порушення аерації легенів, а також інтоксикаційний синдром, що залежить від ступеня тяжкості інфекційного процесу [42, 43, 44, 45, 49, 97].

1.2. Особливості формування мікроекології кишківника, та шляхи корекції його порушень.

Як один із пускових механізмів різних патологічних станів у тому числі й у респіраторній системі, виступають зміни мікробіоцинозу кишківника. З розвитком медицини ця проблема привертає увагу науковців, залишаючись актуальною як в педіатричній, так і в загальній практиці [22, 28, 29, 51, 52].

Відомо, що мікроекологічна система організму дитини – складний, індивідуальний комплекс який, залежить від багатьох факторів: складу мікробіоценозу матері, санітарного стану навколишнього середовища, характеру вигодовування та ін. Дисбіотичні зміни в складі мікробіоцинозу основних біоптатів дитячого організму є передвісниками змін в його фізіологічному статусі, що пов'язані з хронічною інтоксикацією, розвитком метаболічних розладів, тканинної гіпоксії, імунних та нейрогуморальних порушень [15, 28, 32, 51, 54, 80, 83].

З сучасної точки зору сформований в процесі еволюційного (філогенез) та індивідуального (онтогенез) розвитку, симбіоз організму людини і її мікробна

екосистема є нормою та формою життя. Кількість мікроорганізмів які заселяють людський організм, в сотні разів перевищує кількість власних клітин хазяїна, та відрізняється за своїм кількісним та якісним складом [33, 59, 66, 70, 86].

Еубіоз (нормобіоценоз) – це стан динамічної рівноваги між мікрофлорою, макроорганізмом та довкіллям, що забезпечує постійність нормальної мікрофлори кишечника і позитивно впливає на стан здоров'я людини [15].

Відомо, що шкіра та травний тракт плода стерильні. Первинно мікробна контамінація їх відбувається в процесі пологів мікроорганізмами піхви, шкіри і фекалій матері. У нормальних умовах мікрофлора піхви у вагітних в основному представлена *Lactobacillus acidophilus*, які перешкоджають розвитку патогенних мікробів. Мікробіоценоз кишечника новонароджених дітей в цей період знаходиться в тісному зв'язку з кількісним і якісним станом мікробіоценозу не тільки піхви та кишечника матері, але і госпітального оточення. Мікробіоценоз середовища сприяє нормальному формуванню мікробіоценозу кишечника новонароджених або створює передумови для розвитку дисбактеріозу. При оперативному пологу розриві, коли плід минає родові шляхи матері (кесарів розтин), значно змінюється характер і якість первинної мікробної колонізації дитини та в подальшому порушується формування мікробіоценозу кишківника. Особливо виражено порушення екології кишечника у дітей від повторного кесаревого розтину, що можна пояснити, з одного боку, максимально вираженими проявами хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (внутрішньоутробна гіпотрофія, морфофункціональна незрілість), а з іншого боку, відсутністю проходження через родові шляхи [15, 22, 57, 66, 69, 71].

Нормальний біоценоз кишківника дитини встановлюється поступово, протягом перших 2 років життя, після чого практично не відрізняється від дорослого: понад 500 видів бактерій, причому більшість із них – анаероби, які погано піддаються культивуванню [15, 22, 23, 59].

Найважливішим фактором формування нормальної мікрофлори є природне вигодовування, тому що жіноче молоко містить ряд важливих речовин –

пребіотиків, які сприяють заселенню кишківника мікроорганізмами в необхідних кількостях [15, 55, 59, 107].

Можна виділити наступні основні фактори формування мікробіоцинозу [60]:

I. До і під час пологів:

- Генетичні;
- Мікрофлора матері;
- Мікрофлора медичного персоналу;
- Госпітальна мікрофлора;
- Медикаменти.

II. Після народження:

- Склад грудного молока;
- Склад штучної суміші;
- Про- і пребіотики їжі.

Виділяють три фази заселення шлунково-кишкового тракту [59]:

- 1) Перша фаза – асептична (тривалістю до 10 – 20 годин);
- 2) Друга фаза – заселення мікроорганізмами (до 2 – 4 днів);
- 3) Третя – трансформації мікрофлори.

У нормі в складі кишкової мікрофлори дітей переважає асоціація анаеробних мікроорганізмів (95 – 99 %), серед яких домінує біфідофлора. Біфідобактерії, лактобацили та пропіоновокислі бактерії становлять *головну (облігатну, індигенну, резидентну) мікрофлору*, яка формується у здорової новонародженої дитини ще в неонатальному віці. В процесі старіння організму відбувається лиш деяке зниження концентрації цукролітичної флори, що обумовлено віковими метаболічними, гормональними та імунними змінами [15, 59, 60, 76, 110].

*Факультативну (додаткову, супутню) мікрофлору біоценозу товстої кишки становлять факультативно-аеробні бактерії видів *Escherichia coli* (ешерихії), *Streptococcus faecium* (ентерококи). У нормі концентрація цих бактерій не перевищує 5 % [59, 69, 77, 78].*

На сьогоднішній день відомо, що ці мікроорганізми у разі збільшення їх популяційного складу здатні викликати інфекційні ускладнення, про що вже багато років стверджують науковці та практичні педіатри багатьох країн світу [60, 86, 91].

Третю групу представників будь-якого біоценозу кишківника складає – *транзиторна (залишкова) мікрофлора* (стафілококи, клостридії, цитробактер, ентеробактер, протей, клебсієла, псевдомонада, кандіда та ін.). Сумарний популяційний рівень даної групи мікроорганізмів не повинен перевищувати 0,01% від загальної кількості мікрофлори. Умовно-патогенні клони транзиторної мікрофлори також можуть стати проблемою, але, як правило, тільки на тлі дисбіотичних зрушень [60, 92, 93, 96].

Транзиторні ентеробактерії можуть входити до складу кишкової мікрофлори в кількості, яка не перевищує 10^4 КУО/г. Збільшення концентрації цих бактерій відбувається при зниженні колонізаційної резистентності біотопу, в першу чергу обумовленої ослабленням індигенного ГАЦАБ-компоненту кишкового біоценозу [15, 59, 60, 103].

Склад нормальної мікрофлори у дітей (КУО/г фекалій) [15].

Мікрофлора	Норма у дітей	
	Молодше року	Старше року
Патогенні ентеробактерії	0	0
Загальна кількість кишкової палички	300 – 400 млн/г	400 – 1 млрд/г
Кишкова паличка з нормальною ферментативною активністю (ешерихії)	$10^7 - 10^8$	$10^7 - 10^8$
Кишкова паличка з слабкою ферментативною активністю	< – 10%	< – 10 %
Лакктозонегативні ентеробактерії	< – 5%	< – 5%

Гемолізуюча кишкова паличка	0	0
Біфідобактерії	$10^{10} - 10^{11}$	$10^9 - 10^{10}$
Лактобактерії	$10^6 - 10^7$	$10^7 - 10^8$
Бактероїди	$10^7 - 10^8$	$10^9 - 10^{10}$
Ентерококи	$10^5 - 10^7$	$10^5 - 10^8$
Еубактерії	$10^6 - 10^7$	$10^9 - 10^{10}$
Пептострептококи	$<10^2$	$10^9 - 10^{10}$
Клостридії	$<10^3$	$<10^5$
Золотистий стафілокок	0	0
Стафілококи (сапрофітний, епідермальний)	$<10^4$	$<10^4$
Жріжджеподібні гриби роду <i>Candida</i>	$<10^3$	$<10^4$
Інші умовно-патогенні мікроорганізми		
<i>Klebsiella spp.</i>	$<10^4$	$<10^4$
<i>Enterobacter spp.</i>	$<10^4$	$<10^4$
<i>Serratia spp.</i>	$<10^4$	$<10^4$
<i>Proteus spp.</i>	$<10^4$	$<10^4$
<i>Citrobacter spp.</i>	$<10^4$	$<10^4$

Незважаючи на те, що загальна кількість мікроорганізмів з перших днів життя дитини практично наближається до мікрофлори дітей старшого віку і дорослих, а після 2 років склад кишкової флори дитини практично не відрізняється від дорослого, окремі види мікроорганізмів все ж зазнають змін. Є всі підстави вважати, що мікробна флора у дитини може істотно змінюватися в певні періоди дитинства, включаючи перший і другий періоди так званого «Фізіологічного витягнення» [7, 29, 60].

Слід відзначити, що представники нормальної аутомікрофлори кишечника, зберігаючи симбіотичні відносини між собою, виявляють виражений антагонізм щодо інших мікроорганізмів, продукуючи оцтову і молочну кислоти. Саме тому за умови еубіозу представники аутомікрофлори здатні пригнічувати ріст найрізноманітніших патогенних і непатогенних мікроорганізмів, які є нетиповими для нормальної мікрофлори [8, 21, 22,].

Наявність у кишечнику збалансованого співвідношення й оптимальної кількості аеробних і анаеробних мікроорганізмів забезпечує ряд найважливіших функцій [32]:

1. Імунологічна функція – стимуляція вродженого (стимуляція фагоцитозу, утворення макрофагів, фібробластів та ін.) і специфічного клітинного імунітету (активація Т-лімфоцитів і субпопуляцій). Стимуляція лімфоїдного апарату бактеріальними модулінами цукоролітичних бактерій (наприклад, полісахаридом, мураміддипептидом клітинної мембрани лактобактерій та ін.) призводить до збільшення синтезу імуноглобулінів (насамперед *sIgA*), лізоциму, цитокінів — ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, ІФ- α , - β , - γ , туморнекротизуючого фактору, макрофагального колоніестимулюючого фактору [29, 32, 54].

2. Травна функція – здійснюється мікробіотою кишечника, реалізується як за рахунок регуляції функцій кишківника (підвищення активності кишкових травних ферментів, регуляція моторної та абсорбційної функції, посилення всмоктування кальцію, заліза, вітамінів D і C, гідролізу білків, омилення жирів, зброджування високомолекулярних вуглеводів, розщеплення целюлози геміцелюлози до коротко жирних кислот, декон'югація жовчних кислот), так і за рахунок безпосередньої утилізації ентеро і колоноцитами поживних субстратів, у якості яких виступають мікробні метаболіти. Найважливіша роль нормальної мікрофлори полягає в здатності нейтралізувати багато токсичні субстрати і метаболіти (нітрати, ксенобіотики, гістаміни, мутагенні стероїди). Таким чином вона охороняє не тільки

клітини кишечника, а й віддалені органи від впливу пошкоджуючих факторів і канцерогенів [21, 32].

3. Синтезуюча функція – нормальна мікрофлора забезпечує синтез багатьох життєво необхідних субстанцій: вітамінів групи В (В1, В2, В6, В12), вітамінів С, К, фолієвої, нікотинової кислоти; гормонів і біологічно активних речовин, що приймають участь у регуляції функцій не тільки ШКТ, але і печінки, серцево-судинної, нервової, ендокринної та інших систем.

4. Детоксикаційна функція – нормальна мікрофлора є природним сорбентом, вона бере участь у детоксикації ксенобіотиків. Так, пропіоновокислі бактерії, пептострептококи, грамнегативні ентеробактерії мають підвищену активність нітратредуктази, що руйнує нітрати їжі, запобігаючи утворенню метгемоглобінемії [21, 32, 59].

5. Антагоністична функція – при проникненні в організм людини мікроорганізмів, що не входять до складу нормального біоценозу, мікрофлора сприяє їх виведенню або знищенню. Дана функція забезпечується низкою факторів: порівняно із патогенними мікроорганізмами, представники нормальної кишкової мікрофлори мають вищий біологічний потенціал; швидше й легше засвоюють кисень і поживні речовини; активніше розмножуються в кишечнику; синтезують різні бактеріостатичні та бактерицидні речовини, продукують метаболіти [32, 59, 60];

6. Адгезивна функція – кожний мікроорганізм який потрапляє в травний тракт із зовнішнього середовища або який є облігатним компонентом мікробіоценозу, намагається прикріпитись до кишкового епітелію. Це дозволяє йому зайняти найбільш зручну екологічну нішу, здатну забезпечити мікробну клітину доступною їжею, захистити її від конкуренції інших мікроорганізмів та попередити елімінацію з кишечника в результаті перистальтики. Слід зазначити, що мікроорганізми, еволюціонуючи, здобувають нові механізми адгезії. Встановлена здатність передачі

ознаки адгезії за допомогою плазмід, а також за допомогою інших шляхів отримання нових генів [15, 32, 59].

Здоров'я дитини перебуває на оптимальному рівні, якщо між його організмом, мікроорганізмами, які його заселяють, та навколишнім середовищем зберігається стала рівновага. З різноманітних причин може порушитися нормальне співвідношення мікрофлори шлунково-кишкового тракту [59].

Порушення мікроекології травного тракту (*дисбактеріоз*) – це не просто кількісні і якісні зміни кишкової мікрофлори. Відповідно до запропонованого галузевого стандарту, під дисбактеріозом кишечника розуміють клініко-лабораторний синдром, що виникає при ряді захворювань та клінічних ситуаціях, що характеризується: симптомами ураження кишечника; зміною якісного і/або кількісного складу нормальної мікрофлори; транслокацією різних видів мікрофлори в невластиві біотопи; надмірним ростом мікрофлори [22, 23].

Зміна складу мікрофлори не завжди вимагає корекції. Її слід проводити тільки при наявності клінічних наслідків: порушення травлення та всмоктування поживних речовин, метаболізму, секреції, проникності кишкового бар'єру, імунітету, моторики кишківника, репаративних процесів. При цьому необхідно підкреслити, що використання поняття «недостатність мікрофлори» щодо здорового новонародженого або дитини раннього віку не зовсім коректна. Педіатр оцінює дитину в період динамічного розвитку і розглядає лише певний етап нормального розвитку мікрофлори та її симбіонтні взаємини зі зростаючим організмом, тому вкрай важливо утримуватися від необґрунтованої терапевтичної активності, орієнтуючись тільки на клінічні симптоми того чи іншого захворювання [15, 37, 59, 60].

Провідна роль у формуванні мікроекологічних порушень належить переважно порушенню популяційного рівня біфідо– та лактобактерій. Мікрофлора при дисбіозі не здатна виконувати в повному обсязі фізіологічні функції, властиві нормальній мікрофлорі, перш за все – протистояти колонізації кишківника екзогенним патогенним мікроорганізмам [21, 28, 30, 37].

Причини, що призводять до порушення нормальної флори кишечника, численні. Основними факторами, що сприяють розвитку змін співвідношення та локалізації бактеріальної флори, є порушення контролю надходження в тонку кишку нутрієнтів, пов'язаних зі зміною моторної і секреторної функцій різних відділів травної системи. Провідне значення у формуванні зміненого мікробіоценозу проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту має морфо-функціональний стан тонкої кишки [21, 22, 23, 57, 78].

У дітей раннього віку розвиток дисбактеріозу пов'язаний з не зрілістю захисних реакцій організму, в тому числі, з факторами ризику, яким піддається дитина з моменту народження. Залежно від характеру несприятливого впливу на організм дитини можуть формуватися групи ризику по розвитку дисбактеріозу кишечника. В різних вікових групах різні фактори ризику (Л.Л. Вороб'єв з співавт., 1998):

У періоді новонародженості:

1. ускладнений перебіг вагітності та пологів;
2. бактеріальний вагіноз і мастит у матері;
3. низька оцінка за шкалою Апгар і наявність реанімаційних заходів у новонародженого;
4. пізнє прикладання до грудей;
5. тривале перебування в пологовому будинку і можливість заселення

кишечника агресивними штамами мікроорганізмів навколишнього середовища;

6. фізіологічна незрілість моторних функцій кишечника;
7. наявність малих гнійних інфекцій у новонародженого;

У дітей грудного віку:

1. несприятливий преморбідний фон;
2. раннє штучне вигодовування;
3. atopічний дерматит;
4. диспепсичні порушення;
5. часті ГРІ та ГРВІ на першому році життя;
6. явища діатезу, рахіту, анемії, гіпотрофії, зміни в психоневрологічному статусі дитини;
7. інфекційна або соматична патологія.

У дітей шкільного віку:

1. нераціональне харчування;
2. знаходження в закритих колективах;
3. наявність хронічних захворювань, часті ГРВІ, алергічні реакції, вегетосудинна дистонія;
4. гормональна перебудова організму та ендокринопатії.

