

МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГАВРИЛЕНКО АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 616.233-002+616.9]-085.33-053.2:612.017(043.5)

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Оптимізація лікування дітей хворих на гострий бронхіт з  
урахуванням гормонального і імунологічного статусів**

спеціальність 228 «Педіатрія»,  
галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А.О. Гавриленко

Науковий керівник: Сміян Олександр Іванович,  
доктор медичних наук, професор

Суми – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Гавриленко А.О.* Оптимізація лікування дітей хворих на гострий бронхіт з урахуванням гормонального і імунологічного статусів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Сумський державний університет, Суми, 2024.

У ході проведеного дослідження було обстежено 135 дітей дошкільного віку (від 3 до 6 років), хворих на гострий бронхіт, у період розпалу хвороби та реконвалесценції. Їх було розподілено на дві групи. Першу групу склали 92 дитини, хворі на гострий бронхіт, у другу – увійшли 43 пацієнти з гострим бронхітом та ознаками синдрому еутиреоїдної патології (СЕП). Кожна з цих груп була розділена на дві підгрупи залежно від включення до стандартної схеми терапії імуномодулятора. Групу контролю склали 28 практично здорових дітей.

Були ідентифіковані фактори, що вплинули на формування синдрому еутиреоїдної патології у обстежених дітей. Установлені клінічні особливості перебігу гострого бронхіту у дітей із ознаками СЕП та без нього у сучасних умовах. Проведено аналіз змін клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) та гуморальної ланки імунітету (IgA, IgM, IgG), опозиційних пулів цитокінів (IL-4 та INF- $\gamma$ ), а також гормонального статусу пацієнтів (тиреотропний гормон, загальні та вільні фракції йодтиронінів, реверсивний трийодтиронін, антитіла до тиреопероксидази, кортизол). Досліджено взаємозв'язок виявлених змін в імунологічних та гормональних показниках дітей. Виявлені фактори ризику тяжкого перебігу гострого бронхіту за допомогою розробленої математичної моделі.

У роботі обґрунтовано нові підходи щодо корекції виявлених порушень та запропоновано оптимізувати лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт без гормональних зрушень та у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології, шляхом призначення імуномодуючого препарату.

Результати власних досліджень. У результаті проведеного дослідження встановлено, матері дітей, хворих на гострий бронхіт, під час вагітності мали різні патологічні відхилення. Найчастіше це залізодефіцитна анемія, токсикоз I чи II половини, загроза переривання вагітності та гостра респіраторна інфекція. Також пологи у матерів основної групи проходили з ускладненнями (слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи) та за рахунок проведення кесаревого розтину. Загалом, обтяжений акушерський анамнез частіше виявлявся у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП. До того ж, у дітей II групи зафіксовано збільшення випадків пролонгованої неонатальної жовтяниці, перинатального ураження центральної нервової системи та народження з вагою менше 2800 г. Переважна більшість дітей основної групи у перший рік життя знаходилася на змішаному вигодовуванні. Виключно сумішшю харчувалися частіше діти із ознаками СЕП. Обтяженим виявився і спадковий анамнез у дітей, хворих на гострий бронхіт, при чому хронічна патологія верхніх дихальних шляхів виявлялася частіше у близьких родичів дітей з групи пацієнтів із ознаками СЕП. Щодо сімейного анамнезу, то було відзначено таку шкідливу звичку, як паління батьків. Було встановлено недостатній рівень повного охоплення дітей основної групи вакцинацією відповідно до календаря щеплень. Найчастіше супутнє захворювання (гострий синусит ) зафіксовано у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП.

Після проведеного аналізу анамнезу захворювання встановлено, для захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт характерний зимово-весняний підйом. Щодо терміну надходження пацієнтів на стаціонарне лікування, то їх пізня госпіталізація (після 10 дня) характерна для дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, а рання (перші 1-2 дні хвороби) – із ознаками СЕП. Це може свідчити про більш швидку динаміку наростання тяжкості симптомів при СЕП.

Провідними клінічними синдромами були інтоксикаційний, катаральний та гіпертермічний. Інтоксикаційний синдром у обстежених дітей

проявлявся зниженням апетиту, загальною слабкістю, занепокоєнням та головним болем. Саме загальна слабкість була основним симптомом у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, тоді як занепокоєння частіше відзначали у дітей з гострим бронхітом у поєднанні з СЕП. Серед симптомів катарального синдрому у дітей, хворих на гострий бронхіт на тлі СЕП, порівняно з I групою, частіше відмічався нічний кашель та біль у вухах. Хоча основним симптомом даного синдрому для усіх дітей основної групи був денний сухий кашель. Температурна реакція тіла у дітей, хворих на гострий бронхіт, достовірно частіше проявлявся фебрильною лтхоманкою. Поряд з цим, гектична лихоманка виявлялася у більшості дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, ніж без нього.

За результатами клінічного аналізу крові були виявлені у пацієнтів достовірні ознаки процесу запалення в гострому періоді хвороби порівняно з групою контролю: прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ( $(19,06 \pm 0,65$  мм/год) ( $p < 0,001$ )), зниження сегментоядерних нейтрофілів ( $(41,86 \pm 1,10$  %) ( $p = 0,004$ )) та зростання відносної кількості лімфоцитів ( $(50,68 \pm 1,33$  %) ( $p = 0,002$ )). Більш виражені зсуви показників гемограми були характерні для дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, ніж у хворих I групи, а саме ШОЕ та лейкоцити. У динаміці оцінки перебігу гострого бронхіту показники периферійної крові в періоді реконвалесценції нормалізувалися.

Після проведеного дослідження було з'ясовано, що у дітей, хворих на гострий бронхіт, майже у кожному третьому випадку ( $43$  ( $31,85 \pm 4,02$  %)) спостерігаються функціональні зсуви показників гормонального статусу, які проявляються у вигляді «синдрому низького  $T_3$ » (СЕП-1). Слід зазначити, що усі зміни мають субклінічний характер, тобто ознак гіпо- чи гіпертиреозу виявлено не було. Так, у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, порівняно з пацієнтами I групи та групи контролю, встановлено підвищену концентрацію  $pT_3$  ( $(30,32 \pm 0,62$  нг/дл) ( $p < 0,001$ )) та кортизолу

((499,04 ± 2,52 нмоль/л) (p < 0,001)) у сироватці крові, а також зниження рівня T<sub>3</sub> ((1,18 ± 0,01 нмоль/л) (p < 0,001)) та вT<sub>3</sub> ((3,60 ± 0,01 пмоль/л) (p < 0,001)).

Наявність ознак СЕП не впливала на ступінь тяжкості гострого бронхіту. Однак, максимальні відхилення концентрації гормонів від вікової норми спостерігалися при тяжкому перебізі гострого бронхіту. У цих пацієнтів було встановлено кореляційний зв'язок між T<sub>3</sub> та ШОЕ, між вT<sub>3</sub> та загальним балом згідно шкали BSS-red. У зв'язку з виявленими залежностями можемо припустити, що тяжкість перебігу гострого бронхіту залежить від вираженості зсувів гормонального статусу пацієнтів. Виявлена тісна кореляція між показниками периферичної конверсії тироксину в трийодтиронін та такими показниками тяжкості перебігу гострого бронхіту, як кортизол, ШОЕ, паличкоядерні нейтрофіли, лімфоцити, кількість балів за шкалою BSS-red, може підтверджувати, що порушення периферичної конверсії T<sub>3</sub> з T<sub>4</sub> є основною причиною розвитку «синдрому низького T<sub>3</sub>».

Проведені дослідження показали наявність у хворих на гострий бронхіт дисбаланс у стані клітинної ланки імунітету, від якого залежить активність набутого імунітету, формування протиінфекційної резистентності та імунопатологічних змін, що супроводжують запальний процес. Встановлено підвищення відносної кількості CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та CD22<sup>+</sup> лімфоцитів на фоні зниження відносної кількості CD3<sup>+</sup> клітин.

До особливостей порушення Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів з гострим бронхітом у поєднанні з СЕП у гострий період захворювання відноситься більш виражене підвищення показників CD4<sup>+</sup> ((38,79 ± 0,12 %) (p < 0,001)), CD8<sup>+</sup> ((24,23 ± 0,11) %) (p < 0,001)) та CD22<sup>+</sup> ((26,16 ± 0,14) %) (p < 0,001)) та достовірне зниження відносної кількості CD3<sup>+</sup> клітин (45,35 ± 0,15 % (p < 0,001) порівняно з аналогічними показниками групи контролю. Встановлені порушення свідчать про наявність дисбалансу субпопуляційних взаємозв'язків, значних дезадаптаційних процесах та порушення імунологічної резистентності у хворих досліджуваної групи.

Були виявлені кореляційні зв'язки між деякими тиреоїдними гормонами та показниками клітинної ланки імунітету, що може підтверджувати їх регуляторний вплив на процеси міграції і функціональну активність Т-лімфоцитів. Такі залежності встановлені між CD3+ та T<sub>4</sub>, CD4+ та T<sub>3</sub>, CD8+ та vT<sub>4</sub> за середнього ступеня тяжкості перебігу гострого бронхіту з СЕП, а також між CD3+ і T<sub>3</sub>, CD3+ і vT<sub>3</sub> за тяжкого ступеня перебігу хвороби із ознаками синдрому еутиреоїдної недостатності.

Щодо гуморальної ланки імунітету, то у всіх дітей основної групи зафіксоване підвищення концентрацій сироваткових IgA, IgM та IgG. Підвищення концентрації сироваткового IgG у дітей, хворих на гострий бронхіт, може свідчити про активність гуморальної ланки імунітету, що направлена на інактивацію патологічних чинників бактеріального генезу. Даний показник у гострий період захворювання підвищувався у всіх дітей основної групи, однак найбільше його значення, порівняно з пацієнтами I групи та контрольної групи, було виявлено саме у дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП ((12,42 ± 0,02 г/л) (p < 0,001)).

Порівняння показників гуморальної ланки імунітету у гострий період та період реконвалесценції хвороби дають можливість говорити про те, що рівень сироваткових IgA та IgM знижувався швидше у I групі пацієнтів (IgA на 6,7 % та IgM на 7,6 %). Натомість рівень сироваткового IgG знижувався швидшими темпами у II групі (на 9,2 %). Слід зазначити, що усі показники гуморальної ланки імунітету у період реконвалесценції хвороби характеризувалися тенденцією наближення до рівня показників групи контролю.

У гострий період захворювання у пацієнтів усіх груп спостереження мало місце підвищення вмісту як прозапального цитокіну (INF-γ), так і протизапального (IL-4). Проте у пацієнтів, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, їх значення достовірно були вищими за аналогічні у дітей I групи і становили: INF-γ – 312,12 ± 0,16 од/мл (p < 0,001), IL-4 – 99,36 ± 0,20 пг/мл (p < 0,001).

Згідно розробленої математичної моделі розрахунку ризику розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку найбільш інформативними клініко-анамнестичними чинниками є хронічна патологія ВДШ у близьких родичів пацієнтів та паління батьків, особливо за умови наявності даної шкідливої звички у обох батьків, чотирибальні кашель і аускультативно визначені легеневі хрипи згідно шкали BSS-ped. Серед гормональних показників чинником середнього ступеня ризику є  $T_3$  та кортизол, а високого –  $rT_3$ . Щодо показників імунологічного статусу, то факторами середнього ступеня ризику є відносна кількість  $CD4+$ ,  $CD8+$ ,  $CD16+$ ,  $CD22$ . Також поєднання змін збоку відносної кількості  $CD4+$  та імїстувТ<sub>3</sub>, відносної кількості  $CD3+$  та рівня вТ<sub>3</sub>, відносної кількості  $CD3+$  та концентрації в сироватці крові  $T_3$  значно збільшує ризик розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку.

У ході проведеного лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, було встановлено, що використання досліджуваного імуномодулюючого препарату мало позитивний ефект, що підтверджується швидшим покращенням об'єктивного стану, скороченням частоти тривалої лихоманки, періоду катаральних проявів, терміну застосування антибактеріальних засобів та загальної тривалості терапії, позитивним впливом на показники гормонального та імуного статусів пацієнтів.

### **Наукова новизна отриманих результатів дослідження.**

Вперше на підставі комплексного динамічного обстеження дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, було встановлено частоту виникнення такого адаптаційного стану, як синдром еутиреоїдної патології, а саме «синдрому низького  $T_3$ » при даній патології.

Доповнені наукові дані щодо клінічних особливостей гострого бронхіту у дітей дошкільного віку із ознаками синдрому еутиреоїдної патології та без них.

У даному дослідженні були вперше з'ясовані зміни концентрацій гормонів тиреоїдної панелі, кортизолу, показників імунного статусу та взаємоз'язок між ними у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт.

Вперше розроблена та впроваджена в медичну практику математична модель оцінки вірогідності тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, гормональних та імунологічних показників.

Вперше науково обґрунтована доцільність та вивчена ефективність застосування імуномодулятора при лікуванні дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології.

**Ключові слова:** діти, гострий бронхіт, респіраторні інфекції, лікування, антибіотики, імунітет, цитокіни, інтерлейкіни,  $\gamma$ -інтерферон, легеневі ускладнення, бронхіальні захворювання, запалення, захворювання легень, глюкокортикоїд, тяжкість перебігу.



## SUMMARY

*Havrylenko A.O.* Optimisation of treatment of children with acute bronchitis taking into account hormonal and immunological status. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in speciality 228 – Paediatrics – Sumy State University, Sumy, 2024.

In the course of the study, 135 preschool children (3 to 6 years old) with acute bronchitis were examined during the period of acute illness and convalescence. They were divided into two groups. The first group consisted of 92 children with acute bronchitis, and the second group included 43 patients with acute bronchitis and signs of euthyroid sick syndrome (ESS). Each of these groups was divided into two subgroups depending on the inclusion of an immunomodulator in the standard treatment regimen. The control group consisted of 28 practically healthy children.

The factors that influenced the formation of euthyroid sick syndrome in the examined children were identified. The clinical features of acute bronchitis in children with and without ESS signs in modern conditions were established. Changes in cellular (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) and humoral immunity (IgA, IgM, IgG), oppositional cytokine pools (IL-4 and INF- $\gamma$ ), as well as hormonal status of patients (thyroid-stimulating hormone, total and free fractions of iodothyronines, reverse triiodothyronine, antibodies to thyroperoxidase, cortisol) were analysed. The interrelation of the detected changes in the immunological and hormonal parameters of children was investigated. The risk factors for severe acute bronchitis were identified using the developed mathematical model.

The paper substantiates new approaches to the correction of the identified disorders and proposes to optimise the treatment of preschool children with acute bronchitis without hormonal changes and in combination with euthyroid sick syndrome by prescribing an immunomodulatory drug.

Results of our own research. The study found that mothers of children with acute bronchitis had various pathological abnormalities during pregnancy. Most often, these were iron deficiency anaemia, toxicosis of the first or second half of

pregnancy, threat of pregnancy termination and acute respiratory infection. In addition, mothers in the main group gave birth with complications (weakness of labour, rapid labour) and had to undergo a caesarean section. In general, a burdened obstetric history was more often detected in children with acute bronchitis with signs of ESS. In addition, an increase in cases of prolonged neonatal jaundice, perinatal central nervous system damage and births weighing less than 2800 g was recorded in children of group II. The overwhelming majority of children in the main group were mixed-feeding in the first year of life. Children with signs of ESS were fed exclusively on formula more often. The hereditary history of children with acute bronchitis was also burdened, with chronic upper respiratory tract pathology detected more often in close relatives of children from the group of patients with ESS. As for the family history, such a harmful habit as parental smoking was noted. Insufficient coverage of children in the main group with vaccinations in accordance with the vaccination schedule was found. The most frequent comorbidity (acute sinusitis of the upper jaw) was recorded in children with acute bronchitis in combination with ESS.

After analysing the medical history, it was found that the incidence of acute bronchitis in preschool children is characterised by a winter-spring increase. Regarding the timing of patients' admission to inpatient care, late hospitalisation (after 10 days) is typical for children with acute bronchitis without signs of ESS, and early hospitalisation (first 1-2 days of illness) is typical for children with ESS. This may indicate a more rapid increase in the severity of symptoms in ESS.

The leading clinical syndromes were intoxication, catarrhal and hyperthermic. The intoxication syndrome in the examined children was manifested by a decrease in appetite, general weakness, anxiety and headache. Generalised weakness was the main symptom in children with acute bronchitis without signs of ESS, while anxiety was more common in children with acute bronchitis combined with ESS. Among the symptoms of catarrhal syndrome in children with acute bronchitis with ESS, compared with group I, night cough and ear pain were more common. However, the main symptom of this syndrome for all children in the main group was a daytime

dry cough. Hyperthermic syndrome in children with acute bronchitis was significantly more often manifested by febrile temperature. At the same time, hectic body temperature was detected in more children with acute bronchitis in combination with ESS than without it.

According to the results of clinical blood tests, patients showed significant signs of inflammation in the acute period of the disease compared to the control group: acceleration of erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $(19,06 \pm 0,65 \text{ mm/h})$  ( $p < 0,001$ )), decrease in segmented neutrophils ( $(41,86 \pm 1,10 \%)$  ( $p = 0,004$ )) and increase in the relative number of lymphocytes ( $(50,68 \pm 1,33 \%)$  ( $p = 0,002$ )). More pronounced shifts in haemogram parameters were characteristic of children with acute bronchitis in combination with ESS than in patients of group I, namely ESR and leukocytes. In the dynamics of acute bronchitis evaluation, peripheral blood parameters normalised during the period of convalescence.

After the study, it was found that in children with acute bronchitis, in almost every third case (43 ( $31,85 \pm 4,02 \%$ )), functional shifts in hormonal status indicators were observed, which manifested as "low T<sub>3</sub> syndrome" (ESS-1). It should be noted that all changes were subclinical, i.e. no signs of hypo- or hyperthyroidism were detected. Thus, in children with acute bronchitis with signs of ESS, compared with patients of group I and the control group, an increased concentration of rT<sub>3</sub> ( $(30,32 \pm 0,62 \text{ ng/dl})$  ( $p < 0,001$ )) and cortisol ( $(499,04 \pm 2,52 \text{ nmol/l})$  ( $p < 0,001$ )) in the blood serum, as well as a decrease in T<sub>3</sub> ( $(1,18 \pm 0,01 \text{ nmol/l})$  ( $p < 0,001$ )) and fT<sub>3</sub> ( $(3,60 \pm 0,01 \text{ pmol/l})$  ( $p < 0,001$ )).

The presence of ESS signs did not affect the severity of acute bronchitis. However, the maximum deviations of hormone concentrations from the age-related norm are observed in severe acute bronchitis. In these patients, a correlation was established between T<sub>3</sub> and ESR, between fT<sub>3</sub> and the total score according to the BSS-ped scale. In view of the identified dependencies, we can assume that the severity of acute bronchitis depends on the severity of shifts in the hormonal status of patients. The close correlation found between the rates of peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine and such indicators of acute bronchitis severity as

cortisol, ESR, rods, lymphocytes, and BSS-ped score may confirm that impaired peripheral conversion of  $T_3$  from  $T_4$  is the main cause of the development of "low  $T_3$  syndrome".

The studies have shown that patients with acute bronchitis have an imbalance in the state of the cellular immune system, which affects the activity of acquired immunity, the formation of antiinfective resistance and immunopathological changes accompanying the inflammatory process. An increase in the content of  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and  $CD22^+$  lymphocytes was found against the background of a decrease in  $CD3^+$  cells.

The peculiarities of the T-cell immunity disorder in patients with acute bronchitis in combination with ESS in the acute period of the disease include a more pronounced increase in  $CD4^+$  counts ( $(38,79 \pm 0,12\%)$  ( $p < 0,001$ )),  $CD8^+$  ( $(24,23 \pm 0,11\%)$  ( $p < 0,001$ )) and  $CD22^+$  ( $(26,16 \pm 0,14\%)$  ( $p < 0,001$ )) and a significant decrease in the number of  $CD3^+$  cells ( $45,35 \pm 0,15\%$  ( $p < 0,001$ )) compared to the same indicators of the control group. The established disorders indicate the presence of an imbalance of subpopulation relationships, significant maladaptation processes and impaired immunological resistance in patients of the study group.

Correlations were found between some thyroid hormones and indicators of the cellular immune system, which may confirm their regulatory effect on the processes of migration and functional activity of T lymphocytes. Such dependencies were established between  $CD3^+$  and  $T_4$ ,  $CD4^+$  and  $T_3$ ,  $CD8^+$  and  $fT_4$  in moderate severity of acute bronchitis with ESS, as well as between  $CD3^+$  and  $T_3$ ,  $CD3^+$  and  $fT_3$  in severe disease with signs of ESS.

