

УДК 616.248-053.2-08:615.37

**О.Г. Шадрин<sup>1</sup>, Г.А. Гайдучик<sup>1</sup>, Л. Сичел<sup>2</sup>**

## Оптимізація лікування вірусіндукованих загострень бронхіальної астми у дітей із використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна  
<sup>2</sup>Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):19-25; doi 10.15574/SP.2019.97.19

**Мета:** вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у дітей із вірусіндукованими загостреннями бронхіальної астми.

**Матеріали і методи.** Обстежено 35 пацієнтів віком від 3 до 16 років із загостренням бронхіальної астми на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції. 25 дітей основної групи у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення астми отримували лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* (Дел-Імун V<sup>®</sup>) у дозі 1 капсула 2 рази на день за 30 хвилин до їжі протягом 20 днів, а 10 пацієнтів групи порівняння — стандартну терапію. Використовували загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та статистичні дослідження.

**Результати.** Призначення лізатів клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у складі комплексної терапії дітям із вірусіндукованим загостренням бронхіальної астми призвело до достовірного зменшення частоти та важкості бронхообструктивного синдрому, що підвищує ефективність лікування. В основній групі відмічено достовірне підвищення концентрації IFN-γ та зниження концентрації цистеїнілових лейкотриєнів у сироватці крові, підвищення концентрації IgA слини у динаміці лікування порівняно з показниками дітей групи порівняння.

**Висновки.** Комплексна терапевтична дія лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*, відсутність побічних ефектів та алергічних реакцій обґрунтовують доцільність їх включення у комплексну терапію вірусіндукованих загострень астми.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, вірусіндукований фенотип, лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*, Дел-Імун V<sup>®</sup>.

### Optimizing treatment of virus induced exacerbations of asthma in children using lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V*

**O.G. Shadrin<sup>1</sup>, G.A. Hayduchik<sup>1</sup>, L. Sichel<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv  
<sup>2</sup>President of Pure Research Products, LLC, PhD; Boulder, Colorado, USA

**Objective.** To study the effectiveness of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* in children with virus-induced exacerbations of bronchial asthma.

**Materials and methods.** Were examined 35 patients aged 3 to 16 years old with exacerbation of bronchial asthma in the background of acute respiratory infections.

Twenty five children of the main group were in the complex therapy of virus induced asthma exacerbation and were treated by lysate of the Lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* (Del-Immune V<sup>®</sup>) at a dose of 25 mg 1 capsule 2 times a day 30 minutes before meals for 20 days. Ten patients were in the comparison group and obtained standard therapy.

General clinical, immunological, allergic and statistical studies were used.

**Results.** Use of Del-Immune V<sup>®</sup> in the complex treatment of children with virus-induced exacerbation of asthma, has led to a significant decrease in the frequency and severity of bronchial obstruction syndrome, which increases the effectiveness of treatment. In the main group, there was a significant increase in the concentration of IFN-γ and a decrease in the concentration of cysteine leukotrienes in serum, and an increase in the concentration of a saliva IgA in the dynamics of treatment compared with the children in the comparison group.

**Conclusions.** Observed integrated therapeutic effect of Del-Immune V<sup>®</sup> use, no side effects and allergic reactions, justifying the appropriateness of Del-Immune V<sup>®</sup> inclusion in the complex therapy of virus-induced asthma exacerbations.

**Key words:** children, bronchial asthma, virus — induced phenotype, lysate of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V*, Del-Immune V<sup>®</sup>.

### Оптимизация лечения вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы у детей с использованием лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*

**О.Г. Шадрин<sup>1</sup>, Г.А. Гайдучик<sup>1</sup>, Л. Сичел<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA

**Цель:** изучение эффективности применения лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* у детей с вирусиндуцированными обострениями бронхиальной астмы.

**Материалы и методы.** Обследовано 35 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с обострением бронхиальной астмы на фоне острой респираторной вирусной инфекции. 25 детей основной группы в составе комплексной терапии вирусиндуцированного обострения астмы получали лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* (Дел-Имун V<sup>®</sup>) в дозе 1 капсула 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 20 дней, а 10 пациентов группы сравнения — стандартную терапию. Использовали общеклинические, иммунологические, аллергологические и статистические исследования.

