

## Abstract

Smiyan O.I.,  
Kurganska V.A.,  
Romaniuk O.K.\*,  
Sichnenko P.I., Bynda T.P.,  
Gorbas V.A., Vasylieva E.G.  
Sumy State University,  
2, Rymaskogo-Korsakova st.,  
Sumy, 40007, Ukraine

**THE PROBIOTIC IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH ASTHMA**

**Introduction.** Dysbiotic violation of intestinal microflora lead not only to changes in metabolism, but also can be a direct cause of a number of pathologies, including allergic, increase the risk of disease, including bronchial asthma.

The **purpose** of our study is to determine the effect of probiotic medicine on the condition of the intestinal microflora of children with asthma and indirect - on the immune system and trace element metabolism.

**Materials and Methods.** The study involved 43 children with moderate persistent form of bronchial asthma between the ages of 12 and 18 to identify the influence of probiotic medicine on the state of the bioecosis of the intestine, the immune system and the trace element composition. To determine the condition of the intestinal microbiota performed microbiological examination of excrement for determining species composition and population of microorganisms by the method of Epstein-Litvak RB and Vilshanska FL. The study of the immunological status of children was conducted by determining the level of indicators of cellular and humoral immune system (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD22 +, FI, IgG, IgA, IgM, IgE), and the profile of cytokines (proinflammatory IL-1 and anti-inflammatory IL- 4) in immunological laboratory "Plus Diagnostics" on immunoferment analyzer "ImmunoChem - 2100 MicroplateReader" firm "HighTechnology, Inc." (USA), 2009 model year. The explore of trace-element composition of blood serum was based on the determination of concentrations of Zn, Cu, Mg and Ca by atomic absorption spectrophotometry. Statistical analysis of the results was performed according to the method of variation statistics using licensing program Microsoft Excel 7.0. To estimate the density of communication among the variables have used the correlation coefficient, the significance of which tested for appropriate formula and compared with tabulated (t Student's test).

**Discussion** The dependence of the normalization of intestinal microbial spectrum not only on the nature of the treatment, in particular the inclusion of complex treatment probiotic preparation "Laktofit" that contains a combination of lactic acid bacteria (*Lactobacillus Sporogenes* and *Bacillus coagulans*), Folic acid (vitamin B9), and Cyanocobalamin (vitamin B12), but also depends on the dose. Administration of a double dose also gave a more pronounced effect on the impact of cellular and humoral immunity, revealed a decrease in the production of proinflammatory cytokines and normalization of the mineral balance in this group of children.

The obtained results gives reason to recommend the inclusion of probiotic preparation in complex therapy of moderate persistent forms of asthma in older children from the first days after hospitalization for

acute illness according to this scheme :- 2 capsules 2 times daily with meals for 14 days.

**Keywords:** children , asthma, probiotic , microbiocenosis intestine, immune system, microelements..

**Corresponding author:** \* oksana.pedia@gmail.com

#### Резюме

Сміян О.І., Курганська В.О.,  
Романюк О.К., Січненко П.І.,  
Бинда Т. П., Горбась В.А.,  
Васильєва О.Г.

Сумський державний  
університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2,  
Суми, 40007, Україна

### ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКА У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Обстежено 43 дитини з середньотяжкою персистою формою бронхіальної астми віком від 12 до 18 років з метою виявлення впливу пробіотичного препарату на стан біоценозу кишечника, імунної системи та мікроелементного складу. Виявлено залежність нормалізації мікробіологічного спектру кишечника не лише від характеру лікування, зокрема включення у комплекс лікування пробіотичного препарату «Лактофіт», що містить комбінацію лактобактерій (*Lactobacillus sporogenes* и *Bacillus coagulans*), фолієву кислоту (вітамін В9) та цианокобаламін (вітамін В12), але й від дози препарату. Застосування подвійної дози дало також більш виражений ефект впливу на стан клітинної та гуморальної ланок імунітету. Виявлено зменшення продукції прозапальних цитокінів, нормалізацію мінерального балансу в цій групі дітей. Отримані результати дають підставу рекомендувати включення пробіотичного препарату до складу комплексної терапії середньотяжкої персистою формою бронхіальної астми у дітей старшого віку починаючи з перших днів з моменту госпіталізації з приводу загострення хвороби за схемою - 2 капсули 2 рази на день під час їжі протягом 14 днів.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, пробіотик, мікробіоценоз кишечника, імунна система, мікроелементи.