As for the humoral immunity, all children in the main group showed an increase in the concentrations of IgA, IgM and IgG. An increase in IgG concentration in children with acute bronchitis may indicate the activity of the humoral immune system aimed at deactivating pathological factors of bacterial genesis. This indicator in the acute period of the disease increased in all children of the main group, but its highest value, compared with patients of group I and the

control group, was found in children with acute bronchitis with signs of ESS ( $12,42 \pm 0,02$  g/l) ( $p < 0,001$ ).

Comparison of humoral immunity parameters in the acute period and the period of disease convalescence suggests that IgA and IgM decreased faster in group I (IgA by 6,7% and IgM by 7,6%). Instead, IgG decreased more rapidly in group II (by 9,2%). It should be noted that all indicators of the humoral immune system during the period of disease convalescence are characterised by a tendency to approach the level of the control group.

In the acute period of the disease, patients of all study groups showed an increase in both proinflammatory cytokine (INF- $\gamma$ ) and anti-inflammatory cytokine (IL-4). However, in patients with acute bronchitis with signs of ESS, their values are significantly higher than those in children of group I and are as follows: INF- $\gamma$  –  $312,12 \pm 0,16$  units/ml ( $p < 0,001$ ), IL-4 –  $99,36 \pm 0,20$  pg/ml ( $p < 0,001$ ).

According to the developed mathematical model for calculating the risk of severe acute bronchitis in preschool children, the most informative clinical and anamnestic factors are chronic upper respiratory tract disease in close relatives of patients and parental smoking, especially if both parents have this habit, four-point cough and auscultatory wheezing according to the BSS-ped scale. Among the hormonal parameters, T<sub>3</sub> and cortisol are a medium risk factor, and rT<sub>3</sub> is a high risk factor. As for the immunological status, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, and CD22 are medium risk factors. In addition, the combination of changes in CD4<sup>+</sup> and fT<sub>3</sub>, CD3<sup>+</sup> and fT<sub>3</sub>, CD3<sup>+</sup> and T<sub>3</sub> significantly increases the risk of severe acute bronchitis in preschool children.

In the course of treatment of preschool children with acute bronchitis, it was found that the use of the investigated immunomodulatory drug had a positive effect, which is confirmed by a faster objective improvement in the condition, a reduction in the frequency of prolonged hyperthermia, the period of catarrhal syndrome, the duration of antibacterial agents and the total duration of therapy, and the impact on the hormonal and immunological status of patients.

### **Scientific novelty of the study results.**

For the first time, as a result of a comprehensive dynamic examination of preschool children with acute bronchitis, the frequency of occurrence of such an adaptive condition as euthyroid sick syndrome, namely "low T3 syndrome" in this pathology, was determined.

The scientific data on the clinical features of acute bronchitis in preschool children with and without signs of euthyroid sick syndrome have been supplemented.

This study was the first to identify changes in the concentrations of thyroid hormones, cortisol, immunological status and the relationship between them in preschool children with acute bronchitis.

For the first time, a mathematical model for assessing the likelihood of severe acute bronchitis in preschool children based on the study of clinical and anamnestic data, hormonal and immunological parameters was developed and implemented in practice.

For the first time, the expediency and effectiveness of the use of an immunomodulator in the treatment of preschool children with acute bronchitis in combination with euthyroid sick syndrome was scientifically substantiated and studied.

**Key words:** children, acute bronchitis, respiratory infections, treatment, antibiotics, immunity, cytokines, interleukins,  $\gamma$ -interferon, pulmonary complications, bronchial diseases, inflammation, lung diseases, glucocorticoid, course severity.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Smiyan O, Loboda A, Havrylenko A, Bynda T, Popov S, Reznuchenko Y, et al. Influence of thyroid hormones and cortisol on immune response in case of children's bronchopulmonary diseases. East Ukr Med J. 2021;9(2):189-201. doi:10.21272/eumj.2021;9(2):189-201 *(Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, проаналізовані матеріали, сформовані висновки)*. Стаття у науковому фаховому виданні України категорії «Б».

2. Гавриленко АО, Сміян ОІ, Мошич ОП, Резніченко ЮГ, Васильєва ОГ, Сміян КО, та ін. Клінічні особливості та характер перебігу гострого бронхіту в дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без нього. Сучасна педіатрія. 2021;8(120):47-54. doi:10.15574/SP.2021.120.47 *(Здобувач здійснила пошук та обробку літературних даних, самостійно провела відбір хворих; обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовку матеріалів до друку)*. Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

3. Smiyan O, Havrylenko A, Loboda A, Popov S, Petrashenko V, Smiian K, et al. Peculiarities of thyroid status of preschool children with acute bronchitis. Wiad Lek. 2022;75(4 pt 1):842-7. doi:10.36740/WLek202204117 *(Дисертант самостійно забезпечила відбір, обстеження та спостереження за пацієнтами; обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів)*. Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

4. Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. East Ukr Med J. 2022;10(3):205-13. doi:10.21272/eumj.2022;10(3):205-213 *(Дисертант самостійно забезпечила відбір, обстеження та спостереження за пацієнтами; обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів)*. Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

5. Гавриленко АО, Сміян ОІ, Лобода АМ, Попов СВ, Васильєва ОГ, Петрашенко ВО, та ін. Прогностичні чинники тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку: літератур. письм. твір наук. характеру. 2022. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала науковий твір до реєстрації авторського права в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент)).*

6. Havrylenko A, Smiyan O. Information on prognostic markers of severe acute bronchitis in preschoolers: a study in Sumy region in North-Eastern Ukraine. East Ukr Med J. 2023;11(4):408-420. doi:10.21272/eumj.2023;11(4):408-420 *(Дисертант самостійно забезпечила відбір, обстеження та спостереження за пацієнтами; обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів).* Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Гавриленко АО. Аналіз смертності від гострих інфекційних хвороб в Україні серед дітей до 1 року протягом 2018-2019 років. В: Рожко ММ, редактор. Тези доповідей 90-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 Бер 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац. медич. ун-т; 2021, с. 78. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

2. Гавриленко АО. Аналіз захворюваності на гострі інфекційні хвороби органів дихання в Україні серед дітей до 1 року протягом 2018-2019 років. В: Корда ММ, редактор. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 148. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*



3. Havrylenko AO, Syadrysta YO. Analysis of obstetric history of preschool children of patients with acute bronchitis with signs. В: Никоненко ОС, редактор. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 369. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

4. Havrylenko A, Smiyan O. Influence of the immunomodulator on the concentration of reversible triiodothyronin of children with acute bronchitis in combination with euthyroid sick syndrome. In: Second international congress on biological and health sciences [Internet]; 2022 Feb 24-25-26-27; Turkey; 2022 Mar 15; Available from: <https://www.biohealthcongress.com/wp-content/uploads/2022/07/ICBH-2022-ABSTRACT-BOOK-22032022-1.pdf>. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

5. Havrylenko AO, Smiyan OI, Plahuta VA, Loboda DA. Increase in interleukin-6 response in infants with acute obstructive bronchitis against thymomegaly. International public health conference «Public health in Ukraine modern challenges and developing prospects»: тези доповідей. : Ж. Wiadomosci Lekarskie, 2020. С. 1065. doi: 10.36740/WLek202005141. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

6. Гавриленко АО. Аналіз захворюваності на бронхіальну астму в дітей шкільного віку в Сумській області протягом 2017-2018 років. В: Руденко ТА, редактор. Матеріали науково - практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО «Медицина XXI століття»; 2019 Лист 29; Харків. Харків: ХМАПО; 2019, с. 24. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

7. Havrylenko A. Analysis of the prevalence of bronchial asthma in children of school age in the Sumy region during 2017-2018. International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists «Biomedical perspectives»; 2019 Oct 16-18; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2019, p. 159. *(Здобувач провела відбір хворих; забір та обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати  
дисертації**

1. Dmitrova E, Smiyan O, Holubnycha V, Smiian K, Bynda T, Havrylenko A, et al. State of immunity in preschoolers with acute respiratory viral infections associated with adenoid vegetations. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2021;65(2):174-180. doi:10.25040/ntsh2021.02.17 *(Дисертант сприяла проведенню відбору, обстеженню та спостереженню за пацієнтами; обробці, аналізу та узагальненню отриманих результатів).* Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	21
ВСТУП.....	23
<b>РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....</b>	<b>31</b>
1.1. Гострий бронхіт у дітей: структура захворюваності, етіологічні, патогенетичні та клінічні особливості перебігу .....	31
1.2. Особливості гормонального статусу дітей при гострому бронхіті .....	37
1.3. Стан імунної системи при гострому бронхіті у дітей та її взаємозв'язок з ендокринною системою .....	44
1.4. Сучасні аспекти імунокорекції у дітей при гострих респіраторних інфекціях.....	48
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....</b>	<b>58</b>
2.1. Обсяг досліджень.....	58
2.2. Методи досліджень.....	63
2.3. Методи лікування .....	67
<b>РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРОНХІТ, У ВІЦІ ВІД 3 ДО 6 РОКІВ .....</b>	<b>69</b>
3.1. Клінічна характеристика перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку .....	69
3.2. Стан гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт .....	94

3.3. Стан імунологічного статусу дітей, хворих на гострий бронхіт та його взаємозв'язок зі змінами гормонального профілю.....	100
3.4. Прогностичні чинники тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей.....	114
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОГО ПРЕПАРАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРОНХІТ.....	
4.1. Клінічна оцінка ефективності застосування імуномодулюючого препарату в дітей, хворих на гострий бронхіт.....	125
4.2. Динаміка показників гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт, залежно від призначеного лікування.....	127
4.3. Динаміка показників імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт, після проведеної терапії.....	134
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	146
ВИСНОВКИ.....	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	170
ДОДАТОК А.....	192
ДОДАТОК Б.....	195
ДОДАТОК В.....	196

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

IgA – імуноглобулін А  
IgG – імуноглобулін G  
IgM – імуноглобулін M  
IL-1 – інтерлейкін 1  
IL-2 – інтерлейкін 2  
IL-6 – інтерлейкін 6  
IL-10 – інтерлейкін 10  
IL-12 – інтерлейкін 12  
IL-13 – інтерлейкін 13  
INF – інтерферон  
INF- $\alpha$  – інтерферон альфа  
INF- $\gamma$  – інтерферон гамма  
N – кількість дітей  
sIgA – секреторний імуноглобулін А  
TNF – фактор некроза пухлин  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза пухлин-альфа  
АКТГ – адренкортикотропний гормон  
АТПО – антитіла до тиреопероксидази  
БА – бронхіальна астма  
вТ<sub>3</sub> – вільний трийодтиронін  
вТ<sub>4</sub> – вільний тироксин  
ВДШ – верхні дихальні шляхи  
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція  
ГРІ – гостра респіраторна інфекція  
ДК – дендритна клітина  
ЗПВ – загроза переривання вагітності  
ІФА – імуноферментний аналіз

КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР – Комунальне некомерційне підприємство «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради.

КНП «ЦПМСД № 2» СМР – Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Сумської міської ради

КР – кесарів розтин

КУО – колонієутворююча одиниця

НДШ – нижні дихальні шляхи

ННМІ СумДУ – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету

ОГК – органи грудної клітки

rT<sub>3</sub> – реверсивний трийодтиронін

СЕП – синдром еутиреоїдної патології

СП – стрімкі пологи

СПД – слабкість пологової діяльності

Т – токсикоз

T<sub>3</sub> – трийодтиронін

T<sub>4</sub> – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦНС – центральна нервова система

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЩЗ – щитоподібна залоза

## ВСТУП

Аналіз наукових видань свідчить, що протягом останнього століття гострі інфекційні захворювання органів дихання серед дітей усіх вікових категорій займають провідне місце та, як наслідок, формують важливу медичну, соціальну, економічну та наукову проблему. Аналогічна ситуація обумовлює актуальність даного питання, постійну увагу дослідників різних галузей та невичерпність досліджень з цього приводу.

Хвороби респіраторного тракту складають переважну більшість – до 90 % зареєстрованих випадків серед загальної захворюваності дітей. За даними ВООЗ у світі щороку 50 % дітей у віці до 5 років хворіє на гострі респіраторні інфекції (ГРІ), а з 5 до 12 років – 30 %. ГРІ у 7-7,5 разів перевищують рівень захворюваності всіх інших інфекцій та 1,5-3 рази аналогічний показник серед дорослих [1-4].

Гострий бронхіт з його різноманітними клінічними формами займає у структурі неспецифічних гострих інфекційних захворювань органів дихання дітей значну частку. Так, захворюваність на дану нозологію у середньому становить близько 100 на 1000 дітей. Гострий бронхіт входить у п'ятірку приводів амбулаторного звернення батьків з дітьми до педіатра. Серед госпіталізованих пацієнтів до дитячих інфекційних відділень з ураженням дихальної системи у кожному 2-4 випадку в історії хвороби фігурує діагноз гострого бронхіту. Він може впливати на фізичний розвиток дитини та сприяти виникненню різноманітних хронічних захворювань, у першу чергу органів дихання (бронхіальна астма (БА), хронічний бронхіт), особливо при тривалому, тяжкому перебігу, виникненні ускладнень, повторних епізодах чи хронізації процесу [5-7].

Гострі патологічні процеси, що супроводжуються запаленням, у тому числі гострий бронхіт, у ході стресових змін залучають до свого розвитку гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову системи. Тому від стану гормонального, імунологічного статусів та їх взаємозв'язків залежить опір та адаптаційна стійкість організму, що може

визначати особливості перебігу гострого бронхіту та наслідки для пацієнта [8-10].

Проблема осучаснення стандартної схеми лікування гострого бронхіту у дітей з метою контролю захворюваності та попередження тяжкого перебігу даної патології давно є на часі. Безперечно, що особливої уваги заслуговують препарати, що мають імуномодуляторний ефект, є одночасно дієвими проти різних видів збудників гострого бронхіту та є простими у використанні, що забезпечує прихильність з боку пацієнтів до їх застосування. Перспективним є впровадження таких імуномодуляторів, як бактеріальні лізати. Вони викликають місцеву та системну імунну відповідь, мають високу імуногенність та низьку алергенність, протипоказання до їх застосування майже відсутні [11-13].

Після опрацювання літературних джерел щодо дослідження питання впливу гормональних, імунологічних змін на перебіг гострого бронхіту у дітей є недостатньо вивченим. Актуальним залишається модернізація схеми діагностики та лікування даного захворювання шляхом впровадження до звичної терапії імуномодулюючого препарату.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами**

Робота є фрагментом наукових досліджень Сумського державного університету та складовою частиною науково-дослідної теми кафедри педіатрії «Інфекційні та соматичні захворювання у дітей: особливості перебігу на сучасному етапі та шляхи удосконалення їх лікування» (№ 0120U102150).

### **Мета дослідження**

Удосконалити методи діагностики та підвищити ефективність лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, на підставі встановлених факторів ризику, клініко-патогенетичних механізмів перебігу захворювання, гормонального та імунологічного статусу дитини, шляхом застосування імуномодулюючого препарату.



**Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:**

1. Виявити клініко-патогенетичні особливості гострого бронхіту у поєднанні з синдромом еутиреоїдної патології (СЕП) та без у дітей дошкільного віку у сучасних умовах.

2. З'ясувати вплив медико-біологічних та соціально-економічних факторів на формування синдрому еутиреоїдної патології у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт.

3. Встановити частоту синдрому еутиреоїдної патології у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт.

4. Визначити вміст гормонів (тиреотропний гормон, загальні та вільні фракції йодтиронінів, реверсивний трийодтиронін, кортизол) у сироватці крові дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт без та у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології.

5. Вивчити стан клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) та гуморальної ланки імунітету (IgA, IgM, IgG), проаналізувати вміст опозиційних пулів цитокінів (IL-4 та гама-інтерферону) у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт без та у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології.

6. Визначити взаємозв'язок змін гормонального статусу у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, з клініко-лабораторними та імунологічними показниками.

7. Розробити та впровадити математичну модель оцінки вірогідності тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку.

8. Підвищити ефективність та покращити лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт без та у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології, шляхом призначення імуномодуючого препарату.

Пропонується вирішення поставлених завдань за допомогою детального обстеження дітей, хворих на гострий бронхіт, на базі Комунального некомерційного підприємства «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради (КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР) та

Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Сумської міської ради (КНП «ЦПМСД № 2» СМР).

### **Об'єкт дослідження**

Гострий бронхіт у дітей

### **Предмет дослідження**

Клінічна картина, гормональний статус, імунологічний статус, синдром еутиреοїдної патології, застосування імуномодулюючого препарату.

### **Методи дослідження**

Клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження), лабораторні (клінічний аналіз крові, визначення вмісту гормонів у сироватці крові (тиреотропний гормон, загальні та вільні фракції йодтиронінів, реверсивний трийодтиронін, антитіла до тиреопероксидази, кортизол), а також змін клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) і гуморальної ланки імунітету (IgA, IgM, IgG), опозиційних пулів цитокінів (IL-4 та INF- $\gamma$ )), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози (ЩЗ), наднирників) та методи статистичної обробки.

### **Наукова новизна**

Вперше на підставі комплексного динамічного обстеження дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, було встановлено частоту виникнення такого адаптаційного стану, як синдром еутиреοїдної патології, а саме «синдрому низького Т<sub>3</sub>» при даній патології.

Доповнені наукові дані щодо клінічних особливостей гострого бронхіту у дітей дошкільного віку із ознаками синдрому еутиреοїдної патології та без них.

У даному дослідженні були вперше з'ясовані зміни концентрацій гормонів тиреοїдної панелі, кортизолу, показників імунного статусу та взаємоз'язок між ними у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт.

Вперше розроблена та впроваджена в медичну практику математична модель оцінки вірогідності тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, гормональних та імунологічних показників.

Вперше науково обґрунтована доцільність та вивчена ефективність застосування імуномодулятора при лікуванні дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Результати проведенного комплексного дослідження стали підставою для:

- підвищення інформованості фахівців щодо особливостей клінічного перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без;
- обґрунтування доцільності визначення у дітей хворих на гострий бронхіт гормональних та імунологічних показників, які передбачають комплексну оцінку їх стану та впливають на визначення тактики терапії пацієнтів;
- запровадження в медичну практичну математичної прогностичної моделі розрахунку ризику розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку;
- рекомендації про включення в комплексну терапію дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, досліджуваного імуномодулюючого препарату, до складу якого входить ліофілізований бактеріальний лізат (*Staphylococcus aureus*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus pyogenes*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus viridans*  $6 \times 10^9$  КУО, *Klebsiella pneumoniae*  $6 \times 10^9$  КУО, *Klebsiella ozaenae*  $6 \times 10^9$  КУО, *Haemophilus influenzae B*  $6 \times 10^9$  КУО, *Neisseria catarrhalis*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus pneumoniae*  $6 \times 10^9$  КУО (по  $1 \times 10^9$  одиниць наступних типів: TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24)), по 1 таблетці 1 раз на добу сублінгвально протягом 10 днів за 1 годину до прийому їжі при

підвищенні у гострому періоді хвороби концентрації у сироватці крові CD4+ до  $38,79 \pm 0,12$  %, CD22+ до  $26,16 \pm 0,14$  %, IgA до  $0,95 \pm 0,01$  г/л, IgM до  $0,85 \pm 0,00$  г/л, IgG до  $12,42 \pm 0,02$  г/л за умови наявності синдрому еутиреоїдної патології та зниженні CD3+ клітин до  $45,23 \pm 0,12$  %, збільшенні CD8+ до  $21,80 \pm 0,08$  %, IgA до  $0,95 \pm 0,01$  г/л, IgM до  $0,84 \pm 0,00$  г/л, IgG до  $11,64 \pm 0,03$  г/л без нього;

- результати досліджень впроваджено у практичну діяльність та навчальний процес кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (ННМІ СумДУ), кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також у практичну діяльність дитячих лікувально-профілактичних установ міста Суми (КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР), міста Чернівці (Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради), міста Вінниця (Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради).

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Виконана на кафедрі педіатрії ННМІ СумДУ та КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР. Автором самостійно розроблена ідея, проаналізовані наукові та патентні роботи з обраної проблеми, узагальнені основні результати наукових досліджень, які виконані вітчизняними та зарубіжними фахівцями з даної тематики, обґрунтовано актуальність, визначено мету та задачі досліджень, проведено підбір хворих та об'єднано їх у групи, здійснено клінічне обстеження хворих та контрольної групи. Дисертант самостійно забезпечила організацію та проведення клінічного обстеження, спеціальних

лабараторно-інструментальних досліджень (клінічний аналіз крові, імуноферментний аналіз (ІФА) для визначення вмісту гормонів у сироватці крові (тиреотропний гормон, загальні та вільні фракції йодтиронінів, реверсивний трийодтиронін, антитіла до тиреопероксидази, кортизол), а також змін клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) і гуморальної ланки імунітету (IgA, IgM, IgG), опозиційних пулів цитокінів (IL-4 та INF- $\gamma$ )), рентгенографія органів грудної клітки, УЗД ЩЗ, наднирників) у динаміці та лікування хворих. Автором виконані статистична обробка і науковий аналіз отриманих результатів, спільно із науковим керівником сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. Основні публікації за темою дисертації мають пріоритетний характер.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО «Медицина XXI століття» (м. Харків, 2019); International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists «Biomedical perspectives» (Sumy, 2019); International public health conference «Public health in Ukraine odern challenges and developing prospects» (Sumy, 2020); 90-а Науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 2021); XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2021); XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2021); Second international congress on biological and health sciences (Turkey, 2022).

