Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ім. М.І. ПИРОГОВА

**АНДРІКЕВИЧ ІРИНА ІВАНІВНА**

УДК 616-053.2/5:616-002.3:616.953:616.345:616-022.7

**СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ГОСТРИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ТА КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Вінниця – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**Бережний В’ячеслав Володимирович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, завідувач кафедри педіатрії №2

 **Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, старший науковий співробітник

**Шадрін Олег Геннадійович**, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» АМН України, завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку;

- доктор медичних наук, професор

**Бурлай Валентин Григорович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри педіатрії №4.

Захист відбудеться «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.003.04 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю «Педіатрія» при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України (01004, Київ, вул. Толстого, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України (01004, Київ, вул. Зоологічна, 3)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради А.Я. Кузьменко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблема гострих бронхо-легеневих захворювань у дітей грудного віку залишається надзвичайно актуальною в педіатрії. Одне з провідних місць в структурі дитячої смертності займає патологія органів дихання. На сьогоднішній день головною складовою частиною етіологічного лікування гострих захворювань бронхо-легеневої системи є антибіотикотерапія (Майданник В.Г., 2006). Вітчизняні та зарубіжні літературні джерела вказують на те, що антибіотики, крім протимікробної дії, мають цілий ряд негативних ефектів. Однією із важливих проблем антибіотикотерапії є антибіотико-асоційовані враження кишечника (С.А. Крамарев, Д.С. Янковський, 2008; Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф, 2007; L.G. Barlett L.G., 2002).

Більшість антибіотиків, які застосовуються з лікувальною метою, порушують створені у процесі еволюції асоціативні відносини між кишковими мікроорганізмами, що призводить до дисбіозу (А.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, 2008). Ступінь дисбіотичних змін при цьому в значній мірі залежить від властивостей застосованих препаратів. На сьогодні контроль за складом мікрофлори кишечнику при антибактеріальній терапії та розробка методів корекції виявлених порушень є важливим етапом лікування гострих захворювань бронхо-легеневої системи (Ю.Г. Антипкін, О.Г. Шадрін та співавт., 2006).

Дисбаланс мікрофлори кишечникa у дітей зустрічається дуже часто і залишається важливою, складною і до кінця невирішеною проблемою. Існуючі на сьогодні схеми лікування дисбіозу кишечника із використанням різних по дії і направленості пробіотиків, харчових добавок, кисломолочних продуктів іноді не завжди ефективні (В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунько, 2004). Тому питання корекції порушень мікробіоценозу кишечника залишається актуальним.

Сьогодні з метою профілактики і лікування мікроекологічних порушень у дітей усе частіше використовують пробіотичні засоби, що являють собою препарати або продукти, які містять живі клітини цілющих мікроорганізмів (Ю.Г. Антипкін, О.Г. Шадрін та співавт., 2008). Проте, не зважаючи на великий асортимент даних препаратів, у практичного лікаря залишається багато питань по вирішенню уніфікованого підходу до вибору пробіотичного препарату для корекції порушень мікробіоценозу.

На жаль, вплив антибіотикотерапії на мікробіоценоз товстої кишки у дітей з гострою бронхо-легеневою патологією недостатньо вивчений. Тому, детальне вивчення стану мікрофлори товстої кишки на фоні масивної тривалої антибіотикотерапії при гострих бронхо-легеневих захворюваннях у дітей має велике значення для корекції виявлених порушень мікробіоценозу та дозволить науково обґрунтувати нові підходи до діагностики, лікування та профілактики дисбіотичних порушень товстої кишки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова “Клініко-епідеміологічна характеристика і прогнозування захворювань у дітей різного віку” (№ держреєстрації 0104U010186).

**Мета дослідження:** Підвищити ефективність діагностики та корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки при гострих захворюваннях бронхо-легеневої системи у дітей грудного віку шляхом бактеріологічного, копрологічного та імунологічного дослідження копрофільтратів та призначення препаратів пробіотичної дії.

 **Завдання дослідження:**

1. Вивчити клінічні особливості порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях.
2. Оцінити стан мікрофлори товстої кишки при гострих бронхо-легеневих захворюваннях у дітей грудного віку.
3. Визначити вплив антибіотикотерапії на мікробіоценоз товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях.
4. Дослідити функціональний стан товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях.
5. Оцінити стан місцевого імунітету товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях.
6. Провести корекцію виявлених порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях.

*Об’єкт дослідження*: мікробіоценоз товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях**.**

*Предмет дослідження*: клінічні прояви порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях, кількісний та якісний склад мікрофлори товстої кишки, стан місцевого імунітету товстої кишки, ефективність пробіотикотерапії для корекції виявлених порушень.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (загальний аналіз крові та сечі, рентгенографія органів грудної порожнини та УЗД органів черевної порожнини), біохімічні (визначення електролітів, білірубіну та його фракцій, загального білка сироватки крові), бактеріологічні (бактеріологічне дослідження фекалій на мікрофлору товстої кишки), копрологічні (копрограма, рН копрофільтратів), імунологічні (визначення імуноглобулінів в копрофільтратах (sIgA, IgA, IgG, IgM) за методом радіальної імунодифузії в гелі), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що при гострій бронхо-легеневій патології у дітей грудного віку вперше проведена комплексна клініко-лабораторна та мікробіологічна характеристика порушень мікробіоценозу товстої кишки. Виявлено зменшення кількості індигенної мікрофлори (біфідобактерій та лактобактерій) та зростання чисельності представників умовно-патогенної мікрофлори (гемолітичної кишкової палички, золотистого стафілокока, ентерококів, грибів роду Candida, клебсієл, протею та цитробактеру) в товстій кишці при даній патології. У більшості дітей мали місце зміщення рН середовища товстої кишки з наявністю функціональних порушень кишкового тракту.