#### Резюме

Сміян А.И., Курганская В.А.,  
Романюк О.К.\* , Бинда Т.П.,  
Сичненко П.И., Горбась В.А.,  
Васильева Е.Г.

Сумский государственный  
университет,  
ул. Римского-Корсакова, 2,  
Сумы, 40007, Украина

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Обследовано 43 ребенка со среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой в возрасте от 12 до 18 лет с целью выявления влияния пробиотического препарата на состояние биоценоза кишечника, иммунной системы и микроэлементного состава. Выявлена зависимость нормализации микробиологического спектра кишечника не только от характера лечения, в частности включение в комплекс лечения пробиотического препарата, но и от дозы препарата. Применение двойной дозы дало также более выраженный эффект воздействия на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Выявлено уменьшение продукции провоспалительных цитокинов , нормализацию минерального баланса в этой группе детей. Полученные результаты дают основание рекомендовать включение пробиотического препарата в состав комплексной терапии среднетяжелой персистирующей формы бронхиальной астмы у детей старшего возраста начиная с первых дней с момента госпитализации по поводу обострения болезни по схеме - 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 14 дней.

**Ключевые слова:** дети , бронхиальная астма , пробиотик , микробиоценоз кишечника , иммунная система , микроэлементы.

**Автор, відповідальний за листування:** \* oksana.pedia@gmail.com

## Вступ

Нормальна мікрофлора кишечника людини з її багатьма специфічними функціями мікроорганізму – захисною, обмінною, імуноіндукуючою – визначає мікробну екологію травного тракту і бере участь у підтримці гомеостазу макроорганізму. Порушення кожної з функцій призводить до змін у різних видах метаболізму, виникненню дефіциту мікронутрієнтів, вітамінів, дисбалансу біоелементів, мінеральних речовин у організмі людини, порушенню його імунного статусу. Дисбіотичні порушення мікрофлори кишечника призводять не тільки до змін у обміні речовин, але й можуть стати безпосередньою причиною ряду патологій, у тому числі й алергічного характеру [1], збільшувати ризик формування патології, зокрема бронхіальної астми (БА) [2,3,4,5]. Дисбіоз викликає зміну фізико-хімічних властивостей епітеліальних поверхонь кишечника, що веде до порушення його імунологічної функції. Відомо, що у більшості випадків лікування БА вимагає постійного застосування кортикостероїдів, а іноді – антибактеріальної терапії. Це все сприяє розвитку кишкового дисбактеріозу, що посилює розвиток алергізації та сенсibiliзації організму до умовно патогенної флори кишечника, обтяжує клінічний перебіг БА.

При будь-якому захворюванні, асоційованому з мікроекологічними порушеннями, комплекс лікувальних заходів повинен обов'язково включати відновлення нормального біоценозу за допомогою пробіотичних препаратів на основі фізіологічної мікрофлори, перш за все, біфідо- та лактобактерій [6,7,8]. Виявлені порушення кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника у дітей, хворих на БА, в більшості випадків вказували на зниження лактобактерій та біфідобактерій та на їх можливий значний вплив на мінеральний обмін, перебіг запального процесу та стан імунної системи при БА, що викликало необхідність проведення корекції виявлених порушень. Роль лактобактерій кишечника в метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, вітамінів, антибіотичних речовин та Ig, участь у рециркуляції жовчних кислот, холестерину можна порівняти з функцією печінки. Зменшення їх кількості призводить до порушення обмінних

процесів в організмі, зокрема мікроелементних порушень, порушення функцій імунної системи, що обумовлює тяжкість і тривалість перебігу БА.

У зв'язку з вищезазначеним, метою нашого дослідження було визначення впливу пробіотичного препарату на стан кишкової мікрофлори дітей з БА та опосередкованого – на стан імунної системи та мікроелементний обмін.

