

УДК 616.34-008.87-06-036.21-053.2

КП

№ держреєстрації 0114U004466

Інв. №

Міністерство освіти і науки України

Сумський державний університет

(СумДУ)

40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, тел. (0542)39-23-88

e-mail: info@sci.sumdu.edu.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової
роботи, д.ф.-м.н., проф.

_____ А.М.Чорноус

ЗВІТ

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

Регіональні особливості стану кишкової мікрофлори у дітей із соматичними та інфекційними захворюваннями

ЗМІНИ БІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ РЕСПІРАТОРНУ ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЛІМФОЇДНОГО КІЛЬЦЯ ГЛОТКИ (заключний)

Начальник НДЧ

к.ф.-м.н., с.н.с.

Д.І. Курбатов

Керівник НДР

д-р. мед. наук, професор

О.І. Сміян

2017

Рукопис закінчено 24 лютого 2017 року

Результати цієї роботи розглянуто науковою радою СумДУ
протокол від 2017.02.23 № 5

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник роботи

Д-р. мед. наук, професор

2017.02.24

О. І. Сміян
Вступ, розділи 2–4
Аналіз і
узагальнення
результатів
дослідження
Висновки

Виконавці:

канд. мед. наук, доцент

2017.02.24

О. К. Романюк
Розділи 3

канд. мед. наук, доцент

2017.02.24

Т. П. Бинда
Розділи 1

канд. мед. наук, доцент

2017.02.24

П. І. Січненко
Розділи 4

канд. мед. наук, доцент

2017.02.24

В. А. Горбась
Розділ 1, 4

канд. мед. наук, асистент

2017.02.24

Ю. А. Мозгова
Розділ 2

асистент

2017.02.24

К. О. Сміян-Горбунова
Розділ 3

аспірант

2017.02.24

Е. В. Дмитрова
Розділ 3, 4,
Висновки

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 32 с., 1 рис., 1 табл., 67 джерел.

Об'єкт дослідження – Особливості кишкової мікрофлори у дітей хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту.

Мета роботи - було вивчення змін складу мікрофлори товстої кишки в гострий період вірусної інфекції у дітей дошкільного віку, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту.

Метод дослідження – статистичний аналіз результатів клінічних, мікробіологічних досліджень випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлор за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак (1977).

Визначені особливості змін з боку мікробіологічного статусу кишківника у дітей дошкільного віку, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту

Результати НДР впроваджені в практичну роботу лікарів-педіатрів Сумської області.

Прогнозні припущення щодо розвитку об'єкта дослідження - пошук оптимальної схеми лікування дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту

ДІТИ, МІКРОФЛОРА ТОВСТОЇ КИШКИ, ДИСБІОЗ ТОВСТОЇ КИШКИ, ХРОНІЧНИЙ АДЕНОЇДИТ, АДЕНОЇДНІ ВЕГЕТАЦІЇ.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

ХА – хронічний аденоїдит

АВ - аденоїдні вегетації

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ГРВІ- гостр респіраторні вірусні інфекції

ББ – біфідумбактерії

ЛБ – лактобактерії

УПМ – умовно-патогенна мікрофлора

ЗМІСТ

	С.
ВСТУП	6
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1 Місце гострих респіраторних вірусних інфекцій в структурі дитячої захворюваності.....	9
1.2 Особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей	11
1.3 Якісний та кількісний склад кишкової мікрофлори в нормі та її значення для організму дитини.....	16
2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
2.1 Об'єм досліджень.....	21
2.2 Методи дослідження.....	21
2.3 Клінічна характеристика дітей контрольної групи.....	22
2.4 Методи статистичної обробки.....	23
3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ У ПОЄДНАННІ З ПАТОЛОГІЄЮ ГЛОТКОВОГО МИГДАЛИКА	23
4 ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГРВІ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО АДЕНОЇДИТУ ТА АДЕНОЇДНИХ ВЕГЕТАЦІЙ	24
ВИСНОВКИ.....	27
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	28

ВСТУП

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є однією з найбільш актуальних медичних проблем сучасного суспільства та головною причиною захворюваності у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку [54]. Етіологічне значення у виникненні гострих респіраторних вірусних інфекцій мають більше ніж 200 вірусів. Лімфотропність вірусів зумовлює гіпертрофічні зміни глоткового мигдалика, слизова оболонка якого забезпечує зігрівання, зволоження повітря та приймає участь у синтезі імунокомпетентних клітин [36].

Кишкова мікробіота є складною екологічною системою, яка виконує захисну, імунну, метаболічну та травну функції. Нормальна мікрофлора кишечника забезпечує трофічний гомеостаз та колонізаційну резистентність шлунково-кишкового тракту [29,31].

Порушення кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори, як правило, асоціюється з накопиченням подразнюючих субстанцій у кишці і моторних розладів, основними з яких є гіпермоторна дискінезія з наявністю проносів, гіпомоторна дискінезія з наявністю безбольових закрепів, гіпомоторна дискінезія з епізодами інтестинальної псевдообструкції (інтенсивні болі в животі, нудота, блювота, метеоризм), спастична дискінезія товстої кишки з розвитком закрепів з бобовидним калом і болями в животі. У результаті цього формуються клінічні симптомокомплекси, подібні синдрому подразненого кишечника [10].

Враховуючи пряму участь мікробіоти кишечника в підтримці гомеостазу дитячого організму та вплив її на становлення імунозахисних механізмів дитини, вивчення змін складу мікрофлори товстої кишки у хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту залишається актуальним у сучасній педіатрії.

Мета дослідження: було вивчення змін складу мікрофлори товстої кишки в гострий період вірусної інфекції у дітей дошкільного віку,

хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі *задачі*:

- вивчити особливості клінічного перебігу ГРВІ у дітей дошкільного віку;
- дослідити характер змін мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на ГРВІ на фоні патології глоточного мигдалика на основі вивчення кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника.

Об'єкт дослідження: діти хворі на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту та аденоїдних вегетацій.

Предмет дослідження: мікробіота товстої кишки у дітей хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції з патологією глоткового мигдалика.

Методи дослідження. Для визначення стану мікробіоценозу кишечника проводили мікробіологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн–Літвак (1977). Дослідження проводилося на першу добу після госпіталізації, тобто до отримання терапії та без прийому пробіотиків. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної системи „Microsoft Excel”, адаптованої для медико-біологічних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного клінічного обстеження розширено уявлення про клінічні симптоми перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей дошкільного віку.