Вперше вивчений вплив окремих фармакологічних груп антибіотиків, кількості та тривалості їх курсів та вплив шляху введення антибактеріальних препаратів на стан мікрофлори товстої кишки при гострій пневмонії та гострому обструктивному бронхіті у дітей грудного віку. Встановлено, що застосування антибіотиків групи цефалоспоринів 3-го покоління, аміноглікозидів та їх комбінації найбільш негативно впливає на стан мікробіоценозу товстої кишки, порівняно із іншими групами антибіотиків (пеніциліни, макроліди та цефалоспорини 1-2-го поколінь). Використання двох курсів антибіотикотерапії та парентерального шляху їх введення в значній мірі порушує мікробіоценоз товстої кишки у обстежених дітей, у порівнянні із одним курсом терапії та ентеральним шляхом введення.

У дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та обструктивний бронхіт при наявності порушень мікробіоценозу товстої кишки під впливом антибіотикотерапії вперше встановлені зміни показників місцевого імунітету – зниження концентрації секреторного імуноглобуліну А в копрофільтратах.

Наукова новизна роботи полягає також в тому, що вперше в педіатричній практиці для корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки при гострій бронхо-легеневій патології використаний пробіотичний препарат Симбітер ацидофільний. Призначення цього препарату призвело до зникнення клінічних проявів дисбіозу, нормалізації індигенної мікрофлори та УПМ, покращення показників місцевого імунітету товстої кишки при вказаних вище захворюваннях у дітей.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичне значення роботи полягає в тому, що на основі проведених досліджень була доведена необхідність контролю стану мікробіоценозу товстої кишки при гострих бронхо-легеневих захворюваннях у дітей, які отримували антибіотикотерапію.

Для більш повної оцінки порушень мікробіоценозу товстої кишки при гострій бронхо-легеневій патології у дітей, крім бактеріологічного дослідження калу на мікрофлору, доцільно визначати індекс стабільності мікрофлори, який характеризує дисбаланс аеробної та анаеробної мікрофлори товстої кишки. Даний показник вказує на дисбіотичні зміни товстої кишки в разі зниження його нижче 2,0.

У дітей грудного віку при гострій бронхо-легеневій патології встановлено, що, крім клінічної, мікробіологічної та копрологічної оцінки мікробіоценозу товстої кишки, велике діагностичне значення має вивчення стану місцевого імунітету, особливо секреторного імуноглобуліну А (sIgA) у копрофільтратах.

Обґрунтована ефективність застосування Симбітеру ацидофільного в комплексній терапії гострих бронхо-легеневих захворювань у дітей грудного віку з метою корекції виявлених порушень мікробіоценозу товстої кишки. Показана позитивна динаміка клінічних та мікробіологічних змін мікробіоценозу товстої кишки після 10-денного курсу корекції даним препаратом.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора є основним і полягає у виборі теми дисертації, напрямку, обсягу та методів дослідження. Автором самостійно поставлена мета і сформульовані завдання. Дисертанткою проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми, самостійно обстежено 80 дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію, та 60 дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт, а також 30 осіб контрольної групи дослідження. Розроблені карти первинної документації. Проведено статистичну обробку та аналіз даних, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження. Підготовлені наукові дані для публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали дисертації доповідались на Всеукраїнській науково-медичній конференції “Медико-соціальні проблеми дитячого віку” (Тернопіль 2007), міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів “Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини” (Суми, 2007), на 4-й науково-практичній конференції з міжнародною участю “Проблемні питання лікування дітей” (Київ, 2008), на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної, профілактичної, експериментальної медицини, стоматології та фармації” (Донецьк, 2008), на 77-й міжвузівській конференції студентів та молодих вчених “Працюємо, творимо, презентуємо” (Івано-Франківськ, 2007, 2008), на 14-й науково-практичній конференції молодих вчених та фахівців “Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини” (Вінниця, 2008), на сателітному симпозіумі “Сучасні аспекти застосування пробіотиків в педіатрії” (Київ, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт. З них 4 моноавторські статті надруковані у фахових журналах, визнаних ВАК України та 10 робіт у вигляді тез опубліковані у наукових збірниках конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на – 200 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 22 рисунками та 41 таблицею, що займають – 40 сторінок. Список літератури містить 136 вітчизняних джерел та 69 джерел зарубіжних авторів (займає 22 сторінки).

**ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження нами обстежено 140 дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, які отримували антибіотикотерапію без профілактичного призначення пробіотиків. Усі діти перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні упродовж 2006 – 2008 рр. та склали основну групу дослідження.