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 6 статей (1 одноосібно) у наукових спеціалізованих виданнях (5 з них включено до наукометричної бази “SCOPUS” (Україна, Польща), 1 є фаховим журналом

України), 7 тез у матеріалах доповідей науково-практичних конференцій та конгресів з міжнародною участю, а також отримано авторське право на науковий твір в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент).

Наукові роботи опубліковані у співавторстві зі Сміяном О.І., Лободою А.М., Биндою Т.П., Васильєвою О.Г.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та дослідники, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

- Сміян О.І. — Ендокринні і морфофункціональні механізми адаптації недоношених новонароджених з внутрішньоутробною затримкою росту в ранньому неонатальному періоді, Київ, 1996.
- Лобода А.М. — Корекція еритропоезу залізо-вітамінним комплексом у дітей із залізодефіцитною анемією, Київ, 2004.
- Бинда Т.П. — Морфофункціональная зрелость детей 6-летнего возраста, которые родились у матерей с поздним гестозом, Харків, 1991.
- Васильєва О.Г. — Клініко-патогенетичне обґрунтування модифікованого режиму корекції змін мікробіоценозу кишечника при негоспітальних пневмоніях у дітей раннього віку, Тернопіль, 2011.

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 202 сторінках друкованого тексту (136 сторінках основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (201 посилання) обсягом 22 сторінки, та трьох додатків, що займають 11 сторінок (список публікацій здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації, акти впровадження), а також включає 71 таблицю та 13 рисунків.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1. Гострий бронхіт у дітей: структура захворюваності, етіологічні, патогенетичні та клінічні особливості перебігу**

У всіх вікових групах дітей хвороби дихальної системи займають провідне місце серед загальної захворюваності. У зв'язку зі значною поширеністю та негативним впливом на здоров'я дитячого населення, гострі захворювання респіраторних органів є актуальною проблемою педіатрії. Їхня частка в структурі інфекційної патології становить близько 90 %. Тому, можна стверджувати, що респіраторні захворювання в цілому визначають рівень дитячої захворюваності [1-4, 7]. Серед найрозповсюдженіших захворювань дихальних шляхів у дітей є бронхіт. У дітей раннього віку бронхіти інфекційної етіології є частою причиною ураження дихальних шляхів. Саме серед дітей цієї вікової категорії реєструється максимальна кількість випадків захворювання [6, 14, 15]. Дана патологія у дітей може впливати на виникнення дизгармонійності фізичного розвитку, ускладнень, хронічних захворювань різних органів і систем [7, 16]. Рекурентний бронхіт, особливо з бронхообструкцією, може призводити до формування БА, навіть у дітей раннього віку, та хронічного бронхіту у більш старших дітей [17-21].

Дослідниками були виділені основні групи факторів, що впливають на розвиток гострого бронхіту: інфекційні, екологічні, медико-біологічні й соціальні. Вивчення факторів ризику має практичне значення, оскільки може дозволити вчасно та в адекватному обсязі проводити профілактику гострих респіраторних захворювань, що у свою чергу призведе до зниження захворюваності, кількості рецидивів та попередить їх трансформацію у хронічну патологію дихальної системи [1, 22, 23].

Досить часто гострий бронхіт виникає на фоні ГРІ, збудниками якої є віруси, бактерії, гриби чи найпростіші. Завдяки респіраторній інфекції

формується сприятливе середовище для розвитку тимчасової неспецифічної гіперреактивності бронхів. Можливість даного патологічного процесу забезпечується завдяки альтерації епітелія дихальної системи, продукції медіаторів запалення і активації вільнорадикального окислення ліпідів у стінці бронхів, внаслідок чого виникає запальний набряк та анатомічне звуження дихальних шляхів, дисфункції мукоциліарного транспорту, зміни реологічних властивостей харкотиння, у зв'язку з переважанням місцевих нейрогуморальних механізмів порушення нервової регуляції гладкої мускулатури бронхів та імунному дисбалансу, спровокованому інфекційним агентом [14, 24, 25].

Найчастіше серед вірусних збудників, на долю яких припадає близько 80 %, виділяють параміксовіруси (респіраторно-синцитіальний вірус, вірус парагрипу типу 1, 2, 3), ортоміксовіруси (вірус грипу А і В), аденовіруси, а також риновіруси, коронавіруси, метапневмовірус людини, ентеровіруси (ЕСНО, Коксакі). У дітей з імунодефіцитними станами, у складі мікст-інфекції, бронхіт можуть викликати цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барр, вірус герпеса 6 типу. Висока захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) забезпечується надзвичайною різноманітністю збудників, повітряно-крапельним шляхом передачі та неефективністю індивідуального та колективного імунітету [26-32].

Типовими представниками бактеріальних збудників є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Внаслідок відсутності специфічної імунопрофілактики або її недостатнього рівня охоплення дитячого населення в країнах, що розвиваються, значну долю у структурі захворюваності органів дихання займають пневмокок і гемофільна інфекція типу В [4, 15, 33]. В Україні вакцинація від гемофільної інфекції типу В входить до календаря профілактичних щеплень з 2006 року, а від пневмококової інфекції існує як рекомендована [34]. Від початку проведення даної специфічної вакцинопрофілактики захворювань, спричинених



гемофільною паличкою типу b та пневмококом, реєструється все менше [35-38].

В літературі все частіше можна зустріти дані, що представники «атипової» мікрофлори стають збудниками інфекцій дихальних шляхів, у тому числі і гострого бронхіту. Це такі мікроорганізми як *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Так, ряд авторів встановили інфікованість *Mycoplasma pneumoniae* у 85 % обстежених дітей, хворих на рецидивуючий обструктивний бронхіт. Інші дослідники виявили у 53 % дітей з такою ж патологією антитіла до хламідій [39-43].

Існує залежність між віком дитини та збудниками, що частіше спричиняють гострий бронхіт (таблиця 1.1.1) [6].

Таблиця 1.1.1

#### Етіологічна структура гострого бронхіту дітей

Вік	Мікроорганізми	Частота, %
Новонароджені	Цитомегаловірус, ентеровіруси, герпес-віруси	45-50
До 2 років	Аденовіруси	15-20
	РС-вірус	50-60
2-5 років	Віруси парагрипа (типи 3, 1)	10
	Аденовіруси	15-20
	РС-вірус	50-60
	Віруси грипа (А і В)	10
Більше 5 років	Віруси грипа (А і В)	20
	Аденовіруси	25
	Риновіруси	40
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3-5
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5-7
	<i>Bordetella pertussis</i>	3
	<i>Haemophilus influenzae</i>	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	

Бронхіт бактеріальної етіології виникає як ускладнення на фоні вірусного інфекційного процесу бронхолегеневої системи, та, за наявності хронічних вогнищ інфекції, у верхніх дихальних шляхах (ВДШ). Сприяє даному процесу дисфункція механізмів очищення бронхів та ушкодження захисної слизової оболонки дихальних шляхів. Проте здебільшого провідну

роль відіграє ГРВІ, під впливом якої порушується мукоцільарний кліренс, що призводить до неінвазивного, інтраламінарного розмноження умовно-патогенної мікрофлори. Патогенний вплив бактерій при рекурентному бронхіті зростає в останні роки [6, 15, 44].

Оскільки будова та функціонування дихальної системи дітей має свої суттєві відмінності від аналогічних у дорослих, то й інфекційний процес має свої характерні риси. У патогенезі бронхіту має місце набряк слизової та підслизової оболонки, перибронхіальна інфільтрація поліморфно-ядерними лейкоцитами, некроз і десквамація клітин війчастого епітелію, посилена продукція слизу, проліферація кубічних клітин. Внаслідок даних змін та фізіологічному віковому малому діаметру бронхів та бронхіол прохідність дихальних шляхів порушується досить швидко та призводить до тяжких наслідків. Наприклад, набряк в 1 мм дрібних бронхіол у дитини збільшує супротив повітряному потоку більш ніж на 50 % [45-49].

На відміну від дорослих хворих, у дітей головною ланкою патогенезу звуження просвіту бронхів є дифузний набряк та підвищена кількість слизу у просвіті повітронесних шляхів, що обумовлено недорозвиненням циркулярних м'язових волокон і зменшеною кількістю  $\beta$ -адренорецепторів у дихальних шляхах. Однак, зі збільшенням віку дитини більшого значення набуває бронхоспазм, а не бронхообструкція [3, 46, 49, 50].

Високу частку захворюваності на гострий бронхіт серед дітей раннього віку можна пояснити віковими особливостями гуморальних факторів захисту. До таких можна віднести: знижений рівень інтерферону, що веде до зниження противірусної, тканинної та неповноцінної макрофагальної інактивації, дефіцит лізоциму, що виконує функцію розщеплення мукополісахаридів та мукопептидів бактеріальної стінки; трансферину, який шляхом зв'язування іонів заліза, фібронектину запобігає адгезії мікроорганізмів до слизової оболонки. З огляду на вищевикладене, система імунного захисту у дітей ще є недосконалою. Такий функціональний імунодефіцитний стан називають імунодефіцитом дозрівання [51-53].

Факторами ризику тяжкого перебігу гострого бронхіту є недоношеність, імунодефіцитні стани, бронхолегенева дисплазія, вроджені вади серця, нервово-м'язові хвороби. Дослідники вивчають генетичну схильність до певних ГРВІ. Є публікація, де підтверджена роль генів сурфактанта та рецепторів розпізнавання патогенасоційованих молекулярних структур та цитокінів при респіраторно-синцитіальній інфекції [1, 54].

Існує клінічна класифікація інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів (НДШ), залежно від рівня ураження структур респіраторного тракту. На практиці часто складно визначити нозологічну форму хвороби конкретного пацієнта, оскільки у нього можуть бути наявними суперечливі симптоми, а сам інфекційний процес у дітей є досить динамічним [47, 55, 56].

Бронхіти та пневмонії складають дві основні великі групи інфекцій НДШ. Під час об'єктивного огляду пацієнта асиметричні аускультативні шуми, як правило, вказують на пневмонію. Проте, на думку деяких авторів, у дітей раннього віку зустрічаються односторонні бронхіти. Встановити діагноз пневмонії дозволяє рентгенограма, а саме наявність інфільтративних чи вогнищевих тіней у проекції легень. Бронхіт, у свою чергу, поділяється на гострий (простий), обструктивний і бронхіоліт. При простому бронхіті обструкція повітроносних шляхів може проявитися лише під час вентиляційних проб [47, 55, 57].

Коли у дитини з'являються симптоми синдрому бронхіальної обструкції (шумні свистячі хрипи на вдосі, подовження видоха, експіраторна задишка, розсіяні сухі та різнокаліберні вологі хрипи в проекції легень, участь в акті дихання допоміжної мускулатури), говорять про гострий обструктивний бронхіт [58, 59].

За наявності рясних вологих дрібнопухирчастих хрипів аускультативно, коробкового відтінку перкуторного звуку, вираженої дихальної недостатності на фоні бронхообструктивного синдрому підозрюють бронхіоліт, який частіше розвивається у дітей перших років життя. Ураження в даному випадку відбувається на рівні дрібних бронхів та бронхіол [60-62].

На XIII з'їзді педіатрів України в 2016 році була прийнята клінічна класифікація бронхітів у дітей (таблиця 1.1.2) [6].

Таблиця 1.1.2

**Клінічна класифікація бронхітів у дітей, прийнята на XIII з'їзді педіатрів України в 2016 році**

Форма бронхіту	Групи бронхітів	Характер запалення	Період перебігу
Гострий простий Гострий обструктивний Гострий бронхіоліт Рецидивуючий Хронічний	Первинний Вторинний	Катаральний Катарально-гнійний Атрофічний	Загострення Ремісія

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб одинадцятого перегляду (МКХ-11) гострий бронхіт кодується наступним чином: С42 Гострий бронхіт. За допомогою додаткового коду можна вказати локалізацію та збудник інфекційного процесу [63].

Оцінка тяжкості гострого бронхіту проводиться за допомогою клінічного інструмента для вимірювання ступеня тяжкості гострого бронхіту у дітей «BSS-ped». Це скорочений варіант шкали BSS (Bronchitis Severity Scale). (таблиця 2.2.1) [64].

Таблиця 1.1.3

**Інтерпретація ступеня тяжкості гострого бронхіту відповідно до шкали BSS-ped**

Загальний бал BSS-ped	Інтерпретація (ступінь тяжкості)
0	відсутній
1	сумнівний
2-4	легкий
5-7	помірний (середній)
8-10	тяжкий
11 або 12	вкрай тяжкий

Дана шкала (BSS-ped) згідно з даними мета-аналізу є адекватним інструментом для клінічної оцінки перебігу гострого бронхіту, може бути використана в клінічній практиці та дослідженнях для стандартизованої об'єктивізації тяжкості гострого бронхіту у дітей, у тому числі в динаміці, та

інтегрує вираженість проявів трьох клінічних ознак гострого бронхіту: кашлю, аускультативного визначення легеневих хрипів, диспное. Вираженість цих ознак оцінюється за п'ятибальною шкалою: 0 – відсутній, 1 – легкий, 2 – помірний, 3 – тяжкий і 4 – дуже тяжкий. Діапазон сумарної кількості балів коливається від 0 до 12 [64].

З огляду на значну поширеність та захворюваність на дану патологію серед дітей раннього віку ми вбачаємо актуальність більш детального вивчення цієї нозологічної одиниці.

## **1.2. Особливості гормонального статусу дітей при гострому бронхіті**

Провідну роль в ендокринній регуляції життєвоважливих процесів та термінових і довгострокових адаптаційних реакцій дітей відіграє гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна (ГГТС) та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова системи (ГГНС). Даний вплив здійснюється головним чином завдяки таким ефекторним гормонам, як йодтироніни та глюкокортикоїди [9, 10].

Синтез головних тиреоїдних гормонів – тироксину (Т<sub>4</sub>) і трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), відбувається у фолікулярних клітинах ЩЗ – тиреоцитах. Регуляція виділення йодтиронінів здійснюється за принципом зворотнього зв'язку під впливом тиреотропного гормону (ТТГ) [10, 65].

Є загальновідомим широкий функціональний спектр біологічної дії йодвмісних гормонів. Зокрема, зазначені гормони у плода та новонародженого сприяють диференціюванню клітин головного мозку, програмуванню його архітектоніки, синаптогенезу, мієлінізації, у всіх вікових періодах відіграють роль у термогенезі, метаболізмі білків, вуглеводів і жирів, стимулюють аеробний обмін речовин, еритропоез, шляхом збільшення секреції еритропоєтину, моторику шлунково-кишкового тракту, синтез структурних білків, чинять інотропний і хронотропний ефект на серце, збільшують кількість  $\beta$ -адренергічних рецепторів у серцевому та скелетних м'язах, лімфоцитах і жировій тканині, регулюють транспорт іонів, роботу дихального

центру, активність центральної нервової системи (ЦНС), ендокринну функцію, а також імунну відповідь організму [9, 66-68].

Хоча для імунної системи характерний високий ступінь автономності процесів, які відбуваються на клітинному рівні, однак на органному й системному рівні значно виражені взаємозв'язки з ЦНС й ендокринною системою [9, 69, 70]. Так, здійснюючи імуномодулюючий вплив, тиреоїдні гормони при екзогенному їх введенні чинять помітний ефект на функціональну активність окремих субпопуляцій імунокомпетентних клітин та імунну систему в цілому. Зокрема під впливом  $T_3$  активуються цитотоксичні Т-лімфоцити, а  $T_4$  стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів. Відмічається залежність між кількістю введених тиреоїдних гормонів та активністю клітин гуморальної ланки імунітету, у результаті чого посилюється синтез імуноглобулінів [69, 71, 72].

Знижена фізіологічна концентрація гормонів ЩЗ проявляється дисфункцією судинної стінки, змінами реологічних властивостей крові, порушенням активності антиоксидантної системи. Тому такі зміни можуть сприяти більш тяжкому перебігу хвороб бронхолегеневої системи, наприклад, гострого бронхіту [73, 74].

З іншого боку, зниження концентрації  $T_3$  можна розглядати як адаптаційну реакцію організму у відповідь на патологічний процес, у ході якої потреба в поживних речовинах знижується. При тяжких, тривалих захворюваннях відбувається уповільнення біохімічних реакцій й можна зафіксувати зниження концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові [10, 75, 76]. При чому ступінь тяжкості основної патології корелює прямопропорційно з вираженістю таких змін. У той же час, клінічно зрушення гормонів ЩЗ у бік гіпотиреозу чи тиреотоксикозу не відмічається (рисунок 1.2.1) [74, 75, 77].

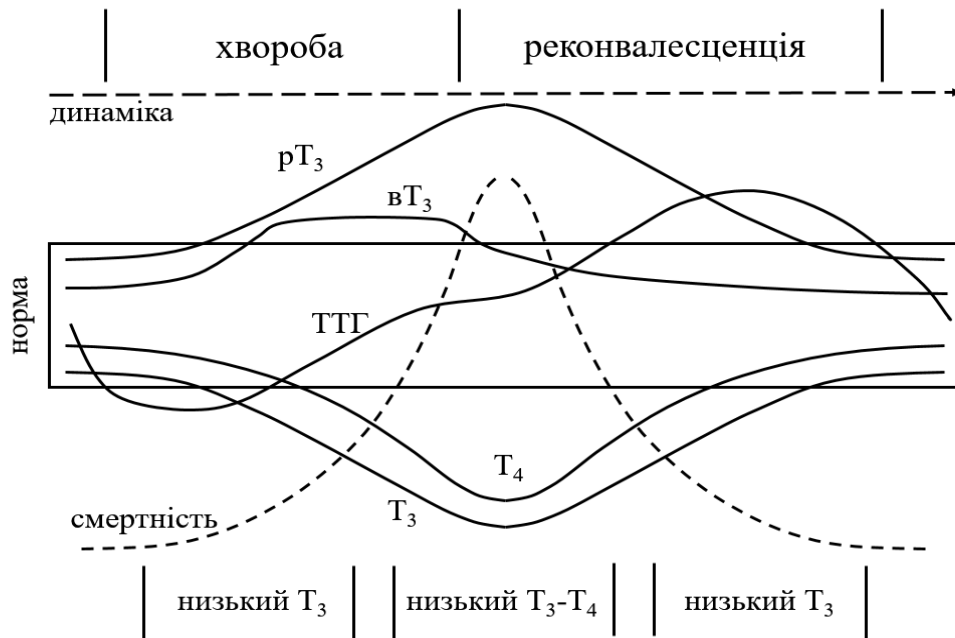


Рисунок 1.2.1. Послідовність змін йодтиронінів у сироватці крові при гострих захворюваннях

Такий адаптаційний стан називають синдромом еутиреоїдної патології (СЕП). У літературі можна зустріти й інші назви: синдром нетиреоїдних захворювань, синдром еутиреоїдної слабкості, синдром псевдодисфункції ЩЗ, синдром еутиреоїдного хворого, еутиреоїдний патологічний синдром [75, 77-79]. Він виникає на фоні різноманітних за патогенезом захворювань: інфекційних, запальних, травматичних, неопластичних при відсутності супутньої патології ЩЗ, її органічної інтактності. Зокрема в літературі описані окремі або одиничні випадки синдрому еутиреоїдної патології при гострому бронхіті у дорослих [75, 80].

Механізми розвитку СЕП при різних захворюваннях особливо у дітей ще недостатньо вивчені. Вважають, що тригером змін, які виникають з боку ЩЗ, може бути зниження периферичної конверсії  $T_4$  в  $T_3$ , порушення зв'язування тиреоїдних гормонів з тироксинзв'язуючим глобуліном, збій у секреції ТТГ, уповільнення кліренса реверсивного  $T_3$  ( $rT_3$ ), збільшення утилізації  $T_3$  в тканинах, вплив прозапальних цитокінів, таких як фактор некроза пухлин-альфа ( $TNF-\alpha$ ), інтерлейкін 1 ( $IL-1$ ) тощо [79, 80].

