



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58314 (13) U
(51) МПК

A61K 35/74 (2011.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 11/12 (2006.01)

C12R 1/01 (2006.01)

C12R 1/225 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

1

2

(21) u201010975

(22) 13.09.2010

(24) 11.04.2011

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) СМІЯН ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ВАСИЛЬЄВА
ОЛЕНА ГЕННАДІЇВНА

(73) СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) 1. Спосіб лікування негоспітальних пневмоній у дітей раннього віку, що включає призначення комплексної терапії, яка містить антибактеріальні, муколітичні, жарознижуючі, імуномодулюючі препарати, який **відрізняється** тим, що додатково

призначають пробіотичний препарат, до складу якого входить збалансований комплекс вітамінів В₁ і В₆, бактерії *Lactobacillus GG* та *Bifidobacterium lactis*.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як пробіотичний препарат використовують Біфі-Форм Малюк дітям з середньоважким перебігом пневмонії по 1 жувальній таблетці/порошку 2 рази на добу, а з важким перебігом захворювання по 2 жувальні таблетки/порошку 2 рази на добу під час їжі протягом 14 днів.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до педіатрії, дитячої інфекції та пульмонології і може бути використана в клінічній практиці для лікування негоспітальних пневмоній (НП) у дітей раннього віку.

Патологія органів дихання продовжує займати провідне місце в структурі захворюваності як дорослого населення, так і дітей раннього віку. Найбільш серйозним захворюванням респіраторної системи є негоспітальна пневмонія (НП), яка у дітей раннього віку являє собою одну з найактуальніших проблем педіатрії з огляду на значну поширеність та важкість перебігу захворювання [1, 2, 3, 4]. В останні роки спостерігається ріст кількості людей, які хворіють пневмонією, особливо серед дітей, що проживають у великих містах. У першу чергу це пов'язано з тим, що організм дитини більш чутливий до зростаючого навантаження різними ксенобіотиками, алергенами, мікрофлорою й іншими агресивними факторами несприятливого навколишнього екологічного середовища [3, 5].

Лікування НП у дітей до цього часу залишається актуальною проблемою, яка на даний момент потребує проведення досліджень, що передбачають комплексне вивчення клініко-патогенетичних проявів даного захворювання,

спрямованих на обґрунтування окремих ланок патогенезу та розробки на цій основі прогностичних критеріїв перебігу й ефективної корекції запального процесу при негоспітальних пневмоніях у дітей раннього віку [6, 7, 8].

Останніми роками все більша увага при лікуванні дітей раннього віку з негоспітальними пневмоніями приділяється використанню комплексних схем, що сприяють не тільки елімінації з організму дитини потенційно небезпечних мікроорганізмів, але і підвищують його власний антиінфекційний захист шляхом посилення імунітету й оптимізації процесу формування нормобіоценозу [9, 10, 11, 12].

Недоліком існуючих способів лікування є те, що не використовуються пробіотичні препарати протягом всієї антибіотикотерапії, а також застосовують частіше пробіотичні препарати у формі випуску важкої для застосування у дітей раннього віку (капсули).

Прототипом способу, що заявляється, є спосіб лікування НП у дітей раннього віку, який передбачає використання антибактеріальної, муколітичної, інфузійної, симптоматичної та імуностимулюючої терапії (імунал) [13].

Недоліком способу є відсутність у схемі лікування бактеріотерапевтичної терапії, спрямованої

(19) UA (11) 58314 (13) U

на оптимізацію складу і функцій індигенної мікрофлори кишечника, що виконує важливу роль у посиленні протиінфекційного захисту організму дітей раннього віку.

Поставлене завдання полягає в оптимізації лікування НП у дітей раннього віку шляхом додаткового призначення у комплекс лікування пробіотичного препарату третього покоління для своєчасної корекції дисбіотичних змін та підвищенні ефективності основного лікування.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування НП у дітей раннього віку, що передбачає використання комплексної терапії, яка містить антибактеріальні, муколітичні, жарознижуючі та імуностимулюючі препарати, відповідно до корисної моделі, додатково призначають пробіотичний препарат, до складу якого входять бактерії *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium lactis* та вітаміни B_1 , B_6 , який призначають дітям з середньоважким перебігом пневмонії по 1 жувальній таблетці/порошку 2 рази на добу, з важким перебігом захворювання по 2 жувальні таблетці/порошку 2 рази на добу під час їжі протягом 14 днів. Крім того, як пробіотичний препарат використовують «Біфі-Форм Малюк».