Визначено, що в складі кишкової мікрофлори дітей хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції з патологією глоткового мигдалика спостерігаються зміни, які проявляються зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю та збільшенням числа гемолітичних ешерихій, дріжджеподібних грибів, стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи можуть бути використані з метою підвищення ефективності лікування дітей

хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції з патологією глоткового мигдалика.

Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів, сімейних лікарів.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Місце гострих респіраторних вірусних інфекцій в структурі дитячої захворюваності

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є однією з найбільш актуальних медичних та соціальних проблем сучасного суспільства та головною причиною захворюваності в дитячому віці.

За даними більшості епідеміологічних досліджень, ГРВІ займають перше місце у світі серед інфекційних захворювань і складають 95 % усіх інфекцій [39, 45, 49]. ВООЗ надає дані щорічної реєстрації близько 1,5 млрд. випадків гострих респіраторних захворювань. Серед них на ГРВІ хворіє кожна третя людина планети. Віруси грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій викликають масові спалахи, набуваючи ендемічного характеру [16, 17].

Щороку, вірус грипу швидко поширюється по всьому світу, викликаючи сезонні епідемії, зазвичай при яких спостерігається приблизно від 3 до 5 млн. тяжких та від 250 до 500 тис. летальних випадків [7, 9, 16, 17, 19]. У структурі захворюваності дітей ГРВІ та грип займають перше місце [7, 19].

На Україні щорічно хворіють близько 10 млн. людей, більша половина з яких складає дитяче населення [17, 49]. О. Й. Гриневич, І. Г. Маркович (2011) відмічають, що з жовтня 2010 року по квітень 2011 року в Україні сумарно було зареєстровано 7 502 008 осіб (16,2 % населення країни), хворих грип та ГРВІ, 63,3 % із них – у дітей віком до 17 років. Серед дитячого населення переважали хворі віком від 1 до 4 років (33,8 %) та від 5 до 9 років (3,8 %) [7, 30].

За даними міністерства охорони здоров'я Росії на долю ГРВІ приходить понад 90 % усіх інфекційних захворювань, які реєструються. Н. О. Коровіна, А. Л. Заплатніков (2006) відмічають щорічно серед дитячого населення до 65–70 тис. випадків ГРВІ на 100 тис. населення. Такі показники пов'язані з особливостями функціонування імунної системи та дитячого

організму в цілому. Максимальний пік захворюваності приходить на вік від 3 до 6–7 років [17, 24]. Підвищена захворюваність дітей цього віку пов'язана з пізнім стартом імунної системи, відвідуванням організованих дитячих колективів та тісним контактом з інфікованими, великою кількістю вірусних серотипів, нестійкістю постінфекційного імунітету, недостатністю навичок особистої гігієни та коінфікуванням [6, 40, 62, 67].

Діти першого року життя хворіють на ГРВІ не часто, але перебіг вірусної інфекції особливо тяжкий і призводить до найбільшої кількості ускладнень [17].

ГРВІ – це група вірусних інфекцій, яка характеризується переважним ураженням слизових оболонок дихальних шляхів та кон'юнктиви [37]. Етіологічне значення мають 200 вірусів [38]. ГРВІ викликають як РНК-, так і ДНК- віруси. Виділяють шість родин збудників вірусних інфекцій: Ортоміксовіруси – вірус грипу; Параміксовіруси – вірус парагрипу, респіраторно – синцитіальний вірус, Пікорнавіруси – риновіруси, ентеровіруси; Аденовіруси включає тільки аденовіруси; Коронавіруси – респіраторні коронавіруси; Реовіруси – ортореовіруси 1–3 [50]. Більшість збудників це РНК- віруси, за виключенням аденовірусу, який містить ДНК. Збудники ГРВІ мають високу контагіозність, оскільки передаються повітряно-краплинним шляхом. Однак не виключається і контактно-побутовий шлях [17, 49].

У літературних джерелах описується цілий ряд факторів, що впливають на перебіг та розвиток ускладнень ГРВІ в дітей:

ендогенні фактори – несприятливий анте- і / перинатальний період (морфофункціональна незрілість, гіпотрофія, рахіт, штучне вигодовування), перинатальне ураження ЦНС, родинна схильність до захворювань органів дихання, різні форми діатезів, вікові особливості імунної системи так званий «пізній старт», супутня патологія, тощо. До екзогенних факторів відносять неповну сім'ю, ранній початок відвідування дитячих дошкільних колективів, низьку санітарну культуру в сім'ї, несприятливі соціально-побутові умови,

нераціональний режим дня і харчування, несприятливі екологічні умови, стрес, куріння батьків, особливо матері [9, 16, 27, 37, 48, 65].

За даними О. Й. Гриневича (2011) восени головним збудником ГРВІ є не грип, а парагрип. Взимку частіше виявляється респіраторно-синцитіальний вірус. Пік ентеровірусної інфекції приходиться на кінець літа. Аденовірусна інфекція реєструється впродовж усього року з підйомом у зимово – весняний період [7, 9, 66]. Так, Савенко М. С. (2011 р.) надає данні частоти інфікування вірусом грипу – 15 % (типу А -12 %, типу В – 3 %), вірусом парагрипу – 50 %, аденовірусами – 5 %, респіраторно-синцитіальним вірусом – 4 %, змішаної етіології – 23 %. У 2010 році підйом захворюваності був обумовлений у 16,4 % грипом А, у 15,7 % – грипом В, у 4,3 % – парагрипом 1, 2, 3 серотипів, у 16,4 % – аденовірусами, у 6,4 % – респіраторно - синцитіальним вірусом [9].

Таким чином, результати вітчизняних і закордонних досліджень за останні 10 років свідчать про високу поширеність вірусів. За даними епідеміологічного нагляду встановлено, що найчастіше епідемії та пандемії викликають віруси грипу, а найбільш уразливим до вірусної інфекції залишаються дитяче населення, особливо діти молодшого віку.

1.2 Особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей

Для більшості дітей клінічний перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій має типовий характер та проявляється інтоксикаційним, катаральним, гіпертермічним синдромами [49].

Здебільшого вірусні інфекції супроводжуються основними катаральними симптомами – ринореєю та назальною обструкцією, кашлем у 30 % хворих що мають назальні прояви риніту, дертям, болем у горлі у першу добу клінічних проявів [58]. Віруси грипу, РСВ, аденовіруси частіше за рино- та коронавіруси викликають загальну симптоматику – підвищення температури, астенизацію, міалгії тощо [15]. Типова клінічна картина для аденовірусного інфікування проявляється фарингокон'юнктивальною

лихоманкою, парагрипозна інфекція викликає круп у дітей, перебіг РС-інфекції у дітей характеризується бронхіолітами то бронхообструктивними синдромами [66].

