

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА  
ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ**

« Fortuna caeca est »

## Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	
Ошибка! Закладка не определена.	
ВСТУП .....	Ошибка! Закладка не определена.
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ (Огляд літератури).....	6
1.1. ГРВІ у дітей – найпоширеніша проблема сучасності.Ошибка! Закладка не определена.	
1.2. Стан імунної системи дитини при гострих респіраторних інфекціях....	10
РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	13
2.1. Клінічна характеристика обстежених дітей .....	13
2.2. Методи дослідження .....	13
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.1. Стан клітинного імунітету у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції .....	15
3.2. Стан гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції.....	18
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
ВИСНОВКИ.....	23
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	24

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

АТ-	антитіла
ВООЗ -	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВП-	вірус парагрипу
ГРВІ -	гострі респіраторні вірусні інфекції
ІС -	іммунна система
ІФА -	імуно-ферментний аналіз
ШОЕ -	швидкість осідання еритроцитів
Ig -	імуноглобуліни
ІЛ -	інтерлейкіни

## Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) – одна з найчастіх соціально значущих медичних проблем сучасності та головна причина захворюваності та смертності в дитячому віці.

ВООЗ щорічно надає дані реєстрації більше ніж 1,5 млрд. випадків гострих респіраторних захворювань у дітей та дорослих. Першу позицію у структурі захворюваності дітей займають грип та ГРВІ [6, 33]. За даними більшості епідеміологічних досліджень у всіх країнах світу, перше місце серед всіх інфекційних захворювань займають саме ГРВІ і складають 95 % від них [34, 37].

Висока поширеність захворювань дихальної системи у дітей багато в чому зумовлена ураженням лімфаденоїдного кільця глотки. Хронічні вогнища інфекції ЛОР-органів призводять до гіпертрофії аденоїдного мигдалика та погіршення роботи мукоциліарного транспорту верхніх дихальних шляхів, що суттєво змінює імунобіологічну реактивність дитячого організму [10].

За літературними даними патологія глоткового мигдалика в структурі захворюваності вуха, горла та носа складає 75 % у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку. В той же час, у більше ніж 45 % дітей дошкільного віку виявляють гіпертрофовані аденоїдні вегетації [11].

На формування гіпертрофії аденоїдного мигдалика та розвиток аденоїдних вегетацій впливають чужорідні алергени, віруси, бактерії, хімічні речовини, які потрапляють у носову порожнину з потоком повітря та сприяють розвитку запалення. В утворенні хронічної запальної реакції носоглотки суттєве значення має імунобіологічна реактивність дитячого організму та вид самого збудника інфекції [26].

Актуальними залишаються питання стану імунного гомеостазу в дітей хворих на ГРВІ в поєднанні з аденоїдними вегетаціями. Аналіз літературних даних не в повному обсязі відображає спектр порушення імунного статусу у дітей, хворих на ГРВІ, дані часто суперечливі, що потребує подальшого вивчення даного питання [25, 35].

**Мета дослідження:**

Вивчити імунний статус дітей дошкільного віку без патології глоткового мигдалика та на фоні хронічного аденоїдиту та аденоїдних вегетацій у сучасних умовах.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Виявити стан клітинного імунітету у дітей дошкільного віку, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту та аденоїдних вегетацій та без патології глоткового мигдалика.

2. Вивчити стан гуморальної ланки імунітету у дітей дошкільного віку, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту та без патології глоткового мигдалика.

Пропонується вирішення поставлених завдань за допомогою детального обстеження дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на базі Сумського комунального некомерційного підприємства «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» міської ради.

**Об'єкти дослідження** - діти дошкільного віку, хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції.

**Предмет дослідження** - імунний статус дітей.

**Методи дослідження** - клінічні (для оцінки стану здоров'я дітей), імунологічні (для вивчення стану клітинного (В-лімфоцити, Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-супресори) та гуморальної ланок імунітету – Ig G, М та А), статистичні.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

### (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. ГРВІ у дітей – найпоширеніша проблема сучасності

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) – одна з найголовніших проблем суспільства і головна причина захворюваності та смертності в дитячому віці [5]. Щороку, вірус грипу швидко розповсюджується по всій земній кулі, викликаючи сезонні пандемії й епідемії, зазвичай при яких спостерігається від до 5 млн. тяжких та до 500 тис. летальних випадків. На долю ГРВІ приходить більше ніж 90 % усіх інфекційних захворювань, які реєструються в цілому. Щорічно серед дитячого населення відмічається до 70 тис. випадків ГРВІ на 100 тис. населення. Такі показники можна пояснити особливостями функціонування імунної системи дитячого організму в цілому. Максимальний пік захворюваності приходить на дітей дошкільного віку (від 3 до 6 років) [20, 21, 51].

За даними О. Й. Гриневича (2011) сезонність вірусів різноманітна, і восени головним збудником ГРВІ не є грип, а - парагрип. Взимку частіше виявляється респіраторно-синцитіальний вірус. Пік ентеровірусної інфекції приходить на кінець літа. Аденовірусна інфекція реєструється впродовж усього року з підйомом у зимово-весняний період, коли імунні можливості організму знижуються [10, 19, 45].

ГРВІ частіше характеризуються типовими проявами. Проте, етіологічні особливості вірусів впливають на клінічний перебіг та розвиток ускладнень захворювання [3, 48, 52].

Influenza virus викликає грип, він відноситься до родини Ортоміксовірусів і передається переважно повітряно-краплинним шляхом. Питома вага грипу в структурі ГРВІ від 25 % до 60 % [14]. Вірус грипу має зовнішній діаметр 100–110 нм та внутрішнє ядро 70 нм. За антигенним складом Influenza virus поділяють на три типи: А, В, С. Віруси грипу А і В мають два поверхневих антигени – гемаглютинін (H) і нейрамінідазу (N). Сьогодні відомо 16 типів гемаглютиніну та 9 типів нейрамінідази. Основною особливістю вірусу грипу А є лабільність гемаглютиніну та нейрамінідази, що призводить до зміни імунологічних властивостей вірусу – дрейфу та шифту, які в свою чергу призводять до розвитку епідемій та пандемій в популяції [4, 13, 19].