Таким чином, враховуючи наявність виявлених порушень якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, імунного статусу при пневмонії у дітей раннього віку, з метою оптимізації лікування НП у даних дітей, було введено до складу комплексної терапії пробіотичний препарат „Біфі-Форм Малюк“ (виробництво „Ферросан А/С“, Данія; реєстраційне посвідчення №3503, затверджене наказом Міністерства охорони здоров'я України № 367 від 05.08.03р. та висновком державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 23.02.2007р. № 05.03.02-03/8928) та проведено вивчення його ефективності, який містить збалансований комплекс вітамінів B_1 й B_6 , та бактерій *Lactobacillus GG* (LGG), *Bifidobacterium lactis* (BB12). Ця унікальна комбінація вітамінів та основних представників нормальної мікрофлори кишечника розроблена спеціально для дітей раннього віку і є абсолютно безпечними для їх організму.

За даними Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP Біфі-Форм Малюк задовольняє основним вимогам, що пред'являються до пробіотиків [12, 14]. Він має кількісно та якісно збалансований склад, що дозволяє забезпечити нормалізацію фізіологічних функцій мікрофлори у всіх відділах кишечника - починаючи від тонкої кишки та закінчуючи прямою [6, 10]. До складу Біфі-Форм Малюк входять штами мікроорганізмів, які при вирощуванні на середовищах, що містять антибіотики і хіміотерапевтичні засоби, зберігають здатність до подальшого розмноження, тому резистентні до їх дії.

Спосіб лікування НП у дітей раннього віку, що заявляється, здійснюється наступним чином.

Хворим дітям з верифікованим діагнозом НП, призначають медикаментозний комплекс, який включає антибактеріальні, муколітичні, жарознижуючі та імуномодулюючі препарати. Додатково призначають Біфі-Форм Малюк по 1 таб./порошку під час їжі 2 рази на добу при середньоважких

пневмоніях та по 2 таб./порошка під час їжі 2 рази на добу при важкому перебізі НП протягом 14 днів.

Спосіб не потребує суворого контролю з боку медичного персоналу та додаткового обладнання. Препарат Біфі-Форм Малюк є доступним в аптекарській мережі України.

Приклад конкретного застосування.

Хворий К., 7 місяців, хлопчик, надійшов до інфекційного відділення зі скаргами матері на нечастий малопродуктивний кашель протягом доби, але частіше вночі, підвищення температури тіла до 38,9 °С, блідість, закладеність носового дихання, серозні виділення із носу, капризність та зниження апетиту. Об'єктивно: стан хворого середнього ступеню важкості. Температура тіла на момент огляду 37,6 °С. Слизові оболонки блідо-рожевого забарвлення. Слизова оболонка складових зіву гіперемована, чиста. Мигдалики I-II ст. гіпертрофії, чисті. Шкірні покриви бліді, вологі, чисті. Носове дихання утруднене, є незначна кількість виділень серозного характеру. Пальпуються підщелепні лімфатичні вузли, дрібні, рухомі, не болючі, не спаяні з оточуючими тканинами, шкіра над ними не змінена. Перкуторно над всією поверхнею легень ясний легеневиий звук, вкорочення перкуторного звуку справа під кутом лопатки. Аускультативно над легеньми дихання жорстке, зправа ослаблене, переважно під кутом лопатки, вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи, переважно у нижніх відділах легень, більше зправа. Зі сторони інших систем і органів патологічних здвигов не виявлено. Результати додаткових методів досліджень: Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 120 г/л, еритроцити - $4,0 \times 10^{12}/л$, лейкоцити - $17,2 \times 10^9/л$, лейкоцитарна формула: еозинофіли - 1 %, паличкоядерні нейтрофіли - 8 %, сегментоядерні нейтрофіли - 46 %, лімфоцити - 43 %, моноцити - 2 %, ШОЕ - 20 мм/год. Імунограма: лімфоцити - 42 %, CD3+ - 50 %, CD4+ - 34 %, CD8+ - 23 %, CD16+ - 18 %, CD22+ - 28 %, ФІ - 42 %, ФЧ - 4,8 %, ЦІК - 0,02 од., IgA - 0,3 г/л, IgG - 7,8 г/л, IgM - 1,3 г/л, IL-4 - 67,741 пг/мл, IL-8 - 0,325 пг/мл. Аналіз крові на рівень сумарних антитіл до ендотоксину: 43,545 УО/мл. Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії - 1×10^8 , лактобактерії - 1×10^8 , загальна кількість кишкової палички - 1×10^6 , УПМ - 1×10^5 *E.coli* сае, стафілокок - 0, гриби - 1×10^4 . Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини: справа в преції S-7, S-8 визначаються ділянки затемнення неправильної форми, які мають тенденцію до зливання. Корені легень структурні. Серце мітральної форми, границі в межах вікової норми. Синуси вільні. Куполи діафрагми чіткі. Діагноз: Негоспітальна правобічна нижньодольова вогнищево-зливна пневмонія, гострий перебіг, ДН 0 ст. Проведене лікування: цефатоксим 0,5 3 рази на добу внутрішньом'язово 6 діб, цефутіл 0,25 2 рази на добу 5 діб, амброксол 2,5 мл 3 рази на добу 10 діб, інгаляції з фіз. Розчином 5 діб, нурофен при температурі вище 38,5 °С - 2,5 мл. Враховуючи низький рівень біфідо-, лактобактерій та кишкової палички, наявність умовно-патогенної мікрофлори 1×10^5 *E.coli* сае та грибів роду Кандида в бактеріологічному аналізі калу, дитині призначено Біфі-Форм