## Матеріали і методи

Дослідження проводили у 43 дітей із БА віком від 12 до 18 років, що знаходилися на лікуванні в пульмонологічному відділенні Сумської обласної дитячої клінічної лікарні за період 2011 – 2013 рр. із приводу середньотяжкої персистуючої форми бронхіальної астми.

Діагноз БА у дітей був встановлений на підставі критеріїв постановки діагнозу згідно наказу МОЗ України за № 767 від 27.12.2005 р. із застосуванням широкого комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження [9].

Для визначення стану микробиоценозу кишечника проводили микробиологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак і Ф. Л. Вільшанської [10].

Дослідження імунологічного статусу дітей проводилося шляхом визначення рівня показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, ФІ, IgG, IgA, IgM, IgE), а також профілю цитокінів (прозапального ІЛ–1 та протизапального ІЛ–4) в клініко-імунологічній лабораторії "Діагностика Плюс" на імуноферментному аналізаторі "ImmunoChem – 2100 MicroplateReader" фірми "HighTechnology, Inc." (США), 2009 року випуску.

Вивчення мікроелементного складу сироватки крові - на основі визначення концентрацій Zn, Cu, Mg та Ca методом атомно-абсорбційної спектроскопії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно методу варіаційної статистики за допомогою ліцензійної програми Microsoft Excel 7.0. Для оцінки щільності зв'язку між змінними використовували коефіцієнт коре-

ляції, статистичну значущість якого перевіряли за відповідною формулою і порівнювали з табличним ( $t$  критерій Ст'юдента).

Всі дослідження у хворих на БА проводилися в період загострення захворювання при госпіталізації до стаціонару (1 – 2 день госпіталізації) і в період стабільного покращення загального стану після проведеного лікування (14 день).

З метою корекції виявлених порушень у складі кишкової мікрофлори та опосередкованої дії на імунний та мікроелементний стан хворих на БА дітей, а також з метою оптимізації комплексної базисної терапії в схему лікування був введений пробіотичним препаратом, до складу якого входить комбінація лактобактерій (*Lactobacillus sporogenes* и *Bacillus coagulans*), фолієвої кислоти (вітамін В9) та цианокобаламіну (вітамін В12), а саме «Лактовіт Форте» (Великобританія, реєстраційне посвідчення № UA/0160/02/01, затверджено наказом МОЗ України № 541 від 24.09.2008 р.). Було проліковано 29 дітей, хворих на середньотяжку персистою форму бронхіальної астми, які поряд з традиційною терапією отримували даний пробіотик. Групу порівняння склали 14 дітей, що мали аналогічний клінічний перебіг захворювання, проте отримували тільки традиційну терапію. 14-тьом дітям основної групи призначався пробіотик у звичайному дозуванні, а 15-тьом – у подвійній дозі. Стандартна схема застосування препарату включала його вживання двічі на день по 1 капсулі протягом 14 днів, при цьому, згідно з протоколом досліджень, стан хворої дитини кожного дня оцінювався лікарем, а самопочуття хворими дітьми або їх батьками.

Загальна характеристика хворих дітей, що були включені до групи для оцінки ефективності даного пробіотичного препарату, відображала основні закономірності клінічного перебігу БА всієї популяції обстежених дітей, що були госпіталізовані.

#### Результати та їх обговорення

Застосування пробіотичного препарату при БА у дітей виявило комплексний його вплив на розвиток та характер алергічного запалення в організмі. У дітей, що отримували пробіотик, достовірно швидше зникали напади ядухи та сухого кашлю ( $p < 0,05$ ), експіраторної задишки ( $p < 0,01$ ), нормалізувався колір шкіри та слизових оболонок ( $p < 0,05$ ). Достовірно швидша регресія патологічних проявів була виявлена і при об'єктивному обстеженні: коробковий відтінок

перкуторного звуку змінювався на ясний легеневий ( $p < 0,01$ ), жорстке дихання – на везикулярне ( $p < 0,01$ ), сухі та вологі хрипи регресували достовірно швидше ( $p < 0,05$ ). На фоні призначення препарату швидше зникали симптоми дисбактеріозу: здуття живота та метеоризм ( $p < 0,001$ ), нашарування на язиці ( $p < 0,001$ ), порушення апетиту ( $p < 0,01$ ) та інші (табл. 1).