Діагноз гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту формулювали згідно Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія” від 13.01.2005 р. №18. У дітей при поступленні до стаціонару мали місце прояви інтоксикаційного (підвищення температури тіла вище 38ºС, яке тривало більше 3 діб; блідість шкіри, періоральний ціаноз, гіпотонія, гіпорефлексія) та респіраторного синдромів (кашель, задишка, дистантні хрипи). При фізикальному обстеженні були відмічені відповідні аускультативні та перкуторні зміни. В загальному аналізі крові відмічались підвищення кількості лейкоцитів (лейкоцитоз) та прискорення ШОЕ.

Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей. Дослідження дітей контрольної групи виконано на базі дитячої поліклініки міської клінічної лікарні “Центр матері та дитини”.

Обстежені діти грудного віку, хворі на гострі бронхо-легеневі захворювання, були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло 80 дітей грудного віку (57,1%), хворих на гостру пневмонію. Другу групу склали 60 дітей (42,9%), хворих на гострий обструктивний бронхіт.

Основна група дітей була розподілена на підгрупи в залежності від того, яку фармакологічну групу антибіотиків отримували діти напередодні поступлення у стаціонар. З метою ретельної оцінки впливу антибіотикотерапії на стан мікрофлори товстої кишки обстежених дітей було також розподілено на підгрупи в залежності від кількості проведених курсів антибіотикотерапії та шляху їх введення.

Обстеження хворого включало детальне вивчення анамнезу життя, особливостей перебігу інтра-, пери- та постнатального періоду, характеру вигодовування, психомоторного розвитку дитини, наявності супутніх хвороб. Оцінювалась також динаміка клінічної картини основного захворювання в обох групах дослідження та наявність симптомів порушення мікробіоценозу товстої кишки.

Усім хворим дітям проводили комплекс обстежень, який включав загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові (визначення електролітів, білірубіну та його фракцій, загального білка).

Копрологічне дослідження випорожнень та визначення показників рН середовища товстої кишки проводилось при поступленні у стаціонар та на 10-й день лікування хворих. При цьому рН калу визначали за допомогою рН-метру. Крім того, усім дітям основної групи було проведено рентгенологічне обстеження грудної порожнини, УЗД органів черевної порожнини, ЕхоКГ, НСГ, ЕКГ.

Стан мікробіоценозу товстої кишки визначали шляхом мікробіологічного дослідження фекалій при висіві їх на диференційно-діагностичні середовища (Ендо, Плоскірєва, Сабуро, Чистовича, вісмут-сульфат агар, Блаурока, МРС-1) при відповідних умовах інкубації з наступною мікроскопією. Кількісний склад мікрофлори товстої кишки в 1 г фекалій встановлювали по числу колоній, які виросли на відповідних поживних середовищах та виражали в колонієутворюючих одиницях (КУО). Кінцевий рахунок виражали в десяткових логарифмах (lg КУО/г). Ступінь важкості перебігу дисбактеріозу кишечника встановлювали згідно класифікації І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо (1991р.). Отримані дані порівнювали із результатами мікробного пейзажу товстої кишки контрольної групи.

Для оцінки дисбалансу між представниками анаеробної та аеробної флори облігатної ланки кишкової мікрофлори визначали індекс стабільності мікрофлори (ІСМ) за Матейко Г.Б.

З метою вивчення стану місцевого імунітету товстої кишки визначали концентрацію секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та загальних імуноглобулінів A, G, M (IgA, IgG, IgM) в копрофільтратах шляхом радіальної імунодифузії у гелі за методом Manchini et al. (1965р.) з використанням антисироваток виробництва ГУ НІІЕМ ім. Н.Ф. Гамалеї, Москва.

З метою корекції виявлених порушень мікробіоценозу товстої кишки нами вивчалась ефективність Симбітеру ацидофільного, який являє собою біомасу живих клітин багатокомпонентної симбіотичної культури, яка містить 14 штамів родів Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus і Propionibacterium. Хворі, які отримували на фоні лікування основного захворювання даний пробіотичний препарат, склали основну групу дослідження (70 дітей грудного віку, з яких 40 дітей лікувались з приводу гострої пневмонії, а 30 дітей – з приводу гострого обструктивного бронхіту). При цьому препарат призначали по одній дозі (10см3) на добу в один прийом після або під час їжі. Тривалість лікування складала 10 діб та при необхідності більше.

З метою порівняльної характеристики ефективності пробіотикотерапії була створена група порівняння, яка складалась із 70 дітей грудного віку. За структурою основних захворювань порівняльна група не відрізнялась від основної. З метою корекції порушення мікробіоценозу товстої кишки в другій групі дослідження використовували 4-штамовий Йогурт, який являє собою ліофілізовану біомасу кислотостійких штамів різних мікроорганізмів (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus, Bifidobacterium bifidum та Streptococcus thermophilus). Препарат призначали по 0,5 капсули два рази на день під час годування. Тривалість прийому препарату також склала 10 діб.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для цього використовували стандартні програми для персонального комп’ютера Pentium II за допомогою стандартного програмного пакету “Statistica 5,0” для Windows XP. Оцінювали середні значення кожної ознаки (M), середні похибки (m), середнє квадратичне відхилення (σ). Порівняння та визначення вірогідності відмінностей у вибірках, які містили кількісні показники, проводили з використанням критерію Стьюдента (t). Для оцінки різниць відносних величин застосовувався непараметричний критерій кутового перетворення Фішера. Різниця між порівнювальними величинами вважали вірогідною при р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Оцінка порушення мікробіоценозу товстої кишки базувалась на основі його клінічних проявів та отриманих результатів дослідження мікрофлори калу. Результати аналізу клінічної картини порушення мікробіоценозу товстої кишки показали, що у всіх обстежених дітей мали місце диспептичний, больовий та дерматоінтестинальний синдроми. При цьому, частота диспептичного синдрому у дітей, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт відповідно складала 91,3% та 96,7%, больового – відповідно 86,3% та 81,7% та дерматоінтестинального – 36,3% та 35,0%.