**Результаты.** Назначение лизатов клеток штамма молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* в составе комплексной терапии детям с вирусиндуцированным обострением бронхиальной астмы привело к достоверному уменьшению частоты и тяжести бронхообструктивного синдрома, что повысило эффективность лечения. В основной группе отмечено достоверное повышение концентрации IFN-γ и снижение концентрации цистеиниловых лейкотриенов в сыворотке крови, повышение концентрации IgA слюны в динамике лечения по сравнению с показателями детей группы сравнения.

**Выводы.** Комплексное терапевтическое действие лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций обосновывают целесообразность их включения в комплексную терапию вирусиндуцированных обострений астмы.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, вирусиндуцированный фенотип, лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*, Дел-Имун V<sup>®</sup>.

### Вступ

Численні епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про збільшення захворюваності на бронхіальну астму (БА) в усьому світі, у тому числі серед дитячого населення [1,6,10,18]. Існує прямий зв'язок між загостренням БА у дітей та гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), відзначається прямий кореляційний зв'язок між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ і частотою госпіталізацій з приводу загострень астми [6,15,16,19].

Результати низки клініко-епідеміологічних досліджень підтверджують, що приблизно у 80–85% усіх випадків загострення астми у дітей та у 60–75% у дорослих основними тригерами є респіраторні віруси [6,10,15,16]. За даними С.С. Murray та співавт., найчастішою причиною загострень БА у дорослих і дітей старшого віку є риновіруси — до 80% випадків, віруси грипу — до 15%, ентеровіруси — 4%, а також метапневмовірус і РСВ — 2% випадків усіх вірусіндукованих загострень. Сприяють розвитку бронхіальної обструкції також аденовіруси, віруси парагрипу 1-го і 3-го типу, коронавіруси [8,10]. Наукові дані засвідчують більш важкий ступінь порушення вентиляційної функції легень у хворих на астму із симптомами ГРВІ.

Незважаючи на розроблену та впроваджену комплексну базисну терапію БА, повного контролю над перебігом захворювання під впливом інгаляційних глюкокортикоїдів (ІГКС) досягти не вдалося. Гострі респіраторні вірусні інфекції, як тригери частих загострень астми, значно погіршують перебіг і прогноз захворювання, знижуючи при цьому ефективність базисної терапії.

На сьогодні єдиного погляду на патофізіологічний механізм вірусіндукованого загострення БА немає. З одного боку, внаслідок «еозинофільного» запалення дихальних шляхів, що прогресує при реплікації респіраторних вірусів, відбувається збільшення секреції ацетилхоліну парасимпатичною нервовою системою. У пацієнтів з БА респіраторні віруси блокують функцію М2-рецепторів за допомогою вірусної нейрамінідази, крім того, блокада функції цих рецепторів може бути також зумовлена еозинофілами, які виділяють основний білок — МВР (від англ. major basic protein), що є ендogenous антагоністом для М2-холінорецепторів. У такому випадку високі рівні ацетилхоліну взаємодіють з М1 і М3 мускари-

новими рецепторами, що призводить до скорочення гладкої мускулатури бронхів і, відповідно, проявляється виразним бронхоспазмом. З іншого боку, респіраторні віруси здатні посилювати запальний процес за рахунок безпосередньої альтерації епітелію бронхів, а також шляхом виділення еозинофілами та лімфоцитами ряду прозапальних цитокінів та хемокінів: інтерлейкінів, чинників активації тромбоцитів, TNF- $\alpha$ , нейтрофільних протеаз, гістаміну і, що найважливіше, цистеїнових лейкотрієнів (С4, D4 і E4), які є не тільки потужними бронхоконстрикторами, але й впливають на активацію еозинофілів, гіпертрофію гладкої мускулатури бронхів і депозицію колагену, беруть участь у підвищенні проникності судин і гіперсекреції слизу [10,14,16].