У хворих на середньотяжку персистою БА рівень біфідобактерій підвищувався до ( $5,37 \pm 0,21$ ) IgKYO/г при включенні пробіотику у звичайній дозі, порівняно з ( $2,78 \pm 0,28$ ) IgKYO/г ( $p < 0,001$ ) при традиційному лікуванні, а при використанні подвійної дози пробіотику – до ( $6,42 \pm 0,28$ ) IgKYO/г ( $p < 0,001$ ). Подібні зміни відбувались і з показниками лактобактерій, оскільки після стандартного лікування дітей цей показник залишався низьким – ( $2,59 \pm 0,27$ ) IgKYO/г, при лікуванні пробіотичним препаратом у звичайному дозуванні спостерігалось достовірне підвищення кількості лактобактерій у товстій кишці до ( $5,07 \pm 0,28$ ) IgKYO/г ( $p < 0,001$ ), а при подвійній його дозі рівень досягав ( $6,42 \pm 0,28$ ) IgKYO/г ( $p < 0,001$ ). У дітей, що не отримували пробіотик у складі терапії, на момент виписки зі стаціонару відмічалася знижена кількість кишкової палички ( $4,77 \pm 0,12$ ) IgKYO/г. У пацієнтів, що приймали звичайну дозу пробіотику, цей показник досягав ( $5,56 \pm 0,11$ ) IgKYO/г, а у хворих, яким була застосована подвійна доза – ( $6,11 \pm 0,13$ ) IgKYO/г ( $p < 0,001$ ). Підвищений рівень УПІМ мав тенденцію до нормалізації та достовірно знижувався до ( $2,92 \pm 0,27$ ) IgKYO/г при стандартному лікуванні з використанням звичайної дози пробіотику та до ( $2,03 \pm 0,2$ ) IgKYO/г – при подвійному його дозуванні відносно ( $3,8 \pm 0,28$ ) IgKYO/г ( $p < 0,001$ ), отриманих при загальноприйнятій терапії. Одночасно спостерігалась тенденція до зниження вмісту в калі стафілококів до ( $0,98 \pm 0,25$ ) IgKYO/г ( $p > 0,05$ ) серед пацієнтів, яким була призначена стандартна терапія зі звичайною дозою пробіотику та достовірно зниження цього показника до ( $0,22 \pm 0,24$ ) IgKYO/г ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів, що отримували пробіотик у подвійній дозі у порівнянні з ( $1,79 \pm 0,37$ ) IgKYO/г при проведенні лише традиційної терапії. Необхідно зазначити, що у дітей з групи порівняння стафілококів у калі знайдено не було. Суттєво знижувався титр грибів роду *Candida* до ( $2,34 \pm 0,2$ ) IgKYO/г ( $p < 0,001$ ) в групі дітей, що отримували подвійну дозу пробіотику, тоді як при звичайному дозуванні препарату їх

рівень складав  $(3,03 \pm 0,23)$  IgKYO/г ( $p < 0,001$ )  
відносно даного показника без включення

пробіотику –  $(4,67 \pm 0,21)$  IgKYO/г.

Таблиця 1

Динаміка основних клінічних симптомів у хворих на середньотяжку персистуючу бронхіальну астму залежно від призначеної терапії ( $M \pm m$ )