На сьогоднішній день умовно виділяють чотири ступені кишкового дисбіозу [57]:

1-ша ступінь *латентна, компенсована форма* – спостерігаються незначні кількісні зміни в аеробній частини мікрофлори, збільшення або зменшення кількості ешерихій. Біфідо- і лактофлора зазвичай не змінена. Кишкові дисфункції незначні і скороминущі. Латентна (субклінічна) форма дисбактеріозу протікає зазвичай компенсовано та не супроводжується патологічними змінами в кишечнику.

2-га ступінь *субкомпенсована форма* – поряд з кількісними, спостерігаються і якісні зміни ешерихій, знижується кількість біфідо- бактерій, збільшується кількість

умовно-патогенних бактерій, псевдомонад, грибів. Ця форма дисбактеріозу зазвичай є місцевою (локальною), і характеризується локальним запаленням обмежених ділянок кишківника. Добре функціонуючі бар'єрні механізми організму перешкоджають подальшому розвитку цього процесу.

3-тя ступінь – значно знижений рівень біфідо- і лактобактерій, різке коливання кількості ешерихій у бік збільшення. Створюються умови для розвитку іншої умовно-патогенної флори. Тяжкість клінічних симптомів, кишкових дисфункцій, а також ступінь декомпенсації наростають.

4-та ступінь – біфідофлора різко знижена або відсутня, значно зменшена кількість лактофлори, значні кількісні і якісні зміни ешерихій, зростає число умовно-патогенних мікроорганізмів в різних асоціаціях. Функціональні розлади з боку різних органів шлунково-кишкового тракту можуть супроводжуватися деструктивними змінами кишкової стінки, що може бути причиною виникнення бактеріємії та сепсису. Мікрофлора може виявлятися в інших органах і біологічних середовищах, які в нормі стерильні (кров, сеча та ін.), з'являються додаткові вогнища інфекції.

В багатьох літературних джерелах описується, що майже у 59 % хворих з рецидивуючим бронхітом спостерігаються порушення мікрофлори кишок. Дані порушення проявляються зменшенням вмісту біфідобактерій, кишкової палички з нормальною ферментативною активністю, появою гемолізуючого стафілококу, протею та зростанням кількості грибів роду *Candida*. За даними авторів, дисбіотичні зміни кишкової мікрофлори виявляють при гострих захворюваннях органів дихання в 88,6 % дітей раннього віку, рецидивуючого бронхіту – в 94,5 % [8, 9, 22, 37, 50, 51, 97, 99, 104]

Мета корекції дисбактеріозу – забезпечити елімінацію патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, відновити та закріпити облігатну мікрофлору, підвищити імунологічну реактивність організму дитини, знизити ступінь вираженості мікрозапалення слизової оболонки. і ендотоксикозу [23, 28, 29, 30, 81,

79, 108]. У корекції дисбіотичних порушень в кишечнику необхідно виділяти три етапи [23, 28]:

1-й – ліквідація проявів ендотоксикозу і симптомів мікрозапалення слизової оболонки кишечника;

2-й – пригнічення росту УПМ;

3-й – забезпечення зростання представників захисної флори – біфідо- і лактобактерій.

Корекція забезпечується проведенням селективної деконтамінації, замісною терапією препаратами на основі пробіотичних штамів, введенням пребіотичних речовин, протизапальною і імуномодулюючою терапією та ентеросорбцією [38, 87, 89, 100, 102].

Відповідно до прийнятої в 1996 р. класифікації препарати, які нормалізують кишкову мікрофлору, поділяються на **чотири покоління** [23]:

1) класичні монокомпонентні препарати, що містять один штам біфідобактерій (біфідумбактерин, лактобактерин, колібактерин);

2) самоелімінуючі антагоністи (бактисубтіл, біоспорин, споробактерин, ентерол);

3) комбіновані препарати, що складаються з декількох штамів бактерій або включають добавки, що підсилюють їх дію (аципол, ацілакт, лінекс, біфіліз, біфіформ);

4) іммобілізовані на сорбенті живі бактерії – представники нормофлори (біфідумбактерин форте та пробіфор).

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт дослідження.

Робота виконана у Сумському державному університеті, медичному інституті на кафедрі педіатрії, КУ «СМДКЛ ім. Св. Зінаїди» (завідувач кафедри, професор, д.м.н. Сміян О.І.

Обстежено 83 дітей, віком від 1-го місяця до 3-х років. Із них 60 дітей знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні №1 КУ «СМДКЛ» з приводу ГОБ, та 23 практично здорових дітей, відповідного віку, які перебували під наглядом дільничних педіатрів у міській дитячій поліклініці №2. впродовж 2015 – 2016 рр.

За віком діти були поділені на 3 групи:

- 1-ша група (1 міс. – 1 рік) – 15 дітей (25 %);
- 2-га група (1 рік – 2 роки) – 15 дітей (25 %);
- 3-тя група (2 роки – 3 роки) – 30 дітей (50 %).

Хлопчиків було 36 ((59 ± 4,51) %), дівчаток – 24 ((41±4,51) %) (p < 0,01). Середній вік пацієнтів складав (21,20 ± 0,91) місяців.

За віком, масою та довжиною тіла при народженні ці групи були репрезентативними.

Клінічне обстеження дітей проводилось упродовж усього періоду госпіталізації, починаючи з моменту поступлення і до виписки.

2.2. Методи дослідження

1. Діагноз ГОБ ставили на підставі даних анамнезу, клінічної картини даного захворювання, фізикальних даних, лабораторного обстеження (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові за потребою) та інструментальних методів обстеження (рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини).

2. Стан мікробіоцинозу кишківника оцінювали за допомогою мікробіологічного дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня

мікрофлори за загальноприйнятою методикою [13], що заснована на методі серійних розведень 1 г. випорожнень у стерильному фізіологічному розчині.

3. Статистична обробка результатів.

Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики. За приведеними нижче формулами розраховували такі показники:

а) середня арифметична величина M :

$$M = \frac{Y}{n}; \text{ де}$$

Y – сума варіант,

n – число спостережень.

б) середнє квадратичне відхилення:

$$\delta \equiv \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}, \text{ де}$$

d – різниця між кожною варіантою і середньою,

n – число спостережень.

При кількості вимірювань n менше 30

з n вираховували 1.

в) помилка середньої арифметичної m :

$$m = \pm \frac{\delta}{\sqrt{n}}$$

Отримані середні величини порівнювалися з середніми величинами групи контролю і різних груп хворих. Достовірність розбіжностей між середніми в групах, що порівнювалися, встановлювали, використовуючи критерій Стьюдента t :

$$t = \pm \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 - m_2^2}};$$

Критерієм достовірності різниці вважалася достовірність (p), рівна або більша 95 % (ризик помилки 5 % і менше, в долях одиниці – 0,05 і менше). Результати клініко-лабораторних досліджень і даних дослідження МЕ оброблялись методом статистики відповідно з рекомендаціями Рокитського П.Р., розраховувалися середня

арифметична (M), середнє квадратичне відхилення (δ), середня помилка середньої арифметичної (m). Достовірність різниці результатів (p) оцінювалася по критерію Стьюдента (t).

Розрахунки проводилися на персональному комп'ютері за допомогою програм „Microsoft Excel" адаптованих для медико-біологічних досліджень.

РОЗДІЛ III

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ ОБСТРУКТИВНИХ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

Під наглядом знаходилось 60 дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт віком від 1-го місяця до 3-х років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні №1 КУ «СМДКЛ ім. Св. Зінаїди» з приводу ГОБ протягом 2015 – 2016 рр.

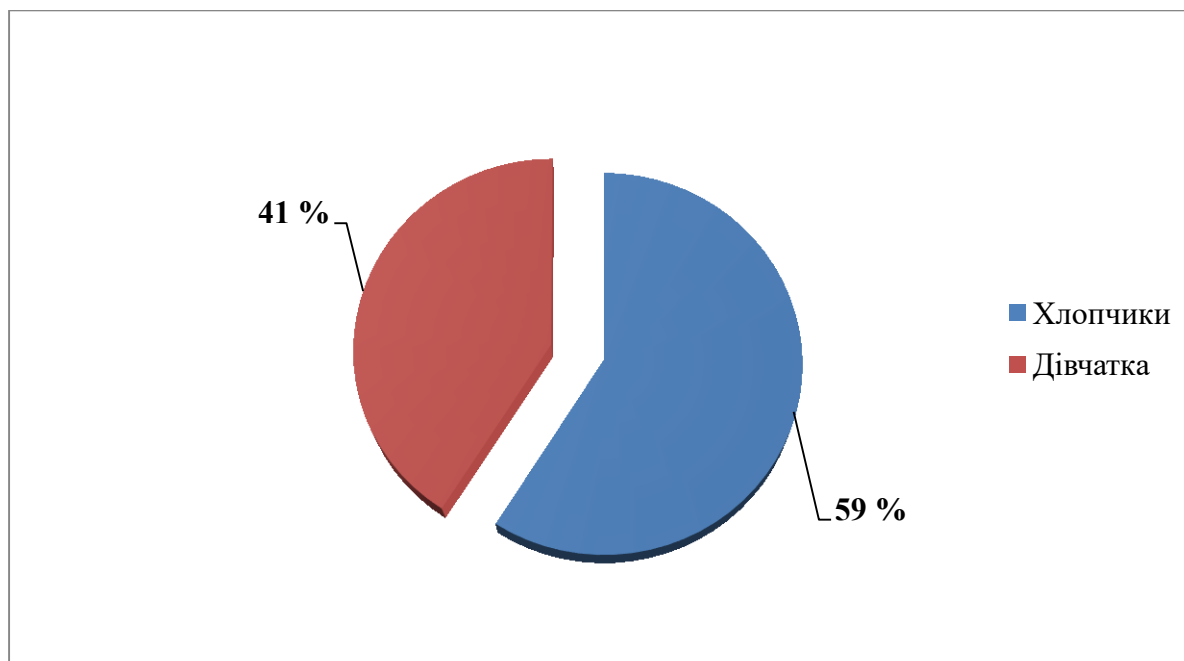


Рис. 3.1. Розподіл дітей за статтю.

При порівнянні захворюваності дітей хворих на ГОБ в залежності від статі було встановлено, що хлопчики хворіли у 1,5 рази частіше ніж дівчатка ($59 \pm 4,51$) % і ($41 \pm 4,51$) % відповідно $p < 0,01$) (рис. 3.1.). Середній вік пацієнтів складав ($21 \pm 0,91$) місяців.

Таблиця 3.1.

Розподіл дітей з гострим обструктивним бронхітом за віком та статтю, $M \pm m$

Стать	Вік			Всього (n=60)
	До 1 року (n=15)	1 – 2 роки (n=15)	2 – 3 роки (n=30)	
Дівчатка	36±3,3	45±4,95	42±4,65	41±4,51
Хлопчики	66±3,3	54±4,95	57±4,65	59±4,51
	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,01

Примітка: p – достовірність різниці між показниками дівчаток та хлопчиків відповідного віку

При аналізі захворюваності у віковому аспекті залежно від статі встановлено, що особи чоловічої статі віком від 1-го місяця до 1-го року хворіли достовірно частіше, ніж особи жіночої статі даного віку ($p < 0,05$), (табл. 3.1).

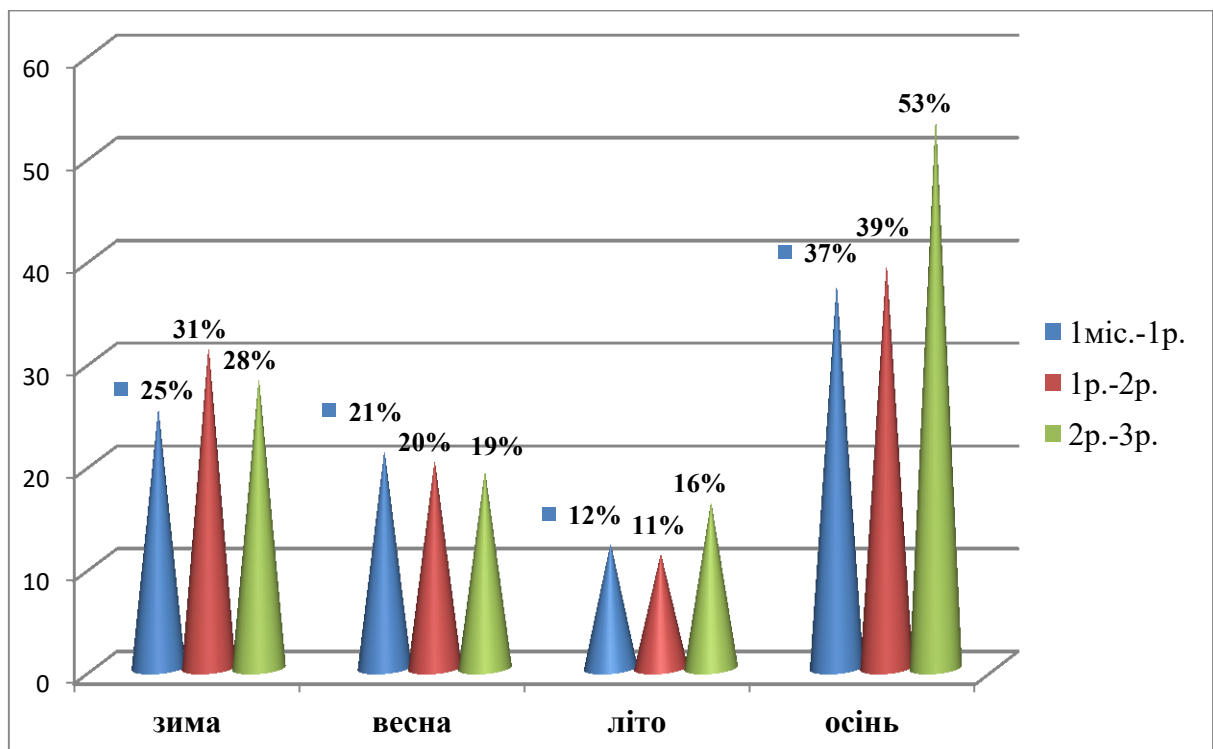


Рис. 3.2. Захворюваність дітей з ГОБ залежно від пори року

При аналізі сезонності захворювання встановлено, що захворюваність дітей раннього віку на ГОБ достовірно збільшувалась у зимовий ($31 \pm 4,13$) % ($p < 0,01$) та осінній ($51 \pm 4,57$) % ($p < 0,001$) періоди. Пік захворюваності приходився на осінь ($53 \pm 6,49$) % $p < 0,001$. При порівнянні вікових груп діти у віці від 2–х до 3–х років восени хворіли достовірно частіше ($53,30 \pm 6,49$) % випадків ($p < 0,001$), ніж в інші пори року (рис. 3.2).

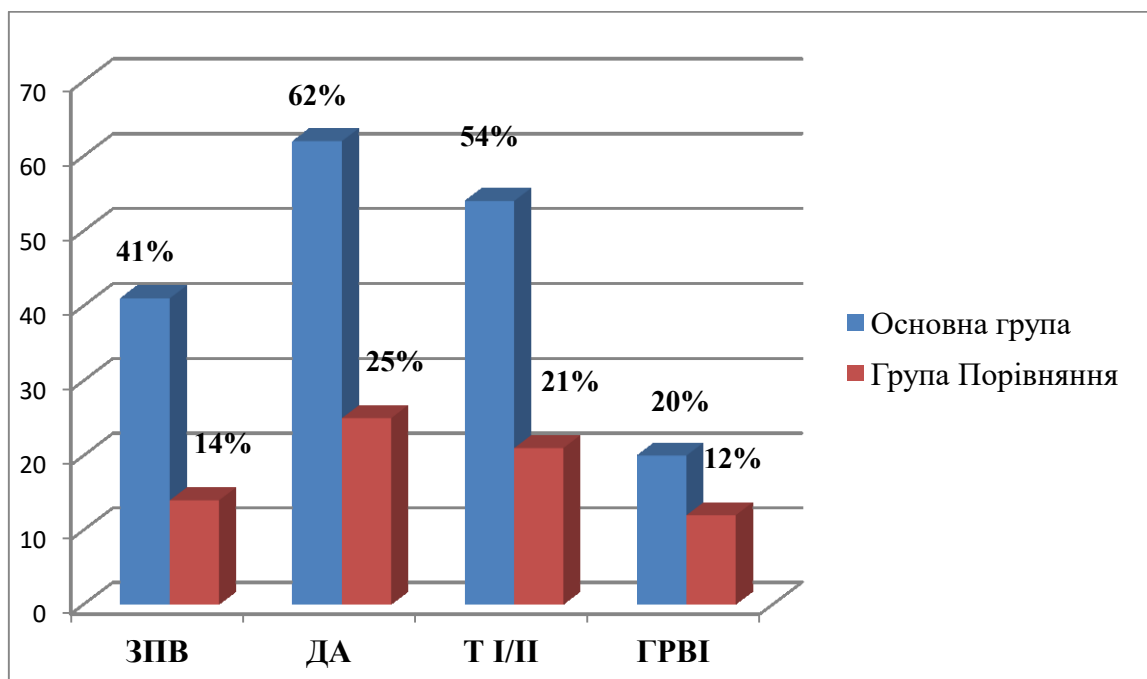


Рис. 3.3. Захворюваність матерів дітей з гострим обструктивним бронхітом та дітей групи порівняння під час вагітності.