 Отримані результати мікробіологічного дослідження випорожнень показали, що у всіх обстежених дітей на фоні антибіотикотерапії пневмонії та обструктивного бронхіту відмічено вірогідне зниження кількості представників облігатної мікрофлори товстої кишки (біфідобактерій (4,75 lg КУО/г) та лактобактерій (2,90 lg КУО/г)), порівняно із дітьми контрольної групи дослідження (р<0,05).

При вивченні стану мікрофлори товстої кишки у дітей основної групи дослідження було виявлено не лише дисбаланс індигенної мікрофлори, але й зростання УПМ у товстій кишці. Відмічено зростання чисельності гемолітичної кишкової палички (4,21 lg КУО/г), золотистого стафілококу (5,45 lg КУО/г), грибів роду Candida (4,97 lg КУО/г), клебсієл (6,78 lg КУО/г), протею (7,01 lg КУО/г) та цитробактеру (6,96 lg КУО/г) у товстій кишці обстежених дітей у порівнянні із показниками здорових дітей. Крім того, спостерігалось вірогідне підвищення кількості ентерококів (4,90 lg КУО/г) у дітей основної групи дослідження (р<0,05).

Отримані результати зниження показників ІСМ у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, також підтверджували наявність дисбіотичних порушень товстої кишки в обох групах дослідження (відповідно 1,27 та 1,17).

При копрологічному дослідженні випорожнень у більшості дітей, хворих на гостру пневмонію та обструктивний бронхіт відмічено наявність стеатореї (збільшення нейтрального жиру), креатореї (збільшення сполучної тканини та м’язових волокон), амілореї (підвищення крохмалю та клітковини) та слизу в калі.

Одним із основних показників копрологічного дослідження фекалій є рН середовища товстої кишки. Вивчення величини рН копрофільтратів у дітей при гострих бронхо-легеневих захворюваннях показало вірогідне зміщення даного показника в кислий бік (5,45) у порівнянні із даним показником у дітей контрольної групи дослідження (6,16).

Оцінка рівню рН копрофільтратів в залежності від характеру стільця у обстежених дітей продемонструвала зміщення рівню рН копрофільтратів в кислий бік у дітей із діареєю (4,27±0,07), що свідчило про наявність бродильної диспепсії в даній підгрупі. Показники рН середовища товстої кишки у дітей із закрепами зміщувались у лужний бік (7,76±0,13), що свідчило про наявність гнилісної диспепсії в даній підгрупі. При цьому, величина рН копрофільтратів у підгрупах із діареєю та закрепом вірогідно відрізнялась від показників контрольної групи (р<0,05). Рівень рН копрофільтратів у дітей із чергуванням діареї та закрепу (6,08±0,25) та нормальним стільцем (6,37±0,05) наближався до даних показників у контрольній групі дослідження (р>0,05).

Аналіз рівня імуноглобулінів у копрофільтратах обстежених дітей показав вірогідне зниження концентрації sIgA, як у хворих на гостру пневмонію так і гострий обструктивний бронхіт у порівнянні із дітьми контрольної групи (р<0,05). Тоді як, концентрація загального IgA в копрофільтраті вірогідно не відрізнялась між основною та контрольною групами дослідження (р>0,05).

В подальшому нами вивчались клінічні прояви порушеного мікробіоценозу товстої кишки у дітей з гострою пневмонією та гострим обструктивним бронхітом в залежності від призначення тої, чи іншої фармакологічної групи антибіотиків.

Встановлено, що у всіх хворих мали місце диспептичний та больовий синдроми при лікуванні дітей цефалоспоринами 3-го покоління, аміноглікозидами та комбінацією цефалоспоринів та аміноглікозидів. Частота виявлення даних синдромів у дітей, які отримували пеніциліни, макроліди та цефалоспорини 1-2-го поколінь, була вірогідно нижчою (р<0,05).

Оцінюючи характер стільця нами встановлено, що у дітей з гострою бронхо-легеневою патологією, які отримували аміноглікозиди, антибіотикоасоційована діарея виявлялась вірогідно частіше, ніж у хворих, які лікувались пеніцилінами, макролідами та цефалоспоринами 1-го покоління (р<0,05). Закрепи діагностувались із вірогідно більшою частотою у дітей, яким було призначено пеніциліни, цефалоспорини 1-2-го покоління, порівняно із дітьми, які отримували аміноглікозиди (р<0,05).