Найпоширеніші серотипи вірусу парагрипу: вірус 1 типу (ПГ1), який включає гемадсорбуючий вірус та вірус Сендай; вірус 2 типу (ПГ2); вірус 3 типу (ПГ3); вірус 4 типу (ПГ4) та вірус 5 типу (ПГ5). Найбільш вивчені віруси парагрипу - ПГ1, ПГ2 та ПГ3. Серотип 1 та 2 пов'язують з розвитком стенозуючого ларинготрахеїту, серотип 3 асоціюють із ураженням нижніх дихальних шляхів. Серотипи 4 та 5 уражають як верхні, так і нижні дихальні шляхи, вірус Сендай викликає пневмонії у немовлят. ПГ3, головним чином, викликає захворювання у дітей першого року життя, ПГ1 та 2 – у дітей більш старшого віку [12, 22, 24, 46].

Респіраторно-синцитіальна інфекція (РС-інфекція) складає більш, ніж половину всіх ГРВІ у дітей. А саме - у хворих до 2 років – 30 %, у дітей старше 2 років – до 10 %. Майже 97 % дітей молодшої вікової групи хворіють на РС-інфекцію, що пояснюється високою сприятливістю дітей данної вікової групи та контагіозністю вірусу. Немовлята та діти перших двох років життя, які хворі на РС-інфекцію є групою високого ризику по розвитку бронхіоліту (55 %), діти молодшого віку - обструктивного бронхіту, а діти старшого віку – пневмоній,

часто з обструктивним синдромом. РС вірус відноситься до родини Orthopneumovirus, роду Pneumoviridae. Вірус має розмір 90–120 нм, складається з одноланцюжкової РНК. У вірусу відсутні гемаглютинін і нейромінідаза, але є поверхневі шипи. Відомо 2 серовари, які мають загальний комплементзв'язуючий антиген .

На п'ятому місці по розповсюдженню та ураженню дітей раннього віку є риновіруси. Пребіг даної інфекції є легким, але часто ускладнюється вторинною бактеріальною інфекцією і розвитком аденоїдитів, синуситів [32].

Проникнення вірусів до організму та penetрація клітин епітелію дихальних шляхів супроводжується сухим та вологим кашлем, дертям, першінням та болем у горлі; при реплікації вірусу порушується носове дихання або виникає ринорея. Етап вірусемії супроводжується проявами інтоксикаційного синдрому - підвищенням температури тіла, підвищеною втомлюваністю, слабкістю, погіршенням сну, зниженням апетиту, сонливістю. Найбільш значна вірусемія виявляється при грипозній інфекції [5, 20, 45, 50].

Збудник грипу має окрему властивість, відмінну від інших ГРВІ – він при реплікації в епітеліальних клітинах верхніх дихальних шляхів, викликає при цьому загибель цих клітин - некроз. При вірусемії вражається ендотелій капілярів, що призводить до крововиливів у бронхи, трахею, легені, міокард та інші паренхіматозні органи [4, 13,18, 30].

Останніми роками відзначається негативна тенденція ГРВІ до затяжного перебігу, розвитку ускладнених форм, спостерігається збільшення контингенту дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції та хронічні захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів.

Для більшості дітей клінічний перебіг всіх ГРВІ має типовий характер та проявляється інтоксикаційним, катаральним і гіпертермічним синдромами. Здебільшого ГРВІ супроводжуються основними катаральними симптомами – ринореєю, утрудненим носовим диханням, сопінням, сухим кашлем у 30 % хворих, що мають назальні прояви риніту, дертям, першінням та болем у горлі у перші дні клінічних проявів. Віруси грипу, РС інфекції, аденовіруси та

коронавіруси частіше за парагрип та риновіруси викликають загальну симптоматику – підвищення температури, астенизацію, міалгії, тощо.

Типова клінічна картина при ГРВІ залежить від тропності вірусів до епітелію тих чи інших органів і проявляється при аденовірусній інфекції фарингокон'юнктивальною лихоманкою, при парагрипозній інфекції викликає несправжній круп у дітей раннього віку, при РС-інфекції проявляється розвитком бронхіолітів, бронхітів та пневмоній з бронхообструктивним синдромом. Більшість науковців описують два основних синдроми при грипі – інтоксикаційний (більш виражений) та катаральний. Захворювання починається гостро зі швидкого наростання температури тіла та інших проявів інтоксикації. Дані симптоми з'являються протягом першої доби, нерідко з проявами інфекційного токсикозу (клоніко-тонічні судоми, сильний головний біль, значна лихоманка, головокружіння, артралгія, міалгія, біль у животі, галюцинації, порушення свідомості, менінгеальні симптоми). Катаральний синдром у першу добу є незначним або відсутнім. Ураження дихальних шляхів проявляється закладеністю та утрудненням носового дихання, ринітом, сухим кашлем, який з часом наростає. У хворих при грипі виявляється гіперемія шкіри обличчя і гіперемія кон'юнктиви, часто з крововиливами, ціаноз губ та слизових оболонок ротоглотки, можливі точкові геморагії на м'якому піднебінні, дрібна зернистість та помірна гіперплазія лімфоїдної тканини задньої стінки глотки, так званий симптом Морозкіна [8, 9, 24, 50].

Інкубаційний період парагрипозної інфекції складає 1–7 діб, іноді до 9 діб, у середньому 3–4 доби. У більшості хворих початок гострий. Характерними для парагрипу симптомами можна вважати осиплість голосу на фоні нормальної або субфебрильної температури тіла, сухий лаючий кашель, гіперемію слизової оболонки задньої стінки глотки [7, 46].