Більшість наукових джерел описують два основних синдроми при грипі – інтоксикаційний та катаральний. Захворювання починається гостро, з швидким наростанням температура тіла. Симптоми інтоксикації з'являються у першу добу, нерідко з проявами інфекційного токсикозу (лихоманка, сильний головний біль, головокружіння, артралгія, міальгія, біль у животі, галюцинації, порушення свідомості, клоніко - тонічні судоми, менінгеальні симптоми). Катаральний синдром у першу добу є незначним. Ураження респіраторного тракту проявляється закладеністю носа, утрудненням носового дихання, ринітом, сухим кашлем, який з часом наростає [7].

Гіперемія обличчя і кон'юнктиви, ціаноз губ та слизових оболонок ротоглотки, можливі точкові геморагії на м'якому піднебінні, дрібна зернистість та помірна гіперплазія лімфоїдної тканини задньої стінки глотки характеризують яскравість грипової інфекції.

Грип В викликає зернисту енантему.

За даними Д. К. Львова (2012) у пандемічний період (2009 – 2010 р.р.) та післяпандемічний (2010 – 2011 р.р.) реєструвався кашель з явищами бронхіту, що тривав 8 – 10 діб. У частини хворих кашель тривав декілька тижнів; при аускультатії вислуховувалося жорстке дихання, сухі хрипи. Печінка та селезінка не збільшувалися. Перебіг синдрому інтоксикації при неускладненому грипі тривав 2 – 3 доби, потім температура тіла знижувалася, кашель ставав м'яким, зникав головний біль та міальгія [28].

Одним з головних факторів, що визначає перебіг грипу є супутня патологія та коінфекція. До групи ризику відносяться хворі на цукровий діабет, пацієнти з захворюваннями серцево-судинної системи та з метаболічним синдромом, хворі на хронічні захворювання дихальних шляхів (бронхіальна астма) та сечовивідної системи (хронічний пієлонефрит), діти у віці до 1 року. Л. В. Колобухіна (2011) відмічає, що у пацієнтів, які померли в

період епідсезонів 2009 – 2011 рр., переважали хвороби серця та судин, цукровий діабет, метаболічний синдром [28, 32].

В дослідженні Руденко С. М. та інші (2012) у дітей з загостренням бронхіальної астми ідентифіковано метапневмовірус та риновіруси, а у дітей з обструктивним бронхітом спектр вірусів був представлений – риновірусами, метапневмовірусом, РС-вірусом та вірусом парагрипу[41].

Інкубаційний період парагрипозної інфекції складає 1 – 7 діб, іноді до 9 діб, у середньому 3 – 4 доби. У більшості хворих початок гострий. Характерними парагрипозними симптомами можна вважати осиплість голосу на фоні нормальної температури тіла, гіперемія слизової задньої стінки глотки, набряк передніх дужок та м'якого піднебіння, виділення з носа на початку захворювання слизові, а потім - слизо – серозні при легкому перебігу захворювання, прояви бронхіту, бронхіоліту, обструктивного бронхіту, стенозуючого ларінготрахеїту при тяжкому перебігу. У 95 % дітей першим і домінуючим симптомом є сухий, грубий кашель [18, 26].

З літературних джерел відомо , що ураження гортані парагрипозною інфекцією складає 25 – 50 %, переважно у дітей до 5 років. Круп виникає гостро, частіше вночі та має три ступені стенозу.

У хворих зі стенозом I ступеня (компенсації) з'являється грубий гавкаючий кашель, осиплість голосу, у спокої дихання рівне, при хвилюванні, фізичному навантаженні – помірне утруднення вдиху, втягнення міжреберних проміжків та яремної ямки при вдиху, тони серця звучні, гучні.

Хворі зі стенозом II ступеня (субкомпенсації) збуджені, можливий периоральний ціаноз, утруднення вдиху в спокої, до акту дихання залучається додаткова мускулатура, тони серця гучні.

При стенозі III ступеня (декомпенсованому) стан хворого тяжкий, збудження змінюється на загальмованість, шкіра бліда, волога, акроціаноз, утруднення вдиху, виявляються симптоми порушення периферійного кровообігу II ступеня, приглушення тонів серця, вислуховується систолічний шум [25, 53, 55].

В залежності від віку РС – віруси вражаються як верхні дихальні шляхи, так і нижні дихальні шляхи. Інкубаційний період РС - інфекції триває від 3 до 7 діб. За більшістю наукових джерел типовими синдромами при РС-інфекції відмічено катаральний, який проявляється закладеністю носа, першінням в горлі, сухий кашлем та слабо виражений інтоксикаційний. У дітей молодшого віку частіше до патологічного процесу залучаються нижні відділи дихальних шляхів з ураженням дрібних бронхів, бронхіол, альвеол. Характерна невідповідність між ступенем підвищення температури тіла, незначною інтоксикацією та вираженою дихальною недостатністю [11, 44].

Найчастіше РС інфекція у дітей першого року життя перебігає як бронхіоліт. При цьому сухий кашель наростає, стає частим, кашлюкоподібним, з прогресуючою дихальною недостатністю, зі значною експіраторною задишкою, периоральним та тотальним ціанозом, збудженням, адинамією та тахікардією [38, 42].

У дітей віком від 7 місяців до 4 років на фоні катару верхніх дихальних шляхів може розвиватися синдром крупу з клінічною картиною дихальної недостатності. У дітей старшого віку РС – інфекція проявляється гострим бронхітом, основним симптомом якого є сухий кашель, що швидко переходить у вологий. Аускультативно вислуховується жорстке дихання, розсіяні сухі та різнокаліберні вологі хрипи, які зникають після кашлю [25, 53, 55].

Ізольованій аденовірусній інфекції притомний синдромом інтоксикації з ураженням носоглотки, кон'юнктиви, лімфоїдної тканини. Продромальний період відсутній. Період розпалу розпочинається як гостро, так і поступово. Інтоксикаційний синдром менш виражений, ніж при грипі та пов'язан з кволістю, зниження апетиту, головним болем, нудотою. З першої доби виявляються катаральні явища: риніт зі значним виділенням серозного та слизистого секрету, набряк, гіперемія та зернистість задньої стінки глотки, які тривають 10 – 15 діб [42]. Типовим для аденовірусної інфекції розвиток

тонзиліту та аденоїди ту, які супроводяться помірним збільшенням підщелепних, задньошийних, мезентеріальних лімфатичних вузлів [11, 49].