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 24 матерів ($(41 \pm 4,51)$ %), тоді як у групі порівняння лише у 4 ($(14 \pm 5,46)$ %) ($p < 0,001$). Дефіцитна анемія (ДА) в основній групі відмічалась в 36 вагітних жінок ($(62 \pm 4,46)$ %), що достовірно частіше, ніж в групі порівняння – 6 ($(25 \pm 6,67)$ %) ($p < 0,001$). Токсикозом I та II половини (ТI/II) ускладнювався перебіг вагітності у 32 ($(54 \pm 4,57)$ %) матерів пацієнтів, хворих на ГОБ проти 5 ($(21 \pm 6,27)$ %) відносно здорових ($p < 0,001$). У 11 ($(20 \pm 3,61)$ %) вагітних матерів дітей

основної групи спостерігались ГРВІ, тоді як в групі порівняння лише у 3 ((12 ± 5,12)%) ($p > 0,05$) (рис. 3.3).

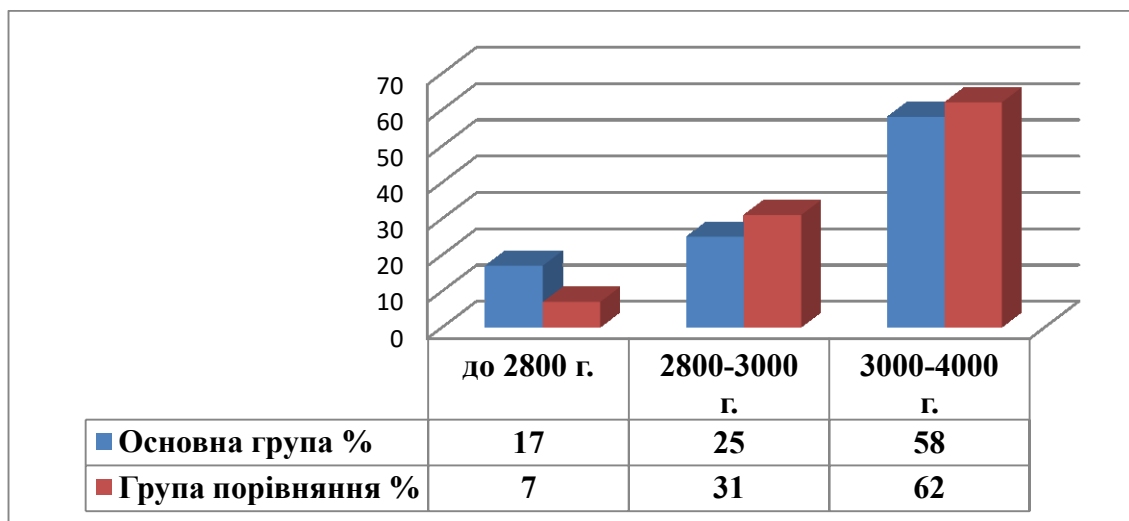


Рис. 3.4. Маса тіла дітей при народженні в двох порівняльних групах.

Суттєвий вплив на розвиток ГОБ у дітей раннього віку мала маса тіла при народженні. Встановлено, що серед дітей всіх вікових груп з масою тіла менше 2800 г. народилося достовірно більше малюків 10 ((17 ± 3,48) %), ніж в групі порівняння 2 ((7 ± 2,56) %) ($p < 0,05$) (рис. 3.4).

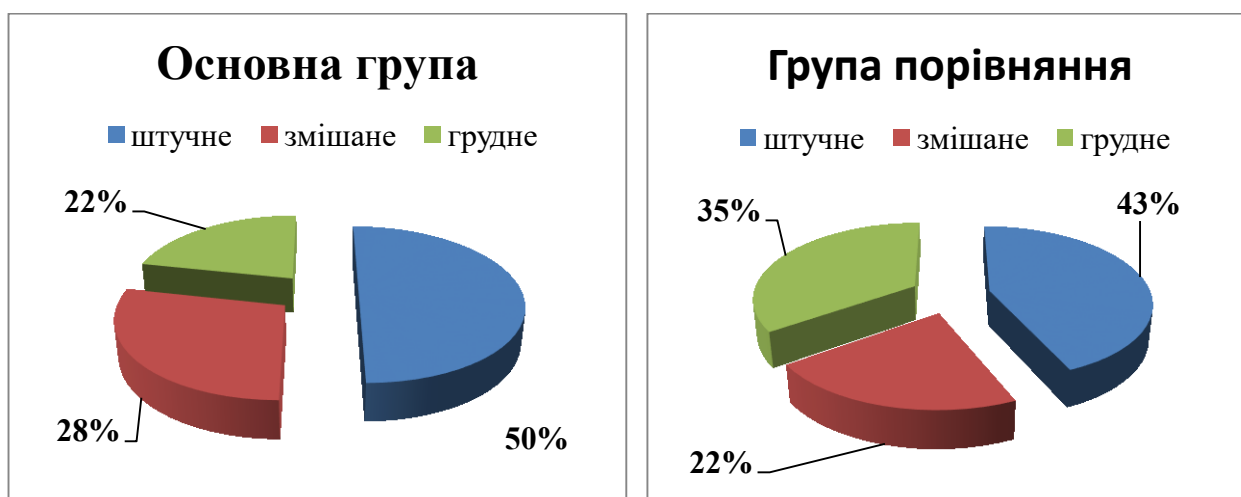


Рис. 3.5. Типи вигодовування дітей раннього віку в двох порівняльних групах.

За результатами дослідження встановлено, що частота виникнення ГОБ у дітей раннього віку залежала від характеру вигодовування. Серед дітей хворих на ГОБ, на грудному вигодовуванні знаходилось лише 13 ($(22 \pm 1,1) \%$) ($p < 0,05$), тоді як в групі порівняння цей показник становить 8 дітей, що складає ($(35 \pm 2,3) \%$) ($p < 0,05$) від загальної кількості практично здорових дітей (рис. 3.5).

Загальновідомо, що велику роль у розвитку патологічного процесу відіграє преморбідний фон. При його вивченні у дітей, хворих на ГОБ встановлено, наявність обтяженого алергологічного анамнезу в $(55 \pm 1,43) \%$ випадків, що проявлявся ексудативно-катаральними діатезами $(19 \pm 2,28 \%$, харчовою і медикаментозною алергією $(21 \pm 1,15) \%$ та побутовою алергією $(15 \pm 2,3) \%$ (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Фактори ризику виникнення ГОБ у дітей раннього віку.

Також при вивченні інших факторів ризику, які можуть призвести до розвитку ГОБ, нами було встановлено, що у $(60 \pm 1,2)$ % дітей були перенесені в перший рік життя часті ГРВІ, у $(67 \pm 1,31)$ % дефіцитна анемія I-II ступеню, у $(25 \pm 2,1)$ % хронічні тонзиліти і аденоїдити, та у $(55 \pm 2,2)$ % дітей було виявлено пасивне паління в сім'ї (рис. 3.7).

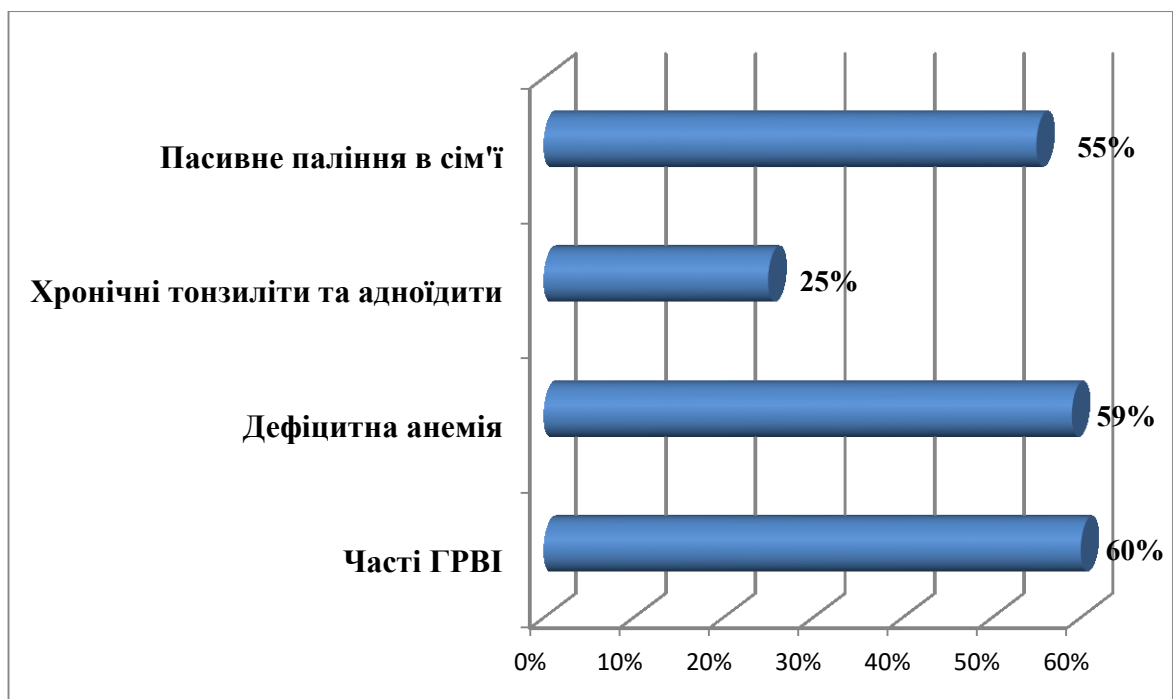


Рис. 3.7. Фактори ризику виникнення ГОБ у дітей раннього віку.

Аналізуючи терміни госпіталізації дітей раннього віку з ГОБ було встановлено, що найбільшу кількість дітей було госпіталізовано на 3–5 день 26 $((44 \pm 3,83) \%)$ ($p > 0,05$) захворювання (рис. 3.8).

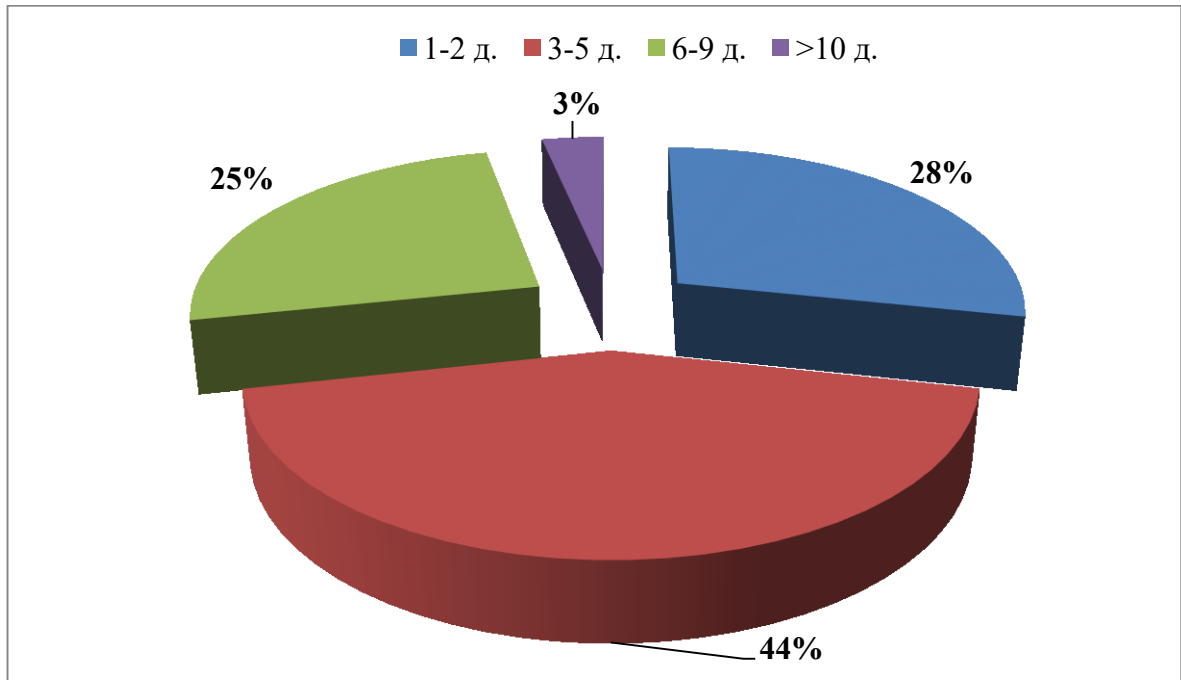


Рис. 3.8. Терміни госпіталізації дітей раннього віку з ГОБ.

Діагноз ГОБ був верифікований на підставі чинних методичних рекомендацій і наказів МОЗ України [145].

У 54 (($90 \pm 2,85$) %) дітей діагностувалась середньотяжка форма захворювання і тільки у 6 хворих (($10 \pm 2,85$) %) – тяжка, при $p < 0,001$) (рис. 3.9). Ці діти були госпіталізовані до інфекційного відділення №1 СМДКЛ.

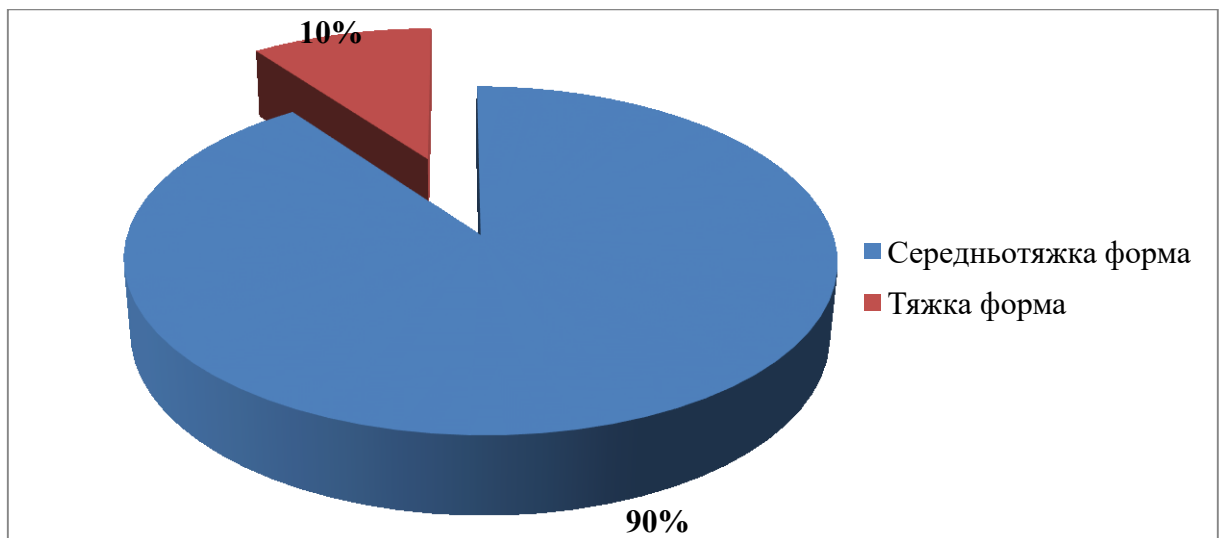


Рис. 3.9. Характеристика ступеня тяжкості захворювання дітей раннього віку з ГОБ.