Чітко визначеної класифікації поки ще не існує, але більшість авторів виділяє три варіанти СЕП:

- СЕП-1 або «синдром низького  $T_3$ », для якого характерний нормальний рівень  $T_4$ ;
- СЕП-2, якому притаманний низький рівень  $T_4$ , що виникає при більш тривалих та тяжких захворюваннях;
- СЕП-3, при якому спостерігається підвищення рівня  $T_4$  [78].

Також, немало дослідників виділяють СЕП-4, що відображає зміни в концентрації ТТГ. При чому, деякі автори розділяють цей тип на два, де СЕП-4 відображає «синдром низького ТТГ», а СЕП-5 – «синдром високого ТТГ» [77, 81].

У випадках підозри СЕП слід проводити диференціальний діагноз із гіпотиреозом. Клінічно такі хворі перебувають в еутиреоїдному стані. Концентрація ТТГ у сироватці крові може бути зниженою, нормальною або незначно підвищеною, проте таких виражених змін, як при гіпотиреозі, не спостерігається. Також характерним для СЕП є збільшений рівень  $rT_3$ . Діагностично значущим при СЕП є підвищений рівень такого гормону наднирникових залоз, як кортизол. У той же час, при гіпотиреозі можна спостерігати його наближення до нижньої межі норми чи зниження [78, 80].

Стресові гормони, глюкокортикоїди і катехоламіни, пригнічують вивільнення  $T_3$  у ЩЗ, яке відбувається під впливом ТТГ. Також негативного впливу кортизолу зазнає процес дейодування на рівні периферії. Поряд зі зниженням концентрації  $T_3$  спостерігається зниження і вільних форм йодтиронінів, вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ) та вільного тироксину ( $vT_4$ ), що веде до порушення їх зв'язування з транспортними білками, тканинного катаболізму. І як наслідок, змінюються біологічні ефекти даних гормонів [82-84].

Як правило, корекції тиреоїдними гормонами пацієнти з даним синдромом не потребують. У переважній більшості клінічних випадків



достатньо проводити лікування основного захворювання. Нормалізація гормонів ГГТС є прогностично сприятливим показником [79, 80, 85].

За перебігом СЕП-1 є найбільш легким варіантом даного синдрому, який зустрічається частіше за інші у дитячому віці при різних захворюваннях. Ряд авторів дійшли висновку, що головним механізмом розвитку «синдрому низького Т<sub>3</sub>» є порушення перетворення Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub> на периферії. Головну роль у цьому відіграє зменшення активності дейодинази типу I. Також, при даному типі СЕП спостерігається зниження захвату Т<sub>4</sub> тканинами, що призводить до зменшення синтезу Т<sub>3</sub>. У той же час, СЕП-2 пов'язують з іншим патогенетичним механізмом. Вважають, що в основі його виникнення лежить збільшення метаболічного кліренса Т<sub>4</sub>, а також поява інгібітора зв'язування Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub> в сироватці крові. Найчастіше даний варіант синдрому фіксують у хворих, що знаходяться у відділенні інтенсивної терапії в стані декомпансації [73, 80]. СЕП-3 описаний у хворих, що приймали йодвмісні препарати (аміодарон, рентгенконтрастні речовини), з патологією печінки, з психічними розладами, при туберкульозі, у вагітних [86, 87].

Серед захворювань органів дихання адаптаційні зміни тиреоїдних гормонів описані при туберкульозі, БА, хронічному обструктивному захворюванні легень, пневмонії, дихальній недостатності. Так, при БА поряд зі збільшенням концентрації ТТГ спостерігається зниження Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>. Були виявлені кореляційні залежності між тиреоїдними гормонами та імунологічними показниками у хворих на туберкульоз. Прямопропорційний зв'язок був встановлений між концентрацією Т<sub>3</sub> та кількістю Т-лімфоцитів і Т-хелперів, а також між співвідношенням Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub> до рівня Т-супресорів і В-лімфоцитів. Зворотньопрпорційна залежність зафіксована між вмістом Т<sub>3</sub> та кількістю Т-супресорів. Індикатором несприятливого перебігу туберкульозної інфекції є підвищення концентрації Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub>, яке найчастіше зустрічається при деструктивних процесах [88-90].

У ході аналізу клінічних випадків позагоспітальної пневмонії було зафіксовано з перших днів хвороби знижену продукцію Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub>. А при

розвитку захворювання збільшувався синтез ТТГ. Також у них спостерігали зрушення в імунологічних показниках: зменшення рівня IgG, IgA, IgM та Т-лімфоцитів у сироватці крові. За наявності хронічного обструктивного бронхіту у хворих спостерігали тривалу низьку концентрацію кортизолу [90, 91].

Доведений зворотнопропорційний зв'язок між деякими імунологічними показниками та рівнем Т<sub>3</sub>. Зокрема таким чином впливає TNF- $\alpha$ , IL-1 та інтерлейкін 6 (IL-6). Експериментально підтверджено, що при введенні інтерферону альфа (INF- $\alpha$ ) чи TNF- $\alpha$  здоровим піддослідним, вміст Т<sub>3</sub> знижується [81, 92, 93].

Глюкокортикостероїди, що виділяються при патологічних станах, призводять до пригнічення синтезу ТТГ, шляхом зниження відповіді тироцитів до тиреотропін-релізін-гормону. Тому при тяжких станах, що супроводжуються викидом стресових гормонів, наприклад гострому бронхіті, спостерігається зменшення концентрації ТТГ, та його реакції на тиреотропін-релізін-гормон. Прозапальні цитокіни чинять зменшуючий вплив на ТТГ. В експерименті при введенні здоровим добровольцям TNF- $\alpha$  та INF- $\alpha$  фіксували зниження ТТГ [92-95].

Ряд дослідників виявили залежність між тяжкістю гострого стенозу гортані та змінами концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові. Так, коли при першому ступені підвищується рівень адренкортикотропного гормону, то при другому – адренкортикотропного гормону та кортизолу. А при виснаженні компенсаторних механізмів організму, рівні обох гормонів знижуються [96, 97].

Як правило, зміни концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові при розвитку СЕП нарастають поступово та поетапно відповідно до наростання тяжкості захворювання. Спочатку зменшується рівень Т<sub>3</sub>, а потім Т<sub>4</sub>. Одночасно з цими процесами збільшується вміст рТ<sub>3</sub>. Чим більш глибокими стають зміни в концентрації гормонів, тим збільшується імовірність летального наслідку (рисунок 1.2.2) [75, 94].

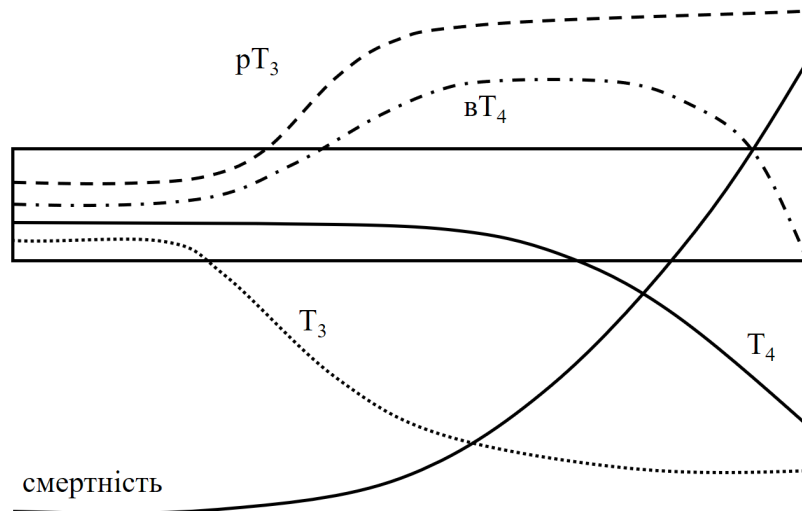


Рисунок 1.2.2. Загальна схема зміни рівней тиреоїдних гормонів у сироватці крові при наростанні тяжкості нетиреоїдних захворювань

У ході клінічного дослідження був показаний позитивний ефект від включення в схему лікування позагоспітальної пневмонії препарату, що містить  $T_3$  та  $T_4$ . У таких пацієнтів порівняно раніше приходили до фізіологічної норми клінічні та лабораторні показники запалення, зникало вогнище в легенях [93, 98, 99].

Основне захворювання на фоні дисфункції ЩЗ перебігає більш тяжко. Це стосується і захворювань органів дихання, наприклад гострого бронхіту. Так, дозрівання альвеолоцитів та сурфактанту в них співдружно залежить від йодтиронінів та глюкокортикоїдів [89, 100].

Недостатня продукція тиреоїдних гормонів, за даними літератури, може провокувати дихальну недостатність завдяки пригніченню дихального центру та сили дихальних м'язів, у наслідок чого зменшується вентиляція легень, а також завдяки підвищеній продукції мукополісахаридів і випоту білка в м'язи глотки та язика [81, 101].

Ендокринна, нервова та імунна системи, закладка та розвиток яких є тісно взаємопов'язаними, разом складають єдину інтегративну систему й забезпечують адаптаційні можливості організму. Повноцінність роботи

імунної системи значною мірою залежить від функціонування гормональної системи та сигналів антигенної природи. Значна роль з боку ендокринної системи відводиться гормонам ЩЗ та наднирників. І як частина цього високоорганізованого взаємозалежного союзу йодтироніни та глюкокортикоїди впливають на імуногенез. Оскільки відомо, що в патогенезі запальних захворювань органів дихання, таких як гострий бронхіт, присутні дезадаптаційні процеси, порушення місцевого імунітету та загальна імунологічна реактивність, може підтверджувати зв'язок даного захворювання із станом ГГТС та ГГНС [8, 71, 102, 103].

Отже, при запальних захворювань органів дихання бактеріальної та вірусної етіології порушується метаболізм тиреоїдних та глюкокортикоїдних гормонів. Ступінь вираженості даних змін знаходиться в залежності від ступеня тяжкості захворювання та є прогностично важливим показником, що може дозволити вже на ранніх етапах хвороби передбачити перебіг, тривалість та наслідки для пацієнта.

Аналіз літературних джерел показав, що питання статусу ГГТС та ГГНС при гострому бронхіті повністю не розкриті. Прогностичне значення змін концентрації гормонів ЩЗ та кортизолу у дитячому віці недостатньо вивчене. Тому, дослідження тиреоїдного та наднирникового статусу при гострому бронхіті у дітей залишається актуальним.

### **1.3. Стан імунної системи при гострому бронхіті у дітей та її взаємозв'язок з ендокринною системою**

Ще з середини ХХ століття авторів зацікавили дослідження, у ході яких підтверджувався взаємозв'язок імунної, нервової й ендокринної систем. Перші експерименти з обширним руйнуванням гіпоталамічних структур надали вектор подальшим науковим пошукам. Дослідники отримали підтвердження про існування імунорегулюючих ділянок у гіпоталамусі, ізольовано зруйнувавши гіпоталамічні ядра. Інші публікації авторів ґрунтуються вже на клінічних спостереженнях за пацієнтами із психічними захворюваннями, у яких

фіксували порушення з боку нервової, ендокринної та імунної систем. У результаті численні підтвердження про залежність одна від одної даних систем організму дали початок новій інтегративній дисципліні – нейроімуноендокринології [104-108].

В останні роки подібні дослідження не втратили своєї актуальності. Дослідники оприлюднюють все більше наукових праць, в яких демонструється взаємозв'язок імунної, нервової й ендокринної систем як в здорових людей, так і при різних захворюваннях. Обґрунтувати зв'язки між цими системами допомагає еволюційний процес. Так як всі процеси, що необхідні для підтримання життєдіяльності та подальшого розвитку одноклітинного організму, відбуваються в одній клітині. По суті, ці системи досить обмежено, але вже функціонують у даному найпростішому організмі: фагоцитоз, скорочення, секреція біологічно активних речовин тощо. Спільна мета об'єднує три системи на зародковому етапі, й ці взаємозв'язки з еволюційним ускладненням лише посилюються, що і проявляється на високоспеціалізованому рівні систем організму людини [109-111].

Відомо, що йодтироніни при їх введенні в організм впливають на продукцію окремих імунокомпетентних клітин та імунну відповідь в цілому. У ході досліджень встановлено, що це можливо завдяки ядерним і цитоплазматичним рецепторам імунокомпетентних клітин [65]. На підтвердження цього у ході спостереження за пацієнтами в післяопераційному періоді були виділені дві групи: ті хворі, у яких відбувалося посилення виділення гормонів ЩЗ, та ті, у яких активність ЩЗ знижувалася. У першій групі, порівняно з другою, частота ускладнень була нижчою в декілька разів [65, 112]. Застосування в схемі терапії хірургічних хворих з гнійною інфекцією препарату Т<sub>3</sub> скорочувало термін хвороби. Тому автори публікацій оцінюють стан пригнічення ЩЗ, як несприятливу умову в розвитку перебігу реакцій клітинної і гуморальної ланки імунітету. Фізіологічні дози тиреоїдних гормонів здійснюють стимулювання Т-ланки імунітету. При перевищенні дози L-тироксину спостерігається недостатність клітинної ланки імунітету, тобто

проявляється імуносупресивна дія. До того ж між Т-лімфоцитами та йодтиронінами існує пряма кореляційна залежність [10, 113].

У тварин з гіпертиреозом народжувалися нащадки з гіперплазією тимуса, лімфовузлів, структури яких випереджали строки фізіологічного диференціювання з плазматичною реакцією. Після видалення ЩЗ у тварин під час наукового експерименту у їх нащадків у постнатальному періоді диференціювання тканин тимуса та лімфовузлів відбувалося пізніше, ніж у контрольної групи. Тобто спостерігалася затримка дозрівання імунної системи. При гіперфункції ЩЗ дослідниками було помічено, що збільшується концентрація клітинних цитокінів, посилюється фагоцитарна активність лейкоцитів і збільшується функціональна активність Т-лімфоцитів [114-116].

У ході експерименту на піддослідних мишах був доведений вплив йодтиронінів на В-ланку імунітету. Ефект залежав від кількості введених гормонів. Після введення  $T_4$  у дозі 0,02-0,04 мкг/кг рівень В-лімфоцитів збільшився, а при 0,8 мг/кг – зменшився.  $T_3$  здатний підвищувати показники гуморальної імунної відповіді за даними експерименту *in vitro* [110, 116, 117].

Було виявлено кореляцію між концентрацією  $T_3$  та ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 й інтерфероном гамма (INF- $\gamma$ ). Експериментально подібну залежність підтвердили й інші автори. Так, при введенні ІЛ-6 піддослідним тваринам зменшився рівень ТТГ. Після введення ІЛ-6 було зафіксовано зниження концентрації ТТГ,  $T_3$  та  $T_4$ . Зміни з боку  $T_3$  були більш виражені, тривали довше [118-120].

Подібні зміни описані в літературі при СЕП. Рівень ІЛ-6 у сироватці пацієнтів при ряді захворювань, під час яких можливий розвиток даного синдрому, часто підвищений. Так, при інфекційному процесі відмічається зворотня кореляція між ІЛ-6 та  $T_3$  [120, 121]. СЕП призводить до таких негативних змін імунологічних показників, які сприяють частому виникненню гострих інфекційних захворювань, активації та формуванню хронічних інфекційних патологій, у тому числі ГРВІ та бронхіту [112, 120].

Ряд авторів підкреслює тісний кореляційний зв'язок між  $T_4$ , ТТГ й імунологічними показниками при гіпофункції ЩЗ пов'язують зі зміною нормального балансу іонів, таких як: йод, мідь, марганець, кобальт, стронцій, пригніченням клітинної ланки імунітету, зменшенням вмісту глобулінів класу G. При тиреотоксикозі активізується аутоімунний процес у ЩЗ. У периферичній крові виявляється високий титр аутоантитіл до тканин ЩЗ. Також спостерігається активація лімфопоеза та зниження активності рецепторного апарату Т-лімфоцитів [119, 120, 122, 123].

Стан дисфункції ЩЗ негативно впливає на тяжкість перебігу багатьох захворювань, патологічні зміни в імунологічних показниках стають більш вираженими. Дослідниками встановлена залежність між рівнем  $T_4$  й кортизолом та ефективністю протиалергічного захисту людини. Стійкість до різних видів стресу можна підвищити шляхом прийому невеликих доз препаратів йодтиронінів. Так, позитивні результати були отримані при практичному застосуванні в кардіологічних хворих для зменшення стресового впливу на міокард. Існує і зворотній зв'язок, коли імунна система впливає на ендокринний статус людини, наприклад, синтез  $T_4$ . Такий цитокін, як ІЛ-1, здатний збільшувати інтенсивність секреції ТТГ при його внутрішньошлуночковому введенні. Недостатність  $T_3$  та підвищення ТТГ спостерігається у дітей з тимомегалією [113, 124, 125].

Зміни в гормональному статусі пацієнтів, у тому числі і на субклінічному рівні, збільшують тяжкість перебігу багатьох патологій. Вони, пригнічуючи імунну систему, сприяють розвитку інфекційного процесу. Також можлива резистентність до звичного лікування, оскільки за такої ситуації репаративні процеси в організмі відбуваються неповноцінно. Безсумнівним є нероздільний зв'язок між ендокринною та імунною системами.

В останні роки вивчення взаємозв'язку ендокринної системи, яка беззаперечно зазнає впливу при інфекційних захворюваннях, наприклад гострому бронхіті, та імунної реактивності організму, що є основним захистом від патогенних агентів, є досить актуальним. В літературі з'являється все

більше публікацій на дану тематику. Проаналізувавши доступні джерела інформації, ми з'ясували, що дослідження щодо взаємозалежності гормонів ЩЗ та кортизолу із системою імунологічного захисту при гострому бронхіті не проводилися. Тому, це дасть можливість поглиби розуміння патогенезу, клінічної картини, тяжкості перебігу гострого бронхіту та прогнозування наслідків для конкретного пацієнта.

#### **1.4. Сучасні аспекти імунокорекції у дітей при гострих респіраторних інфекціях**

Згідно з сучасними поглядами, профілактику, терапію та реабілітацію запальних захворювань неможливо уявити без імунокорекції. Особливого успіху на кожному з цих етапів роботи з пацієнтом було досягнуто при запальних захворюваннях органів дихання [127-129]. Для призначення імунотропних лікарських засобів слід враховувати етіологію імунологічних зрушень, їх патогенетичні механізми формування, функціональні та біохімічні зміни в організмі. Тобто потрібно комплексно оцінювати стан дитини [127, 130-132].

Практична ефективність цілого ряду імуномодуляторів дослідно була підтверджена [132-135]. У сучасній класифікації всі імуномодулятори поділяють на дві великі групи: широкого спектру дії (ендогенного та екзогенного походження) та окремі компоненти імунної системи і моноклональні антитіла (рекомбінантні), яким властиві, окрім імуномодулюючої дії, інші ефекти. Вони можуть чинити імуностимулюючий, імунодепресивний, замісний та нейтралізуючий вплив. Сучасна класифікація препаратів екзогенного походження з широким спектром дії представлена в таблиці 1.4.1 [136].



### Класифікація імуномодуляторів екзогенного походження

1. Бактеріальні			
Отримані з бактерій		Напівсинтетичні	
Перше покоління	БЦЖ (вакцина Імурон), Пірогенал, Продигіозан	Третє покоління, похідні мурамілпептида	Бластомуніл, Ліастен, Лікопід
Друге покоління, лізати бактерій	Рибомуніл, Бронхо-Ваксом, Бронхомунал, Респіброн, ІРС19, Імудон		
Бактеріофаги лікувально-профілактичні	Стерильні фільтрати бактеріальних фаголізатів		
2. Рослинні – «адаптогени»			
Імунофлазід			
3. Нуклеїнові кислоти			
Отримані з натуральної сировини (тваринної, грибової)		Синтетичні	
Нуклеїнат натрія, Рідостін, Деринат, Полідан		Пранобекс (Гропринозин, Ізопринозин), Інозин (Рибоксин), Метилурацил, Полудан	
4. Хімічно синтезовані			
Низькомолекулярні		Левамізол, Дібазол, Діуцифон, Макроліди, Галавіт	
Олігорпептиди		Глутоксим, Підотімод (Імунорікс), Гепон, Аломедин, Алокін-альфа	
Високомолекулярні		Поліоксидоній	
5. Індуктори інтерферонів			
Низькомолекулярні синтетичні		Меглюміна акридонаценат (Циклоферон), Тилорон (Аміксин, Лавомакс), похідне ізонікотинової кислоти (Амізон), Арбідол	
Низькомолекулярні природні		Кагоцел, Алокін-альфа	
Високомолекулярні синтетичні		Полудан	
Полімери природні		Ридостин, Ларіфан	

Приклади та класифікація імуномодуляторів ендogenousного походження, яким властивий широкий спектр дії, наведені в таблиці 1.4.2 [136].