Клінічні симптоми та фізикальні дані	Стандартна терапія, тривалість діб ( $n=14$ )	Стандартна терапія з включенням пробіотику у звичайній дозі тривалість симптому, діб ( $n=14$ )	Стандартна терапія з включенням пробіотику у подвійній дозі тривалість симптому, діб ( $n=15$ )
Сухий кашель	$5,17 \pm 0,23$	$4,81 \pm 0,23$	$4,12 \pm 0,2^{**,+}$
Вологий кашель	$5 \pm 0,29$	$4,44 \pm 0,17^*$	$3,96 \pm 0,21^{**}$
Експіраторна задишка	$4,83 \pm 0,26$	$4,4 \pm 0,21$	$3,94 \pm 0,24^{**,+}$
Блідість шкіри та слизових оболонок	$4,9 \pm 0,26$	$4,5 \pm 0,29$	$3,67 \pm 0,22^{**,+}$
Шкірні прояви алергії	$5,78 \pm 0,22$	$5,06 \pm 0,2^*$	$4,66 \pm 0,28^{**}$
Сухість шкірних покривів	$5,56 \pm 0,24$	$4,88 \pm 0,26$	$4,38 \pm 0,31^{**}$
Коробковий відтінок перкуторного звуку	$6,66 \pm 0,27$	$5,78 \pm 0,22^*$	$5 \pm 0,24^{***,+}$
Жорстке дихання при аускультатії	$7,33 \pm 0,24$	$6,72 \pm 0,22$	$6 \pm 0,23^{***,+}$
Сухі свистячі хрипи	$4,61 \pm 0,23$	$4,45 \pm 0,21$	$3,67 \pm 0,23^{**,+}$
Різнокаліберні вологі хрипи	$5,11 \pm 0,31$	$4,78 \pm 0,16$	$4 \pm 0,24^*,+$
Здуття живота, метеоризм	$5,17 \pm 0,26$	$4,4 \pm 0,21^*$	$3,75 \pm 0,2^{***,+}$
Нашарування на язиці	$4,95 \pm 0,28$	$4,2 \pm 0,2^*$	$3,75 \pm 0,23^{**}$
Втрата апетиту або його зниження	$4,77 \pm 0,23$	$4,35 \pm 0,21$	$3,45 \pm 0,26^{**,+}$

Примітки: \* - різниця ( $p < 0,05$ ) з показниками 2-3, \*\* - різниця ( $p < 0,01$ ) з показниками 2-3, \*\*\* - різниця ( $p < 0,001$ ) з показниками 2-3. + - різниця ( $p < 0,05$ ) з показниками 3-4.

В цілому, позитивний клінічний ефект від терапії із включенням даного пробіотику спостерігався майже у всіх хворих дітей. При застосуванні в лікуванні пробіотику у жодного пацієнта не зазначено побічної дії препарату.

Результати дослідження, які були спрямовані на виявлення впливу пробіотичного препарату на характер порушення стану кишкової мікрофлори при різних ступенях тяжкості БА у дітей представлені у таблиці 2.

При вивченні ефективності впливу препарату на показники імунного статусу дітей, хворих на БА, був виявлений його позитивний вплив на модуляцію імунологічних показників. До початку лікування, в період загострення захворювання, у всіх обстежених дітей було виявлене

значне порушення імунного статусу в порівнянні з аналогічними показниками здорових дітей, що проявлялося в дисрегуляції Т-клітинної ланки імунітету, пригніченні активності В-клітинної ланки з дисбалансом продукції Ig та зменшенням показників фагоцитозу (табл.3,4).

Застосування пробіотику у пацієнтів, що страждали на середньотяжку персистуючу БА, мало свої особливості, оскільки більш виражений ефект від лікування із включенням пробіо-

тичного препарату був виявлений при подвійному його дозуванні.

Таблиця 2

Стан кишкової мікрофлори у дітей, хворих на БА, залежно від призначеної терапії

Показник, IgKYO/г	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у звичайній дозі (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у подвійній дозі (n=15)
Біфідобактерії	2,78±0,28	5,37±0,21 ***	6,42±0,28 ***,++
Лактобактерії	2,59±0,27	5,07±0,28 ***	6,58±0,21 ***,+++
Загальна кількість кишкової палички	4,77±0,12	5,56±0,11 ***	6,11±0,13 ***,++
УПМ	3,8±0,28	2,92±0,27 *	2,03±0,2 ***,+
Стафілокок	1,79±0,37	0,98±0,25	0,22±0,24 **,+
Гриби	4,67 ±0,21	3,03±0,23 ***	2,34±0,2 ***,+

Примітки:

1. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні стандартної терапії та стандартної терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі - \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.

2. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні терапії з включенням пробіотику у звичайній дозі та терапії із включенням пробіотику у подвійній дозі - + - p<0,05, ++ - p<0,01, +++ - p<0,001.