У літературних джерелах фарингокон'юнктивальна лихоманка описується як типовий перебігу аденовірусної інфекції. У першу добу захворювання температура тіла піднімається до 39 °С і триває 3 – 7 діб. Синдром інтоксикації помірно виражений і характеризується зниженням апетиту, головним болем, нудотою, до якого приєднується поліаденіт та кон'юнктивіт. Ураження очей виявляється у 76 % хворих і проявляється розвитком катарального, фолікулярного, плівчастого кон'юнктивіту, що супроводжується болем в очах, світлобоязкістю, рясними виділеннями з очей, гіперемією та набряком повік. Кератокон'юнктивіт викликаний 8 серотипом аденовірусу зустрічається рідко [25].

Інкубаційний період риновірусної інфекції триває від 1 до 6 діб. Початковий період помірно виражений, супроводжується субфебрильною температурою тіла [42]. Період розпалу розпочинається гостро і проявляється розвитком головного симптому захворювання – ринореї, яка супроводжується почервонінням та мацерацією зовнішніх носових ходів, утрудненням носового дихання, слезотечею та набряком повік. У 85 – 90 % дітей етіологічним збудником гострого риніту є риновіруси [47, 49, 61, 67].

За даними С. О. Крамарєва (2012) у дітей хворих на риновірусну інфекцію змінюється смак, слух та нюх. При огляді: слизова оболонка дужок, мигдаликів, м'якого піднебіння гіперемована, обличчя дитини пастозне. Перебіг риновірусної інфекції сприятливий, тривалість захворювання – 6 – 7 діб, іноді – 14 діб.

Здебільшого ГРЗ супроводжуються основними клінічними симптомами – виділеннями з носа та назальною обструкцією, водночас прояви системного ушкодження (лихоманка, міалгії) відсутні або незначні. Клінічні симптоми з'являються в середньому через 1–3 дні після інфікування. Перші ознаки – біль або дертяв горлі, після чого приєднуються закладеність носа та ринорея. Зазвичай біль у горлі швидко минає, на 2 – 3-й день

домінуючими є назальні прояви. Утруднене носове дихання зумовлює порушення сну, почуття втоми та дратівливість. Кашель спостерігається при 30 % ГРЗ і з'являється після появи риніту. Віруси грипу, РСВ, аденовіруси частіше за рино- та коронавіруси викликають загальну симптоматику — підвищення температури тощо.

Віруси грипу, парагрипу та аденовіруси, за даними досліджень [59], виявлялися у 7–8 % випадків бронхообструктивного синдрому (БОС) у дитячій популяції. Віруси парагрипу часто виявляють одночасно з вірусом грипу А та аденовірусами, що сприяє більш тяжкому перебігу ГРВІ [57].

У вірусологічному дослідженні Руденко С. М. та інші (2012) було встановлено, що спектр респіраторних вірусів у дітей з бронхообструктивним синдромом було розподілено: риновірус – 6,25 %, ідентифікація метопневмовірусу, віруси парагрипу та РС-вірус у 12,5 % дітей, конфекція у 6,25 % [41].

1.3 Якісний та кількісний склад кишкової мікрофлори в нормі та її значення для організму дитини

Питання кишкової мікробіоти дитячого організму має велике значення для вивчення лікарів різноманітних спеціальностей (гастроентерологів, неонатологів, інфекціоністів, бактеріологів). Кишкова мікробіота є складною екологічною системою дитини, яка утворює складний, індивідуальний, легко змінюваний комплекс. Здоров'я людини зумовлюють асоціації мікроорганізмів з їх сталим кількісним та якісним складом та продуктами їх життєдіяльності. Дисбаланс мікробіоти призводить до стійких дисбіотичних порушень, що здатні призводити до зниження імунологічної реактивності з наступним розвитком запальних захворювань [4, 33].

Згідно сучасних положень нормальна мікрофлора розглядається як якісне та кількісне співвідношення популяцій мікроорганізмів окремих органів та систем, що підтримують біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу організму, необхідну для збереження здоров'я людини [2, 14].

Відомо, що всю мікрофлорі ЖКТ поділяють на облигатну 90 %, факультативну 9,5 % та транзиторну 0,5 %. Облігатна мікрофлора представлена переважно анаеробними бактеріями: бактероїдами, біфідобактеріями, лактобацилами, еубактеріями, пропіонобактеріями, ешеріхіями, ентерококами, пептострептококами, фузобактеріями [1, 5, 63]. За літературними джерелами, головну ролі у підтримці сталості кількісного та якісного складу мікробіоти ШКТ відіграють біфідо- та лактобактерії. Бактерії рода *Bifidobacterium* впливають на фізіологічні процеси, а саме:

- беруть участь в мінеральному обміні, посилюючи процеси всмоктування іонів кальція, заліза, вітаміну D за рахунок продукції молочної на уксусної кислот;
- забезпечують колонізаційну резистентність, регулюючи кількісний та якісний склад факультативної та транзиторної мікробіоти – за рахунок продукції лизоцима, бактеріоцинів, спиртів та кислих продуктів;
- поліпшують процеси гідролізу та всмоктування ліпідів, белків, та вуглеводів;
- мають вплив на моторно- евакуаційну функцію ШКТ;
- кислотоутворююча властивість (продукують мурав'їну та янтарну кислоти);
- синтезує вітаміни групи B(B₁, B₂, B₆, B₁₂), K, ніотинову, пантотенову, фолієву кислоти та інші біологічно активні речовини;
- впливають на місцеву систему імунітету [46];
- зміцнення функції слизової оболонки кишечника.

Поряд з цим лактобацили вступають у складні взаємовідносини з іншими представниками мікробіоти ЖКТ функції слизової оболонки кишечника. Так основними їх функціями є:

- пригнічення гнильних і гноєтворних бактерій;
- участь у синтезуванні молочної кислоти, спирта, лизоцима, реутерина, лактоцидина, лактолінаєкі мають антибактеріальні властивості та попереджують проникненню патогенних мікроорганізмів;
- підтримка колонізаційної резистентності організма;

- стимулювання діяльності імунної системи, індукують синтез протизапальних інтерлейкінів та інтерферону, впливають на специфічний та неспецифічний імунітет, беруть участь у синтезі імуноглобуліну А та γ -інтерферону [51];

- бере участь у травленні та дезінтоксикації [51];

- має роль у метаболічних процесах білків, жирів, вуглеводів, холестерину, гормонів, нуклеїнових кислот, оксалатів.