Дерматоінтестинальний синдром з вірогідно більшою частотою діагностувався у дітей, які лікувались макролідами та цефалоспоринами 1-го покоління, порівняно із дітьми, яким була проведена комбінована антибіотикотерапія (р<0,05).

У подальшому нами були проаналізовані результати мікробіологічного дослідження випорожнень у обстежених дітей з урахуванням отриманих антибіотиків або їх комбінацій (рис. 1). Рівень біфідобактерій був вірогідно нижчий у дітей, які отримали цефалоспорини 3-го покоління та комбінацію цефалоспоринів та аміноглікозидів, в порівнянні із підгрупами дітей, у яких етіологічне лікування основного захворювання проводилось пеніцилінами та макролідами (р<0,05). Кількість лактобактерій в товстій кишці була вірогідно знижена у дітей, які отримали цефалоспорини 2-го та 3-го покоління та комбіновану антибіотикотерапію, в порівнянні із хворими, які були проліковані пеніцилінами, макролідами та аміноглікозидами (р<0,05).

Рис. 1. Стан облігатної мікрофлори в товстій кишці у обстежених дітей в залежності від фармакологічної групи антибіотикотерапії.

Рівень типової кишкової палички у обстежених дітей в залежності від фармакологічної групи антибіотиків був вірогідно зниженим лише у дітей, які отримали цефалоспорини 2-го та 3-го покоління та комбіновану антибіотикотерапію. Кількість УПМ вірогідно не відрізнялась у вмісті товстої кишки в залежності від різних фармакологічних груп антибіотиків.

Таким чином, нами встановлено, що антибіотики групи цефалоспоринів 3-го покоління, аміноглікозидів та комбінована антибактеріальна терапія, які використовувались у лікуванні гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту у дітей грудного віку, в більшій мірі пригнічують рівень індигенної мікрофлори товстої кишки, у порівнянні із макролідами, пеніцилінами та цефалоспоринами 1-2-го поколінь.

При вивченні впливу окремих фармакологічних груп антибіотиків на концентрацію sIgA в копрофільтратах нами виявлено значне зниження його рівня у дітей, що лікувались макролідами та аміноглікозидами, в порівнянні із хворими, які отримували лише цефалоспорини 2-го покоління (р>0,05).

Таким чином, антибіотикотерапія негативно впливає не лише на стан мікрофлори товстої кишки у обстежених дітей, але й пригнічує місцевий імунітет слизової оболонки товстої кишки.

Нами проведений аналіз клінічної картини порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, в залежності від кількості проведених курсів антибіотикотерапії. Аналіз отриманих даних показав, що диспептичний та дерматоінтестинальний синдроми діагностувались майже з однаковою частотою як у дітей після одного курсу, так і у хворих, що отримали два курси антибіотикотерапії (р>0,05). Проте, частота окремих клінічних проявів диспептичного синдрому вірогідно відрізнялась між двома підгрупами. Так, закреп відмічався частіше у дітей, яким було проведено один курс антибіотикотерапії, у порівнянні із підгрупою дітей, які отримали два курси лікування (р<0,05). В той час, як діарея діагностувалась з однаковою частотою незалежно від кількості курсів антибіотикотерапії.

При мікробіологічному дослідженні випорожнень у обстежених нами дітей було виявлено, що проведення двох курсів антибіотикотерапії вірогідно більше пригнічує рівень біфідобактерій (3,57 lg КУО/г), порівняно із підгрупою дітей, які отримали один курс терапії (5,15 lg КУО/г). Кількість лактобактерій не мала вірогідної різниці у хворих в залежності від курсів антибіотикотерапії (р>0,05). Гемолітична кишкова паличка висівалась у більшій концентрації у дітей, які отримали два курси антибіотикотерапії (4,78 lg КУО/г), в порівнянні із підгрупою після одного курсу лікування (2,84 lg КУО/г) (р<0,05).

Нами також був вивчений вплив шляхів введення антибіотиків на мікробіоценоз товстої кишки. Аналіз клінічної картини порушення мікробіоценозу показав, що диспептичний та дерматоінтестинальний синдроми діагностувались майже з однаковою частотою незалежно від шляху введення антибіотиків(р>0,05). Тоді як, больовий синдром з вірогідно більшою частотою відмічався у дітей, які отримали два курси парентеральної антибіотикотерапії, порівняно із хворими, яким лікування бронхо-легеневої патології проводилось ентеральним шляхом (р<0,05).

Встановлено, що рівень біфідобактерій та лактобактерій був вірогідно нижчим у дітей, у яких антибіотикотерапія проводилась парентеральним шляхом, порівняно із ентеральним шляхом введення (р<0,05). Рівень УПМ вірогідно не відрізнявся у дітей в залежності від шляху введення антибіотиків (р>0,05).

Таким чином, отримані нами результати досліджень свідчать про те, що у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, на фоні проявів основного захворювання має місце порушення мікробіоценозу товстої кишки, яке залежить від фармакологічної групи, курсів та шляхів введення антибіотикотерапії.

Враховуючи приведені вище дані, щодо порушення мікробіоценозу товстої кишки, у дітей з гострою бронхо-легеневою патологією в комплексному лікуванні для корекції мікрофлори нами вивчена ефективність вітчизняного мультипробіотика Симбітеру ацидофільного. Ефективність даного препарату порівнювали із 4-штамовим пробіотиком Йогуртом.