При аналізі клінічного перебігу захворювання виявлено, що характерним для гострого обструктивного бронхіту був сухий кашель ((83 ± 2,25) %), який виявлявся у більшій кількості хворих, ніж вологий ((17 ± 2,13) %) ($p < 0,001$); ДН I ст. ((88 ± 1,19) %); ДН II ст. ((12 ± 1,21) %); гіпертермія ((52 ± 2,21) %); нежить ((63 ± 2,17) %); загальна слабкість ((70 ± 1,54) %); зниження апетиту ((56 ± 1,33) %) (рис. 3.10).

При фізикальному обстеженні дітей раннього віку з ГОБ над легенями визначались наступні зміни: у 60 (100 %) дітей спостерігався коробковий відтінок перкуторного звуку. Аускультативно в легенях у 100 % хворих вислуховувалось жорстке дихання над усією поверхнею легень, вологі велико- та/або середньоміхурцеві хрипи у (21 ± 2,15) % та поєднання вологих та сухих розсіяних хрипів з обидвох боків у (79 ± 1,94) % дітей.

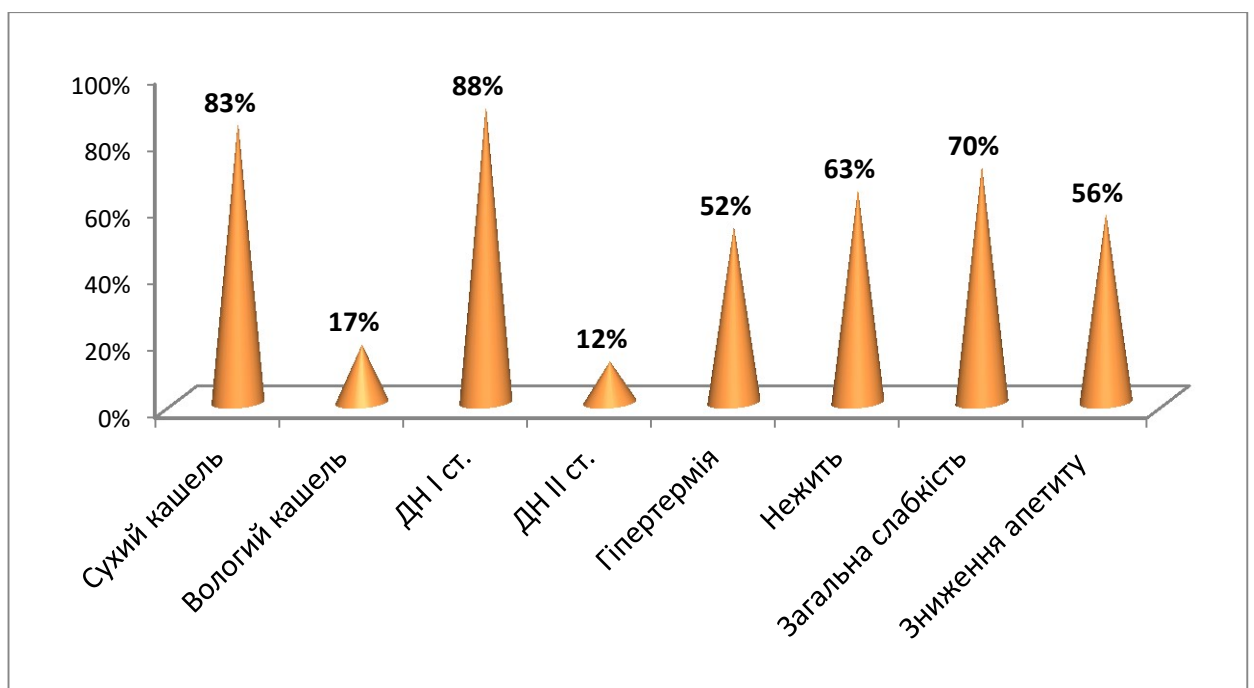


Рис. 3.10. Клінічна картина ГОБ у дітей раннього віку.

При вивченні клінічного аналізу крові дітей основної групи були встановлені достовірно нижчі рівні еритроцитів – (2,9 ± 0,12) % та гемоглобіну – (109,3 ± 1,14) %, ніж в групі порівняння ($p < 0,001$), що свідчить про анемію I

ступеня. Вміст лейкоцитів у хворих на ГОБ знаходився в межах вікової норми так само як і в групі порівняння ($p > 0,05$). Однак дослідження показало наявність прискореного ШОЕ в основній досліджуваній групі ($16,2 \pm 0,7$) мм/год.), що достовірно вище ніж в групі порівняння ($5,5 \pm 0,24$) мм/год) ($p < 0,001$). Також у дітей з ГОБ виявили не значне зниження сегментоядерних нейтрофілів до ($27,1 \pm 0,45$) % ($p < 0,001$), та зростання кількості лімфоцитів ($63,4 \pm 0,26$) % ($p < 0,001$), що вказує на вірусну етіологію захворювання (рис. 3.11).

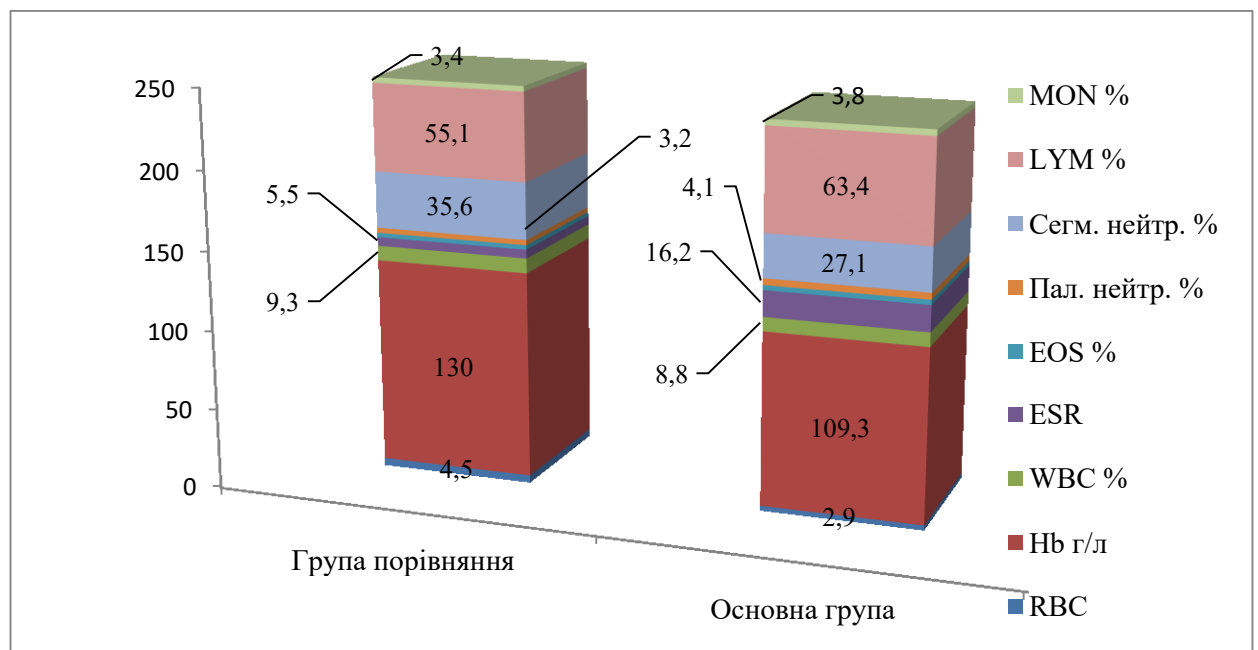


Рис. 3.11. Дані клінічного аналізу крові у дітей з ГОБ в двох порівняльних групах. (Примітка: RBC – еритроцити; Hb – гемоглобін; WBC – лейкоцити; ESR – швидкість осідання еритроцитів, EOS – еозинофіли; LYM – лімфоцити; MON – моноцити).

При рентгенологічному обстеженні дітей, хворих на ГОБ встановлено, що у більшій кількості ($87 \pm 3,02$) % пацієнтів спостерігалось підвищення прозорості легневих полів, високе стояння куполів діафрагми, що підтверджує діагноз гострого бронхіту, а у інших ($10,50 \pm 5,05$) %) дітей відмічалось двобічне підсилення легеневого малюнку ($p < 0,001$).

При бактеріологічному дослідженні у пацієнтів, хворих на ГОБ в мазках із зіву виявили: *Streptococcus pyogenes* у $((30 \pm 1,13) \%)$, *Staphylococcus aureus* у $((15 \pm 1,05) \%)$, *Klebsiella pneumoniae* у $((6 \pm 1,21) \%)$, *Escherichia coli* у $((3 \pm 1,14) \%)$ та гриби роду *Candida* у $((1 \pm 0,25\%))$ хворих дітей. В мазках із носу були виявлені лише *Streptococcus pyogenes* у $((5 \pm 1,14) \%)$ та *Staphylococcus aureus* у $((10 \pm 1,13) \%)$ хворих пацієнтів (рис.3.12). У решти хворих дітей в мазках із зіву та носу патогенної флори не було виділено.

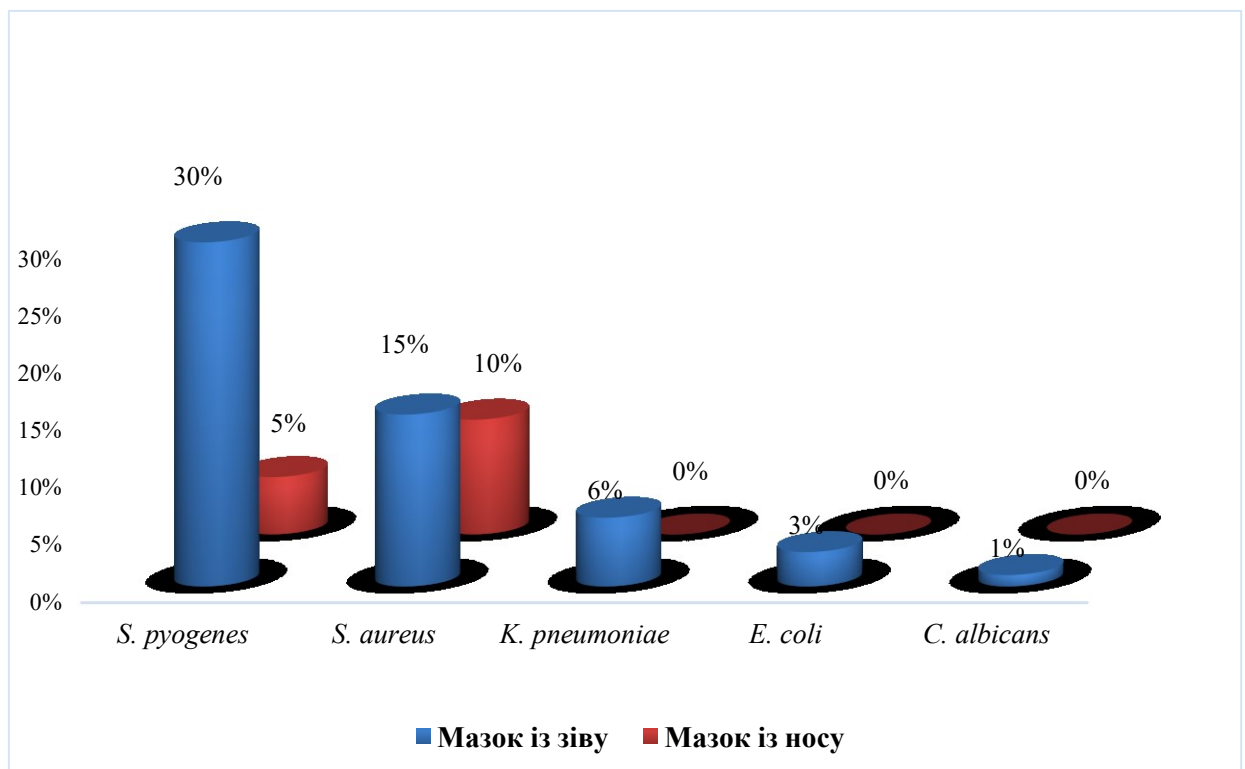


Рис 3.12. Бактеріологічне дослідження мазків із носу та із зіву хворих дітей на ГОБ. (Примітка: *S. pyogenes* – *Streptococcus pyogenes*, *S aureus* – *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*, *E coli* – *Escherichia coli*, *C. albicans* – *Candida albicans*).

Лікування дітей з ГОБ проводилось згідно чинних рекомендацій МОЗ України [36].

Для зняття бронхообструктивного синдрому у 87 ((65 ± 3,25) %) хворих інгаляційно (через небулайзер) використовували вентолін.

Протикашльові та муколітичні препарати застосовувались у 100 % хворих.

Антибактеріальна терапія використовувалась у 18 дітей з ГОБ. Серед них 10 - хворих ((56 ± 1,2) %) до 1 року, 3 дітей ((16 ± 2,12) %) – від 1-го до 2-х років та 5 пацієнтів ((28 ± 1,24) %) від 2-х до 3-х років. Стартовими антибіотиками були амінопеніциліни (амоксцилін) – у 7 ((35 ± 1,12) %) хворих, антибіотики цефалоспоринового ряду (цефікс, цефазолін) – у 5 ((28 ± 1,32) %) та макроліди (сумамед) в 4 ((21 ± 3,02) %) дітей. Парентерально застосовували цефалоспорин III покоління (цефтріаксон) у 2 ((12 ± 3,25) %) пацієнтів з ГОБ. Середній показник ліжко-дня у стаціонарі при даній патології склав – (6,64 ± 0,24) днів ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ ІV

ЗМІНИ МІКРОБІОЦИНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ НА ФОНІ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

Мікроекологічна система дитячого організму, яка формується в перші роки життя є одним з провідних регуляторних факторів, що має значний вплив на процес морфо-функціонального дозрівання імунної системи дитини, тому порушення процесу становлення мікрофлори у дітей раннього віку неминуче відбивається на резистентності дитячого організму. При цьому, дисбіотичні зміни у складі мікробіоценозів основних біотопів організму дитини є предвісниками змін в його фізіологічному статусі, пов'язаних з хронічною інтоксикацією, алергізацією та пригніченням імунобіологічного захисту, а в подальшому зростанням кількості респіраторних захворювань, а саме гострого обструктивного бронхіту [15, 22, 28, 32, 51, 60].

З метою дослідження якісного та кількісного складу мікрофлори кишок у дітей раннього віку з ГОБ нами було обстежено 60 дітей віком від 1-го місяця до 3-х років. Дослідження проводилося на першу добу при вступі до стаціонару та на 10–14 добу в період реконвалесценції. Групу порівняння склали 16 практично здорових дітей відповідного віку та статі.

Дівчаток і хлопчиків розділили на три вікові групи:

- I група – 1міс. – 1 рік;
- II група – 1рік – 2 роки;
- III група – 2роки – 3 роки.

До початку проведення даного дослідження жодна дитина не отримувала препаратів, що могли б спровокувати чи підсилити явища дисбіозу кишківника, або навпаки покращити стан мікробіоценозу кишківника.

Клінічні прояви порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді диспепсичного синдрому проявлялись у (83 %) обстежених пацієнтів. Встановлено, що найчастішими симптомами порушення мікробіоценозу кишківника у дітей раннього віку з ГОБ були пронос ($(25 \pm 2,11)$ %) та періодичний біль у животі

((20 ± 2,21) %). Не менш важливими симптомами, які б свідчили про порушення мікробіоцинозу кишківника були зригування у ((17 ± 1,21) %), нашарування на язиці у ((16 ± 2,14) %), здуття живота і метеоризм у ((13 ± 1,41) %) та блювання, що спостерігалось у найменшій кількості обстежених хворих ((9 ± 1,11) %) (рис. 4.1).