Л. Б. Лазебник, О. І. Парфенов (2007) у своїх дослідженнях спостерігали ріст рівня секреторного імуноглобуліну класа А в слюні, зниження протизапальних цитокінів інтерлейкіна-1 β (IL-1 β) и ферритина у хворих з постінфекційним синдромом подразненого кишківника які приймали препарати, що містять лактобацили [23].

До факультативної мікрофлори відносяться пептококи, які синтезують оцтову і молочну кислоти; не гемолітичний стафілокок (10³ – 10⁴ КУО на 1 г фекалій); аероби – *Bacillus subtilis*, *B. pumilis*, *B. cereus*, а також анаероби – *Clostridium* spp.; умовно-патогенні ентеробактерії - *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter*; неферментуючі бактерії. Факультативна мікрофлора, безумовно, важлива для якісного функціонування біоценозу кишечника та організму людини в цілому [3, 20, 33]. Представники УПМ здатні утилізувати кисень, створюючи тим самим сприятливі умови для росту і розвитку нормальної анаеробної флори. Крім того, вони продукують біологічно активні речовини, стимулюють імунну систему і беруть участь в різних метаболічних процесах організму [43, 52]. Проте, збільшення процентної концентрації факультативної мікробіоти в ШКТ може викликати розвиток інфекційних ускладнень. Представниками транзитної мікрофлори є умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*: *C. albicans*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*; *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*; бурхольдерії і цвілеві гриби, потрапляють до ШКТ із зовнішнього середовища [52].

Нормальна мікрофлора кишечника в дітей виконує ряд важливих функцій:

- бар'єрна (попереджує проникнення в організм чужорідних мікробів і токсинів);
- участь у формуванні колонізаційної резистентності (міжмікробний антагонізм – продукція органічних кислот, перекису водню, мурамідази, бактерицинів, мікроцинів та інших антагоністично активних речовин).
- синтетична – вітаміносинтезуюча (В₁, В₂, В₅, В₆, В₉, В₁₂, К, С), синтез амінокислот, летючих жирних кислот, гормонів, антибіотичних речовин, біологічно активних речовин, продукція Р₄₅₀-схожих цитохромів ;
- імуномодуюча: під дією КМ підсилюється фагоцитарна активність МФ, моноцитів та гранулоцитів, стимулюється проліферація плазматичних клітин, збільшується синтез ІgА, цитокінів та клітинних імунних механізмів захисту. Більш за все *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium* та *Streptococcus thermophilus* стимулюють запальну відповідь, посилюючи виробку ІL-1, ІNF- α , а також стимулюють фагоцитарну активність та виробку SІgА. Найбільш активно підвищують рівень ІL-10 *Bifidobacterium longum*, *B. infantis*, *B. bifidum* [34, 35, 46];
- антианемічна – покращується всмоктування заліза;
- участь у перетравленні їжі – складні полісахариди, які не перетравлюються в тонкій кишці (пектин, мікрополісахариди, глюкопротеїди тощо) розщеплюються КМ товстої кишки. Також ця мікрофлора розщеплює неперетравлені азотвмісні речовини та синтезує деякі незамінні амінокислоти. Під дією нормофлори підсилюється активність ферментів ШКТ ;
- ферментативна – α - та β -глюкозидази, α - та β -галактозидази, β -глюкоронідази, геміцелюлази, протеази, які приймають участь у гідролізі клітковини, продуктів метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, крохмалю, декон'югації жовчних кислот тощ;
- морфокінетична – регуляція фізіологічної моторики шляхом синтезу летючих жирних кислот, зміни рН;

– детоксикаційна – захист організму дитини від токсичної дії екзогенних та ендогенних метаболітів та речовин, інактивація ентерокінази, лужної фосфатази. КМ активно впливає на метаболізм азот– та вуглецьвмісних з'єднань, сечовини, гістаміну, білірубіну, холестерину, ксенобіотиків, а також приймає участь у рециркуляції жовчних кислот;

– регуляція газового складу, редокс потенціалу, рН, реалогічних характеристики;

– участь у водно – сольовому обміні, у фракціюванні ізотопів хімічних елементів;

– терморегулююча функція;

– регуляція апетиту, сну, настрою, циркадних ритмів;

– зберігання мікробного генетичного матеріалу та інші [13, 21, 55].

2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єм досліджень

Дослідження проводились впродовж трьох років (2013–2016 рр.) на базі Комунальної установи «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Св. Зінаїди» (КУ «СМДКЛ»).

Для вирішення поставлених цілей було обстежено 123 дитини дошкільного віку хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції.

2.2 Методи дослідження

Для досягнення мети роботи та виконання поставлених завдань, нами були проведено клінічне спостереження в динаміці захворювання, об'єктивне обстеження, лабораторна діагностика (загальний аналіз крові, імунологічні дослідження тощо). Постановка заключного діагнозу у дітей відбувалася відповідно до чинних методичних рекомендацій і наказів МОЗ України [37].

Для вивчення дисбіотичних процесів кишечника проводили мікробіологічні дослідження випорожнень з визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р.Б. Епштейн-Літвак (1977).

Дослідження калу проводилося на першу добу при поступленні до лікаря.

I групу становили 33 пацієнти з діагнозом ГРВІ; II – 33 хворих дітей на ГРВІ на фоні аденоїдних вегетацій; III – 32 дитини, хворі на ГРВІ на фоні хронічного аденоїдиту; IV групу склали здорові діти, які перебували під наглядом дільничного педіатра.

2.3 Клінічна характеристика дітей контрольної групи

Як контроль, для порівняння даних, отриманих у результаті досліджень, було обстежено 25 практично здорових дітей дошкільного віку. Діти знаходились під наглядом дільничних педіатрів у Сумській міській

дитячій поліклініці №1.

Загальний стан обстежених був задовільним. Їх фізичний та нервово–психічний розвиток – відповідно віку. Жодна дитина контрольної групи не мала хронічних захворювань, частих ГРВІ в анамнезі (більше 4-х разів на рік) та не хворіла впродовж останнього місяця до проведення обстежень.

Алергологічний та спадковий анамнез всіх обстежених дітей не обтяжений.

Загальний стан обстежених був задовільним.