Таблиця 3

Вплив пробіотику на показники клітинного імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від призначеної терапії

Показник	Стандартна терапія, (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у звичайній дозі (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у подвійній дозі (n=15)
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,65±0,24	5,01±0,32	4,99±0,28
Лімфоцити (%)	42,4±1,48	36,8±1,91 *	35,3±1,74 **
CD3+, %	41,2±1,48	44,3±2,44	51,4±2,33 **,+
CD4+, %	31,2±0,99	32,6±1,1	35,7±0,97 **,+
CD8+, %	21,56 ±1,04	19,9±0,5	17,8±0,36 **,++
IPI	1,56±0,09	1,83±0,07	2,09±0,06 ***,+
CD16+, %	12,5±0,67	14,2±0,67	16,3±0,39 ***,+

Примітки:

1. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні стандартної терапії та стандартної терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі - \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.

2. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі та терапії з включенням пробіотику в подвійній дозі - + - p<0,05, ++ - p<0,01, +++ - p<0,001.

Таблиця 4

Вплив пробіотику на показники гуморального імунітету та фагоцитозу у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від призначеної терапії

Показник	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у звичайній дозі (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у подвійній дозі (n=15)
CD22+, %	21,1±0,74	22,4±0,8	23,6±0,65*
IgM, г/л	1,22±0,061	1,03±0,051*	0,94±0,058**
IgG, г/л	13,52±0,56	10,7±0,26***	10,33±0,29***
IgA, г/л	1,09±0,08	1,24±0,09	1,37±0,103*
IgE, г/л	187,8 ±23,36	146±8,39	139,1±10,15
ФІ	44,4±1,36	50±1,33**	54,2±1,53***+

Примітки

1. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні стандартної терапії та стандартної терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі - \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.

2. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі та терапії з включенням пробіотику у подвійній дозі - + - p<0,05, ++ - p<0,01, +++ - p<0,001.

Таблиця 5

Динаміка рівня ІЛ-1 та ІЛ-4 в сироватці крові у дітей, хворих на БА, залежно від призначеної терапії

Показник мкмоль/л	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у звичайній дозі (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у подвійній дозі (n=15)
ІЛ-1	127,4±9,31	123,2±8,24	103±4,39*,+
ІЛ-4	113,4±3,56	96,1±4,82**	83,3±3,59***,+

Примітки:

1. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні стандартної терапії та стандартної терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі - \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.

2. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні терапії з включенням пробіотику у звичайній дозі та терапії із включенням пробіотику у подвійній дозі - + - p<0,05, ++ - p<0,01, +++ - p<0,001

Таблиця 6

Вплив пробіотичного препарату на вміст біоелементів у сироватці крові в дітей, хворих на бронхіальну астму

Показник	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у звичайній дозі (n=14)	Стандартна терапія з включенням пробіотику у подвійній дозі (n=15)
Zn, мкмоль/л	8,25±0,31	10,42±0,29***	11,41±0,35***,+
Cu, мкмоль/л	29,67±0,55	25,94±0,23***	24,81±0,31***,+
Mg, ммоль/л	0,79±0,026	0,87±0,016*	0,92±0,014***,+
Ca, ммоль/л	2,17±0,038	2,125±0,029	2,13±0,046

Примітки:

1. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні стандартної терапії та стандартної терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі - \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.

2. Достовірність відмінностей відносно показників при проведенні терапії із включенням пробіотику у звичайній дозі та терапії із включенням пробіотику у подвійній дозі - + - p<0,05, ++ - p<0,01, +++ - p<0,001.

Отримані дані показали, що рівні CD3+ та CD4+ достовірно змінювалися лише при використанні пробіотику в подвійній дозі, підвищуючись до (51,4±2,33) % та (35,7±0,97) % ( $p<0,01$ ) відповідно, у порівнянні з такими при проведенні хворим традиційної терапії. При застосуванні препарату в стандартній дозі достовірного ефекту на рівні цих показників виявлено не було. Вміст CD8+ при проведенні стандартної терапії з включенням пробіотику у звичайній дозі мав не суттєву тенденцію до зниження, дорівнюючи (19,9±0,5) %, в той час як при застосуванні подвійної дози препарату цей показник достовірно знижувався до (17,8±0,36) % ( $p<0,01$ ) у порівнянні з (21,56 ±1,04) % при проведенні тільки стандартної терапії. Достовірно змінювалися рівень CD16+ та показник ІРІ лише при застосуванні подвійної дози пробіотику, підвищуючись до (16,3±0,39) та (2,09±0,06) відповідно ( $p<0,001$ ).