Малюк по 1 жувальній таблетці 2 рази на добу під час їжі протягом 14 діб.

Після проведеного лікування мати хворого відмітила покращення загального самопочуття, зникнення нежитю. Об'єктивно: зменшився кашель, в легенях при аускультатії жорстке дихання, хрипи не вислуховуються, перкуторно - ясний легеневиий звук над всією поверхнею легень.

В клінічному аналізі крові в динаміці захворювання відмічалися такі зміни: гемоглобін - 118 г/л, еритроцити - $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити - $7,6 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли - 4 %, сегментоядерні - 46 %, еозинофіли - 2 %, лімфоцити - 40 %, моноцити - 8 %, ШОЕ - 9 мм/год. Імунограма: лімфоцити - 52 %, CD3+ - 58 %, CD4+ - 38 %, CD8+ - 19 %, CD16+ - 13 %, CD22+ - 20 %, ФІ - 50 %, ФЧ - 6,2 %, ЦІК - 0,05 од., ІgА - 1,2 г/л, ІgG - 9,0 г/л, ІgМ - 0,68 г/л, ІL-4 - 154,419 пг/мл, ІL-8 - 0,156 пг/мл. Аналіз крові на рівень сумарних антитіл до ендотоксину: 5,692 УО/мл. Аналіз калу на дисбактеріоз: біфідобактерії - 1×10^9 , лактобактерії - 1×10^9 , загальна кількість кишкової палички - 1×10^6 , УПМ - 0, стафілокок - 0, гриби - 0. Стан дитини розцінюється як задовільний, і його випускають зі стаціонару під нагляд дільничного педіатра.

Як видно із даного прикладу, при госпіталізації стан дитини розцінювався як середньоважкий, спостерігались виражені клінічні прояви захворювання, лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, прискорення ШОЕ. При дослідженні концентрації інтерлейкінів 4 та 8 в сироватці крові було виявлено підвищення рівня обох інтерлейкінів. З боку імунної системи виражене пригнічення Т-клітинної ланки імунітету (лімфопенія, зниження кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів та зростання рівня Т-супресорів), значне зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів, кількості циркулюючих імунних комплексів, підвищення рівня В-лімфоцитів, О-клітин, та з боку гуморальних факторів - виражена дисімуноглобулінемія (нормальний рівень ІgG, зростання ІgМ та знижена продукція ІgА).

На фоні лікування відбувалось досить швидко покращення стану: нормалізувалась температура на 2 день хвороби, кашель став мокрим і поступово зник на сьому добу, регресували патологічні фізикальні дані в легенях на 5 добу. Лабораторні дані на фоні лікування Біфі-Формом Малюк показали нормалізацію рівня ІL-8, сумарних антитіл до ендотоксину, зростання протизапального ІL-4, майже повну нормалізацію показників імунного статусу та кишкової мікробіоти.