Часті респіраторні інфекції у дітей сприяють гіперпродукції IgE, зниженню синтезу інтерферону, розвитку гіперреактивності бронхів і сенсibiliзації організму до неінфекційних алергенів. Дітям з БА притаманне зниження противірусного і протимікробного захисту, що певною мірою обумовлено наявністю дизрегуляторних порушень у системі інтерферону, причому ступінь пригнічення інтерферогенезу корелює зі ступенем важкості захворювання [2,10].

Висока частота захворюваності на ГРВІ та особливості реабілітації дітей з БА диктують необхідність пошуку нових схем терапії, які впливатимуть на відновлення імунної резистентності, насамперед інтерферонового статусу.

Наукові дослідження останніх років довели ефективність використання як пробіотиків, так і їх ферментативних лізатів у профілактиці та лікуванні алергічних захворювань [3,4,9,13].

Біологічні компоненти клітинних стінок лактобактерій здатні ініціювати цілу низку реакцій, спрямованих на зменшення алергічного запалення: стимулювати генерацію цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів, активувати систему комплемента, цитостатичну та цитотоксичну активність макрофагів, регулювати продукцію імунорегуляторних цитокінів і, відповідно, вивільнення медіаторів запалення, у тому числі лейкотрієнів [8,10,11,17].

Природне походження, цитокініндукуюча (стимуляція інтерферогенезу) та противірусна активність ферментативних лізатів молочнокислих бактерій обґрунтовують можливість їх застосування у лікуванні дітей із загостренням БА на тлі ГРВІ.

Сьогодні в Україні зареєстрована дієтична добавка «Дел-Іммун V®», яка у своєму складі

містить 25,0 мг ліофілізованого ферментативного лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* і не містить живих клітин, тваринних білків, компонентів пшениці, сої, генетично модифікованих компонентів, глютену, лактози. Фрагменти клітинних стінок молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* (DV-штам) — мурамилпептиди та ДНК, отримані в результаті природної ферментації, виступають особливими імунними активаторами. За показаннями прийом дієтичної добавки сприяє нормалізації функціонування органів шлунково-кишкового тракту та забезпечує імуномодельючий вплив: підвищує активність натуральних кілерів, посилює продукцію натурального інтерферону, оптимізує утворення протизапальних цитокінів. Результати досліджень засвідчили високу ефективність застосування дієтичної добавки у лікуванні як інфекційних захворювань вірусної, бактеріальної та грибкової етіології, так і алергічної патології [9,10].

Швидкість імунної відповіді організму обумовлена тим, що фрагменти ДНК та пептидогліканові структури (активні компоненти Дел-Імун V®) виступають у якості МАРП (microbial-associated molecular patterns) та взаємодіють із рецепторами вродженого імунітету (PRR — Pattern recognition receptors), а для цієї взаємодії характерна негайна реакція без формування імунної пам'яті [11,13].

Відмічений вплив Дел-Імун V® на різні ланки (специфічні та неспецифічні) як вродженого, так і набутого імунітету, за рахунок регуляції координації імунної відповіді за Th1 або Th2 шляхами залежно від стану імунного статусу організму. Компоненти пептидогліканів клітинних стінок містять олігосахариди, амінокислоти, пептиди, тейхоеві кислоти, які при потрапленні до організму рег ос здатні активувати натуральні кілери та збільшувати продукцію IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha/\beta$ , IL-10, NK-cells. Мурамилпептиди клітинних стінок стимулюють імунні клітини — макрофаги та моноцити та виступають у якості регуляторів синтезу каскаду цитокінів, які взаємодіють із патогенними факторами, нейтралізуючи їх дію на організм [11–13].

Власне цей факт і наштовхує на думку, що призначення хворим з астмою лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus V* в епідемічно напружені щодо ГРВІ та грипу періоди зможе зменшити клінічні прояви захворювання і запобігти виникненню загострень.

**Метою** роботи було вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у дітей з вірусіндукованими загостреннями бронхіальної астми.