Інкубаційний період риновірусної інфекції триває до 6 діб. Початок її короткий та супроводжується нормальною або субфебрильною температурою тіла і розвитком головного симптому – ринореї, яка супроводжується

почервонінням зовнішніх носових ходів, утрудненим носовим диханням та мацерацією шкіри верхньої губи.

Отже, за рахунок своєї структури та патогенезу, найчастіше спалахи інфекції та епідемії викликають саме віруси грипу, при цьому найбільш уразливим до всіх ГРВІ залишається дитячий контингент населення, особливо діти молодшого та дошкільного віку. Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції серед дітей даних вікових груп займає перше місце.

## **1.2. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції**

Основним із чинників схильності розвитку гострих вірусних і бактеріальних рецидивуючих респіраторних інфекцій є саме фізіологічний дефіцит IgA та IgG. У дітей раннього віку відзначаються до прояви транзиторного імунодефіциту з досить низьким рівнем інтерферонів та їх активності, незавершеністю фагоцитозу, незважаючи на його високу активність [33, 54].

Назальний епітелій та лімфоїдна тканина носоглотки приймають участь у первинному контакті з навколишнім повітрям. Назофарингіальна лімфоїдна тканина (NALT) разом з кишковою (GALT) та бронхіальною (BALT) формують так званий лімфоепітеліальний комплекс, який забезпечує активний місцевий імунний захист дитини в цілому. Однією з найчастіших причин, що призводить до розвитку гострих респіраторних вірусних інфекцій, є порушення хемотаксичної активності нейтрофілів, дефіцит клітинного імунітету (зниження регуляторних популяцій Т-хелперів, Т-супресорів та їх проліферативна активність [9, 32].

Противірусна відповідь імунної системи у дітей залежить від інтегрування вроджених та набутих імунних механізмів [27, 55]. До гуморальних компонентів вродженого противірусного імунітету відносять рівень лізоциму, комплемент та фактори некрозу пухлин - TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , INF- $\gamma$ . Клітинні фактори представлені натуральними кілерами та макрофагами.

Рівень різних класів імуноглобулінів ( А, Е, М, G) та генерація Т-лімфоцитів (Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-кілери, Т-супресори) характеризують набутий противірусний імунітет [2, 49, 53].

У дітей раннього та дошкільного віку навіть у період клінічного благополуччя виявляються виразні зміни в міжклітинній взаємодії в імунній системі, підвищується вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4), а також цитокінів, які беруть участь у хронізації процесів запалення (ІЛ-6, ІЛ-8), що супроводжується зниженням клітинної цитотоксичності, дизімуноглобулінемією, підвищенням рівня клітин, що індукують апоптоз та експресують рецептори. Виявлена недостатність резервних можливостей інтерферогенезу у даних дітей, що пояснює збереження хронічного запалення в організмі, навіть за відсутності клінічних ознак ГРВІ [18, 22, 23].

Особлива роль у забезпеченні резистентності організму до інфекцій належить секреторному ІgА (sІgА). Плазматичними клітинами лімфатичної тканини продукується гідрофільна негативно заряджена молекула sІgА покриваючи патоген, забезпечує його адгезію зі слизовою оболонкою. Ефективність противірусної дії sІgА залежить від його рівня на слизових оболонках. Але, у дітей із хронічним запаленням носоглотки концентрація sІgА знижена, тому знищення вірусу відбувається шляхом внутрішньоклітинного пригнічення його реплікації [6, 51].

До антитіл пізньої фази імунної відповіді належать ІgG. Їх продукцію забезпечують клітини імунної пам'яті. Показники високого рівня специфічних ІgG реєструються у періоди регресу клінічних проявів і реконвалесценції при гострому запальному процесі. Утримання високих титрів специфічних ІgG після перенесеного гострого запального процесу відмічаються при рекурентних інфекціях або в період загострення хронічного процесу.

Встановлений той факт, що ІgМ синтезуються плазматичними клітинами при першому контакті з певним патогеном (вірусом). ІgМ має здатність активувати систему комплементу, що забезпечує реалізацію комплементзалежної цитотоксичності. Виявлення високих концентрацій ІgМ

відбувається з 6 – 7-го дня після інфікування вірусом. У більш пізні строки рівень IgM знижується на фоні підвищення вмісту специфічного IgG. Визначення високого рівня IgM на фоні значного зниження показників антитіл інших класів свідчить у певній мірі про схильність до хронізації інфекційного процесу [5, 39].

На думку В. П. Бикової (2007), ГРВІ можуть призводити до формування вторинного імунного дефіциту, коли змін в кількісному складі імунокомпетентних клітин при імунологічних дослідженнях не виявляється, а причина частотої захворюваності полягає у розвитку так званих енергодефіцитних станів, які обумовлюють зниження функціональної активності імунокомпетентних клітин, що в свою чергу сприяє хронізації вірусної або бактеріальної інфекції [2, 41, 45].

Механізм розвитку вторинної імунної недостатності у дітей при ГРВІ полягає в тому, що вірусні, бактеріальні, лікарські агенти чи біологічні фактори впливають на клітини та органи імунної системи, змінюючи їх метаболічну активність, структуру поверхневих рецепторів, активуючи та пригнічуючи окремі субпопуляції імунокомпетентних клітин [38, 47].

Зниження кількості макрофагів, гранулоцитів, моноцитів, натуральних кілерів, які експресують молекули міжклітинної адгезії, а також зменшення кількості ендотеліальних клітин, що експресують міжклітинні молекули адгезії 1 типу і рецептори до вірусів, багато в чому пояснює підвищення чутливості дітей дошкільного віку до гострих респіраторних вірусних інфекцій та схильність їх до розвитку вторинних бактеріальних ускладнень [33, 39, 53, 55].

Таким чином, тенденція до збільшення поширеності ГРВІ визначає актуальність вивчення змін в клітинній та гуморальній ланках імунітету у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічної патології та без її розвитку.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Обсяг досліджень

Робота виконана на кафедрі педіатрії на базі Сумського комунального некомерційного підприємства «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» міської ради.