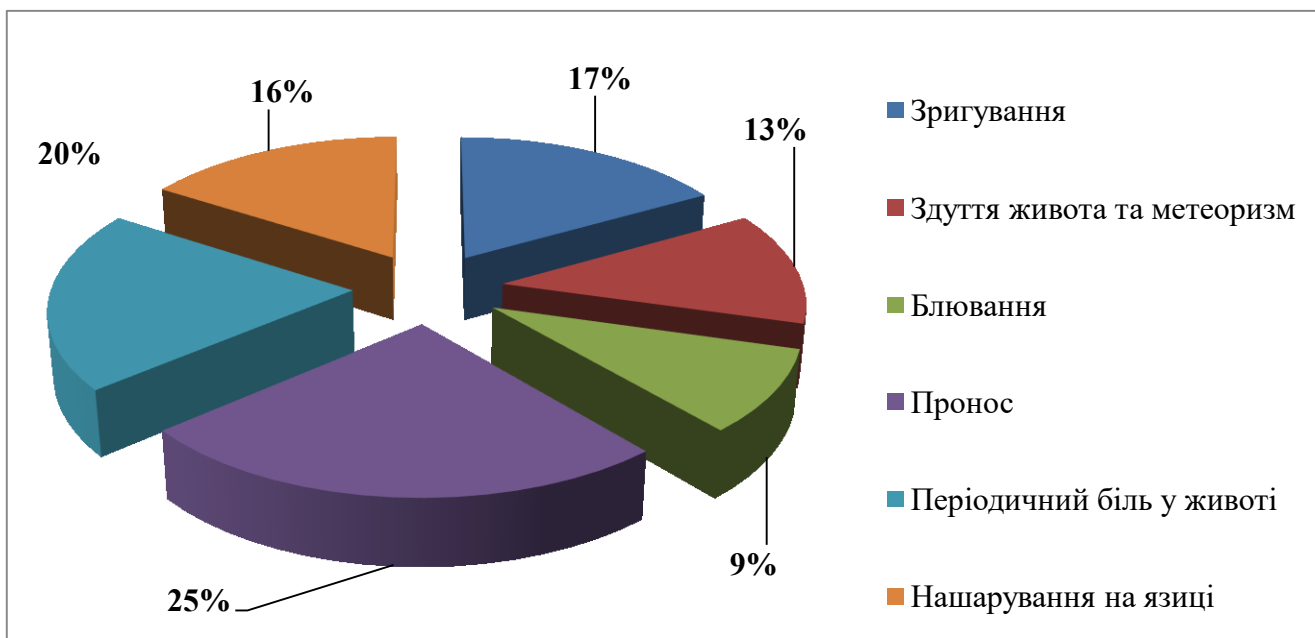


Рис. 4.1 Клінічні прояви порушення мікробіоцинозу кишківника у дітей з ГОБ.

Вивчення мікробіоцинозу кишківника при ГОБ в гострому періоді захворювання у дітей всіх вікових груп виявили зміни якісного та кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників мікрофлори (рис. 4.2).

У всіх дітей хворих ГОБ відмічались різкі кількісні зміни анаеробної флори. Встановлено, що у досліджуваній групі вміст біфідо- та лактобактерій був значно знижений порівняно із групою практично здорових дітей. Так, рівень біфідобактерій становив $\lg (3,1 \pm 0,75)$ КУО/г, відносно $\lg (9,1 \pm 0,12)$ КУО/г у групі порівняння ($p < 0,001$). Так само, достовірно нижчою, в порівнянні зі практично здоровими особами, була концентрація лактобактерій – $\lg (2,2 \pm 0,83)$ КУО/г проти $\lg (8,4 \pm 0,07)$ КУО/г ($p < 0,001$). Також, знижувалась і загальна кількість кишкової палички з нормальною ферментативною активністю у дітей хворих ГОБ та

становила $\lg (5,1 \pm 0,23)$ КУО/г, на відміну від $\lg (6,8 \pm 0,13)$ КУО/г у дітей без ГОБ ($p < 0,001$).

Кількість УПМ зростала й на відміну від здорових дітей $\lg (2,5 \pm 0,13)$ КУО/г становила $\lg (3,4 \pm 0,12)$ КУО/г, ($p < 0,001$). У порівнянні з контрольною групою $\lg (0,3 \pm 0,17)$ КУО/г рівень патогенних стафілококів був значно підвищений $\lg (2,1 \pm 0,14)$ КУО/г ($p < 0,01$). Гриби роду *Candida* також виявлялися в значній кількості $\lg (6,2 \pm 0,17)$ КУО/г та в майже 3 рази перевищували показники контрольної групи $\lg (2,4 \pm 0,13)$ КУО/г ($p < 0,001$) (рис.4.2).

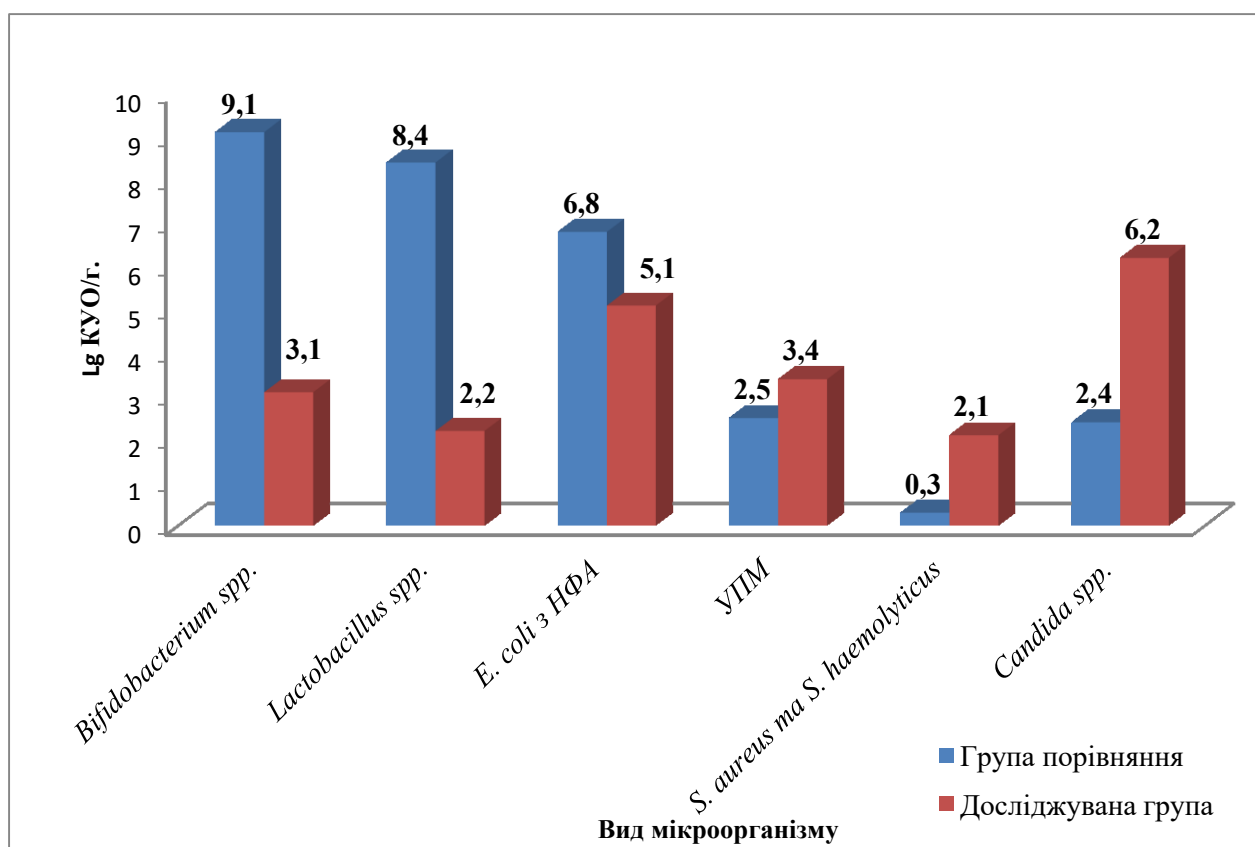


Рис. 4.2 Загальний стан мікрофлори в гострому періоді в двох порівняльних групах. (Примітка: *E. coli* з НФА – *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю, УПМ – умовно-патогенна мікрофлора (*Klebsiella* spp, *Citrobacter* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp.), *S. aureus* та *S. haemolyticus* – *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus*.

При вивченні стану мікробіоценозу кишківника в залежності від віку дітей, хворих на ГОБ нами встановлена наявність порушень кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори у дітей всіх вікових груп.

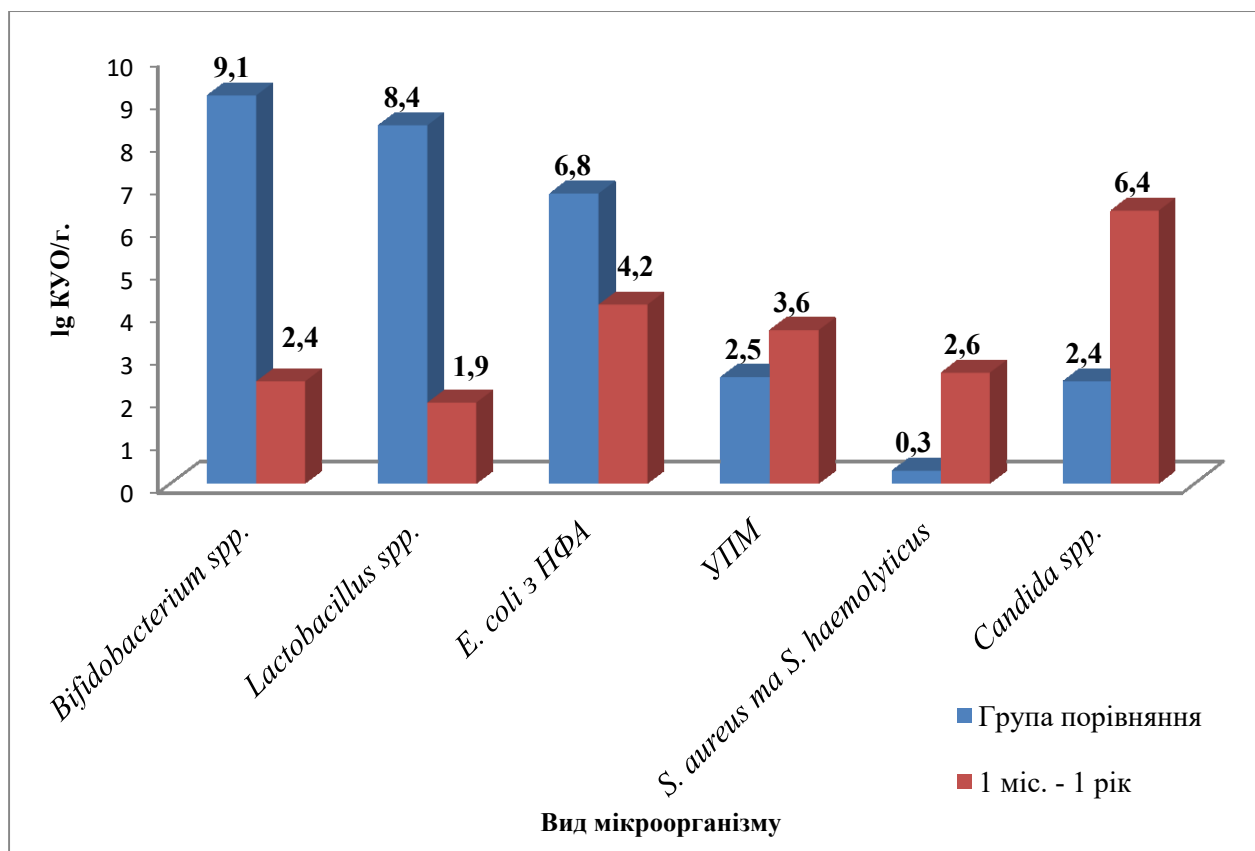


Рис. 4.3 Стан мікрофлори в гострому періоді у дітей з ГОБ (1 міс. – 1 рік). (Примітка: *E. coli* з НФА – *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю, УПМ – умовно-патогенна мікрофлора (*Klebsiella* spp, *Citrobacter* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp.), *S. aureus* та *S. haemolyticus* – *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus*).

Аналізуючи результати дослідження першої вікової групи (від 1 місяця до 1 року) встановлено, що кількість біфідобактерій у гострому періоді хвороби була нижчою – $\lg (3,5 \pm 0,27)$ КУО/г, ніж у здорових осіб $\lg (9,1 \pm 0,12)$ КУО/г ($p < 0,001$). Кількість лактобактерій також була зниженою і дорівнювала $\lg (2,5 \pm 0,34)$ КУО/г проти $\lg (8,4 \pm 0,07)$ КУО/г в осіб контрольної групи ($p < 0,001$). Якісні та кількісні зміни в популяції ешерихій характеризувалися достовірним зменшенням загальної

кількості *E.coli* до $lg (5,5 \pm 0,10)$ КУО/г, на відміну від групи порівняння – $lg (6,8 \pm 0,13)$ КУО/г ($p < 0,01$), тоді як гриби роду *Candida* ($p < 0,001$), патогенні стафілококи (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) та представники УПМ (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*) перевищували відповідні показники у практично здорових дітей ($p < 0,05$) (Рис. 4.3).

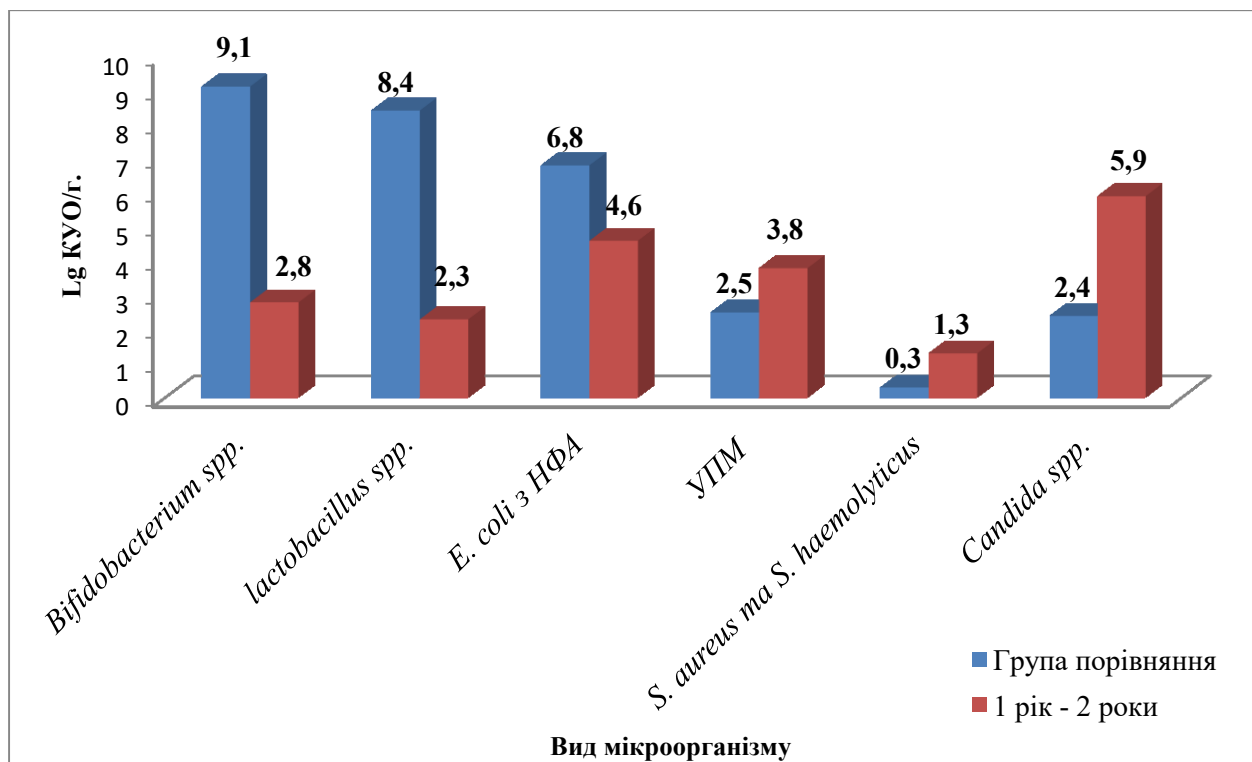
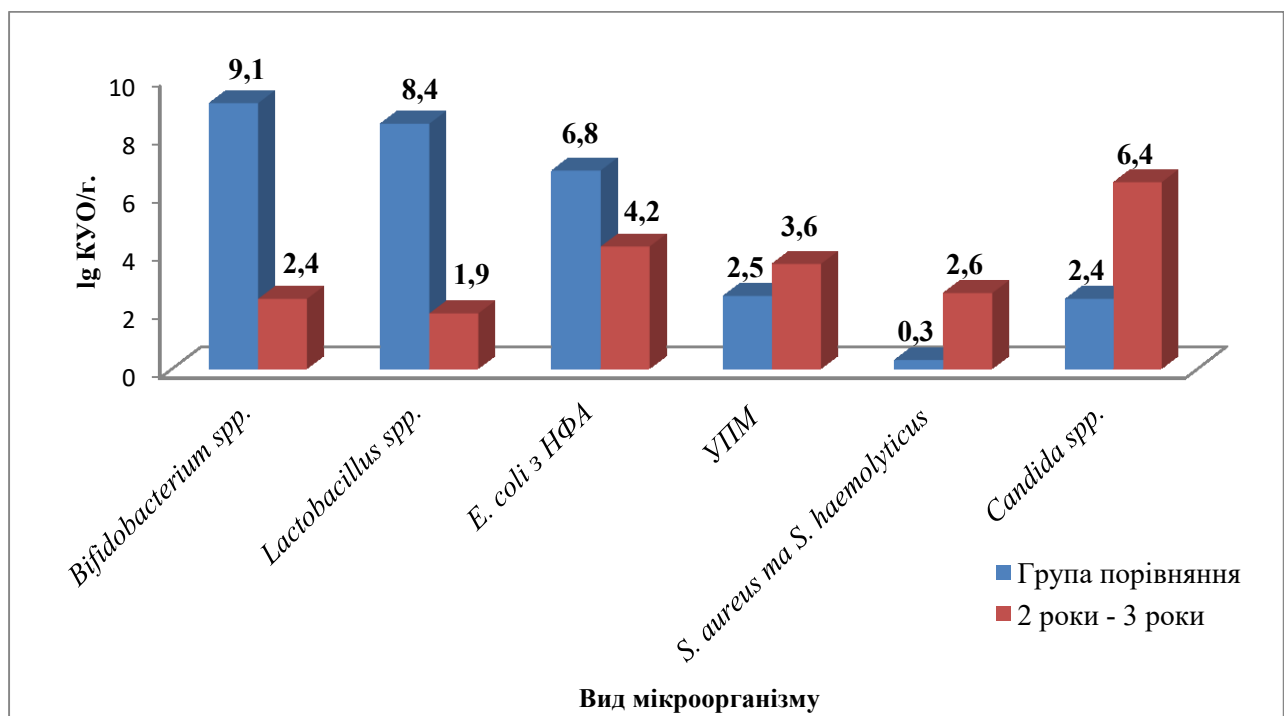