### Матеріал і методи дослідження

Обстежено 35 пацієнтів віком від 3 до 16 років із загостренням БА на тлі ГРВІ, які знаходились на лікуванні у клініках ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Методом простої рандомізації пацієнти були поділені на дві групи: основна група — 25 дітей, які у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення астми отримували дієтичну добавку «Дел-Імун V®» у дозі 1 капсула 2 рази на день за 30 хвилин до їжі протягом 20 днів; група порівняння — 10 дітей, які отримували стандартну терапію ( $\beta$ 2-агоністи короткої дії, ІГКС). Клінічне дослідження проводилось в епідемічний за грипом та вірусними інфекціями період.

Діагноз БА встановлено відповідно до класифікації захворювання, затвердженої XII з'їздом педіатрів (12–14 жовтня 2010 р.) [1,7]. Пацієнти включалися у дослідження після отримання письмової інформованої згоди обох батьків.

Критеріями включення до клінічного дослідження були діти дошкільного та шкільного віку із загостренням БА на тлі ГРВІ. Комплексне обстеження хворих включало:

- загальноклінічне обстеження;
- виявлення антигенів вірусів у носовому слизу для ідентифікації етіологічного фактору загострення астми;
- визначення концентрацій INF- $\gamma$  та цистеїнілових лейкотрієнів (C4, D4 і E4) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА);
- оцінка стану місцевого імунітету шляхом визначення концентрації sIg A у слині методом ІФА.

Результати одержаних даних обробляли статистично. Достовірність різниці оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та методом кутового перетворення Фішера. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

Клінічна ефективність застосування лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення астми оцінювалась у динаміці за інтенсивністю клінічних проявів (кількість днів загострення астми, потреба у збільшенні доз  $\beta$ 2-агоністів короткої дії), показників прозапальної активації синтезу IFN- $\gamma$ , цистеїніло-

вих лейкоцитів (цис-ЛТ) С4, D4, E4 та факторів неспецифічного місцевого імунного захисту.

Групи були порівнянними за статтю, віком та важкістю захворювання. Діти з легкою персистою БА отримували базисну терапію монтелукастом, а пацієнти із середньоважким персистою перебігом захворювання – флутиказону пропіонат у вікових дозах.

Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування дієтичною добавкою «Дел-Імун V®».

### Результати дослідження та їх обговорення

В основній групі 64,0% пацієнтів мали легкий персистою перебіг астми, 36,0% – середньоважкий персистою перебіг. Супутній алергічний риніт діагностований у 52,0% хворих основної групи, atopічний дерматит – у 32,0%. У групі порівняння 40,0% дітей мали середньоважкий персистою перебіг БА, а 60,0% – легкий персистою перебіг. Супутня алергічна патологія зареєстрована у 70,0% дітей (у 40,0% – алергічний риніт, у 30,0% – atopічний дерматит). Діти обох груп спостереження мали як клінічні, так і лабораторні ознаки atopії (підвищення рівня загального IgE та алергенспецифічних IgE, наявність сенсibiliзації до різноманітних алергенів за результатами шкірних прік-тестів).

Клінічна характеристика обстежених наведена у таблиці 1.

З метою виявлення етіологічних чинників вірусного загострення астми проведено вірусологічне дослідження змивів носового слизу на предмет ідентифікації антигенів вірусів. Етіологічна структура ГРВІ у дітей із загостренням БА наведена у таблиці 2.

Найчастіше тригером загострення БА у дітей основної групи був риновірус – у 44,0%, що збігається з даними інших дослідників щодо ролі риновірусної інфекції у патогенезі вірусіндукованих загострень БА. Антигени РС-вірусу виявлені у 28,0% обстежених основної групи

Таблиця 1

#### Клінічна характеристика обстежених дітей

Клініко-параклінічні параметри	Основна група (n=25)	Група порівняння (n=10)
Вік, роки	4,8±1,5	5,6±1,7
Хлопчики, абс. (%)	11 (44,0)	5 (50,0)
Дівчатка, абс. (%)	14 (56,0)	5 (50,0)
Тривалість БА, роки	2,8±0,7	3,2±1,1
Алергічний риніт, n (%)	13 (52,0)	4 (40,0)
Атопічний дерматит, n (%)	8 (32,0)	3 (30,0)