За для досягнення поставленої мети було проаналізовано результати обстежень 98 хворих дітей дошкільного віку, і 25 здорових дітей репрезентативних за віком та статтю, які знаходилися під наглядом дільничних педіатрів у міській дитячій поліклініці №1.

В контрольній групі хлопчиків було 14 (56 %), а дівчаток – 11 (44 %). Загальний стан обстежених дітей контрольної групи був задовільним. Їх нервово-психічний та фізичний розвиток відповідали віку. Жодна дитина з цієї групи не хворіла на ГРВІ впродовж останнього місяця до проведення обстежень.

До основної групи ввійшло 98 дітей. Серед обстежених дітей, хворих на ГРВІ, було 46 % хлопчиків і 54 % дівчаток. У даних дітей достовірні відмінності за статевими ознаками були відсутні ( $p < 0,05$ ).

Верифікація діагнозу проводилася на підставі комплексного клінічного та лабораторно-інструментального обстеження. Спочатку був проведений збір анамнезу. Скарги пацієнта уточнювали зі слів батьків. Всі діти були оглянуті педіатром та отоларингологом дитячим [31].

Залежно від перебігу ГРВІ діти були поділені на 3 групи:

I група – діти, хворі на ГРВІ.

II група – діти, хворі на ГРВІ у поєднанні з аденоїдними вегетаціями.

III група – діти, хворі на ГРВІ на фоні хронічного аденоїдиту.

## **2.2 Методи досліджень**

У ході дослідження використані методи:

- загально-клінічні;
- лабораторно-інструментальні;
- статистичні.

Визначення імунологічного статусу дітей проводилося шляхом визначення кількісних показників імунної системи (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgG, IgA, IgM) в перші 2 доби захворювання та а 10-14 добу від початку перших симптомів [36, 38].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням стандартної статистичної комп'ютерної програми «Microsoft Excel» (2007), адаптованої для медико-біологічних досліджень згідно з методом варіаційної статистики. Середні величини представлено як  $M \pm m$ . Для оцінки зв'язку між кількісними показниками використано коефіцієнт парної кореляції Пірсона ( $r$ ), для оцінки різниці між середніми величинами незалежних вибірок використано параметричний метод Ст'юдента-Фішера ( $t$ ), достовірність відмінностей між відносними величинами оцінювали за допомогою методу  $\chi^2$  критерію Пірсона. При  $t - 1,96$ ,  $p < 0,05$  – різниця між показниками вважалась значимою при кількості спостережень більше 30 та при  $t - \geq 2,0$ ,  $p < 0,05$  при  $n < 30$  [27, 29].

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### **3.1. Стан клітинного імунітету в дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції**

Визначення імунологічних показників було проведено 98 пацієнтам дошкільного віку: із них 33 дітям, хворим на гострі респіраторні вірусні інфекції без патології глоткового мигдалика, 33 дітям, хворим на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій, 32 дітям, хворим на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту та 25 практично здоровим дітям.

Під час проведеного дослідження в гострий період захворювання встановлено зміни імунного статусу в дітей усіх обстежених груп порівняно з групою практично здорових дітей (табл.3.1.1).

При аналізі отриманих результатів клітинної ланки імунітету в гострий період захворювання у дітей I групи встановлено лімфоцитоз за рахунок достовірного збільшення вмісту CD8+ ( $27,6 \pm 1,5$  %) ( $p < 0,05$ ) та CD22+ ( $28,9 \pm 1,3$  %) ( $p < 0,05$ ) клітин порівняно з аналогічними показниками групи контролю. Проте, рівень CD3+ клітин ( $46,2 \pm 0,6$  %) у них був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у групі контролю.

У хворих II групи до початку лікування було встановлено підвищення рівня CD4+ ( $39,5 \pm 1,6$  %) ( $p < 0,05$ ) та достовірне зниження кількості CD3+ клітин ( $48,9 \pm 1,0$  %) ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками групи контролю.

У пацієнтів III групи початок захворювання характеризувався лімфоцитопенією ( $46,3 \pm 0,3$  %) ( $p < 0,05$ ), достовірним зниження показників

CD3+ до ((43,5 ± 2,4) %) (p<0,05) порівняно з аналогічним показником групи контролю.

При порівняльному аналізі показників у перші дні захворювання встановлено, що рівні CD4+ та CD8+ клітин у пацієнтів I та II груп дослідження були достовірно вищими за такі ж показники дітей III групи.

**Таблиця 3.1.1.**

**Показники функціональної активності клітинної ланки імунітету у дітей дошкільного віку, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції в гострий період захворювання , M±m**

Імунологічний показник, %	Група I (n=33)	Група II (n=33)	Група III (n=32)	Практично здорові діти (n=25)
	1	2	3	4
Лімфоцити	60,2 ± 1,1 p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,01	61,3 ± 1,6 P <sub>2-3</sub> < 0,01 P <sub>2-4</sub> > 0,05	46,3 ± 0,3 P <sub>3-4</sub> < 0,05	48,7 ± 0,5
CD3+	46,1 ± 0,6 p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05	48,9 ± 1,0 P <sub>2-3</sub> > 0,05 P <sub>2-4</sub> < 0,05	45,40 ± 2,4 P <sub>3-4</sub> < 0,05	56,0 ± 1,7
CD4+	38,2 ± 1,5 p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> > 0,05	39,5 ± 1,6 P <sub>2-3</sub> < 0,05 P <sub>2-4</sub> < 0,05	32,5 ± 0,5 P <sub>3-4</sub> > 0,05	35,2 ± 1,1
CD8+	27,6 ± 1,5 p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05	22,4 ± 1,6 P <sub>2-3</sub> < 0,05 P <sub>2-4</sub> > 0,05	18,2 ± 1,1 P <sub>3-4</sub> > 0,05	19,5 ± 0,8
CD16+	36,5 ± 1,8 p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> > 0,05	35,9 ± 2,0 P <sub>2-3</sub> > 0,05 P <sub>2-4</sub> > 0,05	31,4 ± 1,3 P <sub>3-4</sub> > 0,05	34,2 ± 1,8
CD22+	28,9 ± 1,3 p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05	23,1 ± 1,3 P <sub>2-3</sub> > 0,05 P <sub>2-4</sub> > 0,05	23,7 ± 0,6 P <sub>3-4</sub> > 0,05	21,8 ± 0,9

Примітки:  $p$  – достовірність розбіжностей;  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – між показниками хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на початку захворювання груп I, II, III;  $p_{1-4}$ ,  $p_{2-4}$ ,  $p_{3-4}$  – між показниками хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на початку захворювання та практично здоровими дітьми.