2.4 Методи статистичної обробки

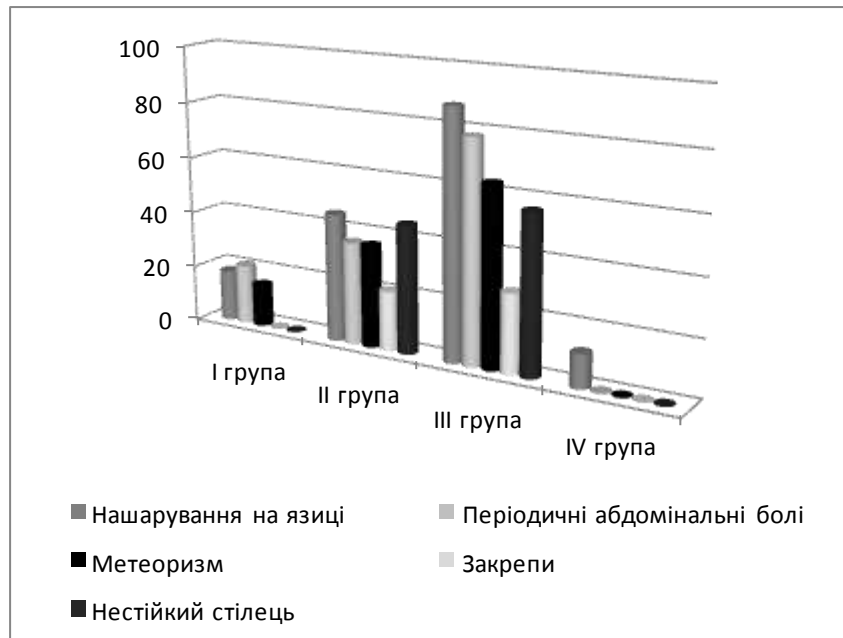
Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної системи “Microsoft Excel”, адаптованої до медико-біологічних досліджень, з обчисленням середнього арифметичного значення та його похибки ($M \pm m$), критерію Стьюдента (t), рівня значимості (p) для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин. Різницю вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$. Проведено кореляційний аналіз вивчених параметрів з наведенням значущих відмінностей коефіцієнта лінійної кореляції (r).

3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ У ПОЄДНАННІ З ПАТОЛОГІЄЮ ГЛОТКОВОГО МИГДАЛИКА

За результатами обстеження, встановлено, що порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, клінічно проявлялися диспепсичним синдромом. Так, у 8 дітей I групи диспепсичний синдром мав наступні клінічні симптоми: періодичного білью у животі у 7 (21,21 % ± 7,23 %), здуття живота та метеоризм – у 5 (15,15 % ± 6,34 %), нашарування на язиці – у 6 (18,18 % ± 6,82 %) пацієнтів. Серед дітей II групи нашарування на язиці мали місце у 15 (45,45 % ± 8,80 %), періодичний біль у животі – у 12 (36,36 % ± 8,50 %), здуття живота та метеоризм – у 12 (36,36 % ± 8,50 %), запор – у 7 (21,21 % ± 7,23 %) і періодична нестійкість випорожнень – у 15 (45,45 % ± 8,80 %) дітей. Більш виражено диспепсичний синдром проявлявся у дітей III групи. Так, нашарування на язиці мали місце у 28 (87,50 % ± 5,94 %) хворих, періодичний біль у животі – у 25 (78,13 % ± 7,42 %), здуття живота та метеоризм – у 21 (65,63 % ± 8,53 %), запор – у 9 (28,13 % ± 8,08 %) та періодична нестійкість випорожнень – у 18 (56,25 % ± 8,91 %) хворих. Разом із тим тільки у 3 (12,00 % ± 6,65 %) дітей IV групи виявлено нашарування на язиці. Інших проявів диспепсичного синдрому у пацієнтів цієї групи не встановлено (рисунок).

Частота основних клінічних проявів порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей, хворих, на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій і хронічного аденоїдиту:

- нарощування на язиці;
- періодична абдомінальна біль;
- метеоризм;
- закрепи;
- нестійкий стілець



4 ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГРВІ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО АДЕНОЇДИТУ ТА АДЕНОЇДНИХ ВЕГЕТАЦІЙ

Кишкова мікробіота є складною екологічною системою, яка виконує захисну, імунну, метаболічну та травну функції. Нормальна мікрофлора кишечника забезпечує трофічний гомеостаз і колонізаційну резистентність травного каналу [12, 29, 31].

Порушення кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори, як правило, асоціюється з накопиченням подразнювальних субстанцій у кишці і моторних розладів, основними з яких є гіпермоторна дискінезія з проносом, безбольовим запором, з епізодами інтестинальної псевдообструкції (інтенсивний біль у животі, нудота, блювання, метеоризм), спастична дискінезія товстої кишки з розвитком запору з бобоподібним калом і болем у животі. У результаті цього формуються клінічні симптомокомплекси, подібні до синдрому подразненої кишки [10].

При бактеріологічному дослідженні випорожнень дітей усіх обстежених груп виявлено зміни як кількісного, так і якісного складу товстої кишки (таблиця).

Стан мікрофлори товстої кишки у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції ($M \pm m$)

Мікроорганізм, lgКУО/г	Група			
	I (n = 33)	II (n = 33)	III (n = 32)	IV (n = 25)
	1	2	3	4
Біфідобактерії	7,41 ± 0,19 P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,001	5,18 ± 0,29 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,001	4,08 ± 0,29 P ₃₋₄ < 0,001	8,2 ± 0,2
Лактобактерії	6,8 ± 0,1 P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₁₋₄ < 0,05	5,11 ± 0,35 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,001	3,95 ± 0,35 P ₃₋₄ < 0,001	7,40 ± 0,24
Е. солі з нормальною ферментативною активністю	4,85 ± 0,14 P ₁₋₂ < 0,01 P ₁₋₃ < 0,001 P ₁₋₄ < 0,05	4,11 ± 0,30 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,01	3,2 ± 0,1 P ₃₋₄ < 0,001	5,57 ± 0,20
УПМ	2,66 ± 0,21 P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₁₋₄ < 0,001	3,88 ± 0,11 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05	4,29 ± 0,18 P ₃₋₄ < 0,001	1,33 ± 0,33
Стафілокок (<i>S. aureus</i>)	1,11 ± 0,11 P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,001 P ₁₋₄ < 0,001	1,41 ± 0,12 P ₂₋₃ < 0,001 P ₂₋₄ < 0,01	1,820 ± 0,095 P ₃₋₄ < 0,001	0
Гриби род <i>Candida</i>	1,85 ± 0,14 P ₁₋₂ < 0,01 P ₁₋₃ < 0,001 P ₁₋₄ < 0,001	2,53 ± 0,16 P ₂₋₃ < 0,01 P ₂₋₄ < 0,001	3,04 ± 0,07 P ₃₋₄ < 0,001	1 ± 0
<p>Примітка: P – достовірність різниці; P₁₋₂ – між показниками дітей хворих на ГРВІ та хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій, P₁₋₃ – між показниками дітей хворих на ГРВІ та хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту, P₁₋₄ – між показниками дітей хворих на ГРВІ та практично здоровими дітьми, P₂₋₃ – між показниками хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту, P₂₋₄ – між показниками хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні аденоїдних вегетацій та практично здоровими дітьми; P₃₋₄ – між показниками показниками хворих дітей на гострі респіраторні вірусні інфекції на фоні хронічного аденоїдиту та практично здоровими дітьми.</p>				