Таблиця 3

#### Динаміка тривалості клінічних синдромів у дітей із вірусіндукованим загостренням астми на тлі лікування, кількість днів

Клінічний синдром	Основна група (n=25)	Група порівняння (n=10)
Катаральний	3,2±1,1	6,1±1,7
Інтоксикаційний	2,5±0,3	5,2±2,1
Температурна реакція	2,8±0,5	6,4±2,3
Бронхообструктивний	4,2±1,7	7,2±1,4

#### Етіологічна структура ГРВІ у дітей із загостренням БА, абс. (%)

Вірус	Основна група (n=25)	Група порівняння (n=10)
Грип	3 (12,0)	1 (10,0)
Парагрип	2 (8,0)	2 (20,0)
Риновірус	11 (44,0)	3 (30,0)
РС-вірус	7 (28,0)	4 (40,0)
Аденовірус	2 (8,0)	0 (0,0)

та у 40,0% дітей групи порівняння. Найменшу частку у дітей обох груп спостереження становили антигени вірусів грипу (12,0% та 10,0%) та парагрипу (8,0% та 0%).

Згідно з критеріями включення, у дослідження увійшли діти з діагнозом БА, у яких відмічалось підвищення температури тіла  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  та наявність щонайменше одного катарального симптому (кашлю, риніту, почервоніння, болю у горлі) та одного із симптомів інтоксикації (зниження апетиту, нудоти, головного болю, млявості, болю у м'язах, пітливості або ознобу).

Усі пацієнти отримували лікування згідно з чинними протоколами та необхідну симптоматичну терапію з урахуванням клінічних симптомів ГРВІ.

Оцінка клінічної ефективності включення лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* V до схем терапії загострень БА на тлі ГРВІ здійснювалася за низкою критеріїв: тривалість підвищеної температурної реакції, інтоксикаційного, катарального та бронхообструктивного синдрому, наявність бактеріальних ускладнень, які вимагали додаткового призначення антибактеріального препарату.

Клінічна картина типового перебігу ГРВІ характеризувалась гострим початком захворювання, наявністю синдрому інтоксикації, катарального синдрому та розвитком загострення у вигляді БОС з 1-го (або 2-го) дня захворювання. Призначення лізату лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* V пацієнтам основної

Таблиця 4

**Динаміка концентрації IFN-γ у сироватці крові дітей із вірусіндукованим загостренням БА на тлі лікування (M±m)**

Показник	Контроль (n=10)	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IFN-γ, пг/мл	920,74±207,75	549,73±119,05	956,61±112,5*	583,33±114,4	624,52±112,8*

Примітка: \* – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, p<0,05.

групи сприяло нормалізації температури тіла у 2,5 разу та ліквідації БОС удвічі швидше, ніж у групі порівняння (табл. 3). Менша тривалість бронхообструкції у пацієнтів основної групи, відповідно, вимагала скорочення удвічі частоти призначення β2-агоністів короткої дії, що позитивно вплинуло на терапію загострення астми. Тривалість катарального та інтоксикаційного синдромів на тлі прийому дієтичної добавки також була вдвічі нижчою, ніж у групі порівняння. У цілому, у дітей основної групи вдалося запобігти розвитку бактеріального ускладнення (жоден пацієнт не отримувал антибактеріальну терапію під час даного загострення астми) порівняно з дітьми контрольної групи, де двоє дітей отримували антибактеріальну терапію.

Отже, на підставі проведеного аналізу літератури та власних спостережень щодо ролі респіраторних вірусів у провокації загострень астми у дітей та можливостей сучасної противірусної терапії можна зробити висновок про доцільність включення лізатів лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у комплексну терапію лікування ГРВІ у дітей з хронічною алергічною патологією.

Враховуючи наявність дисбалансу між окремими ланками системи інтерферону у пацієнтів з БА та повідомлення про можливий вплив лізатів лактобактерій на інтерферогенез, нами проведене визначення концентрації IFN-γ у сироватці крові дітей із вірусіндукованим загостренням БА у динаміці лікування (табл. 4).