Ефективність лікування хворих визначалась за наступними критеріями: динаміка клінічних проявів порушення мікробіоценозу товстої кишки, стан мікрофлори товстої кишки, копрологічні показники та динаміка показників місцевого імунітету товстої кишки.

Оцінка ефективності лікування дисбіозу показала позитивну динаміку клінічних проявів виявлених порушень мікробіоценозу товстої кишки при призначенні Симбітеру ацидофільного. Разом з тим, після 10-денного курсу пробіотикотерапії Йогуртом продовжували відмічатись клінічні прояви порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей з бронхо-легеневою патологією.

Аналіз динаміки кількісних та якісних змін мікрофлори товстої кишки під впливом пробіотикотерапії Симбітером ацидофільним показав вірогідне збільшення чисельності індигенної кишкової мікрофлори (біфідобактерій, лактобактерій) до показників здорових дітей та зниження кількості УПМ (рис. 2). Відмічено також, зміщення показника рН товстої кишки у нейтральний бік (6,15). Отримані результати динаміки показників місцевого імунітету показали вірогідне підвищення концентрації sIgA у копрофільтратах дітей при призначенні Симбітеру.

Рис. 2. Динаміка концентрації облігатної мікрофлори товстої кишки у обстежених дітей під впливом пробіотикотерапії.

Результати мікробіологічного дослідження фекалій у дітей, які на фоні лікування основного захворювання отримували Йогурт, показали підвищення лише кількості лактобактерій у товстій кишці, порівняно із даним показником до лікування, проте нормалізації кількості даних мікроорганізмів до рівня здорових дітей не відбулося (рис. 2). Рівень біфідобактерій не змінився у дітей даної групи дослідження в динаміці лікування. Разом з тим, також не було відмічено позитивної динаміки кількості УП флори у дітей другої групи дослідження, рівню рН середовища та імуноглобулінів у копрофільтратах.

Таким чином, результати проведення клінічних, мікробіологічних, копрологічних та імунологічних досліджень товстої кишки показали високу ефективність Симбітеру ацидофільного для корекції порушень мікробіоценозу у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності корекції антибіотикоасоційованих порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, шляхом застосування мультипробіотика Симбітера ацидофільного.

1. У дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, на фоні антибіотикотерапії мають місце клінічні (диспептичний, больовий та дерматоінтестинальний синдроми) та мікробіологічні ознаки порушення мікробіоценозу товстої кишки.

2. При гострих бронхо-легеневих захворюваннях у дітей грудного віку вірогідно знижується рівень індигенної мікрофлори товстої кишки – біфідобактерій та лактобактерії (відповідно (4,75 lg КУО/г) та (2,90 lg КУО/г)) у порівнянні із здоровими дітьми (р<0,05). Разом з тим, відмічається зростання рівня умовно-патогенних мікроорганізмів в товстій кишці (гемолітичної кишкової палички, золотистого стафілокока, ентерококів, грибів роду Candida, клебсієл, протею та цитробактеру).

3. Встановлений негативний вплив антибіотиків різних фармакологічних груп на стан мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях. Індигенна мікрофлора товстої кишки найбільше пригнічується препаратами із групи цефалоспоринів 3-го покоління, аміноглікозидів та їх комбінацією. В той час, як цефалоспорини 1-2-го поколінь, пеніциліни та макроліди в меншій мірі впливають на стан мікробіоценозу товстої кишки. Використання двох курсів антибіотикотерапії в більшій мірі порушує мікробіоценоз товстої кишки у обстежених дітей, у порівнянні із одним курсом терапії.

4. При копрологічному дослідженні випорожнень у дітей грудного віку, хворих на гостру бронхо-легеневу патологію спостерігається стеаторея, креаторея, амілорея та наявність слизу в калі, зміщення рН середовища товстої кишки в кислий бік (5,45), порівняно із даним показником у здорових дітей (6,16), що свідчить про функціональні порушення кишкового тракту.

5. При гострій пневмонії та гострому обструктивному бронхіті у дітей грудного віку на фоні антибіотикотерапії має місце вірогідне зниження секреторного імуноглобуліну у копрофільтраті (sIgA), у порівнянні із здоровими дітьми (р<0,05).

6. Встановлена висока ефективність використання мультипробіотику Симбітеру ацидофільного для корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки при гострій бронхо-легеневій патології у дітей грудного віку, що полягає в нормалізації індигенної мікрофлори, зменшенні кількості умовно-патогенних мікроорганізмів та покращенні показників місцевого імунітету товстої кишки.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт використання антибіотикотерапії диктує необхідність контролю стану мікрофлори товстої кишки шляхом бактеріологічного та копрологічного дослідження фекалій.

2. З метою оцінки дисбалансу аеробної та анаеробної мікрофлори товстої кишки в практичній охороні здоров’я у дітей при вказаній вище патології доцільно визначати індекс стабільності мікрофлори. Зниження його значення нижче 2,0 свідчить про наявність дисбіотичних змін товстої кишки.