Рис. 4.4. Стан мікрофлори в гострому періоді у дітей з ГОБ (1 рік – 2 роки). (Примітка: *E. coli* з НФА – *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю, УПМ – умовно-патогенна мікрофлора (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*), *S. aureus* та *S. haemolyticus* – *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus*).

У дітей другої вікової групи (1 рік – 2 роки) вміст біфідобактерій був різко знижений – $lg (2,8 \pm 0,52)$ КУО/г, порівняно з практично здоровими дітьми $lg (9,1 \pm 0,12)$ КУО/г ($p < 0,001$). Схожі зміни відбувались і з кількісними показниками лактобактерій, вміст яких дорівнював $lg (2,3 \pm 0,23)$ КУО/г на відміну

від $lg(8,4 \pm 0,07)$ КУО/г в осіб групи порівняння ($p < 0,001$). Відмічалось достовірне ($p < 0,001$) зниження популяції кишкової палички до $lg(4,6 \pm 0,21)$ КУО/г в порівнянні з її кількістю у здорових дітей. Видовий пейзаж УПМ у хворих на ГОБ проявлявся зростанням грибів роду *Candida*, ступінь обсіменіння якими складала $lg(5,9 \pm 0,12)$ КУО/г, що майже в два рази перевищує норму $lg(2,4 \pm 0,12)$ КУО/г ($p < 0,01$). Рівень обсіменіння УПМ також збільшувався, і, на відміну від здорових дітей $lg(2,5 \pm 0,13)$ КУО/г, складав $lg(3,8 \pm 0,15)$ КУО/г ($p < 0,01$). Ступінь обсіменіння кишечника стафілококами у дітей 2-ї вікової групи (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) складала $lg(1,3 \pm 0,21)$ КУО/г, тоді як у здорових дітей він дорівнював $lg(0,3 \pm 0,17)$ КУО/г ($p < 0,01$) (Рис. 4.4).



(Рис. 4.5) Стан мікрофлори в гострому періоді у дітей з ГОБ (2 роки – 3 роки). (Примітка: *E. coli* з НФА – *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю, УПМ – умовно-патогенна мікрофлора (*Klebsiella* spp, *Citrobacter* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp.), *S. aureus* та *S. haemolyticus* – *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus*).

У дітей третьої вікової групи (2 роки – 3 роки) в гострому періоді захворювання не реєструвався нормальний вміст біфідобактерій у жодного пацієнта і був майже в 4 рази нижчим – $\lg (2,4 \pm 0,31)$ КУО/г, ніж у практично здорових $\lg (9,1 \pm 0,12)$ ІгКУО/г ($p < 0,001$). Це стосувалося також і вмісту лактобактерій, кількість яких дорівнювала $\lg (1,9 \pm 0,34)$ КУО/г проти $\lg (8,4 \pm 0,07)$ КУО/г в осіб контрольної групи ($p < 0,001$). У всіх хворих виявлено достовірне ($p < 0,05$) зниження популяції *Escherichia coli* до $\lg (4,6 \pm 0,17)$ ІгКУО/г в порівнянні з її кількістю у здорових дітей. Видовий пейзаж УПМ при цьому захворюванні відрізнявся від такого у здорових осіб. Серед УПМ частіше у високих кількісних показниках виявлялися гриби роду *Candida*, ступінь обсіменіння яких дорівнювала $\lg (6,4 \pm 0,25)$ КУО/г, що перевищує норму в 3 рази, тоді як у здорових осіб лише $\lg (2,4 \pm 0,13)$ КУО/г ($p < 0,01$). Стафілококи (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) виявили у 35 % обстежених, що достовірно більше, ніж у осіб без патології ($p < 0,01$). Також у дітей даної групи спостерігалось достовірне збільшення ($p < 0,01$) ступеню обсіменіння іншими видами УПМ (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* та *Enterobacter spp.*) до $\lg (3,4 \pm 0,16)$ КУО/г в порівнянні з показниками здорових дітей – $\lg (2,5 \pm 0,13)$ КУО/г (Рис. 4.5).

Отримані дані досліджень підтверджують наявність якісних та кількісних змін мікробіоценозу кишок у дітей всіх вікових груп з ГОБ, які характеризувалися значним зниженням кількості анаеробної флори (біфідо- та лактобактерій), кишкової палички з нормальною ферментативною активністю та збільшенням вмісту стафілококів (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*), грибів роду *Candida*, та інших представників умовно-патогенної флори.

Провідна роль за умов розвитку порушень біоценозу кишківника, за даними фахівців, належить антибіотикотерапії, яка, враховуючи переважно вірусну етіологію захворювання, на сьогоднішній день застосовується необґрунтовано широко [1, 76]. Відомо, що антибіотики, навіть при парентеральному введенні, призводять до мікроекологічних порушень внаслідок екскреції їх із жовчю, слиною,

секретом бронхів та кишечника. Широке застосування їх призводить до виникнення цілого ряду побічних явищ, перш за все таких, як порушення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника – дисбіозу [1, 3, 9, 76].

З метою вивчення впливу антибактеріальної терапії (АБТ) на якісний та кількісний склад мікрофлори кишківника нами проведено обстеження 18 дітей з ГОБ, що отримували антибіотики. Всіх дітей, залежно від виду АБТ було розподілено на IV підгрупи.

Пацієнти I-ї підгрупи (7 дітей) отримували амінопінециліни (амоксицилін). Для даної групи засобів характерним є зниження рівня біфідобактерій ($p < 0,001$), лактобактерій ($p < 0,001$) та зростання представників умовно-патогенної мікрофлори ($p < 0,01$).

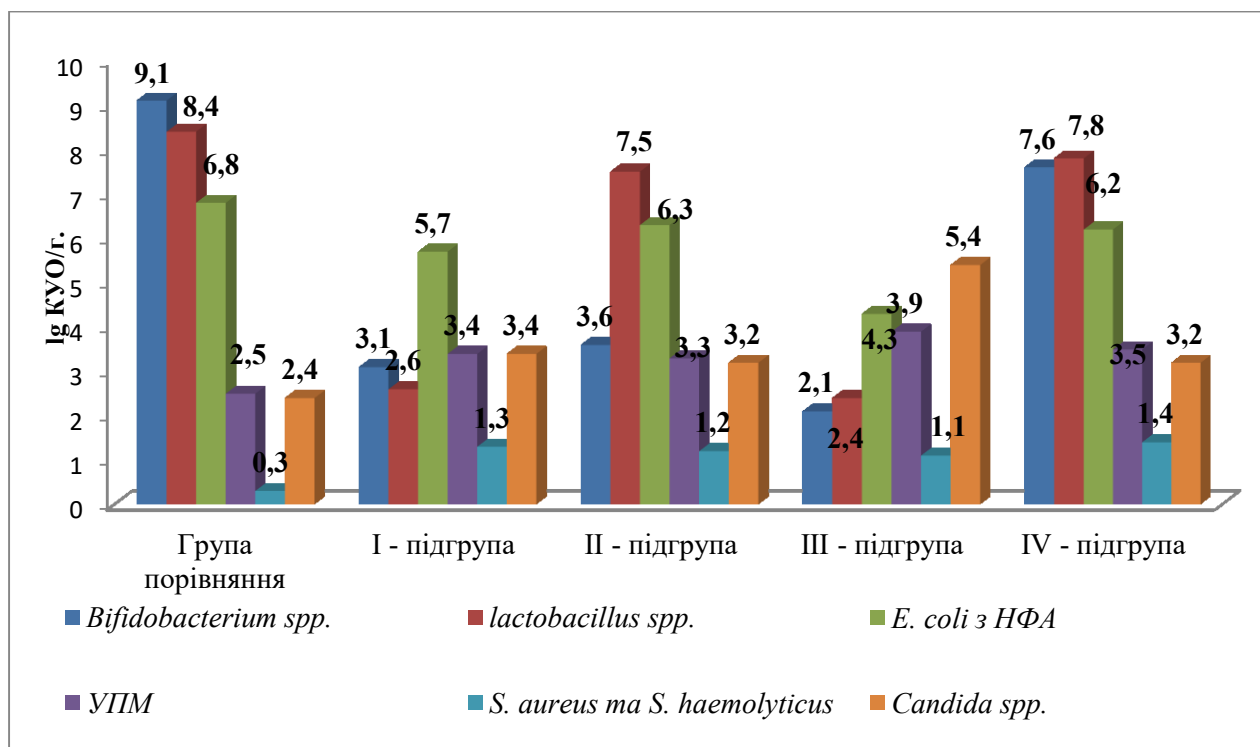


Рис. 4.6. Стан мікрофлори кишківника дітей раннього віку з ГОБ залежно від виду антибіотикотерапії. (Примітка: *E. coli* з НФА – *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю, УПМ – умовно-патогенна мікрофлора (*Klebsiella spp*, *Citrobacter spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*), *S. aureus* та *S. haemolyticus* – *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus*).

Хворим II-ї підгрупи (5 дітей) було призначено антибіотики цефалоспоринового ряду (цефікс, цефазолін) з пероральним способом введення. Дослідження стану мікробіоценозу кишківника показало не значне пригнічення мікрофлори, що проявлялося зменшенням кількості біфідобактерій, появою стафілококів та збільшенням кількості грибів роду *Candida* ($p < 0,001$).

III-я підгрупа пацієнтів (4 дітей) отримувала макроліди (сумамед). Прийом даних антибактеріальних препаратів призводив до різкого пригнічення індигенної анаеробної флори: біфідобактерій ($p < 0,001$), лактобактерій ($p < 0,001$) та *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю ($p < 0,001$). На фоні застосування макролідів значно зростала кількість дріжджоподібних грибів ($p < 0,001$) майже в 2 рази, стафілококів та умовно-патогенної мікрофлори ($p < 0,05$).

Дітям IV-ї підгрупи (2 дітей) було призначено цефалоспорини III покоління з парентеральним способом введення (цефтріаксон). Застосування даного антибактеріального засобу сприяло росту умовно-патогенної мікрофлори ($p < 0,01$) появою гемолітичних видів стафілококів ($p < 0,01$) та збільшенням кількості грибів роду *Candida* ($p < 0,01$) (Рис. 4.6).

Отримані дані даного дослідження доводять те що, призначення АБТ при ГОБ призводить до розвитку дисбіотичних порушень кишок, але найменші зміни мікрофлори відмічаються при пероральному призначенні антибіотиків цефалоспоринового ряду, а найбільш значимі – при застосуванні макролідів.

РОЗДІЛ V

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Робота виконана в Сумському державному університеті, медичному інституті на кафедрі педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтики педіатрії і дитячих інфекцій (завідувач кафедри, професор, д. мед. н. Сміян О. І.).

Щорічно в світі реєструється понад мільярд випадків гострих респіраторних інфекцій, при цьому поширеність захворювань органів дихання в дітей у 6 разів вище, ніж у дорослих. За даними офіційної статистики ВООЗ патологія органів дихання займає перше місце у структурі дитячої захворюваності [2, 10, 11, 18].

Актуальність даної проблеми зумовлена тим, що захворювання, які супроводжуються синдромом бронхіальної обструкції (бронхообструктивним синдромом - БОС), у дитячій практиці зустрічаються дуже часто, іноді мають тяжкий перебіг, із розвитком дихальної недостатності. БОС у дітей раннього віку привертає увагу практичних лікарів, що пов'язано з гетерогенністю його генезу, важкості диференціальної діагностики та високої частоти зустрічає мості [25].

Метою нашої роботи було дослідити кількісний та якісний стан мікробіоцинозу кишківника у дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт.

Задачі роботи:

1. Вивчити клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.
2. Визначити основні фактори ризику виникнення гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.
3. Дослідити зміни кількісного та якісного складу мікробіоцинозу кишківника на початку захворювання (1 – 2 доба при поступленні до стаціонару) та в період реконвалесценції (11 – 14 доба).

Під спостереженням знаходилось 83 дітей, віком від 1-го місяця до 3-х років. Із них 60 дітей знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні

№1 КУ «СМДКЛ ім. Св. Зінаїди» з приводу ГОБ, та 23 практично здорових дітей, відповідного віку, які перебували під наглядом дільничних педіатрів у міській дитячій поліклініці №2. впродовж 2015 – 2016 рр.

За віком діти були поділені на 3 групи:

- 1-ша група (1 міс. – 1 рік) – 15 дітей (25 %);
- 2-га група (1 рік – 2 роки) – 15 дітей (25 %);
- 3-тя група (2 роки – 3 роки) – 30 дітей (50 %).

Хлопчиків було 36 ((59 ± 4,51) %), дівчаток – 24 ((41 ± 4,51) %) ($p < 0,01$). Середній вік пацієнтів складав (21,20 ± 0,91) місяців.

За віком, масою та довжиною тіла при народженні ці групи були репрезентативними.

Діагноз ГОБ ставили на підставі даних анамнезу, клінічної картини даного захворювання, фізикальних даних, лабораторного обстеження (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові за потребою) та інструментальних методів обстеження (рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини).

Стан мікробіоцинозу кишківника оцінювали за допомогою мікробіологічного дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за загальноприйнятою методикою [13], що заснована на методі серійних розведень 1 г. випорожнень у стерильному фізіологічному розчині.

Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики.

При порівнянні захворюваності дітей хворих на ГОБ в залежності від статі було встановлено, що хлопчики хворіли у 1,5 рази частіше ніж дівчатка (59 ± 4,51 % і 41 ± 4,51 % відповідно $p < 0,01$).

При аналізі захворюваності у віковому аспекті залежно від статі встановлено, що особи чоловічої статі віком від 1-го місяця до 1-го року хворіли достовірно частіше, ніж особи жіночої статі даного віку ($p < 0,05$).