### Класифікація імуномодуляторів ендogenousного походження

1. Тимічні		
Перше покоління		Тактивін, Тималін, Вілозен
Друге, третє покоління, синтетичні		Бестім, Тимоген, Імунофан
2. Кістковомозкові		
Мієлопід		
3. Селезінкові		
Пептидний комплекс 1		
4. Ембріональні		
Ербісол		
5. Лейкоцитарні (природнього походження)		
Препарати загальної дії		Препарати місцевої дії
Імодін, Афінолейкін, Інтерферон лейкоцитарний людський сухий (INF $\alpha$ )		Суперлімф
6. Імуноглобуліни		
а. Імуноглобуліни полівалентної дії		
Внутрішньовенні		Внутрішньом'язеві, підшкірні
Імуноглобулін людини нормальний, Біовен, Інтраглобін, Сандоглобулін, Октагам, Пентаглобін		Імуноглобулін людини нормальний, донорський
б. Імуноглобуліни для специфічної терапії		
Противірусні	Внутрішньовенні	Гепатект, Цитотект
	Внутрішньом'язеві	Імуноглобуліни: протигрипозний, проти вірусу герпеса людини простого 1, 2, 3, 4, 6 типа
	Ентеральні	Імуноглобулін людини донорський антиротавірусний
Протибактеріальні	Внутрішньом'язеві	Імуноглобуліни: антихламідійний, антистафілококовий, до уреаплазми, мікоплазми
Протипротозойні	Внутрішньом'язеві	Імуноглобуліни до токсоплазми
Інші	Внутрішньом'язеві	Імуноглобулін G анти-резус Rho Імуноглобулін протиалергічний

До рекомбінантних імуномодуляторів відносяться:

1. Цитокіни (Інтерлейкін-1 $\beta$  (Беталейкін), Інтерлейкін-2 (Ронколейкін), Інтерлейкін-10, Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМКФ) (Філграстін, Лейкомакс, Ленограстім), Фактор некроза пухлин (TNF) – тимозин альфа-1 (Рефнот), Індукуючий апоптоз ліганд, зв'язаний з фактором некроза пухлини (TRAIL – Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand));

2. Інтерферони (INF $\alpha$ -2 $\alpha$  (Роферон, Пегасис), INF $\alpha$ -2 $\beta$  (Лаферобіон, Реаферон, Інтераль, Інtron, Віферон), INF $\beta$ -1 $\beta$  (Бетаферон), INF $\gamma$  (Інгарон));

3. Розчинні рецептори (Розчинний рецептор до TNF (sTNF-receptor), Анти-IL-1Ra (рецептор-антагоніст), Анти-CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4), Анти-LFA-3 (Lymphocyte Function-Associated Antigen 3) (CD58) (Alefcept));

4. Моноклональні антитіла (Анти-ФНО- $\alpha$  (Інфліксімаб, Адалімумаб), Анти-IgE (Омалізумаб), Анти-CD20 (Рітуксімаб), Анти-CD33 (Gemtuzumab), Анти-CD52 (Alemtuzumab), Анти-CD3 (Muromonad), Анти-CD25 (Daclizumab, Basilixumab), Анти-CD11a (Efalizumab), Анти-VEGF (Vascular endothelial growth factor) (Bevacizumab), Анти-EGFR (The Epidermal Growth Factor Receptor) (Cetuximab), Анти-HER2 (The Human Epidermal Growth Factor Receptor) (Trastuzumab)) [136].

З відкриттям нових властивостей імуномодуляторів слід чітко дотримуватися рекомендованого дозування, схеми та режиму прийому даних препаратів. Слід пам'ятати, що імунотропні препарати, хоч і мають певний спрямований вплив на конкретні імунокомпетентні клітини, не обмежуються лише зміною їх. Вони прямо чи опосередковано впливають і на всі інші компоненти імунного захисту [137-139]. Тому потрібно виважено ставитися до призначення комбінації імуномодуляторів у зв'язку з можливістю різнонаправленого впливу на одні й ті ж ланки імунітету. Високі дози, неконтрольні тривалі курси даних препаратів загрожують виснаженням, депресією імунної системи [136, 140].

Як правило імуномодулятори застосовують на всіх етапах ведення пацієнта: від профілактики до реабілітації при гострих респіраторних захворюваннях. Така тактика призводить до бажаної ефективною імунної відповіді, попередження гострих захворювань, рецидивів хронічних патологій та скорочення терміну хвороби. Раннє призначення імуномодуляторів у поєднанні з етіотропною терапією виправдовує себе за даними клінічних спостережень. Введення в схему лікування даної групи препаратів може, наприклад, збільшувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, що є корисною властивістю при резистентних інфекціях, а також змішаній етіології [129, 141].

Декілька останніх десятиріч привертають до себе увагу дослідників та лікарів бактеріальні лізати. Ця група імуномодуляторів зарекомендувала себе як ефективна та досить безпечна. Це було підтверджено дослідно у ході профілактики та терапії респіраторних інфекційних хвороб. Автори фіксували зниження частоти гострих захворювань та загострень хронічних неспецифічних захворювань дихальних шляхів. Дані свідчать про зменшення антибіотикотерапії при рекурентних респіраторних інфекціях. Останній ефект виражений саме серед дітей. Також скорочувався термін перебігу хвороби та була підтверджена низька ймовірність побічних ефектів. В літературі можна зустріти різні назви такої імунокорекції: «мукозальна імунізація», «бактеріальна імуномодуляція» [142-145]. Бактеріальні лізати проявляють ефективність під час лікування інфекцій дихальних шляхів спричинених будь-якими мікроорганізмами. Вони є імуотропними препаратами, і тому чинять позитивний вплив незалежно від етіології збудника. Хоча вираженість клінічного ефекту при терапії інфекцій, викликаних різними патогенами, відрізнялася: від суб'єктивного та об'єктивного покращання до повного видужання [129, 146]. Відзначений позитивний ефект щодо запобігання повторним інфекціям дихальних шляхів у ході доклінічних і клінічних випробувань бактеріальних лізатів [147-150].

Під впливом бактеріальних лізатів активується система імунної пам'яті. Так, під час впливу на лімфоїдну тканину слизових оболонок (MALT) відбувається стимулювання синтезу секреторного імуноглобуліну А (sIgA), що здатний аглютинувати мікроорганізми, чинити бактеріостатичний ефект, зменшувати адгезивні властивості ендотелію, а також нейтралізувати токсини. Під час вторинного контакту з ідентичним збудником реагування імунної системи відбувається швидше та на меншу кількість патогену завдяки В-клітинам пам'яті, які синтезують невеликий об'єм антитіл протягом тривалого проміжку часу. До того ж, внаслідок вищої афінності цих антитіл до антигену вторинна імунна реакція є сильнішою, активнішою. Для підтримання такого ефекту курси прийому даних імуномодуляторів слід повторювати [139, 149].

Імуномодулююча властивість бактеріальних лізатів забезпечується впливом на ряд значущих імунокомпетентних клітин, таких як: макрофаги, дендритні клітини (ДК), моноцити, В-лімфоцити, регуляторні Т-лімфоцити (Treg-клітини), ендотелій бронхів. Вони стимулюють дозрівання ДК, продукцію антивірусних хемокінів, експресію антигенпрезентуючих молекул. В-лімфоцити продукують антивірусні імуноглобуліни внаслідок посилення антиген-специфічної та поліклональної активності. Регуляторні Т-лімфоцити, внаслідок активації, стимулюють поляризацію Th1-відповідь й толерантність до алергенів. Також їх вагомою властивістю є збільшення секреції макрофагами і моноцитами IL-1, IL-2 й інтерлейкіну 13 (IL-13) та TNF- $\alpha$ , інтенсифікація експресії молекул адгезії (LFA-1, MAC-1, ICAM-1), утворення вільних радикалів кисню. Також збільшується продукція прозапального інтерлейкіну 12 (IL-12) й INF- $\gamma$  та протизапального IL-10. Дана група препаратів здатна чинити регулюючий вплив на експресію противірусних протеїнів C1q-R і  $\beta$ -дефензину [151-154].

Одним з шляхів отримання бактеріальних лізатів є механічний лізис мікробних клітин під впливом ультразвуку. Перевагою саме такого методу дроблення є те, що в результаті залишаються досить великі малозмінені фрагменти клітинних оболонок. Як наслідок, така збережена природня антигенна структура збудників краще розпізнається імуною системою людини. До прикладу, в 1 таблетці такого полівалентного препарату міститься 50 мг діючого компонента, що складається з 7 мг бактеріального лізата: *Staphylococcus aureus*  $6 \times 10^9$  колонієутворюючих одиниць (КУО), *Streptococcus pyogenes*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus viridans*  $6 \times 10^9$  КУО, *Klebsiella pneumoniae*  $6 \times 10^9$  КУО, *Klebsiella ozaenae*  $6 \times 10^9$  КУО, *Haemophilus influenzae* B  $6 \times 10^9$  КУО, *Neisseria catarrhalis*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus pneumoniae*  $6 \times 10^9$  КУО (остання бактерія містить по  $1 \times 10^9$  одиниць наступних типів: TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), і 43 мг гліцина для процесу ліофілізації, а також допоміжні речовини. Тож, даний

імуномодулятор містить лізати 13 найрозповсюдженіших збудників респіраторних інфекцій. Препарат має подвійний механізм дії:

- активує неспецифічну резистентність за рахунок мембранних антигенів, які входять до складу препарату, шляхом активації ДК, нейтрофілів, макрофагів і натуральних кілерів; індукції фагоцитозу і клітинного лізису за рахунок стимуляції адгезії макрофагів на бактеріях;
- активує специфічний імунітет шляхом підвищення рівня вироблення ІЛ-2, специфічних сироваткових імуноглобулінів А (IgA), G (IgG), М (IgM) і sIgA, активації ефекторних CD4 і CD8 Т-лімфоцитів, активації В-лімфоцитів [153, 155, 156].

Показами до застосування бактеріальних лізатів можуть бути:

- гострі, підгострі, рецидивуючі або хронічні інфекції та захворювання ВДШ (ГРВІ, грип, риніт, у тому числі алергічний, фарингіт, назофарингіт, тонзиліт, синусит, ларингіт, епіглотит, ангіна);
- гострі, підгострі, рецидивуючі або хронічні інфекції та захворювання НДШ, у тому числі обструктивні (трахеїт, трахеобронхіт, бронхіт, бронхоектази, хронічне обструктивне захворювання легень) [13, 157].

Деякі бактеріальні лізати здатні зменшувати кількість і тяжкість гострих респіраторних захворювань у дітей, які часто і тривало хворіють, а також кількість загострень хронічного обструктивного захворювання легень на рік і тяжкість його перебігу. Їх можна застосовувати при антибіотикрезистентних інфекціях, при ускладненнях бактеріальних і вірусних інфекцій. Також можна комбінувати з іншими лікарськими засобами, наприклад антибіотиками чи муколітиками. Високий профіль безпеки бактеріальних лізатів був дослідно доведений [158-160].

У ході одного з досліджень до стандартної схеми лікування дітей молодшого шкільного віку, хворих на хронічний тонзиліт та карієс зубів, було введено бактеріальний лізат та неспецифічні імуномодулятори. Такий варіант терапії виявився успішним [161].

На прикладі іншої групи дітей з хронічними захворюваннями органів носоглотки й морфофункціональними відхиленнями (аденоїдні вегетації, хронічний аденоїдит, гіпертрофія піднебінних мигдаликів), які приймали бактеріальний лізат, були відмічені позитивні зміни: легший та коротший (в 1,2 рази) перебіг загострень, нормалізація складу мікрофлори носоглотки, яка зберігалася і після завершення застосування даного препарату [157]. При комбінованій терапії, яка включала бактеріальний лізат, іншої групи піддослідних з такою ж патологією значно покращувалася клінічна картина та мікробний пейзаж носоглотки, при чому останній ефект зберігався до двох років [155, 162].

Позитивний вплив бактеріального лізату на клітинну і гуморальну ланку імунітету був продемонстрований у результаті наукового дослідження. Було відмічено індукцію синтезу ряду цитокінів (IL-2, IL-10, IL-12, INF- $\alpha$  та INF- $\gamma$ ), активацію IL-2 рецепторів В-лімфоцитів, CD4 і CD8 Т-лімфоцитів та підвищення продукції CD4 і CD8 Т-лімфоцитів. Тобто спостерігалася і пряма активація імунокомпетентних клітин, і опосередкована дія внаслідок індукції реакцій ефекторних клітин [157, 163].

Інші дослідники на підставі власних досліджень вказують на тривале збереження ефекту після прийому курсу бактеріального лізату у вигляді зниження частоти ГРІ, навіть через рік [143, 148, 164, 196].

Доцільність призначення імунокоректуючих препаратів при різних нозологіях та клінічних ситуаціях досі залишається дискусійним питанням. Однак, одержані дані в ході спостережень за пацієнтами, що отримували адекватну імунотерапію, демонструють позитивний клінічний ефект [127, 142, 149, 165].

Створюваний високий рівень місцевого та системного імунного захисту, рідкість побічних ефектів та простота схеми застосування бактеріальних лізатів забезпечують високу прихильність до них як пацієнтів, так і лікарів. Кількість дітей та дорослих, які приймають препарати даної групи, щороку збільшується [13, 156, 157].

Проаналізувавши літературні джерела інформації, ми відзначили достатню доказову базу ефективності досліджуваного бактеріального лізату при інфекційних захворюваннях ВДШ, однак кількість публікацій щодо досліджень даного імунотропного препарату при інфекціях НДШ досить обмежена. Тому, з огляду на його зазначені клініко-імунологічні ефекти іншими дослідниками, ми вважаємо доцільним включити його для лікування дітей хворих на гострий бронхіт у нашому дослідженні.

Імунокорекція за допомогою спеціальних медичних препаратів є досить ефективним та надійним методом урівноваження порушень імунної системи при гострих інфекціях. Таким чином, ми вбачаємо перспективним дослідження особливостей механізмів розвитку гострого бронхіту та можливостей їх патогенетичної корекції шляхом впровадження у схему лікування імуномодулятора.

#### **Матеріали розділу викладено у наукових працях:**

1. Smiyan O, Loboda A, Havrylenko A, Bynda T, Popov S, Reznuchenko Y, et al. Influence of thyroid hormones and cortisol on immune response in case of children's bronchopulmonary diseases. East Ukr Med J. 2021;9(2):189-201. doi:10.21272/eumj.2021;9(2):189-201

2. Гавриленко АО. Аналіз смертності від гострих інфекційних хвороб в Україні серед дітей до 1 року протягом 2018-2019 років. В: Рожко ММ, редактор. Тези доповідей 90-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 Бер 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац. медич. ун-т; 2021, с. 78.

3. Гавриленко АО. Аналіз захворюваності на гострі інфекційні хвороби органів дихання в Україні серед дітей до 1 року протягом 2018-2019 років. В: Корда ММ, редактор. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 148.



4. Dmitrova E, Smiyan O, Holubnycha V, Smiian K, Bynda T, Havrylenko A, et al. State of immunity in preschoolers with acute respiratory viral infections associated with adenoid vegetations. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2021;65(2):174-180. doi:10.25040/ntsh2021.02.17

5. Havrylenko AO, Smiyan OI, Plahuta VA, Loboda DA. Increase in interleukin-6 response in infants with acute obstructive bronchitis against thymomegaly. International public health conference «Public health in Ukraine odern challenges and developing prospects»: тези доповідей. : Ж. Wiadomosci Lekarskie, 2020. С. 1065. doi: 10.36740/WLek202005141.

6. Гавриленко АО. Аналіз захворюваності на бронхіальну астму в дітей шкільного віку в Сумській області протягом 2017-2018 років. В: Руденко ТА, редактор. Матеріали науково - практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО «Медицина ХХІ століття»; 2019 Лист 29; Харків. Харків: ХМАПО; 2019, с. 24.

7. Havrylenko A. Analysis of the prevalence of bronchial asthma in children of school age in the Sumy region during 2017-2018. International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists «Biomedical perspectives»; 2019 Oct 16-18; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2019, p. 159.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Обсяг досліджень

Дослідження проводилося впродовж 2018-2024 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради (КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР) та Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Сумської міської ради (КНП «ЦПМСД № 2» СМР).

Відповідно до поставленої мети обстежено 135 дітей дошкільного віку (від 3 до 6 років), хворих на гострий бронхіт, які лікувалися в інфекційних відділеннях КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР (основна група) і 28 практично здорових дітей, які знаходилися під наглядом педіатрів в КНП «ЦПМСД № 2» СМР (контрольна група).

Були проаналізовані анамнестичні дані (перебіг антенатального та перинатального періодів, особливості вигодовування дітей на першому році життя, наявність супутньої патології, ускладнень тощо), проведено клінічне обстеження, застосовані лабораторні (клінічний аналіз крові, аналіз крові для визначення концентрацій гормонів, імунологічних показників) та інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, УЗД ЩЗ, наднирників методи обстеження, залучений для консультацій дитячий ендокринолог.

У дітей основної групи постановка діагнозу відбувалася згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», затвердженим наказом МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 16 липня 2014 року № 499 (Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні

інфекції»), Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Грип та гострі респіраторні інфекції», 2018 р. [166-168].

Дослідження побудовано з використанням прийому співвіднесення даних, виявлення залежностей в основній групі та статистично достовірних відмінностей між основною та контрольною групами. У вибірці отримано клінічні дані про 163 дитини, з яких 76 ( $(46,63 \pm 7,66) \%$ ) жіночої статі та 87 ( $(53,37 \pm 7,66) \%$ ) чоловічої статі ( $p = 0,05$ ).

Група дітей, хворих на гострий бронхіт, представлена 63 ( $(46,67 \pm 8,42) \%$ ) пацієнтами жіночої та 72 ( $(53,33 \pm 8,42) \%$ ) чоловічої статі ( $p = 0,05$ ). Дівчат в групі контролю було 13 ( $(46,43 \pm 18,47) \%$ ), а хлопців – 15 ( $(53,57 \pm 18,47) \%$ ) ( $p = 0,05$ ). Розподіл дітей основної та групи контролю за гендерною ознакою представлений на рисунку 2.1.1.

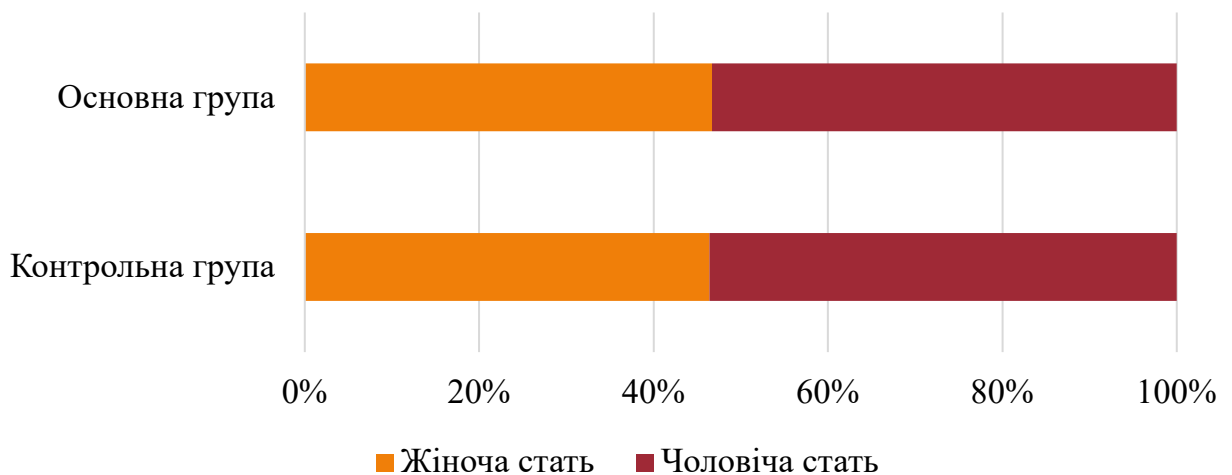


Рисунок 2.1.1. Розподіл дітей основної та контрольної груп за статтю

Вік усіх обстежених дітей коливався від 3 до 6 років. Середній вік становив  $4,21 \pm 0,09$ , у дітей жіночої статі –  $4,21 \pm 0,13$ , чоловічої –  $4,21 \pm 0,12$  років. В основній групі середній вік дівчат склав  $4,32 \pm 0,15$  років, а хлопців –  $4,13 \pm 0,13$ . У групі контролю середній вік дітей жіночої статі становив  $4,38 \pm 0,09$  років та  $4,00 \pm 0,31$  чоловічої статі. Розподіл пацієнтів основної та контрольної груп за статтю та віком представлено в таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

**Розподіл дітей основної та контрольної груп за статтю та віком**

Група	Стать	М, років	N	SEM
Основна група	Жіноча	4,32	63	0,145
	Чоловіча	4,13	72	0,128
	Всього	4,21	135	0,096
Контрольна група	Жіноча	4,38	13	0,290
	Чоловіча	4,00	15	0,309
	Всього	4,18	28	0,212
Всього	Жіноча	4,33	76	0,129
	Чоловіча	4,10	87	0,118
	Всього	4,21	163	0,087

Примітка: М (mean) – середнє значення, N – кількість дітей, SEM (standard error of mean) – стандартна помилка середнього.