Позитивний вплив пробіотик мав і на показники гуморального імунітету в дітей, хворих на середньотяжку персистуючу астму. Значний ефект на нормалізацію рівня CD22+ був виявлений при застосуванні подвійної дози пробіотику – показник яких збільшувався до (23,6±0,65) % ( $p<0,05$ ), в той час як при лікуванні з включенням пробіотику у звичайній дозі він дорівнював (22,4±0,8) %, а при традиційному лікуванні – (21,1±0,74) %. Рівні IgM та IgG знижувались до (1,03±0,051) г/л ( $p<0,05$ ) та (10,7±0,26) г/л ( $p<0,001$ ) відповідно при лікуванні звичайною дозою пробіотику та більш суттєво – (0,94±0,058) г/л ( $p<0,01$ ) та (10,33±0,29) г/л ( $p<0,001$ ) відповідно при застосуванні подвійної дози препарату, порівняно з даними, отриманими при проведенні традиційної терапії. Концентрація IgA достовірно змінювалась тільки при включенні пробіотичного препарату до лікування в подвійному дозуванні, зростаючи до (1,37±0,103) г/л ( $p<0,05$ ). Призначення пробіотику в складі лікування позитивно вплинуло на ФІ, який підвищився до (50±1,33) % ( $p<0,01$ ) при звичайному його дозуванні та (54,2±1,53)% ( $p<0,001$ ) – при подвійному, в той час як при стандартному лікуванні він залишався на рівні (44,4±1,36) %.

Таким чином, включення даного пробіотику до традиційної схеми лікування дітей, хворих на БА в період загострення має чіткий імуномодуючий ефект на ті порушення в імунній системі, які є одним з найважливіших чинників розвитку хвороби.

Як показали дослідження, значний вплив на стан цитокинового балансу в дітей, хворих на середньотяжку персистуючу астму, був виявлений при включенні пробіотичного препарату до традиційного лікування у подвійному дозуванні. Так, рівень ІЛ-1 у сироватці крові достовірно змінювався лише при використанні подвійної дози препарату ( $p<0,05$ ). Концентрація ІЛ-4 достовірно знижувалася при включенні пробіотику до лікування у звичайному дозуванні ( $p<0,05$ ), проте ефект був більш значний при його використанні у подвійній дозі ( $p<0,001$ ).

Таким чином, включення до комплексної терапії БА у дітей шкільного віку пробіотичного препарату позитивно впливає на стан запалення при астмі шляхом модуляції синтезу протизапальних та прозапальних цитокінів, що проявляється в значному зменшенні продукції прозапальних цитокінів та підтриманні на певному рівні протизапальних цитокінів. Порівняльні результати досліджень вмісту цитокінів у дітей, хворих на БА на фоні різних видів терапії подано в табл. 5.

Позитивний вплив пробіотику на клінічний перебіг захворювання був підтверджений і лабораторними дослідженнями, безпосередньо визначенням вмісту МЕ у сироватці крові дітей, хворих на БА (табл.6).

Отримані результати дослідження вмісту біоелементів у сироватці крові дітей, які страждали на середньотяжку персистуючу БА, виявили, що використання даного пробіотичного препарату мало певний позитивний вплив на нормалізацію мінерального балансу в цій групі дітей. Рівень Zn підвищувався до (10,42±0,29) мкмоль/л при включенні пробіотику у звичайній дозі, порівняно з (8,25±0,31) мкмоль/л ( $p<0,001$ ) при традиційному лікуванні, а при його подвійному дозуванні – до (11,41±0,35) мкмоль/л ( $p<0,001$ ). Підвищений рівень міді мав тенденцію до нормалізації та знижувався до (25,94±0,23) мкмоль/л при стандартному лікуванні з використанням звичайної дози пробіотику та до (24,81±0,31) мкмоль/л – при подвійному його дозуванні відносно загальноприйнятої терапії ( $p<0,001$ ). Достовірно зростав рівень Mg в групах, де до складу лікування входив пробіотичний препарат: до (0,87±0,016) мкмоль/л ( $p<0,05$ ) при звичайному його дозуванні та до (0,92±0,014) мкмоль/л ( $p<0,001$ ) – при подвійному, порівняно з (0,79±0,026) мкмоль/л, які визначалися при стандартному лікуванні без використання пробіотику. Рівень Ca зберігався в



межах нормальних показників не залежно від призначеної терапії.