Поряд із цим, показник CD22+ у дітей I групи був достовірно вищим, ніж аналогічний показник у пацієнтів II ( $p < 0,05$ ) та III ( $p < 0,001$ ) груп дослідження.

В період реконвалесценції у дітей хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції встановлені позитивні зміни в різних класах імунних клітин, проте рівня показників здорових дітей досягнуто було не в усіх групах дослідження.

Так, у пацієнтів I групи у сироватці крові спостерігалось достовірне підвищення концентрації CD3+ клітин, зниження рівня CD22+ клітин, проте вони не досягли показників практично здорових дітей. Слід відмітити поступову нормалізацію показників CD4+ з досягненням значень групи контролю. Показник CD8+ клітин залишався підвищеним ( $p < 0,001$ ) навіть після проведеної стандартної терапії.

В період одужання в II групі дослідження спостерігалось підвищення рівня лімфоцитів, CD22+ клітин та зниження концентрації CD8+ клітин, тоді як показники CD3+, CD4+ клітин мали тенденцію до нормалізації та досягли значень практично здорових дітей.

Проведене лікування стандартною терапією у дітей III групи сприяло досягненню показників CD8+, CD16+ та CD4+ лімфоцитів значень групи контролю. Однак збільшення концентрації CD3+ та збільшення показника CD22+ клітин не досягло рівня показників практично здорових дітей.

У період ранньої реконвалесценції у пацієнтів I, II та III групи показник CD3+ клітин мав тенденцію до підвищення, проте досягнення рівня практично здорових дітей встановлено тільки у дітей II групи ( $p > 0,05$ ). У хворих I та II групи відмічалось зниження концентрації CD4+ лімфоцитів, а у пацієнтів III групи спостерігалось достовірне збільшення цього показника, з досягненням значення контрольної групи ( $p > 0,05$ ) в усіх групах дослідження. Вміст CD8+

лімфоцитів в період одужання підвищився у хворих I та III груп дослідження, однак досягнення рівня показників групи контролю спостерігалось тільки у дітей III групи дослідження ( $p > 0,05$ ). У дітей II групи після проведеного лікування рівень цього показника знизився, однак досягнення значення групи практично здорових дітей не встановлено. Концентрація CD22+ клітин в I групі дослідження мала тенденцію до зниження, а в II та III групах спостерігалось достовірне підвищення вмісту цього показника. Слід зазначити, що рівня практично здорових дітей показника CD22+ лімфоцитів не досягнуто ні в одній із груп в періоді одужання.

### 3.2. Стан гуморальної ланки імунітету в дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції

При аналізі показників гуморальної ланки імунітету на початку захворювання у хворих I групи дослідження, було встановлено достовірне підвищення рівнів IgA до  $(1,0 \pm 0,01)$  г/л ( $p < 0,05$ ) та IgM до  $(0,8 \pm 0,02)$  г/л ( $p < 0,05$ ) та IgG до  $(11,6 \pm 0,2)$  г/л ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками групи контролю.

Таблиця 3.2.1

**Показник гуморальної ланки імунітету у дітей дошкільного віку, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції в гострий період хвороби,  $M \pm m$**

Імунологічний показник, г/л	Група I (n=33)	Група II (n=33)	Група III (n=32)	Практично здорові діти (n=25)
1	2	3	4	5
IgA	$1,1 \pm 0,01$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$	$0,8 \pm 0,02$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$	$0,6 \pm 0,02$ $P_{4-5} < 0,05$	$0,9 \pm 0,02$
IgM	$0,8 \pm 0,02$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$	$0,8 \pm 0,01$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{3-5} > 0,05$	$0,8 \pm 0,02$ $p_{4-5} > 0,05$	$0,8 \pm 0,02$
IgG	$11,0 \pm 0,2$ $p_{2-3} < 0,01$	$13,9 \pm 0,27$ $p_{3-4} > 0,05$	$14,1 \pm 0,4$ $p_{4-5} > 0,05$	$10,6 \pm 0,02$

	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$	$p_{3-5} < 0,001$		
Примітки: $p$ – достовірність розбіжностей: $p_{1-2}$ – між показниками I та II груп, $p_{1-3}$ – між показниками I та III груп; $p_{2-3}$ – між показниками II на III груп; $p_{1-4}$ – між показниками I групи та ГП, $p_{2-4}$ – між показниками II групи та ГП, $p_{3-4}$ – між показниками III групи та ГП.				

У сироватці крові пацієнтів II групи виявлялося достовірне зниження вмісту IgA до  $(0,8 \pm 0,02)$  г/л ( $p < 0,05$ ) та підвищення IgG до  $(13,9 \pm 0,3)$  г/л ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником групи контролю.

У дітей III групи дослідження встановлено достовірне зниження IgA до  $(0,6 \pm 0,02)$  г/л ( $p < 0,05$ ) та підвищення концентрації IgG до  $(14,1 \pm 0,4)$  г/л ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками групи контролю.

При порівнянні показників гуморальної ланки імунітету в перші дні захворювання у дітей різних груп встановлено, що концентрація IgA у хворих I групи була достовірно вищою, ніж аналогічний показник у пацієнтів II ( $p < 0,05$ ) та III ( $p < 0,05$ ) груп.