Захворюваність дітей раннього віку на ГОБ достовірно збільшувалась у зимовий (31 ± 4,13) % ($p < 0,01$) та осінній (51 ± 4,57) % ($p < 0,001$) періоди. Пік

захворюваності приходився на осінь ($53 \pm 6,49$) % ($p < 0,001$), що обумовлено підвищенням рівня захворюваності дітей на ГРВІ.

Стан здоров'я матерів під час вагітності групи дітей, хворих на ГОБ достовірно відрізнявся від матерів групи порівняння. Так, в основній групі у матерів достовірно частіше спостерігалися загроза переривання вагітності ($p < 0,001$), дефіцитна анемія ($p < 0,001$), токсикоз I та II половини вагітності ($p < 0,001$) та часті ГРВІ ($p < 0,001$).

Суттєвий вплив на розвиток ГОБ у дітей раннього віку мала маса тіла при народженні. Встановлено, що серед дітей всіх вікових груп з масою тіла менше 2800 г. народилося достовірно більше малюків, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Встановлено, що частота виникнення ГОБ у дітей раннього віку залежала від характеру вигодовування. Серед дітей хворих на ГОБ, на грудному вигодовуванні знаходилось достовірно менше малюків ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Велику роль у розвитку патологічного процесу відіграє преморбідний фон. При його вивченні у дітей, хворих на ГОБ встановлено: наявність обтяженого алергологічного анамнезу, що проявлявся ексудативно-катаральними діатезами та алергією; перенесені в перший рік життя часті ГРВІ; дефіцитна анемія I-II ступеню; хронічні тонзиліти і аденоїдити, та пасивне паління в сім'ї.

Найбільшу кількість дітей було госпіталізовано на 3-5 день захворювання ($p > 0,05$). У більшості хворих дітей діагностувалась середньотяжка форма захворювання ($p < 0,001$).

Характерними клінічними симптомами при ГОБ були: сухий кашель, який виявлявся у більшій кількості хворих, ніж вологий ($p < 0,001$); ДН I ст. ($88 \pm 1,19$) %; ДН II ст. ($12 \pm 1,21$) %; гіпертермія ($52 \pm 2,21$) %; нежить ($63 \pm 2,17$) %; загальна слабкість ($70 \pm 1,54$) %; зниження апетиту ($56 \pm 1,33$) %.

При фізикальному обстеженні дітей раннього віку з ГОБ над легенями визначались наступні зміни: у 60 (100 %) дітей спостерігався коробковий відтінок перкуторного звуку. Аускультативно в легенях у 100 % хворих вислуховувалось

жорстке дихання над усією поверхнею легень, вологі велико- та/або середньоміхурцеві хрипи у $(21 \pm 2,15)$ % та поєднання вологих та сухих розсіяних хрипів з обидвох боків у $(79 \pm 1,94)$ % дітей.

У клінічному аналізі крові в більшості дітей відмічалось прискорення ШОЕ ($p < 0,001$), зниження кількості гемоглобіну та еритроцитів ($p < 0,001$), зниження вмісту сегментоядерних нейтрофілів ($p < 0,001$) та зростання кількості лімфоцитів ($p < 0,001$), що можливо вказує на вірусну природу захворювання.

При рентгенологічному обстеженні дітей, хворих на ГОБ встановлено, що у більшій кількості $(87 \pm 3,02)$ % пацієнтів спостерігалось підвищення прозорості легеневих полів, високе стояння куполів діафрагми, що підтверджує діагноз гострого бронхіту, а у інших $(10,50 \pm 5,05)$ % дітей відмічалось двобічне підсилення легеневого малюнку ($p < 0,001$).

При бактеріологічному дослідженні у пацієнтів, хворих на ГОБ в мазках із зіву виявили: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* та гриби роду *Candida*. В мазках із носу були виявлені лише *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus*.

Лікування дітей з ГОБ проводилось згідно чинних рекомендацій МОЗ України [36].

Для зняття бронхообструктивного синдрому у 87 $((65 \pm 3,25)$ %) хворих інгаляційно (через небулайзер) використовували вентолін. Протикашльові та муколітичні препарати застосовувались у 100 % хворих. Антибактеріальна терапія використовувалась у 18 дітей з ГОБ. Серед них 10 - хворих $((56 \pm 1,2)$ %) до 1 року, 3 дітей $((16 \pm 2,12)$ %) – від 1-го до 2-х років та 5 пацієнтів $((28 \pm 1,24)$ %) від 2-х до 3-х років. Стартовими антибіотиками були амінопеніциліни (амоксцилін), антибіотики цефалоспоринового ряду (цефікс, цефазолін) та макроліди (сумамед). Парентерально застосовували цефалоспорин III покоління (цефтріаксон).

Мікроекологічна система дитячого організму, яка формується в перші роки життя є одним з провідних регуляторних факторів, що має значний вплив на процес

морфо-функціонального дозрівання імунної системи дитини. Тому порушення процесу становлення мікрофлори у дітей раннього віку неминуче відбивається на резистентності дитячого організму. При цьому дисбіотичні зміни у складі мікробіоценозів основних біотопів організму дитини є предвісниками змін в його фізіологічному статусі, пов'язаних з хронічною інтоксикацією, алергізацією та пригніченням імунобіологічного захисту, а в подальшому зростанням кількості респіраторних захворювань, а саме гострого обструктивного бронхіту [15, 22, 28, 32, 51].

Клінічними проявами порушення мікробіоценозу кишківника у дітей раннього віку з ГОБ були пронос ($(25 \pm 2,11) \%$), періодичний біль у животі ($(20 \pm 2,21) \%$), зригування ($(17 \pm 1,21) \%$), нашарування на язичці ($(16 \pm 2,14) \%$), здуття живота і метеоризм ($(13 \pm 1,41) \%$) та блювання ($(9 \pm 1,11) \%$).

Вивчення мікрофлори кишок 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 дітей хворих ГОБ відмічались різкі кількісні зміни анаеробної флори. Встановлено, що у досліджуваній групі вміст біфідо- та лактобактерій був значно знижений порівняно із групою практично здорових дітей. Так, рівень біфідобактерій становив $\lg (3,1 \pm 0,75)$ КУО/г, відносно $\lg (9,1 \pm 0,12)$ КУО/г у групі порівняння ($p < 0,001$). Так само, достовірно нижчою, в порівнянні зі практично здоровими особами, була концентрація лактобактерій ($p < 0,001$). Також знижувалась і загальна кількість кишкової палочки з нормальною ферментативною активністю у дітей хворих ГОБ ($p < 0,001$).

Кількість УПМ зростала й на відміну від здорових дітей $\lg (2,5 \pm 0,13)$ КУО/г становила $\lg (3,4 \pm 0,12)$ КУО/г, ($p < 0,001$). У порівнянні з контрольною групою рівень патогенних стафілококів був значно підвищений ($p < 0,01$). Гриби роду *Candida* також виявлялися в значній кількості та в майже в 3 рази перевищували показники контрольної групи ($p < 0,001$).

При вивченні стану мікробіоценозу кишківника в залежності від віку дітей, хворих на ГОБ нами встановлена наявність порушень кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори у дітей всіх вікових груп.

Аналізуючи результати дослідження першої вікової групи (від 1 місяця до 1 року) встановлено, що кількість біфідобактерій у гострому періоді хвороби була нижчою, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). Кількість лактобактерій також була зниженою в порівнянні з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$). Якісні та кількісні зміни в популяції ешерихій характеризувалися достовірним зменшенням загальної кількості *E.coli*, на відміну від групи порівняння ($p < 0,01$), тоді як гриби роду *Candida* ($p < 0,001$), патогенні стафілококи (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) та представники УПМ (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*) перевищували відповідні показники у практично здорових дітей ($p < 0,05$).

У дітей другої вікової групи (1 рік – 2 роки) вміст біфідобактерій був різко знижений, порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$). Схожі зміни відбувались і з кількісними показниками лактобактерій ($p < 0,001$). Відмічалось достовірне ($p < 0,001$) зниження популяції кишкової палички до в порівнянні з її кількістю у здорових дітей. Видовий пейзаж УПМ у хворих на ГОБ проявлявся зростанням грибів роду *Candida* ($p < 0,01$). Рівень обсіменіння УПМ також збільшувалась ($p < 0,01$). Ступінь обсіменіння кишечника стафілококами у дітей 2-ї вікової групи (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) складала $\lg (1,3 \pm 0,21)$ КУО/г, тоді як у здорових дітей він дорівнював $\lg (0,3 \pm 0,17)$ КУО/г ($p < 0,01$).

У дітей третьої вікової групи (2 роки – 3 роки) в гострому періоді захворювання не реєструвався нормальний вміст біфідобактерій у жодного пацієнта і був майже в 4 рази нижчим, ніж у практично здорових дітей ($p < 0,001$). Це стосувалося також і вмісту лактобактерій ($p < 0,001$). У всіх хворих виявлено достовірне ($p < 0,05$) зниження популяції *Escherichia coli* в порівнянні з її кількістю

у практично здорових дітей. Видовий пейзаж УПМ при цьому захворюванні відрізнявся від такого у здорових осіб. Серед УПМ частіше у високих кількісних показниках виявлялися гриби роду ($p < 0,01$). Стафілококи (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) виявили у 35 % обстежених, що достовірно більше, ніж у осіб без патології ($p < 0,01$). Також у дітей даної групи спостерігалось достовірне збільшення ($p < 0,01$) ступеню обсіменіння іншими видами УПМ (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* та *Enterobacter spp.*).

Провідна роль за умов розвитку порушень біоценозу кишківника, за даними фахівців, належить антибіотикотерапії, яка, враховуючи переважно вірусну етіологію захворювання, на сьогоднішній день застосовується необґрунтовано широко [1, 76]. Відомо, що антибіотики, навіть при парентеральному введенні, призводять до мікроекологічних порушень внаслідок екскреції їх із жовчю, слиною, секретом бронхів та кишечника. Широке застосування їх призводить до виникнення цілого ряду побічних явищ, перш за все таких, як порушення якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника – дисбіозу [1, 3, 9, 76].

З метою вивчення впливу антибактеріальної терапії (АБТ) на якісний та кількісний склад мікрофлори кишківника нами проведено обстеження 18 дітей з ГОБ, що отримували антибіотики. Всіх дітей, залежно від виду АБТ було розподілено на IV підгрупи. Пацієнти I-ї підгрупи (7 дітей) отримували амінопінециліни (амоксицилін). Хворим II-ї підгрупи (5 дітей) було призначено антибіотики цефалоспоринового ряду (цефікс, цефазолін) з пероральним способом введення. III-я підгрупа пацієнтів (4 дітей) отримувала макроліди (сумамед). Дітям IV-ї підгрупи (2 дітей) було призначено цефалоспорини III покоління з парентеральним способом введення (цефтріаксон). Отримані дані даного дослідження доводять те що, призначення АБТ при ГОБ призводить до розвитку дисбіотичних порушень кишок, але найменші зміни мікрофлори відмічаються при пероральному призначенні антибіотиків цефалоспоринового ряду, а найбільші – при застосуванні макролідів.

ВИСНОВКИ

1. На сучасному етапі перебіг гострих обструктивних бронхітів має такі особливості: хлопчики хворіють частіше ніж дівчатка; зростання захворюваності спостерігається в зимово-осінній період, при чому пік захворюваності припадає на осінь.
2. Основними факторами ризику виникнення ГОБ у дітей раннього віку є: обтяжений антенатальний анамнез (загроза передчасних пологів, дефіцитна анемія, токсикози I-II половини вагітності, часті ГРВІ); низька маса тіла при народженні (менше 2800 г.); штучне чи змішане вигодовування; обтяжений алергологічний анамнез (ексудативно-катаральні діатези, побутова, харчова та медикаментозна алергія); пасивне паління в сім'ї; наявність супутньої патології (дефіцитна анемія, хронічні тонзиліти та аденоїдити).
3. Характерними клінічними ознаками для ГОБ були: інтоксикаційний синдром; сухий кашель, який в подальшому переходив в вологий; ДН I-II ст.; відповідні фізикальні дані (коробковий відтінок перкуторного звуку, жорстке дихання, вологі вологі великі та/або середньопухирцеві хрипи, підвищення прозорості легеневих полів, високе стояння куполів діафрагми та посилення легеневого малюнку з обох сторін).
4. Вивчення мікрофлори кишок при ГОБ у дітей всіх вікових груп виявило порушення якісного та кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників, що проявлялись у зниженні кількості біфідобактерій ($p < 0,001$), лактобактерій ($p < 0,001$), *E. coli* з нормальною ферментативною активністю ($p < 0,001$) та збільшенні числа грибів роду *Candida* ($p < 0,001$), *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus* ($p < 0,001$), представників умовно-патогенної флори ($p < 0,01$).
5. Призначення АБТ при ГОБ призводить до розвитку дисбіотичних порушень кишок. Найменші зміни мікрофлори відмічаються при

пероральному призначенні антибіотиків цефалоспоринового ряду, а найбільші – при застосуванні макролідів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів, дитячих інфекціоністів та сімейних лікарів. Виявлені зміни в бактеріологічному дослідженні калу дозволяють фахівцям в подальшому призначати:

1. Адекватну корегуючу терапію за допомогою препаратів із пробіотичними властивостями (пробіотики, еубіотики),
2. Аналіз калу на дисбактеріоз дітям з гострим обструктивним бронхітом, які приймали антибактеріальні препарати.

Таким чином – це допоможе в подальшому дітям з ГОБ запобігти ускладненням та покращити їх якість життя.

СПИСОК ДРУКОВАНИХ РОБІТ

1. Гуріна С. В. Клінічні особливості перебігу гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку / Гуріна С. В. // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» – Суми: СумДУ, 2016. – С. 180.
2. Гуріна С. В. Фактори виникнення у дітей хворих на гострий обструктивний бронхіт / С. В. Гуріна // Збірник тез доповідей XIII Міжнародної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» – Вінниця 2016. – С. 193.
3. Гуріна С. В. Зміни мікробіоцинозу кишківника у дітей раннього віку на фоні гострого обструктивного бронхіту / С. В. Гуріна // Збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» – Суми: СумДУ, 2017.
4. Гуріна С. В. Стан мікробіоцинозу кишківника у дітей з гострим обструктивним бронхітом після лікування антибактеріальними препаратами / С. В. Гуріна, Т. В. Івахнюк, О. В. Тимошенко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти». – Суми : СумДУ, 2017.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрикевич І. І. Вплив антибіотикотерапії на стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих захворюваннях бронхолегеневої системи / І. І. Андрикевич // Современная педиатрия. – 2007. – № 4 (7). – С. 181–184.
2. Артамонов Р. Г. Бронхиты / Мед. научный и учебно-методический журнал. 2008. – № 42: – С. 324.
3. Аряев Н. Л. Пробиотик – энтеросептик «энтерожермина» в терапии идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у детей / Н. Л. Аряев, А. А. Старикова, В. В. Трухальская // Современная педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 92 – 95.
4. Банадига Н. В. Бронхіти у дітей: Монографія / Н. В. Банадига. – Тернопіль: Воля, 2010. – 192 с.
5. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – СПб.: Миклош, 2009. – 528 с.
6. Барычева Л. Ю. Острые респираторные инфекции у детей / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, Л. В. Погорелова // Ростов н/Д. 2012
7. Безруких М. М. Возрастная физиология (физиология развития ребенка) / М. М. Безруких, В. Д. Сонькин, Д. А. Фарбер. – М. : Академия, 2002. – 416 с.
8. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е. А. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 8–16.
9. Бельмер С. В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С. В. Бельмер // Детские инфекции. – 2007. – № 2. – С. 44–51.
10. Бережной В. В. Использование фитопрепарата «Бронхипрет» в терапии острого бронхита у детей / В. В. Бережной, Н. П. Гляделова // Совр. педиатрия. – 2010. – № 5. – С. 85–90.