Таким чином, призначення пробіотичного препарату при БА у дітей показало його високу ефективність та безпосередній вплив на найважливіші чинники при даному захворюванні, а отримані в ході дослідження дані диктують

#### Висновки

1. Для підвищення ефективності лікування БА у дітей шкільного віку рекомендовано використання в комплексному лікуванні пробіотичного препарату, до складу якого входить комбінація лактобактерій (*Lactobacillus sporogenes* и *Vacillus coagulans*), фолієвої кислоти (вітамін В9) та цианокобаламіну (вітамін В12).
2. Застосування пробіотичного препарату у складі комплексної терапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку призводило до більш швидкого клінічного ефекту та мало модулюючий вплив на стан мікрофлори кишечника, мікроелементного та імунного статусів.

#### References (список літератури)

1. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem. J.* 2011;37(3):357-372.
2. Piletskyi AM. [Correction of intestinal microbiota in patients with bronchial asthma combined with chronic fatigue syndrome]. *Vykovynskyi Meduchnyi Visnuk.* 2010;14(3):42-44
3. Smiyan OI, Sluva VV, Moshchuch OP. [State of intestinal microbiota and evaluation of application Laktovit Forte in acute obstructive bronchitis in infants]. *J. Zdorovia Rebenka.* 2011;35(8):37 – 43.
4. Smiyan OI, Kurganska VO, Moshchuch OP. [The content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood serum of children with asthma of varying severity] . *J. Zdorovia Rebenka.* 2012;39(9):35 – 38.
5. Smiyan OI, Kurganska VO, Moshchuch OP. [Concentration of zinc, copper, magnesium and calcium in blood serum of children with asthma, and its dependence on the severity of the disease] *J. Padiatria Akysheystvo Ginecologia.* 2011;73(5):7 – 12 .

необхідність включення його до складу комплексної терапії БА у дітей, що, безумовно, є патогенетично обґрунтованим і буде сприяти підвищенню ефективності лікування.

3. Хворим на середньо тяжку персистуючу форму бронхіальної астми препарат рекомендовано призначати в перші дні від моменту госпіталізації з приводу загострення хвороби за схемою: 2 капсули 2 рази на день під час їжі протягом 14 днів на фоні застосування препаратів комплексної терапії.
4. Простий спосіб введення, відсутність будь-яких небажаних побічних реакцій або ускладнень, пов'язаних з його використанням дозволяють рекомендувати його для широкого використання при комплексному лікуванні БА у дітей шкільного віку.
6. Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB. *Bacterial biogeography of the human digestive tract.* Sci Rep. 2011. 170 p.
7. Frick JS. The Gut Microflora and Its Variety of Roles in Health and Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2012; 5:112-124.
8. Antupkin YG. [Current views on etiopathogenesis, clinical, diagnostic and medical peculiarities of inflammation in non-specific respiratory diseases in children]. *J. Perinatologia Padiatria.* 2011;45(1):18-23.
9. The Order of the Ministry of Health of Ukraine from 27.12.2005p. № 767. *Pro zatverdgenia protokoliv diagnostiku ta likuvania alergologichnuch chvorob u ditej.* [On Approval of the protocols for diagnosis and treatment of allergic diseases in children].
10. Epstein-Litvak RV, Vylshanskaya FL. *Bakteriologicheskaiia diagnostika kishhechnika.* [Bacteriological Diagnostics of intestinal]. Guidelines. M;1977. 23 p.

(received 14.12.2014, published online 30.03.2015)

(отримано 14.12.2014, опубліковано 30.03.2015)