Так, у дітей II групи порівняно з пацієнтами I групи виявлено кількісне зменшення представників облигатних фізіологічно корисних біфідобактерій ($5,18 \pm 0,29$) IgKYO/г та лактобактерій ($5,11 \pm 0,35$) IgKYO/г ($P < 0,001$); збільшення росту умовно патогенної мікрофлори, *Staphylococcus aureus* ($1,41 \pm 0,12$) IgKYO/г ($P < 0,05$) та наявність *C. Ablicans* ($2,53 \pm 0,16$) IgKYO/г ($P < 0,01$). Порівнюючи отримані показники дітей II і III груп встановлено зниження кількості біфідобактерій ($4,08 \pm 0,29$) IgKYO/ та лактобактерій ($3,95 \pm 0,35$) IgKYO/г у дітей III групи ($P < 0,05$) та домінування умовно патогенної ($4,29 \pm 0,18$) IgKYO/г ($P < 0,05$), грибової ($3,04 \pm 0,07$) IgKYO /г ($P < 0,01$) та стафілокової ($1,820 \pm 0,095$) IgKYO/г ($P < 0,001$) мікрофлори. Кількісні зміни мікробіоти товстої кишки у дітей III групи різко відрізняються від складу мікрофлори дітей I та IV груп. Так, облигатні представники товстої кишки у дітей I та IV груп спостерігалися в межах вікових показників. Проте, треба відмітити, що у пацієнтів I групи якісний склад мікробіоти дещо змінений за рахунок стафілококів ($1,11 \pm 0,11$) IgKYO/г ($P < 0,001$) та грибів роду *Candida* ($1,85 \pm 0,14$) IgKYO/г ($P < 0,001$).

В отриманих нами результатів видно, що якісні і кількісні зміни мікробіоти товстої кишки у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції більш яскраво виражені у гострий період та супроводжуються диспепсичним синдромом.

ВИСНОВКИ

1. Порушення складу кишкової мікрофлори у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції в гострий період, клінічно проявлялося диспепсичним синдромом.

2. У дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, мікробіота кишечника характеризувалася якісним та кількісним змінами у вигляді дефіциту біфідобактерій ($P < 0,001$), лактобактерій ($p < 0,001$) та збільшення кількості представників умовно-патогенної флори та дріжджоподібних грибів ($P < 0,001$).

3. Кількісний та якісний стан мікрофлори товстої кишки у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту суттєво змінений за рахунок домінування грибів роду *Candida*, *Staphylococcus aureus* та умовно патогенної мікрофлори порівняно з показниками здорових дітей.

4. Порушення мікробіоти товстої кишки у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, на фоні аденоїдних вегетацій та хронічного аденоїдиту продемонструвало більш яскраві клінічні прояви диспепсичного синдрому у пацієнтів цієї групи порівняно з групою здорових дітей, що у подальшому потребує відповідної корекції.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Аниховская И. А. Бифидобактерии как средство профилактики и лечения эндотоксиновой агрессии у пациентов с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии и обострения / И. А. Аниховская, Я. Х. Вышегуров, И. А. Усов, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2004. – № 6. – С. 125 – 127.

2. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: современное представление, диагностика и лечебные подходы / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 1. – С. 44 – 57.

3. Бельмер С. В. Применение пробиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей : [уч.–метод. реком.] / С. В. Бельмер. – К., 2006. – 24 с.

4. Бережний В. В. Мікроекологічні порушення у дітей і сучасні можливості підвищення ефективності їхньої корекції / В. В. Бережний, С. О. Крамарев, Є. Є. Шунько [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2002. – № 4 (12). – С. 79 – 92.

5. Бондаренко В. М. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В. М. Бондаренко // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 3. – С. 83–87.

6. 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

7. 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.

8. Гриневич О. Й. Огляд епідемічного сезону грипу та гострих респіраторних інфекцій 2010–2011 рр. / О. Й. Гриневич, І. Г.Маркович //

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. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. А. Хроническая дуоденальная гипертензия: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – Т. 52, № 2. – С. 98–106 (скопус)

11. Делягин В. М. Острые респираторные заболевания у детей / Делягин В. М. // Consilium medicum. Педиатрия. – 2009. – №1. – С. 24 – 32 .

12. Ершова И. Б., Высоцкий А. А., Ткаченко В. И. Спорные проблемы дисбактериоза: советы практическому врачу // Здоровье ребёнка. – 2008. – № 2. – С. 74–76.

13. Жемчугов В. Е. Механизмы сохранения и распространения патогенных микроорганизмов (гипотеза) // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – №5. – С.54 – 58.

14. Знаменский В. А. Микробиологическая диагностика дисбактериозов / В. А. Знаменский, Н. В. Дегтяр, С. Н. Кузьминский. – К., 1986. – 25 с.

15. Зубицкая С. И. Этиотропная терапия ОРВИ – осознанная необходимость // Фармаскоп. – 2013. – № 8 – 9. – С. 2–6.

16. Кареткина Г. Н. Грипп: новое в лечении и профилактике/ Кареткина Г. Н. // Лечащий врач . – 2009. – №1. – С. 58 – 60.

17. Катилов. А. В. Основы ведения ОРВИ у детей/ А. В. Катилов, Д. В. Дмитриев // Дитячий лікар. – 2010. – №5. – С. 5 – 9.