Визначення відмінностей у віці пацієнтів основної та контрольної груп проведено за допомогою дисперсійного аналізу (таблиця 2.1.2).

Таблиця 2.1.2

**Дисперсійний аналіз розподілу дітей основної та контрольної груп за віком**

Вік пацієнта, років; група пацієнтів (основана, контрольна)	Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
		Міжгрупова	Комбінована	0,030	1	0,030	0,024
	В середині груп		200,878	161	1,248		
	Загальна		200,908	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Оскільки  $Sig. = 0,876 > 0,05$ , то з ймовірністю 95 % немає статистично достовірної різниці у віці пацієнтів між основною та контрольною групами пацієнтів. Крім того, розраховане значення коефіцієнта детермінації з ймовірністю 95 % дає можливість стверджувати, що належність до групи спричиняє варіацію віку лише на 1,2 %.

Аналогічні розрахунки проведено для виявлення відмінностей у віці між групами пацієнтів чоловічої та жіночої статі (таблиця 2.1.3).

Таблиця 2.1.3

**Дисперсійний аналіз розподілу дітей основної та контрольної груп за статтю та віком**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
Вік пацієнта, років; стать пацієнта	Міжгрупова	2,063	1	2,063	1,670	0,198
	Комбінована		161	1,235		
	В середині груп		162			
Загальна						

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Значення *Sig.* = 0,198, вказує (з ймовірністю 95 %) на відсутність статистично достовірних відмінностей у віці пацієнтів за їх статтю. За значенням коефіцієнта детермінації можна пояснити 10,1 % варіації віку.

Загальний стан обстежених дітей контрольної групи був задовільним. Їх нервово-психічний та фізичний розвиток відповідали віку.

При зборі анамнезу у дітей контрольної групи було встановлено, що ускладнений перебіг вагітності відмічався у 9 ((32,14 ± 8,99) %) матерів: залізодефіцитну анемію легкого ступеня діагностували у 3 ((10,71 ± 5,95) %) жінок, розродження шляхом кесаревого розтину – у 2 ((7,14 ± 4,96) %), токсикоз I половини вагітності – у 3 ((10,71 ± 5,95) %) породіль, а також про перенесену ГРВІ повідомила 1 мати ((3,57 ± 3,57) %). Пролонгована неонатальна жовтяниця була виявлена у 5 ((17,86 ± 7,37) %) новонароджених, перинатальне ураження ЦНС – у 7 ((25,00 ± 8,33) %) дітей контрольної групи. Алергологічний та спадковий анамнези дітей контрольної групи були не обтяжені.

Залежно від перебігу гострого бронхіту та способу лікування діти були поділені на групи та підгрупи.

I група – діти, хворі на гострий бронхіт (без ознак СЕП) (N = 92):

Ia підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт (без ознак СЕП), які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N = 45);

Iб підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт (без ознак СЕП), які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували імуномодулюючий препарат (N = 47).

II група – діти, хворі на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП (N = 43):

IIa підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N = 21);

IIб підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували імуномодулюючий препарат (N = 22).

Контрольна група – практично здорові діти (N = 28).

Критерії залучення хворих у клінічне дослідження:

1. Інформована згода батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні та дотримання усіх призначень лікаря.
2. Вік дітей від 3 до 6 років обох статей.
3. Встановлений основний діагноз гострого бронхіту.

Критерії вилучення хворих із клінічного дослідження:

1. Відмова батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні.
2. Вік дітей менше 3 та більше 6 років.
3. Пацієнти зі встановленим основним діагнозом, відмінним від гострого бронхіту (наприклад, гострий тонзиліт, хронічний бронхіт, пневмонія, бронхіальна астма тощо).
4. Наявність супутніх соматичних захворювань у стадії суб- і декомпенсації.

5. Пацієнти, що мають або мали органічну або функціональну патологію ЩЗ, наднирників.
6. Пацієнти, які отримували тиреоїдні гормони, йодвмісні препарати або глюкокортикоїди протягом останнього року.
7. Пацієнти з лабораторно підтвердженими імунодефіцитними станами в анамнезі.
8. Наявність алергічних захворювань.
9. Невиконання лікарських призначень.

Досліджуваний імуномодулятор застосовували з першого дня від моменту госпіталізації відповідно до схеми зазначеної в інструкції лікарського засобу: по 1 таблетці 1 раз на добу сублінгвально протягом 10 днів за 1 годину до прийому їжі.

## **2.2. Методи досліджень**

Вибір та обсяг комплексу методів дослідження визначались завданнями дисертаційної роботи. У ході дослідження використані наступні методи:

- загальноклінічні;
- лабораторно-інструментальні;
- статистичні.

Дисертаційне дослідження проведене у відповідності до основних положень GCP ICH і Гельсинської декларації, методологічно ґрунтувалось на використанні системного підходу до комплексу досліджень і визначалось окресленою метою та конкретними завданнями роботи.

Обстеження дітей, які були включені до програми дисертаційного дослідження, було узгоджено з їхніми батьками (опікунами) (поінформоване погодження) та відповідало вимогам принципів біоетики, що підтверджено протоколом комісії з питань біомедичної етики ННМІ СумДУ: згідно з сучасними науковими стандартами передбачені заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсинської декларації

прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицини та відповідних Законів України, а саме, Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Батьки (опікуни) пацієнтів отримували повну інформацію щодо обсягу діагностичних та терапевтичних заходів, надавали письмову згоду на участь у науковому дослідженні, яке за своїм дизайном було проспективним, контрольованим, когортним, рандомізованим та відкритим.

Усім дітям, що були включені до програми дисертаційного дослідження, проведене комплексне обстеження стану здоров'я. Були ретельно зібрані скарги пацієнтів, детально вивчався анамнез захворювання та життя шляхом опитування батьків та за можливості дітей. Проведене фізикальне обстеження, антропометрія з оцінкою фізичного розвитку, лабораторно-інструментальні дослідження та консультації дитячого ендокринолога. За пацієнтами встановлювалося динамічне спостереження. Оцінка перебігу гострого бронхіту, у тому числі із залученням лабораторно-інструментальних методів, здійснювалася в гострий період захворювання (1–2 день госпіталізації) та у період реконвалесценції (7–10 день).

Вище перелічені методи обстеження дітей є загально визнаними, жорстко стандартизованими, мають чіткий алгоритм їх оцінки, є валідними для використання в загальноклінічній практиці та не потребують детального опису та пояснення інтерпретації отриманих змін.

У дітей основної групи постановка діагнозу відбувалася згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», затвердженим наказом МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 16 липня 2014 року № 499 (Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції»), Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Грип та гострі респіраторні інфекції», 2018 р. [166-168].



Оцінка тяжкості гострого бронхіту відбувалася за допомогою клінічного інструмента для вимірювання ступеня тяжкості гострого бронхіту у дітей «BSS-ped».

Лабораторні аналізи першого рівня виконувалися на базі клінічної лабораторії КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР та КНП «ЦПМСД № 2» СМР.

Дослідження імунологічного статусу дітей проводилось шляхом визначення рівня показників клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) та гуморальної (IgA, IgM, IgG) ланок імунітету, а також опозиційних пулів цитокінів (прозапального – INF- $\gamma$  та протизапального – IL-4) в гострий період захворювання (1–2 день госпіталізації) та період реконвалесценції (7–10 день) у сироватці крові методом твердофазового ІФА.

Визначення гормонального статусу дітей (загальних та вільних фракцій Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, реверсивного Т<sub>3</sub>, ТТГ, антитіл до тиреопероксидази (АТПО), кортизолу) здійснювалося також у гострий період захворювання (1–2 день госпіталізації) та період реконвалесценції (7–10 день) у сироватці крові методом твердофазового ІФА.

Лабораторне дослідження імунологічних і гормональних показників відбувалося на базі Центру колективного користування науковим обладнанням ННМІ СумДУ.

Інструментальні методи обстеження (рентгенографія органів грудної клітки, УЗД ЩЗ, наднирників), консультації дитячого ендокринолога були проведені безпосередньо на базі КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР та КНП «ЦПМСД № 2» СМР.

Для науково-обґрунтованої статистичної обробки отриманої інформації з метою узагальнення результатів, вилучення з масивів вихідних даних нетривіальних, чи нетипових значень, візуального представлення результатів було використано пакет SPSS (IBM SPSS Statistics, SPSS – Statiatical Package for the Social Science). Статистичний аналіз здійснено в пакеті SPSS 26, за допомогою модулів Machine Learning (Bayesian, Support Vectors, Nearest

Neighbor) закладка Naive Bayes Classifiers. Результати розрахунків представлено у відформатованих за вимогами таблицях та рисунках.

Поточний частотний аналіз виконано за допомогою модуля Analyze (Descriptive Statistics – Frequencies та Descriptive), для вивчення взаємозв'язків використано модуль Analyze (Descriptive Statistics – Crosstabs). Для дослідження відмінностей у показниках пацієнтів основної та контрольної груп використано дисперсійний аналіз, який реалізовано за допомогою модуля Analyze (Compare Means – Means, One-Way Anova). Статистичну достовірність визначено на рівні 0,05 та нижче.

Для характеристики перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку застосовано описові статистики та порівняння середніх значень. Розбіжності між групами підтверджено чи спростовано за допомогою дисперсійного аналізу для кількісних ознак та критерію  $\chi^2$ -квадрат, для ознак номінальної чи рангової шкали. Виявлення взаємозв'язків між значеннями концентрацій гормонів у дітей при гострому бронхіті та показниками, що відображають тяжкість перебігу хвороби, а також між показниками гормонального та імунологічного статусів здійснено за допомогою кореляційного аналізу.

Для побудови прогностичної моделі використано ймовірнісне моделювання на основі теореми Баєса, за допомогою якої ми перейшли від наявних апіорних ймовірностей видужання до апостеріорного ймовірнісного розподілу видужання залежно від впливу різних чинників із використанням функціоналу середнього ризику. Нагадаймо, що ймовірність наявності хвороби при наявності симптому носить назву апостеріорної ймовірності. Це оцінка ймовірності хвороби після отримання відомостей про наявність чи відсутність симптому, ознаки. Надійність визначено на основі критерію Фішера для рівня достовірності 0,05. Здійснено розрахунок апіорного і апостеріорного шансів, на основі яких встановлено ступінь підвищення ризику отримати важчий ступінь перебігу гострого бронхіту.

Отримані шляхом вивчення ймовірнісних оцінок (на основі послідовного аналізу Вальда) значення внесено у прогностичні таблиці,

відповідно до їхньої інформативності. Для передбачення результату, на основі апостеріорних шансів, представлених у відсотках, виділено 4 ступені ризику отримати важчий ступінь перебігу гострого бронхіту: до 17 % – низький; 18-40 % – середній; 41-70 % – високий; 71-100 % – критично високий.

Визначення ефективності застосування бактеріального лізата у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без нього, було проведено у 135 дітей віком від 3 до 6 років шляхом порівняння показників стану здоров'я у гострий період та період реконвалесценції, попередньо розділивши їх на дві підгрупи: які на фоні стандартної терапії отримували даний імуномодулюючий препарат та які лікувалися за звичною схемою.

### **2.3. Методи лікування**

Медикаментозне лікування всіх дітей, хворих на гострий бронхіт проводилося згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», затвердженим наказом МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 16 липня 2014 року № 499 (Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції»), Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Грип та гострі респіраторні інфекції», 2018 р. [166-168].

У ході дисертаційного дослідження основна група була розділена на дві: 43 дитини, хворі на гострий бронхіт з СЕП, ((31,9 ± 4,0) %) та 92 ((68,1 ± 4,0) %) дитини – без СЕП.

Щоб вивчити ефективність лікування, крім стандартної схеми застосовувалась схема із додаванням до неї полівалентного бактеріального лізата Респіброн (Respibron; реєстраційний номер UA/17298/01/01 від 21.03.2019, діє до 21.03.2024). В 1 таблетці даного препарату міститься 50 мг діючого компонента, що складається з 7 мг бактеріального лізата: *Staphylococcus aureus* 6×10<sup>9</sup> колонієутворюючих одиниць (КУО), *Streptococcus pyogenes* 6×10<sup>9</sup> КУО, *Streptococcus viridans* 6×10<sup>9</sup> КУО, *Klebsiella pneumoniae*

$6 \times 10^9$  КУО, *Klebsiella ozaenae*  $6 \times 10^9$  КУО, *Haemophilus influenzae* В  $6 \times 10^9$  КУО, *Neisseria catarrhalis*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus pneumoniae*  $6 \times 10^9$  КУО (остання бактерія містить по  $1 \times 10^9$  одиниць наступних типів: TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), і 43 мг гліцина для процесу ліофілізації, а також допоміжні речовини.

Стандартна схема використовувалася для лікування групи дітей, в якій було 66 хворих ( $(48,9 \pm 4,3) \%$ ) (45 дітей тільки з гострим бронхітом відокремлено в підгрупу Ia та 21 дитина із гострим бронхітом та СЕП утворила підгрупу IIa). Схема стандартного лікування із додаванням до неї імуномодулюючого препарату застосовувалась до групи дітей, в якій було 69 хворих ( $(51,1 \pm 3,9) \%$ ) (47 дітей тільки з гострим бронхітом склали підгрупу Ib та 22 дітей із гострим бронхітом та СЕП відокремлено в підгрупу IIb).

Курс застосування бактеріального лізату відповідно до інструкції становив 10 днів по 1 таблетці на добу сублінгвально за 1 годину до прийому їжі.

Одне із завдань дослідження полягало у визначенні впливу імуномодулюючого препарату на клінічний перебіг гострого бронхіту з СЕП та без нього, імунологічний та гормональний статус дітей дошкільного віку (від 3 до 6 років).

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРОНХІТ, У ВІЦІ ВІД 3 ДО 6 РОКІВ

### 3.1. Клінічна характеристика перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку

Серед обстежених 135 дітей, хворих на гострий бронхіт, були 72 (53,33 ± 8,42 %) хлопця та 63 (46,67 ± 8,42 %) (p = 0,05) дівчини. Кількість пацієнтів чоловічої статі переважала в групі дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, – 55 (59,78 ± 10,00 %) проти 37 хлопців II групи (40,22 ± 10,00 %) (p = 0,05). Поряд з тим, у групі, де був виявлений СЕП, навпаки, більше було дівчат (у II групі – 26 (60,47 ± 14,60 %), а у I – 17 (39,53 ± 14,60 %) (p = 0,05)). Не було виявлено достовірної різниці за гендерною ознакою у підгрупах Ia та Ib, Pa та Pb. Зокрема, дітей чоловічої статі у підгрупі Ia було 26 (57,8 ± 14,4 %), а Ib – 61,7 дитини (49,09 ± 13,91 %) (p = 0,05); дітей жіночої статі у підгрупі Ia нараховувалося 19 (42,23 ± 14,42 %), а Ib – 18 (38,32 ± 8,33 %) (p = 0,05). У підгрупі Pa було 8 (38,14 ± 20,82 %) хлопців, а Pb – 9 (40,93 ± 20,52 %) (p = 0,05), кількість дівчат у підгрупах Pa і Pb була однаковою – 13 (61,91 ± 20,72 %) у підгрупі Pa та 13 (59,14 ± 20,52 %) у підгрупі Pb (p = 0,05) (рисунок 3.1.1).

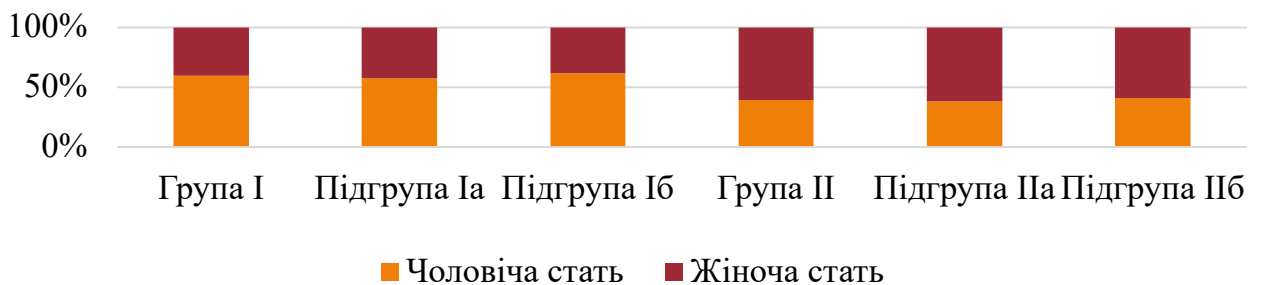


Рисунок 3.1.1. Гендерний розподіл дітей основної групи та її підгруп

Середній вік дітей, хворих на гострий бронхіт, склав 4,21 роки (4,13 та 4,32 серед хлопців і дівчат відповідно) (таблиця 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

**Середній вік дітей основної групи та її підгруп**

Підгрупи	Стать	М, років	N	SEM
Ia	Жіноча	4,26	19	0,285
	Чоловіча	4,08	26	0,207
	Всього	4,16	45	0,168
IIa	Жіноча	4,31	13	0,286
	Чоловіча	4,63	8	0,420
	Всього	4,43	21	0,235
Iб	Жіноча	4,39	18	0,304
	Чоловіча	3,97	29	0,195
	Всього	4,13	47	0,168
IIб	Жіноча	4,31	13	0,286
	Чоловіча	4,33	9	0,408
	Всього	4,32	22	0,232
Всього	Жіноча	4,32	63	0,145
	Чоловіча	4,13	72	0,128
	Всього	4,21	135	0,096

Примітка: М (mean) – середнє значення, N – кількість дітей, SEM (standard error of mean) – стандартна помилка середнього.

З метою виявлення відмінностей у віці пацієнтів за статтю та підгрупою лікування проведено дисперсійний аналіз, результати якого дають можливість з ймовірністю 95 % стверджувати, що статистично достовірних відмінностей у віковому складі пацієнтів досліджуваних підгруп не виявлено (таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

**Дисперсійний аналіз вікового складу основної групи за статтю**

Вік пацієнта, років; стать пацієнта	Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
		Міжгрупова	Комбінована	1,245	1	1,245	1,000
	В середині груп			133	1,245		
	Загальна			134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Результати дисперсійного аналізу вікового складу дітей за виділеними у ході дослідження групами представлені у таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

**Дисперсійний аналіз вікового складу дітей за групами**

		SS	Df	RMS	F	Sig.	
Вік пацієнта, років; групи	Міжгрупова	Комбінована	1,561	1	1,561	1,257	0,264
	В середині груп			133	1,242		
	Загальна			134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

В таблиці 3.1.4 відображені результати аналізу варіації вікового складу дітей з урахуванням підгруп лікування.

Таблиця 3.1.4

**Дисперсійний аналіз вікового складу дітей за підгрупами лікування**

		SS	Df	RMS	F	Sig.	
Вік пацієнта, років; підгрупи лікування	Міжгрупова	Комбінована	1,710	3	0,570	0,452	0,716
	В середині груп			131	1,260		
	Загальна			134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Крім того, варіація статі пояснює лише 8,6 % варіації віку, варіація групи лікування – 9,7 % та варіація підгрупи – 10,0 % варіації віку дітей відповідно.

Для захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт була встановлена сезонність. Найбільше випадків було у зимовий (82 (60,74 ± 4,20 %) дитини) та весняний (51 (37,78 ± 4,17 %) дитина) періоди у порівнянні з іншими порами року. Зимово-весняне зростання захворюваності відбувалося в групі дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП (взимку – 55 (59,78 ± 5,11 %) та навесні – 36 (39,13 ± 5,09 %)). Паралельно в дітей, хворих на гострий бронхіт поєднаним з СЕП, спостерігалася аналогічна ситуація (27 (62,79 ± 7,37 %) – зима, 15 (34,88 ± 7,23 %) – весна). Таким чином, захворюваність на гострий бронхіт поєднаний з СЕП частіше

зустрічалася взимку та навесні. Саме в зимову пору спостерігалось більше випадків гострого бронхіту з ознаками СЕП –  $62,79 \pm 7,35$  % (порівняно з І групою –  $59,78 \pm 5,11$  %) (таблиця 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

### Розподіл захворюваності дітей на гострий бронхіт залежно від пори року

Група		Пора року			
		Зима	Весна	Літо	Осінь
І	N	55	36	0	1
	M ± m, %	$59,78 \pm 5,11$	$39,13 \pm 5,09$	$0,00 \pm 0,00$	$1,09 \pm 1,08$
ІІ	N	27	15	0	1
	M ± m, %	$62,79 \pm 7,37$	$34,88 \pm 7,23$	$0,00 \pm 0,00$	$2,33 \pm 2,29$
Всього	N	82	51	0	2
	M ± m, %	$60,74 \pm 4,20$	$37,78 \pm 4,17$	$0,00 \pm 0,00$	$1,46 \pm 1,04$

Примітка: N – кількість дітей, M – середнє арифметичне, m – середня похибка середнього арифметичного.