11. Беш Л. В. Бронхообструктивний синдром у дітей: сучасний стан проблеми і можливості лікування / Л. В. Беш // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №6. – С. 27–33.
12. Блохин Б. Н. Практическое руководство по детским болезням / Б.Н. Блохин. – М.: Медпрактика. – М, 2007. – Т. 9. – 616 с.
13. Бондаренко В.М. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника / Бондаренко В. М., Лиходед В. Г. Методические рекомендации. Протокол № 6. – 2007. – 72 с.
14. Бубнова Н. И. Хронические неспецифические заболевания лёгких у детей / Н. И. Бубнова, В. В. Ерохина, Л. К. Романовой // В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. – М.: Медицина. 2000. С. 351–357.
15. Булатова Е. М. Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни / Е. М. Булатова, Т. В. Габруская, О. К. Нетребенко // Педіатрія. – 2007. – Т. 87, № 3. – С. 84–89.
16. Волкова О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. – М.: «Медицина», 1976. – 414 с.
17. Гичев Ю. П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (Печальный опыт России) / Ю.П. Гичев. – М. : Новосибирск: СО РАМН, – 2002. – 230 с.
18. Гринишин В. В. Клініко – анамнестичні особливості гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку / В. В. Гринишин, Н. П. Куропятник, О. В. Коломієць // Мат. Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. – Суми : Вид-во СумДУ, 2009. – С. 93.
19. Гринишин В. В. Фактори ризику розвитку рецидивуючих гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку / В. В. Гринишин // Мат. XIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль : Вид-во Укрмедкнига, 2009. – С. 106.

20. Гриппи А. М. Патофизиология легких / А. М. Гриппи. – М.: Бином, 2005. – 304 с.
21. Дудникова Э. В. Диареи у детей. (Нарушения функции энтероцита). Пищевая непереносимость / Э. В. Дудникова // Пособие для врачей. – Ростов-на-Дону, 2008. – 126 с.
22. Дудникова Э. В. Современный взгляд на кишечный дизбактериоз у детей / Э. В. Дудникова Э. В. Ростов на Дону. 2007. – 66 с.
23. Дядык А. И. Дисбиоз кишечника и принципы его коррекции / А. И. Дядык, С. С. Чубенко, В. О. Гайдуков // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 11.
24. Жерносек В. Ф. Острые пневмонии у детей / Минск, 2011.
25. Зайцева О. В. Синдром бронхиальной обструкции у детей / О. В. Зайцева, О. А. Муртазаева // Трудный пациент. 2012. – № 10 (2–3). – С. 34–80.
26. Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром в практике педиатра. Роль ингаляционной бронхолитической терапии / О.В. Зайцева // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 19 (261). – С. 43–45.
27. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной. М., 2006. – 280 с.
28. Карпина Л. М. Становление кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни и пути его коррекции / Л. М. Карпина, С. В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2010. – № 5. – С. 45–49.
29. Корниенко Е. А. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей / Е. А. Корниенко, О. К. Нетребенко, С. Е. Украинцев // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 77–83.
30. Коровина Н. А. Применение ферментных препаратов в педиатрической практике / И. Н. Захарова // Методическое пособие для врачей. – М., 2007. – 28 с.

31. Костромина В. П. Применение препарата «Бронхипрет» в лечении неспецифических заболеваний легких у детей / В. П. Костромина // Мед. новости. – 2007. – № 2. – С. 56–59.
32. Крамарев С. А. Защитные функции микрофлоры кишечника / С. А. Крамарев, О. В. Выговская, Д. С. Янковский // Здоровье ребёнка. – 2008. – № 2 (11). – С. 83–90.
33. Лоранская И. Д. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта / И. Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева // РМЖ.— 2011. – № 17. – С. 1057–1061.
34. Лысенко И. М. Повторная респираторная заболеваемость детей / И. М. Лысенко, М. Г. Романцов // Антибиотики и химиотерапия. 2013. – № 1–2. – С. 27–35.
35. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей / В. Г. Майданник. – К. : Аспект Полиграф, 2003. – 177 с.
36. Наказ МОЗ України № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. – Київ, 2005. – 58 с.
37. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии / Э. П. Яковенко, А. Н. Иванов, А. В. Казарина [и др.] // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 41–46.
38. Нетребко О. К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста / О. К. Нетребко Педиатрия. – 2007. – Т. 86, – №1. – С. 80–87.
39. Новиков Ю. К. Инфекционное поражение дыхательных путей / Ю. К. Новиков // Рус. мед. журнал. – 2006. – № 6. – 36 с.

40. Охотникова, Е. Н. Синдром бронхиальной обструкции инфекционного и аллергического генеза у детей раннего возраста и муколитическая терапия / Е. Н. Охотникова // *Здоровье ребенка*. – 2007. – № 3. – С. 7–9.
41. Оценка эффективности и стоимости лечения обострений бронхиальной астмы или обструктивного бронхита у детей на догоспитальном этапе / А. Б. Малахов, Н. А. Геппе, А. В. Карпушкина [и др.] // *Пульмонология*. – 2002. – № 5. – С. 92–95.
42. Ревякина В. А. Кашель у детей: причины, подходы к терапии / В. А. Ревякина // *Consilium medicum*. Пульмонология. 2006. – № 8 (2) – С. 38–42.
43. Розина Н. Н. Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения / Н. Н. Розина, Ю. Л. Мизерницкий. – М.: ООО «Оверлей», 2009. – 192 с. 41.
44. Розина Н. Н. Хронические заболевания легких у детей / Н. Н. Розина, Ю. Л. Мизерницкий. – М.: Практика, 2011. – 48 с.
45. Самороднова Е. А. Применение калия фумаровокислового в комплексной терапии рецидивирующего бронхита у детей / Е. А. Самороднова. // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 153–156.
46. Самсыгина Г. А. Бронхиты у детей грудного и раннего возраста / Г. А. Самсыгина // *Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста*. – М.: Миклош, 2006. – С. 124–139.
47. Самсыгина Г. А. Острый бронхит у детей и его лечение. / Г. А. Самсыгина // *Педиатрия*. 2008. – № 87 (2) – С. 25–32.
48. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа / В. К. Котлуков, Б. М. Блохин, А. Г. Румянцев, В. М. Делягин, М. А. Мельникова // *Педиатрия*. 2006. – № 3, – С. 14–21.

- 49.Слива В. В. Клініко-анамнестичні особливості гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку / В. В. Слива // Матеріали Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Молодь - медицина майбутнього», присвячена 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова. – Одеса, ОДМУ, 2010. – С. 217.
- 50.Смирнова Г. И. Часто болеющие дети – профилактика и реабилитация / Г. И. Смирнова – М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; 2013.
- 51.Смиян А. И. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом в динамике лечения / А. И. Смьян, В. В. Слива, А. П. Мощич // Мат. IV конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Львов, 2012. – С. 314.
- 52.Смиян О. І. Стан мікробіоценозу кишечника та оцінка ефективності застосування Лактовіту Форте при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку / О. І. Смьян, В. В. Слива, О. П. Мощич //Здоровье ребенка. – 2011. – №8 (35). – С. 37–44.
- 53.Смольникова М. В. Полиморфизм генов цитокинов при атопической бронхиальной астме / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова, О. С. Тютина // Сибирское медицинское обозрение. 2013. – № 2. – С. 3–9.
- 54.Состояние местного иммунитета у новорожденных детей, получающих различные виды вскармливания / В. Р. Амирова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – № 1. – С. 84–89.
- 55.Софронов В. В. Роль социальных и медико-биологических факторов в формировании здоровья новорожденных различного гестационного возраста / В. В. Софронов, Э. М. Шакирова // Практическая медицина. – 2010. – № 45. – С. 113–117.
- 56.Тимченко В. Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций / В.В. Леванович, И.Д. Михайлов // СПб. :ЭлБИ–СПб, 2010.

57. Урсова Н. И. Дисбактериозы кишечника у детей / Н. И. Урсова // М., 2006. «Компания БОРГЕС». – 240 с.
58. Факторы риска и состояние общей реактивности у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / Н. Н. Третьякова, И. Н. Гаймоленко, О. А. Тихоненко, М. В. Максименя // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 23–26.
59. Формирование кишечной микробиоты у детей первого полугодия жизни и характер вскармливания / И. Н. Захарова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – № 5.
60. Хавкин А. И. Микрофлора и развитие иммунной системы / А. И. Хавкин // Детская гастроэнтерология. – 2007. – № 1 (7). – С. 2–4.
61. Хаитов Р. М. Экологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов. – М.: Издательство ВНИРО, 1995. – 219 с.
62. Чучалин А. Г. Белая книга. Пульмонология / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 1. – С. 7–34.
63. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: федеральная программа / А. Г. Чучалин – М., 2004. – 95 с.
64. Юлиш Е. И. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей на фоне различного течения респираторного хламидиоза / Е. И. Юлиш, С. Г. Гадецкая, А. Г. Степанова // Современная педиатрия. – 2006. – № 3 (12). – С. 52–55.
65. Юлиш Е. И. Хламидиозы у детей / Е. И. Юлиш А. П., Волосовец, А. Е. Абатуров // — Донецк; Киев; Днепропетровск, 2009. – 195 с.
66. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium / J. Qin, R. Li, J. Raes, M. Arumugam [et al.] // Nature. – 2010. – N 4. – P. 59–65.
67. Asikainen T. M. Pulmonary antioxidant defenses in the preterm newborn with respiratory distress and bronchopulmonary dysplasia in evolution: implications for

- antioxidant therapy / T. M. Asikainen, C. W. White // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 155–67.
68. Boorsma C. E. Macrophage Heterogeneity in Respiratory Diseases / C. E. Boorsma, Ch. Draijer, B. N. Melgert // *Mediators Inflamm.* – 2013. – doi:10.1155/2013/769214.
69. Brew K. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity / K. Brew, H. Nagase // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1803, № 1. – P. 55–71.
70. Bush A. Update in pediatric lung disease 2008 / A. Bush // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 8. – P. 637–649.
71. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain / F. A. Amaral, D. Sachs, V. V. Costa, C. T. Fagundes, D. Cisalpino, T. M. Cunha, S. H. Ferreira et al // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. - № 105(6). – P. 2193–2197.
72. Complete sequence of the cDNA for human alpha 1-antitrypsin and the gene for the S variant / G. L. Long, T. Chandra, S. L. Woo [et al.] // *Biochemistry.* – 1984. – Vol. 23. – P. 4828–4837.
73. Copland, I. B. Understanding the mechanisms of infant respiratory distress and chronic lung disease / I. B. Copland, M. Post // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 26. – P. 261. – 265.
74. De Mello, D. Pulmonary pathology / D. DeMello // *Semin. Neonatol.* – 2004. – Vol. 9. – P. 311-329.
75. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory response in healthy adults / W. G. Kuschner, A. D'Alessandro, H. Wong, P. D. Blanc // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9. – P. 1989–1994.
76. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome / L. C. Antunes, J. Han, R. B. Ferreira, P. Lolić, C. H. Borchers, B. B. Finlay // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. - № 55(4). – P. 1494–1503.

77. Falconer D. S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives / D. S. Falconer // *Ann. Hum. Genet.* – 1965. – Vol. 29. – P. 51–76.
78. Functional mechanisms of probiotics / Bijender Kumar Bajaj, Ingmar J. J., Claes and Sarah Lebeer // *J Microbiol Biotech Food Sci* / Kumar Bajaj et al. –2015. – № 4(4). – P. 321–327.
79. Gibson G. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introduction the concept of prebiotics / G.B. Gibson, M.B. Roberfroid // *J. Nutritional* – 1995. – V. 125. – P. 1401–1412.
80. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2001 (revised 2013). NGC: 009628 / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Disease Specific Society. – URL: <http://www.guideline.gov/browse/by-organization.aspx?orgid=1122>.
81. Handzel Z.T. Effects of environmental pollutants on airways, allergic inflammation, and the immune response / Z. T. Handzel // *Rev. Environ. Health.* – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 325–336.
82. Holt P.G. Immune and inflammatory function in cigarette smokers / P. и G. Holt // *Thorax.* – 1987. – Vol. 42, № 4. – P. 241– 249.
83. Hunninghake G. W. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers / G. W. Hunninghake, R. G. Crystal // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1983. – Vol. 128, № 5. – P. 833. –838.
84. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan / K. N. Carroll, T. Gebretsadik, M. R. Griffin [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122, № 1. – P. 58–64.
85. King P. Haemophilus influenzae and the lung (Haemophilus and the lung) / P. King // *Clin. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 1. – P. 10.
86. Kinross J. M. Gut microbiome-host interactions in health and disease / J. M. Kinross, A. W. Darzi, J. K. Nicholson // *Genome Medicine.* – 2011. – № 3.

87. Konstantinov S. R. Feeding of lactobacillus sobrius reduced E. Coli F4 levels in the gut and promotes growth of infected piglets / S. R. Konstantinov, H. Snidt // FEMS Microbiol. Ecol. – 2008. – V. 66. – P. 598–607.
88. Lagente, V. Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases / V. Lagente, E. Boichot // J. Mol. Cell Cardiol. – 2010. – Vol. 48, № 3. – P. 440–444.
89. Lilly D.M. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms / D.M. Lilly, R.H. Stillwell // Science. – 1965. – V. 147. – P. 747–748.
90. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis / M. K. Hyvarinen, A. Kotaniemi-Syrjnen, T. M. Reijonen [et al.] // Acta Paediatrica. – 2007. – Vol. 96, N 10. – P. 1464–1469.
91. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity / K. L. Alexander, S. R. Targan, Ch. O. Elson // Immunol. Rev. – 2014. – V. 260. No1. – P. 206–220
92. Orel R. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease / R. Orel, T. T. Kamhi // World J Gastroenterol. – 2014. – № 20(33). – P. 11505–11524.
93. O'Toole P. W.. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly / P. W O'Toole, M. J. Claesson // International Dairy Journal. – 2009. – V. 10, № 20 (4). – P. 281–291.
94. Park G.Y. Nuclear factor kappa B is a promising therapeutic target in inflammatory lung disease / G.Y. Park, J.W. Christman // Curr. Drug. Targets. – 2006. – Vol. 7, N 6. – P. 661-668.
95. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation / N. Louhelainen, P. Ryttilä, T. Haahtela [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2009. – Vol. 9. – P. 25.

96. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma / H. Jongepier, H. M. Boezen, A. Dijkstra [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2004. – Vol. 34, № 5. – P. 757–760.
97. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children / J. J. Jaakkola, A. A. Kosheleva, B. A. Katsnelson [et al.] // *Respir. Res.* – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 48.
98. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis / J. V Been, M. J. IJtgenberg, E. Smets, C. P. van Schayck, B. W. Kramer [et al.] // *PloS med.* – 2014; – № 11(1): e1001596.
99. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation / J. M. Marchant, P. G. Gibson, T. V. Grissell [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2008. – Vol. 9, № 11. – P. 1092–1099.
100. Reid G. Microbiology: Categorize probiotics to speed research / G. Reid // *Nature*. – 2012. – V. 485. – P. 446.
101. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: «RePOOPulating» the gut // *Microbiome*. – 2013. – V.1. – P. 3
102. Szajewska H. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy / H. Szajewska, M. Setty, J. Mrukowicz, S. Guandalini // *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* – 2006. - № 42. – P. 454–475.
103. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children / C.B. Hall, G.A. Weinberg, M.K. Iwane [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 588–598.
104. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes/ M. Kerkhof, Boezen, H. M. Granell r., A. H. Wijga, B. Brunekreef, H. A. [et al.] // *J. allergy clin. Immunol.* – 2014; – № 133(1). – P. 68–76.

105. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // *Nature*. – 2012. – V. 489(7415). – P. 242–249.
106. Tsai C. H. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan / C. H. Tsai, J. H. Huang, B. F. Hwang, Y. L. Lee // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1–10.
107. Turnbaugh P. J. The core gut microbiome, energy balance and obesity/ P. J Turnbaugh, J. I Gordon // *The Journal of Physiology*. – 2009. - № 587(17). – P. 4153–4158.
108. Usha Vyas and Natarajan Ranganathan. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond // *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2012, Article ID 872716, 16 pages.
109. Wark P. Bronchitis (acute) / P. Wark // *Clin. Evid. (Online)*. – 2011. – P. 1508–1547.
110. Zhu Y. H. Evoulation of *Lactobacilus Rhomnosus* G.G. using an *E. Coli* K. 88 model of piglets diarrheae / Y. H. Zhu // *Vet. Microbiol.* – 2010. – V. 141. – P. 142–148.