3. Для оцінки місцевого імунітету у дітей з гострою бронхо-легеневою патологією та наявністю порушення мікробіоценозу товстої кишки рекомендується визначати концентрацію секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в копрофільтратах.

4. З метою корекції виявлених порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхо-легеневих захворюваннях в лікуванні основного захворювання рекомендується призначати Симбітер ацидофільний по одній дозі (10см3) на добу за один прийом після або під час їжі протягом 10 діб. При відсутності нормалізації мікробіоценозу товстої кишки рекомендується продовжити його прийом під контролем бактеріологічного дослідження калу на мікрофлору.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Вплив цефалоспоринів на стан мікробіоценозу товстої кишки та його корекція у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. - №1. – С. 68-71.
2. Вплив антибіотикотерапії на стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих захворюваннях бронхо-легеневої системи // Современная педиатрия. – 2007. - №4. – С. 181-184. Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка статті до друку.
3. Вміст біфідобактерій та лактобацил товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію // Современная педиатрия. – 2008. - №1. – С. 147-150. Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка статті до друку.
4. Місцевий імунітет товстої кишки у дітей грудного віку при гострих захворюваннях бронхо-легеневої системи // Современная педиатрия. – 2008. - №3. – С. 148-151. (співавтори Бережний В.В., Чернишов В.П.). Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка статті до друку.
5. Порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при захворюваннях бронхо-легеневої системи / Матеріали науково-практичної конференції „Медико-соціальні проблеми дитячого віку”. – Тернопіль. – 2007. – С. 15 – 16 (співавтори Бережний В.В., Токарчук Н.І.). Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
6. Виникнення дисбіозу товстої кишки у дітей грудного віку на фоні антибіотикотерапії / Матеріали 76-ої міжвузівської конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю „Працюємо, творимо, презентуємо”. – Івано-Франківськ. – 2007. – С. 116. Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
7. Вплив пробіотика ІІ-го покоління на стан мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при захворюваннях бронхо-легеневої системи / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів „Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини”. – Суми. – 2007. – Частина 1. – С 146 – 147. Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
8. Вплив антибіотикотерапії на мікробіоценоз товстої кишки у дітей грудного віку при захворюваннях бронхо-легеневої системи / Матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених „Молодь та перспективи сучасної медичної науки”. – Вінниця. – 2007. – С. 79. (співавтори Бережний В.В., Токарчук Н.І.). Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
9. Вплив характеру вигодовування дітей грудного віку на стан мікрофлори товстої кишки при захворюваннях бронхо-легеневої системи / Матеріали IX з’їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства, Українські медичні вісті. – Київ. – 2007. – С. 149 – 150 (співавтори Бережний В.В., Токарчук Н.І.). Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
10. Клінічна ефективність використання Симбітеру ацидофільного для корекції дисбіозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію / Матеріали V Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених „Молодь та медицина майбутнього”. – Вінниця. – 2008. – С. 175. (співавтори Акчурін О.М.). Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
11. Стан місцевого імунітету товстої кишки у дітей грудного віку при захворюваннях бронхо-легеневої системи / Матеріали 77-ої міжвузівської конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю „Працюємо, творимо, презентуємо”. – Івано-Франківськ. – 2008. – С. 149. (співавтори Акчурін О.М.). Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
12. Застосування мультипробіотика “Симбітер ацидофільний” для корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при захворюваннях бронхо-легеневої системи / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної, профілактичної, експериментальної медицини, стоматології та фармації”. – Донецьк. – 2008. – С. 173. Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
13. Кількісний склад нормальної мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію, під впливом цефалоспоринів 3-го покоління / Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених “Молодь – медицини майбутнього”. – Одеса. – 2008. – С. 351-352. Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.
14. Клініко-мікробіологічна характеристика порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію, під впливом антибіотикотерапії / Матеріали XIV університетської науково-практичної конференції молодих вчених та фахівців. – Вінниця. – 2008. – С. 3-4. Автором особисто проведено аналіз даних, підготовка тезисів до друку.

**АНОТАЦІЯ**

**Андрікевич І.І**. Стан мікробіоценозу товстої кишки при гострих захворюваннях бронхо-легеневої системи у дітей грудного віку та корекція виявлених порушень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – педіатрія. – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, 2008.

Дисертація присвячена питанням діагностики та корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих захворюваннях бронхо-легеневої системи. Представлені результати обстеження 80 дітей, хворих на гостру пневмонію, та 60 дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт. Визначені особливості клінічних проявів порушення мікробіоценозу товстої кишки у обстежених дітей, кількісний та якісний склад мікрофлори та стан місцевого імунітету товстої кишки шляхом визначення імуноглобулінів у копрофільтратах (sIgA, IgA, IgG, IgM). При гострій бронхо-легеневій патології вивчений вплив окремих фармакологічних груп антибіотиків, кількості та тривалості їх курсів та вплив шляху введення даних препаратів на стан мікрофлори товстої кишки. Для оцінки дисбалансу аеробної та анаеробної мікрофлори запропоновано визначати ІСМ. В комплексному лікуванні дітей грудного віку з гострою бронхо-легеневою патологією та наявністю порушень мікробіоценозу товстої кишки використаний пробіотичний препарат Симбітер ацидофільний, що призводить до нормалізації індигенної мікрофлори, зменшенні кількості УПМ та покращенні показників місцевого імунітету товстої кишки.