Отримані дані щодо зимово-весняного характеру захворюваності дітей на гострий бронхіт (як з ознаками СЕП так і без них) підтверджуються розрахованим значенням коефіцієнта шансів (Odds Ratio = 2,17), що свідчить про вищі шанси (у 2,17 рази) захворіти на гострий бронхіт в зимово-весняний період порівняно з літньо-осіннім.

Після аналізу акушерського анамнезу з'ясовано, що стан здоров'я матерів під час вагітності дітей, хворих на гострий бронхіт, достовірно відрізнявся від матерів контрольної групи. В основній групі загроза переривання вагітності (ЗПВ) спостерігалась у 43 матерів ( $31,85 \pm 4,02$  %), тоді як у контрольній групі подібна патологія не була зафіксована у жодної жінки. Таке ускладнення вагітності як токсикоз (Т) І та ІІ половини був у 57 ( $42,22 \pm 4,27$  %) матерів дітей, хворих на гострий бронхіт, проти 3 ( $10,71 \pm 5,95$  %) практично здорових дітей ( $p = 0,05$ ). Залізодефіцитна анемія (ЗДА) різних ступенів тяжкості в основній групі була в 77 ( $57,04 \pm 4,28$  %) вагітних жінок, що достовірно частіше, ніж в контрольній групі – 3 ( $10,71 \pm 5,95$  %) ( $p = 0,05$ ). 31 ( $22,96 \pm 3,63$  %) мати пацієнтів основної групи повідомили про перенесену ГРІ під час вагітності, тоді як в контрольній групі на ГРІ хворіла лише 1 жінка ( $3,57 \pm 3,57$  %) ( $p = 0,05$ ) (рисунок 3.1.2).



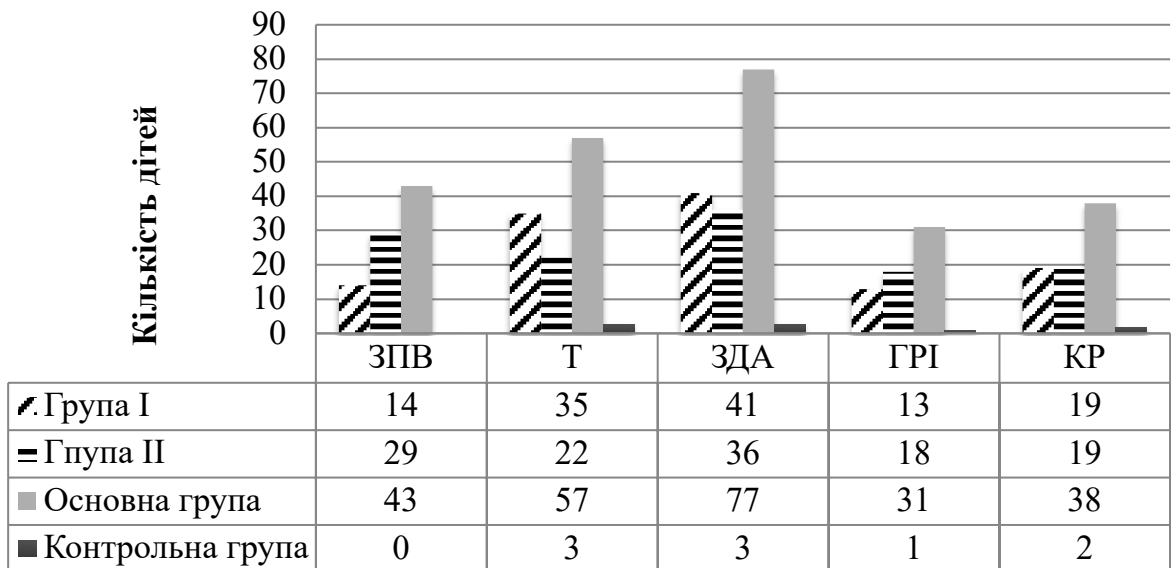


Рисунок 3.1.2. Стан здоров'я матерів під час вагітності (дітей, хворих на гострий бронхіт, та дітей контрольної групи)

При аналізі даних щодо перебігу пологів встановлено, що розродження шляхом кесаревого розтину (КР) відбувалося у 38 ( $28,15 \pm 3,89$  %) матерів дітей, хворих на гострий бронхіт, тоді як у контрольній групі – лише у 2 жінок ( $7,14 \pm 4,96$  %) ( $p = 0,001$ ). У 14 ( $10,37 \pm 2,63$  %) матерів дітей основної групи спостерігалась слабкість пологової діяльності (СПД) та у 6 ( $4,44 \pm 1,78$  %) – стрімкі пологи (СП), у той час, як у контрольній групі дана патологія не була виявлена.

При чому обтяжений акушерський анамнез частіше виявлявся у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, ніж без нього: ЗПВ – у 29 ( $67,44 \pm 7,23$  %) матерів дітей II групи та 14 ( $15,22 \pm 3,77$  %) матерів пацієнтів I групи ( $p = 0,016$ ), ЗДА – у 36 ( $83,72 \pm 5,70$  %) матерів дітей з ознаками СЕП проти 41 ( $44,57 \pm 5,21$  %) матері пацієнтів I групи ( $p = 0,014$ ), ГРІ – у 18 ( $41,86 \pm 7,61$  %) матерів дітей II групи та у 13 ( $14,13 \pm 3,65$  %) матерів пацієнтів без ознак СЕП ( $p = 0,015$ ), СПД – у 9 ( $20,93 \pm 6,28$  %) матерів дітей II групи проти 5 ( $5,43 \pm 2,38$  %) матерів пацієнтів I групи ( $p = 0,048$ ) (рисунок 3.1.3).

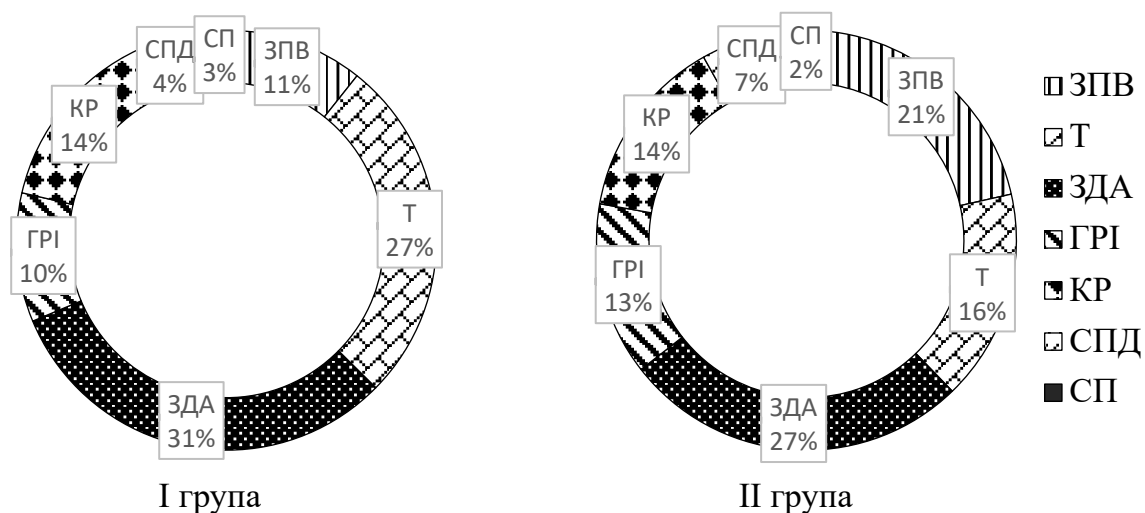


Рисунок 3.1.3. Перебіг вагітності та пологів у матерів дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них

У дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, відносно пацієнтів I групи частіше зустрічалася пролонгована неонатальна жовтяниця (у II групі – 11 ( $25,58 \pm 6,73$  %), а у I – 19 ( $20,65 \pm 4,24$  %) ( $p = 0,048$ )) та перинатальне ураження ЦНС (у II групі – 9 ( $20,93 \pm 6,28$  %), а у I – 16 ( $17,39 \pm 3,97$  %) ( $p = 0,044$ )).

Встановлено, що серед дітей основної групи з масою тіла менше 2800 г народилося достовірно більше новонароджених – 17 ( $12,59 \pm 2,87$  %), ніж в контрольній групі – 1 ( $3,57 \pm 3,57$  %) ( $p = 0,012$ ). Серед пацієнтів, хворих на гострий бронхіт, дітей з такою масою тіла виявлено більше в групі дітей, у яких гострий бронхіт поєднується з СЕП (8 ( $18,60 \pm 6,00$  %) дітей), ніж у I (9 ( $9,78 \pm 3,11$  %)) ( $p = 0,024$ ).

При аналізі характеру вигодовування дітей до одного року було з'ясовано, що діти, хворі на гострий бронхіт, достовірно рідше харчувалися виключно грудним молоком – 32 ( $23,70 \pm 3,67$  %), ніж у групі контролю – 21 ( $75,00 \pm 8,18$  %) ( $p < 0,001$ ). Так, в основній групі 73 дитини ( $54,10 \pm 4,29$  %) знаходились на змішаному вигодовуванні, що майже в 2 рази більше, ніж на грудному – 32 ( $23,70 \pm 3,67$  %) ( $p < 0,001$ ) чи штучному – 30 ( $22,22 \pm 3,58$  %) ( $p < 0,001$ ). Показник штучного вигодовування вищий серед пацієнтів з гострим бронхітом у поєднанні з СЕП – 16 ( $37,21 \pm 7,46$  %), ніж без нього –

15 ( $16,30 \pm 3,87 \%$ ) ( $p < 0,001$ ). У той же час, грудним молоком харчувалося навпаки достовірно більше дітей I групи, ніж другої (28 ( $30,43 \pm 4,82 \%$ ) дітей без ознак СЕП проти 4 ( $9,30 \pm 4,48 \%$ ) хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП ( $p < 0,001$ ) (таблиця 3.1.6).

Таблиця 3.1.6

**Розподіл дітей основної та контрольної груп залежно від виду вигодовування у грудному віці**

Група		Вид вигодовування		
		Грудне	Змішане	Штучне
I	N	28	50	14
	$M \pm m$	$30,43 \pm 4,78 \%$	$54,35 \pm 5,19 \%$ $p = 0,030$	$15,22 \pm 3,74 \%$ $p = 0,240$
II	N	4	23	16
	$M \pm m$	$9,30 \pm 4,43 \%$	$53,49 \pm 7,61 \%$ $p = 0,015$	$37,21 \pm 7,37 \%$ $p = 0,027$
Основна група	N	32	73	30
	$M \pm m$	$23,70 \pm 3,67 \%$	$54,10 \pm 4,31 \%$ $p = 0,000$	$22,96 \pm 3,63 \%$ $p = 0,000$
Контрольна група	N	21	5	2
	$M \pm m$	$75,00 \pm 8,33 \%$	$17,86 \pm 7,37 \%$ $p = 0,000$	$7,14 \pm 4,96 \%$ $p = 0,000$
Примітка: N – кількість дітей, M – середнє арифметичне, m – середня похибка середнього арифметичного, p – достовірність різниці по відношенню до даних при грудному вигодовуванні.				

При аналізі спадкового анамнезу встановлено, що найближчі родичі дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, частіше страждали на хронічну патологію ВДШ – 24 ( $55,81 \pm 7,66 \%$ ), що є достовірно частіше, ніж у родичів пацієнтів з гострим бронхітом без ознак СЕП – 26 ( $28,26 \pm 4,72 \%$ ) ( $p = 0,011$ ) та групи контролю – 2 ( $7,14 \pm 4,96 \%$ ) ( $p = 0,012$ ). Поряд з тим, паління було зафіксоване у 33 ( $24,44 \pm 3,71 \%$ ) батьків дітей з основної групи, що вдвічі перевищує відповідний показник групи контролю – 4 ( $14,29 \pm 6,73 \%$ ) ( $p = 0,021$ ). У 13 ( $39,39 \pm 8,64 \%$ ) з цих сімей палять обое

батьків, у 6 ( $18,18 \pm 6,82 \%$ ) – тільки мати, а в 14 ( $42,42 \pm 8,74 \%$ ) – тільки батько.

Вакцинованими згідно з календарем щеплень виявилися 76 ( $56,30 \pm 4,28 \%$ ) дітей з основної групи і 23 ( $82,14 \pm 7,37 \%$ ) з контрольної групи, отримали частину належних щеплень 56 ( $41,48 \pm 4,26 \%$ ) дітей, хворих на гострий бронхіт, і 5 ( $17,86 \pm 7,37 \%$ ) з контрольної групи, а також 3 ( $2,22 \pm 1,27 \%$ ) дитини з основної групи не мали підтвердження щодо проведення специфічної імунопрофілактики (рисунок 3.1.4).

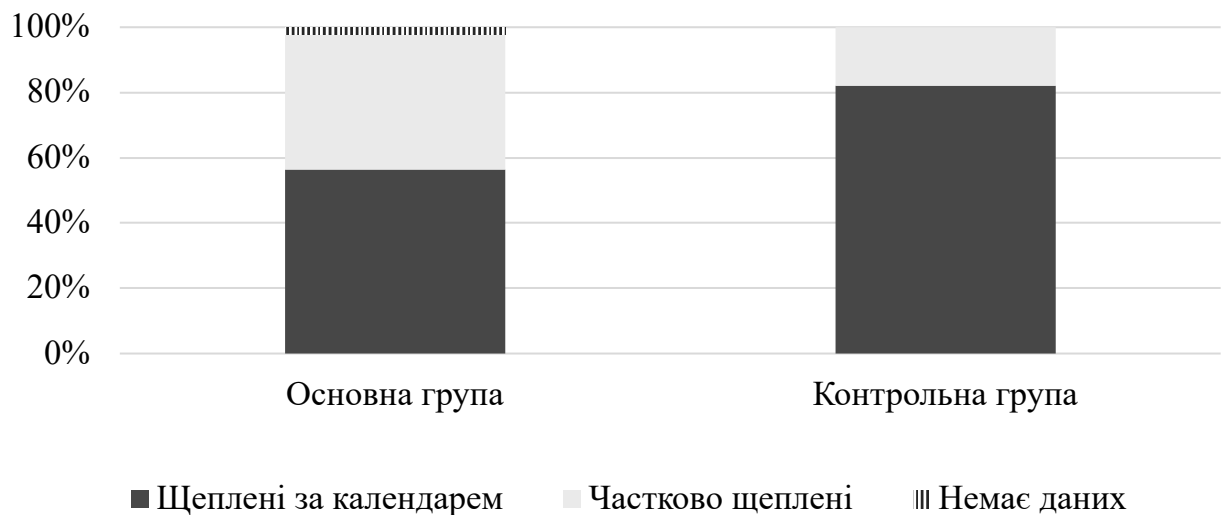


Рисунок 3.1.4. Розподіл дітей основної та контрольної груп відповідно до повноти проведення специфічної імунопрофілактики згідно календаря щеплень

Після аналізу супутньої патології встановлено, що найчастіше у дітей основної групи зустрічався гострий синусит верхньої щелепи – 34 ( $25,19 \pm 3,75 \%$ ). У пацієнтів, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, достовірно частіше фіксувалася дана супутня патологія – у 14 дітей ( $32,56 \pm 7,23 \%$ ), ніж без СЕП – 20 ( $21,74 \pm 4,32 \%$ ) ( $p = 0,047$ ).

Були проаналізовані терміни госпіталізації пацієнтів основної групи. Було встановлено, що діти надходили до стаціонару на  $4,94 \pm 0,25$  добу від початку захворювання (таблиця 3.1.7).

Таблиця 3.1.7

**Термін госпіталізації від початку захворювання дітей основної групи**

День хвороби	Групи	М	N	SEM
1-2	I	1,43	7	0,202
	II	1,56	9	0,176
	Всього	1,50	16	0,129
3-5	I	3,93	61	0,114
	II	4,13	24	0,193
	Всього	3,99	85	0,098
6-9	I	6,62	13	0,140
	II	7,57	7	0,429
	Всього	6,95	20	0,198
> 10	I	11,18	11	0,553
	II	14,00	3	0,000
	Всього	11,79	14	0,536
Всього	I	4,99	92	0,289
	II	4,84	43	0,496
	Всього	4,94	135	0,251

Примітка: М (mean) – середнє значення, N – кількість дітей, SEM (standard error of mean) – стандартна помилка середнього.

Найбільше пацієнтів, яких було госпіталізовано у перші 1–2 дні хвороби, виявилось в групі дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, – 9 ( $56,32 \pm 16,51$  %), проти 7 ( $43,72 \pm 18,73$  %) ( $p = 0,048$ ), хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП. Найбільший відсоток пізньої госпіталізації, після 10 дня хвороби, зареєстровано серед пацієнтів з гострим бронхітом без ознак СЕП – 11 ( $78,57 \pm 12,37$  %), проти 3 ( $21,43 \pm 23,61$  %) ( $p = 0,044$ ), хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП.

У гострому періоді пацієнти основної групи мали наступні скарги: підвищення температури до фебрильних цифр (94 ( $69,63 \pm 3,97$  %) дитини), частіше сухий кашель (113 ( $83,70 \pm 3,19$  %) пацієнтів), ніж вологий (22 ( $16,30 \pm 3,19$  %) хворих) ( $p = 0,012$ ), виділення з носу та утруднення носового дихання (126 ( $93,33 \pm 2,15$  %) дітей), загальна слабкість (104 ( $77,04 \pm 3,63$  %) пацієнти), зниження апетиту (86 ( $63,70 \pm 4,15$  %) хворих), занепокоєння (81 ( $60,00 \pm 4,23$  %) дитина) (рисунок 3.1.5).

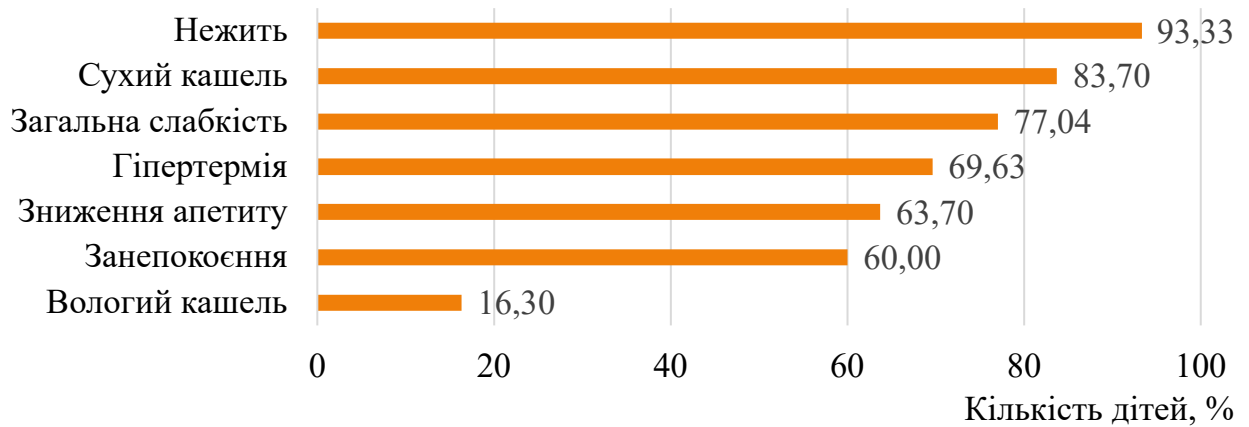


Рисунок 3.1.5. Частота провідних клінічних симптомів дітей основної групи у гострому періоді хвороби

Інтоксикаційний синдром у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, проявлявся найчастіше зниженням апетиту (68 (73,91 ± 4,60 %) у I групі та 18 (41,86 ± 7,61 %) у II групі ( $p = 0,018$ )), а також загальною слабкістю (79 (85,87 ± 3,65 %) проти 25 (58,14 ± 7,61 %) ( $p = 0,017$ ) відповідно). У пацієнтів з гострим бронхітом у поєднанні з СЕП частіше виявляли занепокоєння – 31 (72,09 ± 6,92 %), ніж у дітей основної групи без ознак СЕП – 50 (54,35 ± 5,22 %) ( $p = 0,031$ ).