Аналіз отриманих результатів виявив достовірне зниження рівня IFN-γ у сироватці крові пацієнтів із вірусіндукованим загостренням астми порівняно з контрольною групою здорових дітей. Однак у динаміці лікування через 20 днів у пацієнтів основної групи відмічено достовірне підвищення концентрації IFN-γ у сироватці крові, яке досягло рівня здорових

дітей, на відміну від пацієнтів групи порівняння, де рівень IFN-γ збільшився, але несуттєво. Отримані результати демонструють виразний позитивний вплив лізатів лактобактерій на інтерфероновий статус, що сприяє відновленню імунної резистентності.

Дітям обох груп спостереження проводилось визначення концентрації sIgA слини як маркера «місцевого імунітету» до та після лікування (табл. 5).

Спостерігалось зниження концентрації sIgA слини у пацієнтів з астмою, що характерно для atopії. Середнє значення концентрації sIgA слини до лікування становило (83,6±1,6) мг/л в основній групі та (75,3±1,8) мг/л у групі порівняння. Після закінчення курсу лікування у пацієнтів основної групи спостереження виявлено достовірне збільшення концентрації sIgA слини, що вказує на напруженість факторів місцевого імунного захисту.

Однак у пацієнтів основної групи відмічено достовірно більше підвищення концентрації sIgA слини у динаміці лікування, ніж у дітей групи порівняння (196,2±5,3 мг/л проти 98,8±2,1 мг/л), що свідчить про інтенсивнішу активацію факторів неспецифічного імунного захисту на тлі прийому лізатів лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у складі комплексної терапії вірусіндукованого загострення БА.

Провідна роль у патогенезі БА належить ліпідним медіаторам – цис-ЛТ [7,8], які чинять виразний констрикторний вплив на гладенькі м'язи дихальних шляхів [9,10]. Отже, концентрація цис-ЛТ у сироватці крові обстежених дітей покаже активність запального процесу, у т.ч. виразність бронхообструктивного синдрому, та дозволить оцінити ефективність терапії.

Середній рівень цис-ЛТ (C4/D4/E4) до лікування був достовірно вищим у пацієнтів основної та групи порівняння ((778,7±92,1) пг/мл

Таблиця 5

**Динаміка концентрації секреторного IgA у слині дітей з вірусіндукованим загостренням БА на тлі лікування (M±m)**

Показник	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
sIgA слини, мг/л	83,6±1,6	196,2±5,3*	75,3±1,8	98,8±2,1*

Примітка: \* – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, p<0,05.

Таблиця 6

**Концентрації цистеїнілових лейкотрієнів сироватки крові обстежених пацієнтів із вірусіндукованим загостренням БА у динаміці лікування, (M±m)**

Показник	Контроль (n=10)	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Цистеїнілові лейкотрієни, пг/мл	396,7±47,3 <sup>^</sup>	778,7±92,1 <sup>^</sup>	356,61±92,5 <sup>*</sup>	825,08±57,8 <sup>^</sup>	624,52±112,8 <sup>*</sup>

Примітка: \* – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування,  $p < 0,05$ ; <sup>^</sup> – різниця достовірна порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ )

та (825,08±57,8) пг/мл відповідно) порівняно з групою контролю (396,7±47,3 пг/мл) (табл. 6).

Про протизапальний ефект проведеної терапії свідчили рівні цис-ЛТ до початку і після лікування. Виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження концентрації цис-ЛТ сироватки крові у дітей основної групи (356,61±92,5 пг/мл) у динаміці лікування порівняно з дітьми, які не отримували лізат лактобактерій у складі комплексної терапії (624,52±112,8 пг/мл), що свідчить про більш інтенсивний протизапальний ефект лікування дітей основної групи. Отже, встановлено позитивний вплив лізатів лактобактерій на інтенсивність бронхообструкції, що проявляється у достовірному зниженні рівнів цис-ЛТ і, відповідно, бронхоспастичного компонента та пояснює удвічі меншу тривалість бронхообструктивного синдрому у пацієнтів основної групи (4,2±1,7 днів) на тлі лікування.