Це підтвердило високу ефективність даного пробіотичного препарату для корекції не тільки порушеного мікробіоценозу кишечника, але й опосередкованої позитивної дії на всі ланки імунної системи у дітей.

З метою вивчення клінічної ефективності лікарського препарату «Біфі-Форм Малюк», показано до його застосування, ймовірної побічної дії у дітей хворих на НП, проведено клінічне вивчення ефективності даного лікарського засобу у 70 дітей у віці від одного місяця до трьох років, які поряд з традиційною терапією отримували даний пробіо-

тик. Нами використовувався модифікований режим застосування Біфі-Форму Малюк.

В залежності від терапії всі хворі діти були поділені на п'ять груп.

1-у групу склали 48 дітей з негоспітальною пневмонією середнього ступеню важкості, які отримували традиційну терапію без використання Біфі-Форму Малюк та інших пробіотичних засобів. До 2-ї групи були включені 30 дітей з середньоважкою пневмонією, яким впродовж всього курсу антибіотикотерапії, призначався пробіотичний препарат «Біфі-форм Малюк» за стандартною схемою, зазначеною в інструкції. До третьої групи увійшли 20 дітей з важким перебігом негоспітальної пневмонії, які отримували традиційну терапію без використання Біфі-Форму Малюк та інших пробіотичних засобів. До четвертої групи були віднесені 20 дітей з важкою НП, які отримували традиційну терапію, та яким на фоні антибіотикотерапії застосовували пробіотичний препарат «Біфі-форм Малюк» за стандартною схемою, зазначеною в інструкції. До п'ятої групи були віднесені 20 дітей, з важким перебігом захворювання, яким призначався даний пробіотик у дозі в два рази вище наведеної в інструкції виробника на фоні традиційної терапії НП.

Групу порівняння склали 27 здорових дітей відповідного віку та статі.

Біфі-Форму Малюк хворим призначався з першого дня від моменту госпіталізації. Тривалість терапії визначалася станом і самопочуттям хворого, наявністю диспепсичних змін, проносу, блювоти, зміни апетиту та патологічних змін у калі. При цьому відповідно до протоколу дослідження стан хворого оцінювався щоденно лікарем, а самопочуття - щодня батьками.

До і після лікування Біфі-Формом Малюк виконувалися такі лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові, мікробіологічне дослідження калу на дисбактеріоз та чутливість збудників до антибіотиків, імунологічні тести (вміст Т- і В-лімфоцитів та їх фракцій - CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+, CD22+, рівень імуноглобулінів А, М, G, ЦІК, сумарних антитіл до ендотоксину, показники фагоцитарної ланки, ІL-4 та ІL-8).

У дітей з негоспітальною пневмонією раннього віку в гострому періоді були виявленні значні зміни імунологічних показників у сироватці крові, які характеризувались розвитком Т-лімфопенії, зменшенням концентрації CD4+, підвищенням вмісту CD22+, CD 16+ та CD8+, зростанням рівня ІgМ в порівнянні з даними групи контролю, достовірним зниженням як фагоцитарного числа, так і фагоцитарного індексу та підвищенням у сироватці крові концентрації обох інтерлейкінів. В гострому періоді НП спостерігались значні зміни з боку антиендотоксिनного імунітету, які проявлялися достовірним зростанням рівня анти-ЕТ-антитіл у сироватці крові до $27,47 \pm 2,150$ УО/мл в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$).