18. Катилов А. В. Синдром обструкции верхних дыхательных путей у детей / А. В.Катилов, Д. В. Дмитриев, И. Н. Королева // Дитячий лікар. – 2012. – №8. – С. 22 – 28.

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. Конев Ю. В. Болезни кишечника. Дисбиозы и их коррекция / Ю. В. Конев // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 432–437.

21. Конев Ю. В. Нарушение микробиоценоза кишечника и его лечение / Ю. В. Конев // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 7. – С. 34–38.

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

23. Корниенко Е. А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. – 2007. – Т.6, №3.– С.63-68.

24. Коровина Н. А. Часто болеющие дети и современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников // Трудный пациент. – 2006. – №9. – С. 29 – 33.

25. 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.

26. Кривопустов С. П. Острый ларингит и ложный круп в практике педиатрии/ Кривопустов С. П. // Дитячий лікар. – 2011. – № 2 (9). – С. 113 – 116.

27. Лук'янова О. М. Проблема здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень /Лук'янова О. М. // Мистецтво лікування. – 2005. – №2. – С. 6 – 15.

28. Львов Д. К. Грипп: история, клиника, патогенез/ Д. К. Львов, Л. В. Колобухина, М. Ю. Щелканов // Лечащий врач . – 2011. –№ 10. – С. 33 – 38.

29. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев. Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры // Врач. – 2012. – № 8. – С. 51–56. Скопус

30. 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.

31. Майданник В. Г. Пробиотики: перспективы применения в детском возрасте // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 62–80.

32. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: Підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / За ред. В. П. Широбокова. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 952 с.

33. Несвижский КХВ, Изучение изменчивости кишечного микробиоценоза человека в норме и при патологии // Вестник РАМН. – 2003, – № 1. – С.49 – 53.

34. Николаева Т. Н., Зорина В. В., Бондаренко В. М. Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2004. – №4. – С.39 – 44.

35. Овчаренко Л. С. Новий підхід до імунокорекції у дітей / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, Т. Г., Андрієнко та ін. // Сучасні медичні технології. – 2009. – № 9. – С. 11–17.

36. Пухлик Б. М. Затруднённое носовое дыхание // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 2. – С. 21–28.скопус

37. 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).

38. Роль респираторных вирусов в развитии аллергии/ Гервазиева В. Б., Сверановская В. В., Штерншис Ю. А., Семенов Б. Ф. // Цитокины и воспаление. – 2003 –№ 3. – С. 3 – 8 .

39. Романцов М. Г. Грипп и ОРВИ у детей. Современные подходы к терапии/ М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, О. Г. Шульдякова // Consilium medicum. Педиатрия. 2007. – № 2. – С. 18 – 22.

40. Романцов М. Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия: Руководство для врачей / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 191 с.

41. 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.

42. Савенкова М. С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов / Савенкова М. С. // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 1 – 8.

43. Савицкая К. И. Современные представления о роли и составе кишечной микрофлоры у здоровых взрослых людей / К. И. Савицкая, А. А. Воробьев, Е. Ф. Швецова // Вестник Рос. АМН. – 2002. – № 2. – С. 50–52.

44. Самсыгина Г. А. Острый бронхит у детей и его лечение / Самсыгина Г. А. // Consilium medicum. Педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 25 – 32.

45. Селькова Е. П. Новые технологии в профилактике и лечении острой респираторной вирусной инфекции / Селькова Е. П. // Consilium medicum. – 2007. – Т.9. - №1. – <http://www.consilium-medicum.com/article/8327>

46. Хавкин А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А. И. Хавкин // Российский медицинский журнал (Детская гастроэнтерология и нутрициология). – 2003. – Т. 11, № 3. – С. 122–125.

47. Ходзицкая В. К. Назальная обструкция: некоторые аспекты морфологии, этиопатогенеза, клиники и лечения/ В. К. Ходзицкая, С. В. Ходзицкая // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 1 (87) I–II. – С. 111–113.

48. 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.

49. Чернышева О. Е. Основные принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей / Чернышева О. Е. // Здоровье ребенка. – 2006. – № 3(3). – С. 8 – 12.

50. Юлиш Е. И. Противовирусные средства в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний у детей / Е. И. Юлиш, Б. И. Кривущев // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5(20) – С. 90 – 94.

51. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362с.
52. Янковский Д. С., Дымент Г. С. Современные аспекты микроэкологии и дисбиозов // Здоровье женщины. – 2005. – №4 (24). – с.209 – 218.
53. Bjornson CL. Croup in the paediatric emergency department / CL Bjornson, DW Johnson // Paediatrics & Child Health. – 2007. – 12(6). – P. 473 – 477.
54. Chonmaitree T., Revai K., Grady J. J. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 815–823.
55. Fitzgerald D A. Croup: assessment and evidence-based management / D A Fitzgerald , H A Kilham // Medical journal of Australia. – 2003. – №179 (7). – P. 372 – 377.
56. Gionchetti P. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease / P. Gionchetti, F. Rizzello, K. Lammers // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 3306. – P. 13.
57. Hewson C. A. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection in human bronchial epithelial cells [Text] / C. A. Hewson, A. Jardine, M. R. Edwards, V. Laza-Stanca, S. L. Johnston // J. Virol. – 2005. – № 79. – P. 273–279.
58. Irwin R.S. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / R. S. Irwin, M. H. Baumann, D. C. Bolser et al. // Chest. – 2006. – Vol. 129 (1 Suppl.). – P. 1–23. – doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
59. 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.
60. Marteau P. Tolerance of probiotics and prebiotics / P. Marteau, P. Seksik // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38 (Suppl. 6). – P. 67–69.

61. Meltzer E.O. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials / E. O. Meltzer, D. L. Hamilos, J. A. Hadley et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 135. – P. 31–80.

62. 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

63. Mohan R. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study / R. Mohan, C. Koebnick, J. Schildt // *J. Clin Microbiol.* – 2006. – Vol. 44 (11). – P. 4025–4031.

64. Nikolaos G. Papadopoulos M. D, Stelios Psarras Ph. D. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma // *Current Allergy and Asthma Reports.* – 2003. – V. 3. – № 1 – 2. – P. 137 – 145.

65. Pettigrew M. M. Microbial interactions during upper respiratory tract infections / M. M. Pettigrew, J. F. Gent, K. Revai et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. 1584-1591. – doi: 10.3201/eid1410.080119.

66. 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.

67. Wallace D.V. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter / D.V. Wallace, M.S. Dykewicz, D.I. Bernstein et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 1–84. – doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.