**Ключові слова:** гостра бронхо-легенева патологія, мікробіоценоз, товста кишка, імуноглобуліни, корекція, діти.

**АННОТАЦИЯ**

**Андрикевич И.И.** Состояние микробиоценоза толстой кишки при острых заболеваниях бронхо-легочной системы у детей грудного возраста и коррекция выявленных нарушений. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, 2008.

 Диссертация посвящена вопросам диагностики и коррекции нарушений микробиоценоза толстой кишки у детей грудного возраста при острых заболеваниях бронхо-легочной системы. Представлены результаты обследования 80 детей, которые болели острой пневмонией, и 60 детей, которые болели острым обструктивным бронхитом. Результаты анализа клинической картины нарушения микробиоценоза толстой кишки показали наличие у большинства больных диспептического, болевого и дерматоинтестинального синдромов. Проведена комплексная клинико-лабораторная и микробиологическая характеристика нарушений микробиоценоза толстой кишки у обследованных детей. Выявлены уменьшение количества индигенной микрофлоры (бифидобактерии и лактобактерии) и увеличение численности представителей условно-патогенной микрофлоры в толстой кишке. С целью исследования дисбаланса аэробной и анаэробной микрофлоры толстой кишки у обследованных детей использовали индекс стабильности микрофлоры. Снижение его значения ниже 2,0 свидетельствовало о наличие дисбиотических нарушений толстой кишки. У большинства детей имело место смещение рН среды копрофильтратов с наличием функциональных нарушений кишечного тракта.

Изучено влияние отдельных фармакологических групп антибиотиков, количества и длительности их курсов, а также влияние пути введения этих препаратов на состояние микрофлоры толстой кишки. Установлено, что использование антибиотиков групп цефалоспоринов 3-го поколения, аминогликозидов и их комбинации наиболее отрицательно влияет на состояние микробиоценоза кишечника у обследованных детей, в сравнении с другими группами антибиотиков (пенициллины, макролиды и цефалоспорины 1-2-го поколений). Применение двух курсов антибиотикотерапии также значительно нарушает микробиоценоз толстой кишки, в сравнении с одним курсом терапии. У детей грудного возраста при острой бронхо-легочной патологии с наличием нарушений микробиоценоза толстой кишки под влиянием антибиотикотерапии установлены изменения показателей местного иммунитета толстой кишки – снижение концентрации секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах.

В комплексном лечении детей с острой бронхо-легочной патологией и наличием нарушений микробиоценоза был использован пробиотический препарат Симбитер ацидофильный. Применение данного мультипробиотика обеспечивало быстрый регресс клинических синдромов нарушения микробиоценоза толстой кишки. Положительный эффект Симбитера ацидофильного подтверждался нормализацией индигенной микрофлоры, уменьшения количества условно-патогонных микроорганизмов, улучшением показателей местного иммунитета толстой кишки.

**Ключевые слова**: острая бронхо-легочная патология, микробиоценоз, толстая кишка, иммуноглобулины, коррекция, дети.

**SUMMARY**

**Andrikevich I.I.** The state of the large intestine microbiocenosis under acute diseases of the bronchopulmonary system in breast fed infants and correction of the revealed disorders. – Manuscript.

Thesis for the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in the speciality 14.01.10 – pediatrics. – National Medical University O.O. Bogomolets by name, - Kyiv, 2008.

The thesis deals with the problems of diagnostics and correction of the large intestine microbiocenosis disorders in breast fed infants under acute diseases of the bronchopulmonary system. There are presented the results of examining 80 children ill with acute pneumonia, and 60 children ill with acute obstractive bronchitis. There are determined the pecularities of the clinical manifestations of the large intestine microbiocenosis disorders in the examined children, the quantitative and qualitative composition of the microflora and the state of the large intestine local immunity through defining immunoglobulins in coprofiltrates (sIgA, IgA, IgG, IgM). There have been studied the effect of particular pharmacological groups of antibiotics, the number and duration of their courses and the effect of the given preparations administration way on the large, intestine microflora state under acute bronchopulmonary pathology. For the evaluation of the aerobic and anaerobic microflora disbalance, it has been suggested to define the microflora stability index (MSI). In the complex treatment of breast fed infants with acute bronchopulmonary pathology and the presence of the large intestine microbiocenosis disorders there have been used the probiotic preparation Simbiter acidophilic, which leads to the normalization of the indigenous microflora, the increase of the conditional pathogenic organisms and improving the large intestine local immunity indicators.

**Key words:** acute bronchopulmonary pathology, microbiocenosis, large intestine, immunoglobulins, correction.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ЕКГ електрокардіографія

ЕхоКГ ехокардіографія

ІСМ індекс стабільності мікрофлори

КУО колонієутворюючі одиниці

НСГ нейросонографія

УЗД ультразвукове дослідження

УПМ умовно-патогенні мікроорганізми

ШОЕ швидкість осідання еритроцитів

IgA імуноглобулін А

IgG імуноглобулін G

IgM імуноглобулін М

lg логарифм

sIgA секреторний імуноглобулін А

Підписано до друку 14.10.2008 р. Замовл. № 1397.

Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.

Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>