Рівень IgG у гострий період захворювання підвищувався у хворих усіх груп дослідження, однак найбільше його значення було виявлено у дітей III групи.

Отже, проведені дослідження показали наявність у хворих з гострими респіраторними вірусними інфекціями на тлі запалення глоткового мигдалика дисбаланс у стані клітинного ланки імунної системи, від якого залежить активність набутого імунітету, формування протиінфекційної резистентності та імунопатологічних змін, що супроводжують запальний процес.

Після проведеної стандартної терапії в сироватці крові хворих I групи спостерігалось достовірне підвищення рівня IgA та IgG, однак показник практично здорових дітей не був досягнутий. У пацієнтів II групи дослідження встановлено зростання концентрації IgA ( $p < 0,001$ ), IgM ( $p < 0,001$ ) та IgG ( $p < 0,001$ ), проте вони не досягли значень групи контролю. У хворих III групи рівень IgA мав тенденцію до нормалізації, однак він не досягнув показників

групи здорових дітей. Крім того у дітей цієї групи залишалися підвищеними значення IgM та IgG порівняно з показниками контрольної групи.

У період ранньої реконвалесценції встановлено зростання рівня IgA та IgG у дітей I, II та III груп, однак пацієнти III групи мають достовірно нижчі значення IgA порівняно з групою контролю ( $p < 0,01$ ). Крім того, концентрація IgM у хворих I, II та III груп змінювалася, проте не досягла рівня практично здорових дітей.

Отже, проведені дослідження показали наявність у хворих з гострими респіраторними вірусними інфекціями на фоні патології глоткового мигдалика дисбалансу в стані клітинної ланки імунної системи, від якого залежить активність набутого імунітету, формування протиінфекційної резистентності та імунопатологічних змін, що супроводжують запальний процес.

У дітей, хворих на ГРВІ без патології носоглоткового мигдалика, виявлялося підвищення концентрації лімфоцитів за рахунок вмісту CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та CD22<sup>+</sup> лімфоцитів на фоні зниження CD3<sup>+</sup> клітин.

У хворих на ГРВІ на фоні аденоїдних вегетацій встановлено підвищення рівня показників CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>.

До особливостей порушення Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів із гострими респіраторними вірусними інфекціями на фоні хронічного аденоїдиту відноситься зниження показників загальної кількості лімфоцитів, CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> та достовірне підвищення CD22<sup>+</sup>. Дані порушення свідчать про наявність дисбалансу субпопуляційних взаємозв'язків CD4<sup>+</sup>/CD8 лімфоцитів, які володіють хелперно-індукторними та супресивно-цитотоксичними функціями, що є достовірною ознакою вторинної імунологічної недостатності.

У пацієнтів з гострими респіраторними вірусними інфекціями на фоні патології носоглоткового мигдалика (II та III групи) мало місце достовірне підвищення концентрації IgG, що може свідчити про активацію гуморальної ланки імунітету, яка направлена на нейтралізацію патогенних чинників, можливо бактеріальної етіології. У дітей III групи виявлялося зниження вмісту

IgA на початку захворювання. Ці зміни можуть свідчити про розвиток значних дизадаптаційних процесів та порушення імунологічної резистентності в дітей, хворих на ГРВІ з хронічною патологією глоткового мигдалика .

## **РОЗДІЛ 4**

### **АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Гострі респіраторні вірусні інфекції займають перше місце серед показників захворюваності та поширеності у дітей дошкільного віку. Щороку експерти ВООЗ відмічають зростання гострих вірусних інфекцій у людській популяції, особливо серед дитячої. Гострі респіраторні захворювання залишаються однією з головних причин смертності дітей віком до 5 років, що складає 4,5 млн. випадків. Захворюваність населення на грип в Україні становить 5–7 млн. осіб, що відповідає 10–15 % загальної кількості населення [16, 17, 42].

Різноманітність вірусів та їх тропність зумовлюють особливості клінічного перебігу та ускладнення запального процесу. Для більшості респіраторних вірусних інфекцій слизова оболонка носової порожнини першою контактує з інфекційним агентом та являє собою імунний бар'єр. Головними донаторами антитіл, цитокінів, ефекторних клітин та інтерферонів є мигдалики, котрі беруть участь у формуванні місцевого імунітету. Зниження адаптаційних властивостей слизової оболонки мигдаликів залучає "другу ланку захисту", що утворена взаємодією гуморальних та клітинних факторів [1, 2, 15].

Дослідження проводилося на базі Сумського комунального некомерційного підприємства «Сумська міська Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» міської ради.

Відповідно до поставлених задач було обстежено 123 дитини дошкільного віку. Із них 33 дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, 33 дитини, хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні

аденоїдних вегетацій, 32 дитини, хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту та 25 - практично здорових дітей, які знаходилися під наглядом дільничного педіатра дитячої поліклініки №1 м. Суми. Верифікація діагнозу проводилася на підставі комплексного клінічного та лабораторно - інструментального обстеження.

Дослідження стану імунної системи у дітей дошкільного віку проводилось шляхом визначення рівня показників імунної системи (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgG, IgA, IgM), в гострий період захворювання (1 – 2-й день госпіталізації).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної програми «Microsoft Excel» (2007), адаптованої для медико-біологічних досліджень згідно з методом варіаційної статистики.

Встановлено, що Т-хелпери та макрофаги виступають головними клітинами-продуцентами цитокінів. Залежно від природи патогену, дози антигену та цитокінового фону залежить диференціювання Т-хелперів на Th-0, Th1- й Th2-лімфоцити. Аналізуючи отримані нами результати було встановлено у дітей I групи дослідження лімфоцитоз за рахунок достовірного збільшення вмісту CD4+, CD8+ та CD22+ клітин. Проте, відмічалось зниження рівня CD3+ клітин. У хворих на ГРВІ на фоні аденоїдних вегетацій спостерігалось підвищення рівня CD4+, CD8+ та зниження вмісту CD22+ клітин. Клітинний імунітет у пацієнтів III групи характеризувався лімфоцитопенією за рахунок зниження рівня CD3+ клітин. Що ймовірно свідчить про порушення імунної резистентності у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції з патологією глоткового мигдалика [40, 47, 48].