Після проведеного лікування з використанням пробіотика, у хворих з середньоважкою пневмонією показники CD22+, CD16+, ІgG достовірно знижувались, рівні CD8+, ІgМ та ЦІК у сироватці крові мали тенденцію до зниження ($p > 0,05$), фагоцитар-

ні показники характеризувались достовірним збільшенням ($p < 0,05$), також значно зростала концентрація IgA ($p < 0,05$), загальної кількості лімфоцитів ($p < 0,05$) та CD3+ ($p < 0,05$), рівні IL-4 та IL-8 мали тенденцію до зниження, а анти-ЕТ-антитіл - до зростання ($p > 0,05$) в порівнянні з хворими, яким даний пробіотик не був призначений. У дітей з важкою НП після проведеної терапії із застосуванням Біфі-Форму Малюк (четверта група) достовірно підвищились рівні CD4+ ($p < 0,05$), загальної кількості лімфоцитів ($p < 0,001$), IgM ($p < 0,05$), IgA ($p < 0,01$) та фагоцитарного індексу ($p < 0,05$), рівні CD3+, ЦІК та фагоцитарного числа мали лише тенденцію до збільшення ($p > 0,05$). Також важкий перебіг характеризувався достовірним зниженням концентрації CD8+ ($p < 0,05$), IL-4 ($p < 0,01$), анти-ЕТ-антитіл ($p < 0,001$) та IgG ($p < 0,01$), рівні CD16+, CD22+ та IL-8 мали тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

У дітей п'ятої групи в порівнянні з даними хворих четвертої групи в періоді ранньої реконвалесценції відбулося достовірне зростання рівней загальної кількості лімфоцитів ($p < 0,05$), CD3+ ($p < 0,05$), ЦІК ($p < 0,05$) та фагоцитарного індексу ($p < 0,05$), мали тенденцію до зростання дані CD4+ ($p > 0,05$) та фагоцитарного числа ($p > 0,05$). Паралельно достовірно знижувались концентрації CD22+ ($p < 0,05$), IL-4 ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,05$) та анти-ЕТ-антитіл ($p < 0,05$), а рівні CD8+, CD16+, IgM, IgA та IL-8 лише мали тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

У гострому періоді НП у всіх досліджених дітей раннього віку спостерігали порушення мікробіоценозу товстої кишки, які характеризувалися зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю та збільшенням числа гемолітичних ешерихій, дріжджеподібних грибів, стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори.

Після проведеного комплексного лікування у хворих, які не приймали пробіотик, відмічалось подальше зниження рівня біфідо- та лактобактерій. Після лікування Біфі-Формом Малюк у хворих другої та четвертої груп відбулося достовірне збільшення кількості *Bifidobacterium* ($p < 0,001$), а у пацієнтів п'ятої групи концентрація даних бактерій зросла до $7,7 \pm 0,09$ IgKYUO/g в порівнянні з $7,0 \pm 0,14$ IgKYUO/g четвертої групи ($p < 0,001$). В 4-ій групі пацієнтів кількість лактобактерій теж була достовірно вище, ніж в 3-ій і складала $7,8 \pm 0,07$ IgKYUO/g та $7,2 \pm 0,16$ IgKYUO/g, відповідно ($p < 0,001$), а у дітей 5-ої групи цей показник збільшувався до $8,0 \pm 0,12$ IgKYUO/g ($p < 0,001$). Також у дітей другої та четвертої груп перед випискою зі стаціонару загальний титр кишкової палички достовірно підвищувався і дорівнював $5,7 \pm 0,09$ IgKYUO/g ($p < 0,05$) та $5,2 \pm 0,38$ IgKYUO/g, відповідно ($p < 0,05$), у хворих п'ятої групи цей показник мав тенденцію до зростання у порівнянні з даними IV-ої групи і складав $6,1 \pm 0,40$ IgKYUO/g ($p > 0,05$) і був достовірно вище за дані III-ьої групи ($p < 0,001$), що підтверджує позитивний вплив Біфі-Форму Малюк на рівень *E.coli* в товстому кишечнику.

В групах дітей, які отримували пробіотик, показник умовно-патогенної мікрофлори знижувався. А саме, у хворих IV-ої групи він складав $4,1 \pm 0,39$

IgKYUO/g, що достовірно нижче, ніж у дітей III-ьої групи ($p < 0,001$), а у пацієнтів V-ої групи - $2,3 \pm 0,53$ Ig KYUO/g, що достовірно менше, ніж у хворих як третьої ($p < 0,001$), так і четвертої груп ($p < 0,05$) спостережень.