Таким чином, призначення пацієнтам основної групи лізатів лактобактерій не тільки достовірно зменшує частоту та важкість БОС у пацієнтів з вірусіндукованим загостренням БА, але й активує приховані резерви противи-

русного захисту, що підвищує ефективність як лікувальних, так і профілактичних заходів. Індивідуальна переносимість дієтичної добавки була хорошою у всіх 25 дітей основної групи. У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на тлі її прийому.

**Висновки**

1. Призначення лізатів клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V (Дел-Імун V<sup>®</sup>) дітям із вірусіндукованим загостренням БА призводить до зменшення частоти та важкості бронхообструктивного синдрому, що підвищує ефективність лікування та дозволяє рекомендувати її застосування у складі комплексної терапії вірусіндукованих загострень астми і для профілактики їх виникнення в епідемічно несприятливий щодо ГРВІ та грипу сезон.

2. Прийом лізатів клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V (Дел-Імун V<sup>®</sup>) по 1 капсулі двічі на день за 30 хвилин до їжі протягом 20 днів є ефективним у складі комплексної терапії вірусіндукованих загострень астми у дітей віком від 3 до 16 років.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2010). Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. Здоров'я України. 3(14):39–41.
2. Белова ОИ. (2003). Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов (интерлейкин-4, 'гамма'-интерферон) при бронхиальной астме у детей. Москва:27.
3. Калюжин ОВ. (2012). Пробиотики как современные средства укрепления противомикробной защиты: миф или реальность? Русский медицинский журнал. 20(28): 1395–1401.
4. Калюжин ОВ. (2013). Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции. Российский аллергологический журнал.3:45–56.
5. Калюжин ОВ. (2014). Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика, иммунотерапия. Медицинские информационные технологии. Москва: 40–43.
6. Клименко ВА и соавт. (2011). Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения. Астма та алергія.4:50–57.
7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 №868. (2013). [http://www.dec.gov.ua/mtd/\\_ba.html](http://www.dec.gov.ua/mtd/_ba.html)
8. Таточенко ВК. (2004). Острые респираторные заболевания у детей — антибиотики или иммуномодуляция. Вопросы современной педиатрии. 3:2:35.
9. Урсова НИ. (2015). Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, ее нарушения и возможности коррекции. Альманах клинической медицины.40: 35–47.
10. Фещенко ЮІ, Островський ММ, Варунків ОІ. (2016). Бронхіальна астма, вірус-індуковані загострення: погляд на проблему через призму метаболізму лейкотрієнів. Укр пульмонологічний журнал. 3:59–63.

11. Coulombe F, Fiola S, Akira S, Cormier Y, Gosselin J. (2012). Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One*.7(5):e36734.
12. Fitzgerald KA. (2010). NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation. *European Journal of Immunology*.40(3):595—598.
13. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A et al. (2003). Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 278(8): 5509—5512.
14. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. (2014). Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Microbiology*. 34:38.
15. Kling S, Clare H, Donniger H, Williams Z et al. (2005). Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy*. 35(5):672—678.
16. Mohapatra S. (2008). Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin Microbiol Rev*. 21;3:495—504.
17. Montuschi P. (2010). Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma Pharmaceuticals. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 3(6):1792—1811.
18. Nafstad P, Clare A Skrondal, Nystad P. (2005). Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Follow-up of the Oslo Birth Cohort Brunekreef Bert. *Pediatrics*. 116;2:e255-e262.
19. Xatzipsalti M, Clare F Psarros, Konstantinou G et al. (2007). Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Contrib Microbiol*.14:33—41.

### Сведения об авторах:

**Шадрин Олег Геннадиевич** — д.мед.н., проф., зав. отделением проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)483-81-17.

**Гайдучик Галина Андреевна** — к.мед.н., с.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)484-18-71.

**L. Sichel** — President of Pure Research Products, LLC, PhD; Boulder, Colorado, USA.

Статья поступила в редакцию 08.10.2018 г.; принята в печать 11.02.2019 г.

## ВНИМАНИЕ!

### Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

### Примеры оформления литературных источников

#### Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

#### Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

#### Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

#### Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.