Аналіз показників гуморальної ланки імунітету на початку захворювання у хворих I групи дослідження, було встановлено підвищення рівнів IgA та IgM. У пацієнтів II групи було відмічено підвищення вмісту IgG. У дітей III групи було виявлено зниження IgA та підвищення концентрації IgG.

## ВИСНОВКИ

1. Зміни у клітинному імунитеті в гострий період захворювання у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції характеризувалися дисбалансом між показниками Т-клітинної ланки імунітету, що проявлявся у підвищенні концентрації лімфоцитів, за рахунок вмісту CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та CD22<sup>+</sup> лімфоцитів на фоні зниження CD3<sup>+</sup> клітин порівняно з показниками практично здорових дітей. Підвищення рівня показників CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup> у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій достовірно відрізнялося від показників групи контролю. Зниження показників загальної кількості лімфоцитів, CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> та достовірне підвищення CD22<sup>+</sup> у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту може свідчити про "пізній" старт та дисбаланс імунної системи у дітей дошкільного віку.

2. Мало місце достовірне зростання кількості IgG у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та дітей з гострою вірусною інфекцією на фоні хронічного аденоїдиту, що не виключає активацію гуморальної ланки імунітету, яка направлена на нейтралізацію патогенних чинників при наявності бактеріальних вогнищ у дитячому організмі. Слід зазначити, що у пацієнтів хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту спостерігалось зниження вмісту IgA на початку захворювання. Ці зміни свідчать про розвиток виражених дизадаптаційних процесів та порушення імунологічної резистентності у дітей хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції з патологією глоткового мигдалика.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борзов Е. В. Факторы риска развития аденоидных вегетаций у детей / Е. В. Борзов // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 2. – С. 22-23.
2. Быкова В. П. Аденоиды и аденоидиты в физиологии и патологии детского возраста / В. П. Быкова, О. А. Бруевич, О. В. Паюшина // Архив патологии. – 2007. – Т. 69, вып. 4. – С. 50-55.
3. Возіанова Ж. І. Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання/ Ж. І. Возіанова, А. М. Печінка // Сучасні інфекції. – 2009. – №3-4 – С.151-157.
4. Волощук Л. В. Клинико - лабораторная характеристика гриппа 2009 – 2011 гг. в Санкт – Петербурге/ Л. В. Волощук, Л. В. Осидак , Е. Г. Головачова // Детские инфекции. – 2011. т. 9 – № 2. – С. 3-5.
5. Воробьева В.А. Новые подходы в профилактике и лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей / В.А. Воробьева, Е.А. Азова. — Ремедиум Приволжье, 2010. — № 5. — С. 28-29.
6. Всесвітня організація охорони здоров'я, 2016. Грип (сезонний): довідковий бюлетень [Веб-документ] // World Heal. Organ. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
7. Голубовська О. А. Гострі респіраторні захворювання та грип: особливості сучасного перебігу, лікування та профілактика / О. А. Голубовська, А. В. Шкурба, А. М. Печінка // Україна. Здоров'я нації. – 2012. – № 1 (21). – С. 129-140.

8. Гипертрофия глоточной миндалины // Богомильский М. Р. Детская оториноларингология : учебник / М. Р. Богомильский, В. Р. Чистякова. – М., 2012. – С. 355-361.
9. Горенков Р. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения острых респираторных заболеваний в практике врача/ Горенков Р. В. // Лечащий врач. – 2010. – №11. – С.78-82.
10. Гриневич О. Й. Этиопатогенетические профилактика и лечение гриппа и ОРВИ: новые возможности / О. Й. Гриневич, В. И. Матяш // Укр. мед. часопис. – 2011. – №4 (84). – С. 20-26.
11. Дзюблик І.В. Новий парвовірус людини та клінічні прояви захворювання, що він викликає/ І.В. Дзюблик, О. В. Обертинська // Здоров'я суспільства. — 2013. — № 1.— С. 91-98.
12. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон// Г.Ф. Железникова /Медицинская Иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 5–6. – С. 597–614.
13. Зубицкая С.И. Этиотропная терапия ОРВИ — осознанная необходимость // Фармаскоп. — 2013. — № 8–9. — С. 2-6.
14. Ивардава М. И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей / М. И. Ивардава // Вопр. совр. педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 103-107.
15. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология/ В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – Киев: Феникс, 2009. – 524 с.
16. Катилон. А. В. Основы ведения ОРВИ у детей/ А. В. Катилон, Д. В. Дмитриев // Дитячий лікар. – 2010. – №5. – С. 5-9.
17. Катилон А. В. Синдром обструкции верхних дыхательных путей у детей/ А. В.Катилон, Д. В. Дмитриев, И. Н. Королева // Дитячий лікар. — 2012. – №8. – С. 22-28.
18. Кетлинский С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С. А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77-79.