З боку стафілококів, спостерігалась тенденція їх до зниження у хворих IV-ої та V-ої груп і у багатьох пацієнтів цей показник майже наближався до даних групи контролю - $1,3 \pm 0,25$ IgKYUO/g та $0,9 \pm 0,21$ IgKYUO/g, відповідно ($p > 0,05$). У пацієнтів 2-ої та 4-ої груп, які приймали Біфі-Форм Малюк, в динаміці захворювання показник грибів роду *Candida* достовірно знизився до $1,3 \pm 0,31$ IgKYUO/g та $2,6 \pm 0,35$ IgKYUO/g, відповідно, ($p < 0,001$) і у більшості дітей наближувався до даних групи контролю. У V-ої групи дітей, які приймали пробіотик у модифікованому режимі, показник вмісту грибів у більшості дітей наближувався до даних групи контролю і складав в середньому $1,3 \pm 0,38$ IgKYUO/g, що достовірно нижче, ніж у пацієнтів як III-ьої ($p < 0,001$), так і IV-ої груп спостережень ($p < 0,05$).

Таким чином, використання Біфі-Форму Малюк з урахуванням модифікованого підходу для корекції порушень мікроекології товстої кишки, призводить до заселення товстої кишки біфідобактеріями, лактобактеріями, ешерихіями, збільшення їх популяційного рівня та зростання мікроекологічних показників цих мікроорганізмів, зменшення умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів та грибів, нормалізує мікробіоценоз у 65 % хворих IV-ої групи та 80 % пацієнтів V-ої групи і покращує стан мікроекології у 35 % хворих IV-ої та 20 % дітей V-ої груп, відповідно.

Таким чином, використання способу, що заявляється, дозволяє покращити показники якості життя дітей раннього віку, хворих на НП за рахунок позитивного впливу на перебіг захворювання, скорочуючи тривалість фази клінічних проявів захворювання, сприяючи покращенню імунологічних показників сироватки крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, Ig G, Ig A, Ig M, ЦІК, IL-4 та IL-8, сумарні антитіла до ендотоксину) та мікробіоцинозу кишечника (призводить до заселення товстої кишки біфідо-, лактобактеріями, ешерихіями, збільшення їх популяційного рівня та зростання мікроекологічних показників цих мікроорганізмів, зменшення умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів та грибів).

Джерела інформації:

1. Бережний В.В., Орлюк І.Б., Уніч Н.К., Курило Л.В., Корнева В.В., Марушко Т.В., Гляделова Н.П. Сучасні принципи фармакотерапії гострої пневмонії у дітей // Журнал практичного лікаря. - 2002. - № 4. - С. 49-55.

2. Костроміна В.П., Речкіна О.А., Усанова В.О. Сучасні підходи до лікування захворювань органів дихання у дітей (методичні рекомендації) // Український пульмонологічний журнал. - 2005. - № 3. - С. 68-72.

3. Майданник В.Г., Митин Ю.В. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. - К.: ООО «ИЦ Медпроминфо», 2006. - С. 121-123.

4. Prober C.G. Pneumonia. In: Textbook of Pediatrics. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia - Tokyo, 2000. - P. 761-764; 992-993.

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

6. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз у детей. М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2008. - 128 с.

7. Лыкова Е.А. Дисбактериоз кишечника на фоне антибактериальной терапии и перспективы лечения пробиотиками, устойчивыми к антибиотикам // Антибиотик- и химиотерапия. - 2001. - 46(3). - С. 21-5.

8. Alvarez-Olmos M. I., Oberhelman R. A. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective and traditional therapy//Clin. Infect. Dis. 2001. 32(11): 1577-1578.

9. І.І. Андрикевич Вплив антибіотикотерапії на стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих захворюваннях бронхо-легеневої

системи // Современная педиатрия. - 2007. - №4(7). - С. 181-184.

10. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 304 с.

11. Saavedra J.M., Tsherina A. Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implication // Br. J. Nutr. - 2002. - 87(2). - 241-46.

12. Walker W.A., Dime P.R., Hamilton J.R., Walker-Smith J.A., Watkins J.B. Pediatric Gastrointestinal Disease. - 3 rd ed. - Ontario: BC Decker, 2002. -1930 p.

13. Патент України на корисну модель №27643, МПК А61Р31/00, 2007.

14. Аряев Н.Л., Циунчик Ю.Г. О клинической роли пробиотиков в связи с уточнением концепции дисбактериоза у детей // Современная педиатрия. - 2007. - № 1 (14) - С.176-179.