19. Кижло Л. Б. Анализ вспышки высококонтагиозного гриппа А (H1 N1) в Забайкальском крае в 2009 г./ Л. Б. Кижло, А. Н. Емельянова, Э. И. Сергеева// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – №5. – С. 50-55.
20. Косаковський А.Л. Сучасний підхід до лікування гострого та хронічного аденоїдиту в дітей / А.Л. Косаковський, Ю.В. Гавриленко// Укр. Мед. Часопис. – 2014 . – 2 (100) – III/IV . – С.71-75.
21. Косарев В. В. Клинико-фармакологические подходы к профилактике и лечению респираторных вирусных инфекций/ В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Consilium Medicum. – 2010. – № 11. – Т. 12. – С. 30-34.
22. Крамарев С.О., Євтушенко В.В. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей // Здоров'я України. — 2014. — № 18. — С. 49-50.
23. Кривоустов С.П. Інтерферон і лізоцим як фактори неспецифічного захисту в разі гострого вірусного ринофарингіту: сучасні можливості в педіатрії // Здоров'я України. – 2015. – № 19. – С.53-58.
24. Кривоустов С. П. Острый ларингит и ложный круп в практике педиатрии/ Кривоустов С. П. // Дитячий лікар. – 2011. – № 2 (9). – С. 113-116.
25. Львов Д. К. Грипп: история, клиника, патогенез/ Д. К. Львов, Л. В. Колобухина, М. Ю. Щелканов // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33–38.
26. Маркович І.Г. Аналіз захворюваності на грип населення України за 2009–2013 роки / І.Г. Маркович, О.Й. Гриневич // Україна. Здоров'я нації. – 2013. – № 2 (26). – С.118–124.
27. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: Підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / За ред. В.П. Широбокова. — Вінниця: Нова книга, 2010. – 952 с.
28. Охотнікова О. М. Сучасні аспекти імунопрофілактики рекурентних гострих респіраторних інфекцій у дітей / О. М. Охотнікова // Мистецтво лікування. – 2010. – № 6 (72). – С. 42-47.

29. Печінка А. М. Дзедман М.И. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування / А. М. Печінка, М. И. Дзедман //Український медичний часопис. – 2010. – №5 (79). – С. 94–103.
30. Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей: наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004 (електронний ресурс).- Режим доступу : [http // www . moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).
31. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча отоларингологія”: Наказ МОЗ України № 181 від 21.04.2005 ( електронний ресурс). Режим доступу: [http//www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
32. Пухлик Б. М. Затрудненное носовое дыхание / Б. М. Пухлик // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2010. – № 2. – С. 21-28.
33. Романцов М. Г. Индукторы эндогенного интерферона в инфектологии (научный обзор) / М. Г. Романцов, А. А. Шульдяков, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко // Профилактична медицина. – 2013. – № 1-2. – С. 77-83. - Режим доступу: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pmed-2013-1-21-5>.
34. Руденко С.М. Нові респіраторні віруси у дітей молодшого віку з бронхообструктивним синдромом/ С.М. Руденко, О.В. Обертинська, Ю.О. Бойко, О.М.Охотнікова, І.В. Дзюблик // Здоровье ребенка. – 2014. – №4(55). – С. 84–88.
35. Савенкова М. С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов /Савенкова М. С. // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 1-8.
36. Сміян О.І. Клінічні особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей у поєднанні з патологією глоткового мигдалика / О.І. Сміян, Є.В. Дмітрова, О.Г. Васильєва // Scientific Journal «Science Rise». – 2015. – №9/3(14). – С. 68–74.
37. Частые респираторные заболевания и рецидивирующий бронхит у детей/[Абатуров А. Е., Больбот Ю. К., Высочина И. Л., Токарева Н. М.] - КИЕВ: ООО «ФАРМ МЕДИА», 2011.– 172 с.

38. Щерба Ю. В. Внебольничная пневмония в аспекте глобального процесса появления новых и возвращающихся инфекций: новые этиологические, эпидемиологические и клинические характеристики, приобретение категории системного инфекционного заболевания/ Ю. В. Щерба, И. В. Гончарова //Поликлиника. – 2011. – №1. – С.215.
39. Юлиш Е.И. Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. – №5(26). – С. 63–67.
40. Якобисяк М. Імунологія / Пер. з польської мови / М. Якобисяк. - Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
41. Çiçek C, Arslan A, Karakuş H. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014. Mikrobiyol Bul. 2015,49(2):188–200.
42. Gribkova NV, Sivets NV, Shmialiova NP. The ARI etiology among children in Belarus in 2011-2012. VoprVirusol. 2015,60(3):31–6.
43. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations. / Agarwal S., Karmaus W, Davis S, [et al.] // J Hum Lact. – 2011. – Vol. 27 (2). – P. 171–186.
44. Ji W, Chen Z, Zhou W. Etiology of acute respiratory tract infection in hospitalized children in Suzhou from 2005 to 2011. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2013;47(6):497–503.
45. Jin Y. Newly identified respiratory viruses associated with acute lower respiratory tract infections in children in Lanzou, China, from 2006 to 2009 // Clin. Microbiol. Infect. – 2012 Jan. – 18(1). – 74-80.
46. Liu C, Xiao Y, Xie Z. Viral etiology of acute respiratory tract infection among pediatric inpatients and outpatients from 2010 to 2012 in Beijing, China. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2013,51(4):255–9.
47. MacGinnitie A. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency / MacGinnitie A., Aloï F., Mishra S. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2011. – Vol. 22 (7). – P. 671–675.

48. Meriluoto M. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland / M. Meriluoto, L. Hedman, L. Tanner et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 264-271. – doi: 10.3201/eid1802.111293.
49. Pornvoranunt [et al.] // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology.* – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 307–313.
50. Riordan J., Wambach K. *Breastfeeding and Human Lactation* / Riordan J. – Toronto : Jones and Bartlett Publishers, 2014. – 926.
51. Snellman L. *Diagnosis and treatment of respiratory illness in children and adults* / L. Snellman, W. Adams, G. Anderson et al. – Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2013. – 86 p.
52. Stiehm E. R. Approach to the child with recurrent infections / E. R. Stiehm // *UpToDate.* – 2013. – P. 1005–1046.
53. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan; 23(1):74-98. doi: 10.1128/CMR.00032–09.
54. Verhagen LM, de Groot R. Recurrent, protracted and persistent lower respiratory tract infection: a neglected clinical entity. *J Infect.* 2015 Jun; 71:106-111. doi: 10.1016/j.jinf.2015.04.0115;1(65):120–125.
55. Wood P. *Understanding immunology* / 2nd ed. — United Kingdom: Pearson Education Ltd, 2006. – 300 p.