Щодо катарального синдрому, то у дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, нічний кашель виявлявся достовірно частіше – 6 (13,95 ± 5,35 %), ніж у пацієнтів без ознак СЕП – 9 (9,78 ± 3,11 %) ( $p = 0,034$ ). У той же час, для пацієнтів обох груп більш характерним був денний кашель. У дітей II групи достовірно частіше, ніж у I групі, реєстрували біль у вухах (5 (11,63 ± 4,95 %) у дітей з ознаками СЕП, 2 (2,17 ± 1,53 %) у дітей без даних ознак ( $p = 0,001$ )).

Гіпертермічний синдром був характерний для всіх пацієнтів. Найчастіше він проявлявся фебрильною температурою тіла у дітей обох груп (65 (70,65 ± 4,77 %) – I група і 29 (67,44 ± 7,23 %) – II група). Гектична температура достовірно частіше реєструвалася у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, – 16 (37,21 ± 7,46 %), ніж без нього – 11 (11,96 ± 3,40 %) ( $p = 0,035$ ) (таблиця 3.1.8).

Таблиця 3.1.8

**Основні клінічні симптоми дітей, хворих на гострий бронхіт, у гострому періоді хвороби**

Клінічні синдроми і симптоми	І група (N = 92)		ІІ група (N = 43)		Всього (N = 135)	
	N	%	N	%	N	%
<b>Інтоксикаційний синдром</b>						
зниження апетиту	68	73,91 ± 4,60	18	41,86 ± 7,61 p = 0,018	86	63,70 ± 4,15
загальна слабкість	79	85,87 ± 3,65	25	58,14 ± 7,61 p = 0,017	104	77,04 ± 3,63
занепокоєння	50	54,35 ± 5,22	31	72,09 ± 6,92 p = 0,031	81	60,00 ± 4,23
головний біль	31	33,70 ± 4,95	14	32,56 ± 7,23 p = 0,879	45	33,33 ± 4,07
<b>Катаральний синдром</b>						
сухий кашель	77	83,70 ± 3,87	36	83,72 ± 5,70 p = 0,854	113	83,70 ± 3,19
вологий кашель	15	16,30 ± 3,87	7	16,28 ± 5,70 p = 0,962	22	16,30 ± 3,19
нічний кашель	9	9,78 ± 3,11	6	13,95 ± 5,35 p = 0,034	15	25,00 ± 7,78
ринорея	73	79,35 ± 4,24	32	74,42 ± 6,73 p = 0,652	105	77,78 ± 3,59
закладеність носа	54	58,70 ± 5,16	27	62,79 ± 7,46 p = 0,713	81	60,00 ± 4,23
біль у вухах	2	2,17 ± 1,53	5	11,63 ± 4,95 p = 0,001	7	5,19 ± 1,92
<b>Гіпертермічний синдром</b>						
субфебрильна температура	10	10,87 ± 3,26	4	9,30 ± 4,48 p = 0,248	14	10,37 ± 2,63
фебрильна температура	65	70,65 ± 4,77	29	67,44 ± 7,23 p = 0,417	94	69,63 ± 3,97
гектична температура	11	11,96 ± 3,40	16	37,21 ± 7,46 p = 0,035	27	20,00 ± 3,46
Примітка: N – кількість дітей, p – достовірність різниці між показникам I та II груп.						

Комплексна оцінка стану дітей, хворих на гострий бронхіт, проводилася двічі: в гострий період захворювання (1–2 день госпіталізації) та період реконвалесценції (7–10 день). У тому числі визначали тяжкість гострого бронхіту за допомогою клінічного інструмента «BSS-red» (таблиця 3.1.9).

Таблиця 3.1.9

**Тяжкість перебігу гострого бронхіту у пацієнтів**

Група пацієнтів	Ступінь тяжкості перебігу гострого бронхіту				Достовірність різниці між показниками
	середній		тяжкий		
	N	M ± m	N	M ± m	
I, N = 92	64	5,91 ± 0,09	28	8,0 ± 0,00	p = 0,026
II, N = 43	22	6,23 ± 0,15	21	8,0 ± 0,00	p = 0,032
Всього, N = 135	92	6,54 ± 0,12	43	8,0 ± 0,00	p = 0,023

Примітка: N – кількість дітей, M – середнє арифметичне, m – середня похибка середнього арифметичного.

Згідно з даними, представленими в таблиці 3.1.10 та 3.1.11, не спостерігається статистично достовірної різниці у показниках кашлю дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них ( $p = 0,326 > 0,05$ ).

Таблиця 3.1.10

**Відмінності у показниках катарального синдрому дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них, у гострому періоді згідно шкали BSS-ped**

Показники згідно шкали BSS-ped		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
Кашель	I	92	3,51	0,524	0,055	3,40	3,62
	II	43	3,60	0,495	0,075	3,45	3,76
	Всього	135	3,54	0,515	0,044	3,45	3,63
Аускультативно визначені легеневі хрипи	I	92	3,03	0,845	0,088	2,86	3,21
	II	43	3,49	0,631	0,096	3,29	3,68
	Всього	135	3,18	0,809	0,070	3,04	3,32
Диспное	I	92	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
	II	43	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
	Всього	135	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Натомість, рівень аускультативно визначених легневих хрипів у II групі ( $3,49 \pm 0,10$ ) достовірно переважає рівень аускультативно визначених легневих хрипів у I групі ( $3,03 \pm 0,09$ ) ( $p = 0,002$ ) (таблиця 3.1.11).



**Дисперсійний аналіз відмінностей показників катарального синдрому дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них, у гострому періоді хвороби згідно шкали BSS-red**

Показники згідно шкали BSS-red		SS	Df	RMS	F	Sig.
Кашель	Міжгрупова	0,258	1	0,258	0,972	0,326
	В середині груп	35,268	133	0,265		
	Загальна	35,526	134			
Аускультативно визначені легеневі хрипи	Міжгрупова	6,087	1	6,087	9,916	0,002
	В середині груп	81,646	133	0,614		
	Загальна	87,733	134			
Диспное	Міжгрупова	0,000	1	0,000	.	.
	В середині груп	0,000	133	0,000		
	Загальна	0,000	134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

За результатами клінічного аналізу крові (КАК) були виявлені у всіх дітей основної групи достовірні зміни показників у гострому періоді хвороби, зокрема ознаки процесу запалення: прискорення ШОЕ –  $19,06 \pm 0,65$  мм/год у дітей, хворих на гострий бронхіт, та  $5,57 \pm 0,41$  мм/год у дітей з групи контролю ( $p < 0,001$ ); зниження сегментоядерних нейтрофілів –  $41,86 \pm 1,10$  % у дітей основної групи, проти контрольної  $51,53 \pm 1,49$  % ( $p = 0,004$ ); зростання відносної кількості лімфоцитів –  $50,68 \pm 1,33$  % у хворих дітей на гострий бронхіт, проти  $40,04 \pm 1,52$  % у групі контролю ( $p = 0,002$ ). Крім того, була зафіксована тенденція до зниження показників червоних кров'яних клітин: еритроцити –  $4,00 \pm 0,03$   $10^{12}$ /л в основній групі та  $4,20 \pm 0,05$   $10^{12}$ /л у контрольній; гемоглобін –  $122,36 \pm 1,10$  г/л у хворих дітей на гострий бронхіт та  $130,57 \pm 1,80$  г/л у групі контролю; кольоровий

показник –  $0,91 \pm 0,003$  у дітей основної групи та  $0,94 \pm 0,009$  контрольної (таблиця 3.1.12 та 3.1.13).

Таблиця 3.1.12

**Результати клінічного аналізу крові пацієнтів основної групи у гострому періоді та дітей контрольної групи**

Показник	Група	N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
Еритроцити, $10^{12}/л$	Основна	135	4,00	0,346	0,030	3,94	4,06
	Контрольна	28	4,20	0,270	0,053	4,09	4,31
	Всього	163	4,04	0,342	0,027	3,98	4,09
Гемоглобін, г/л	Основна	135	122,36	12,789	1,101	120,18	124,53
	Контрольна	28	130,57	9,512	1,798	126,88	134,26
	Всього	163	123,77	12,650	0,991	121,81	125,72
Кольоровий показник	Основна	135	0,91	0,030	0,003	0,90	0,91
	Контрольна	28	0,94	0,045	0,009	0,92	0,96
	Всього	163	0,91	0,035	0,003	0,91	0,92
Тромбоцити, $10^9/л$	Основна	135	233,95	29,735	4,888	224,03	243,86
	Контрольна	28	245,00	35,355	25,000	-72,66	562,66
	Всього	163	234,51	29,608	4,741	224,92	244,11
Лейкоцити, $10^9/л$	Основна	135	7,37	3,718	0,321	6,74	8,01
	Контрольна	28	5,61	1,373	0,260	5,08	6,14
	Всього	163	7,07	3,491	0,274	6,53	7,61
Еозинофіли, %	Основна	135	1,71	1,217	0,106	1,50	1,92
	Контрольна	28	2,07	1,184	0,224	1,61	2,53
	Всього	163	1,77	1,216	0,096	1,58	1,96
Лімфоцити, %	Основна	135	50,68	7,050	1,332	47,94	53,41
	Контрольна	28	40,04	17,581	1,519	37,04	43,05
	Всього	163	41,88	16,731	1,315	39,28	44,48
Паличкоядер ні нейтрофіли, %	Основна	135	3,73	2,474	0,215	3,30	4,15
	Контрольна	28	2,18	1,249	0,236	1,69	2,66
	Всього	163	3,46	2,380	0,188	3,09	3,83
Сегментоядер ні нейтрофіли, %	Основна	135	41,86	5,835	1,103	39,59	44,12
	Контрольна	28	51,53	17,296	1,494	48,57	54,48
	Всього	163	49,86	16,319	1,282	47,32	52,39
Моноцити, %	Основна	135	2,54	1,956	0,168	2,21	2,87
	Контрольна	28	3,11	1,423	0,269	2,56	3,66
	Всього	163	2,64	1,884	0,148	2,34	2,93

## Продовження таблиці 3.1.12

Показник	Група	N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
ШОЕ, мм/год	Основна	135	19,06	7,514	0,647	17,78	20,34
	Контрольна	28	5,57	2,150	0,406	4,74	6,41
	Всього	163	16,74	8,574	0,672	15,42	18,07

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

За результатами дисперсійного аналізу відзначаємо, що за показниками тромбоцитів ( $p = 0,614 > 0,05$ ), еозинофілів ( $p = 0,15 > 0,05$ ) та моноцитів ( $p = 0,147 > 0,05$ ) статистично достовірних відмінностей між пацієнтами основної та контрольної груп у гострому періоді хвороби не виявлено (таблиця 3.1.13).

Таблиця 3.1.13

**Дисперсійний аналіз відмінностей показників клінічного аналізу крові  
дітей основної групи у гострому періоді хвороби**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
Еритроцити, $10^{12}/л$	Міжгрупова	0,831	1	0,831	7,418	0,007
	В середині груп	17,366	155	0,112		
	Загальна	18,197	156			
Гемоглобін, г/л	Міжгрупова	1565,351	1	1565,351	10,346	0,002
	В середині груп	24359,790	161	151,303		
	Загальна	25925,141	162			
Кольоровий показник	Міжгрупова	0,024	1	0,024	22,479	0,000
	В середині груп	0,161	150	0,001		
	Загальна	0,186	151			
Тромбоцити, $10^9/л$	Міжгрупова	231,852	1	231,852	0,259	0,614
	В середині груп	33079,892	37	894,051		
	Загальна	33311,744	38			
Лейкоцити, $10^9/л$	Міжгрупова	71,970	1	71,970	6,093	0,015
	В середині груп	1889,865	160	11,812		
	Загальна	1961,835	161			

Продовження таблиці 3.1.13

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
Еозинофіли, %	Міжгрупова	3,076	1	3,076	2,095	0,150
	В середині груп	233,421	159	1,468		
	Загальна	236,497	160			
Лімфоцити, %	Міжгрупова	2620,771	1	2620,771	9,878	0,002
	В середині груп	42449,411	160	265,309		
	Загальна	45070,183	161			
Паличкоядерні нейтрофіли, %	Міжгрупова	55,625	1	55,625	10,401	0,002
	В середині груп	850,363	159	5,348		
	Загальна	905,988	160			
Сегментоядерні нейтрофіли, %	Міжгрупова	2165,588	1	2165,588	8,512	0,004
	В середині груп	40708,592	160	254,429		
	Загальна	42874,180	161			
Моноцити, %	Міжгрупова	7,498	1	7,498	2,128	0,147
	В середині груп	567,218	161	3,523		
	Загальна	574,716	162			
ШОЕ, мм/год	Міжгрупова	4218,795	1	4218,795	88,321	0,000
	В середині груп	7690,383	161	47,766		
	Загальна	11909,178	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

У дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, деякі показники клінічного аналізу крові (еритроцити, кольоровий показник, паличкоядерні нейтрофіли) або зовсім не відрізнялись від показників дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, або відрізнялись незначно. Натомість були більш вираженими зміни ШОЕ –  $21,77 \pm 1,29$  мм/год у дітей II групи, проти  $17,79 \pm 0,70$  мм/год у пацієнтів I та  $5,57 \pm 0,41$  мм/год у контрольній групі, лейкоцитів –  $9,26 \pm 0,60 \cdot 10^9$ /л у хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, проти  $6,80 \pm 0,19 \cdot 10^9$ /л у пацієнтів без ознак СЕП та  $5,61 \pm 0,26 \cdot 10^9$ /л у дітей контрольної групи (таблиця 3.1.14 та 3.1.15).

Таблиця 3.1.14

**Результати показників клінічного аналізу крові пацієнтів, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них, у гострому періоді хвороби та дітей контрольної групи**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	I	92	4,00	0,356	0,038	3,93	4,08
	II	43	4,00	0,327	0,050	3,90	4,11
	КГ	28	4,20	0,270	0,053	4,09	4,31
	Всього	163	4,04	0,342	0,027	3,98	4,09
Гемоглобін, г/л	I	92	122,35	13,222	1,378	119,61	125,09
	II	43	122,37	11,960	1,824	118,69	126,05
	КГ	28	130,57	9,512	1,798	126,88	134,26
	Всього	163	123,77	12,650	0,991	121,81	125,72
Кольоровий показник	I	92	0,91	0,032	0,003	0,90	0,92
	II	43	0,91	0,023	0,004	0,90	0,91
	КГ	28	0,94	0,045	0,009	0,92	0,96
	Всього	163	0,91	0,035	0,003	0,91	0,92
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	I	92	236,19	33,701	6,486	222,85	249,52
	II	43	227,90	14,138	4,471	217,79	238,01
	КГ	28	245,00	35,355	25,000	-72,66	562,66
	Всього	163	234,51	29,608	4,741	224,92	244,11
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	I	92	6,80	1,802	0,188	6,43	7,17
	II	43	9,26	3,893	0,601	8,04	10,47
	КГ	28	5,61	1,373	0,260	5,08	6,14
	Всього	163	7,07	3,491	0,274	6,53	7,61
Еозинофіли, %	I	92	1,69	1,019	0,107	1,48	1,90
	II	43	1,74	1,578	0,244	1,25	2,23
	КГ	28	2,07	1,184	0,224	1,61	2,53
	Всього	163	1,77	1,216	0,096	1,58	1,96
Лімфоцити, %	I	92	50,36	16,984	1,780	47,14	54,22
	II	43	51,22	14,672	2,237	46,71	55,74
	КГ	28	40,04	17,581	1,519	37,04	43,05
	Всього	163	41,88	16,731	1,315	39,28	44,48
Паличкоядерні нейтрофіли, %	I	92	3,29	2,270	0,237	2,82	3,76
	II	43	4,71	2,657	0,415	3,87	5,55
	КГ	28	2,18	1,249	0,236	1,69	2,66
	Всього	163	3,46	2,380	0,188	3,09	3,83
Сегментоядерні нейтрофіли, %	I	92	47,58	16,847	1,756	44,09	51,06
	II	43	60,18	15,126	2,334	55,47	64,89
	КГ	28	41,86	5,835	1,103	39,59	44,12
	Всього	163	49,86	16,319	1,282	47,32	52,39

## Продовження таблиці 3.1.14

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
Моноцити, %	I	92	2,50	2,094	0,218	2,07	2,93
	II	43	2,62	1,641	0,250	2,12	3,13
	КГ	28	3,11	1,423	0,269	2,56	3,66
	Всього	163	2,64	1,884	0,148	2,34	2,93
ШОЕ, мм/год	I	92	17,79	6,707	0,699	16,40	19,18
	II	43	21,77	8,465	1,291	19,16	24,37
	КГ	28	5,57	2,150	0,406	4,74	6,41
	Всього	163	16,74	8,574	0,672	15,42	18,07

Примітка: КГ – контрольна група, N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Як і у попередньому випадку, за результатами дисперсійного аналізу, фіксуємо, що за показниками тромбоцитів ( $p = 0,67 > 0,05$ ), еозинофілів ( $p = 0,35 > 0,05$ ) та моноцитів ( $p = 0,33 > 0,05$ ) статистично достовірних відмінностей між дітьми, хворими на гострий бронхіт із ознаками СЕП і без них, та контрольної групи у гострому періоді хвороби не виявлено (таблиця 3.1.15).

Таблиця 3.1.15

**Дисперсійний аналіз відмінностей показників клінічного аналізу крові дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них, у гострому періоді хвороби**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
Еритроцити, $10^{12}/л$	Міжгрупова	0,831	2	0,416	3,685	0,027
	В середині груп	17,366	154	0,113		
	Загальна	18,197	156			
Гемоглобін, г/л	Міжгрупова	1565,368	2	782,684	5,141	0,007
	В середині груп	24359,773	160	152,249		
	Загальна	25925,141	162			
Кольоровий показник	Міжгрупова	0,025	2	0,012	11,369	0,000
	В середині груп	0,161	149	0,001		
	Загальна	0,186	151			

Продовження таблиці 3.1.15

Показники	SS	Df	RMS	F	Sig.	Показники
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	Міжгрупова	732,770	2	366,385	0,405	0,670
	В середині груп	32578,974	36	904,972		
	Загальна	33311,744	38			
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	Міжгрупова	994,067	2	497,034	81,660	0,000
	В середині груп	967,768	159	6,087		
	Загальна	1961,835	161			
Еозинофіли, %	Міжгрупова	3,136	2	1,568	1,062	0,348
	В середині груп	233,361	158	1,477		
	Загальна	236,497	160			
Лімфоцити, %	Міжгрупова	8726,886	2	4363,443	19,090	0,000
	В середині груп	36343,297	159	228,574		
	Загальна	45070,183	161			
Паличкоядерні нейтрофіли, %	Міжгрупова	112,317	2	56,158	11,180	0,000
	В середині груп	793,671	158	5,023		
	Загальна	905,988	160			
Сегментоядерні нейтрофіли, %	Міжгрупова	6747,099	2	3373,550	14,847	0,000
	В середині груп	36127,081	159	227,214		
	Загальна	42874,180	161			
Моноцити, %	Міжгрупова	7,927	2	3,963	1,119	0,329
	В середині груп	566,790	160	3,542		
	Загальна	574,716	162			
ШОЕ, мм/год	Міжгрупова	4681,570	2	2340,785	51,819	0,000
	В середині груп	7227,608	160	45,173		
	Загальна	11909,178	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Після проведення повторного клінічного аналізу крові у періоді реконвалесценції всі показники крові обстежених дітей відповідали віковій нормі (таблиця 3.1.16).

**Результати клінічного аналізу крові пацієнтів, хворих на гострий  
 бронхіт із ознаками СЕП та без них, у періоді реконвалесценції та дітей  
 контрольної групи**

Показники	I, N = 92		II, N = 43		Контрольна група, N = 28		Всього, N = 163	
	М	SEM	М	SEM	М	SEM	М	SEM
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,22	0,03	4,16	0,05	4,20	0,05	4,20	0,02
Гемоглобін, г/л	130,52	0,89	126,91	1,57	130,57	1,80	129,58	0,73
Кольоровий показник	0,93	0,00	0,92	0,01	0,94	0,01	0,93	0,00
Тромбоцити, $10^9/л$	225,25	5,25	262,50	7,50	245,00	25,00	244,10	7,48
Лейкоцити, $10^9/л$	5,07	0,13	5,90	0,20	5,61	0,26	5,37	0,11
Еозинофіли, %	2,15	0,12	2,67	0,25	2,07	0,22	2,27	0,11
Лімфоцити, %	51,28	0,83	49,16	1,29	50,68	1,33	50,62	0,62
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,02	0,13	2,28	0,21	2,18	0,24	2,12	0,10
Сегментоядерні нейтрофіли, %	41,23	0,74	42,37	1,36	41,86	1,10	41,64	0,58
Моноцити, %	2,98	0,15	3,05	0,18	3,11	0,27	3,02	0,11
ШОЕ, мм/год	5,97	0,25	6,81	0,42	5,57	0,41	6,12	0,19

Примітка: М (mean) – середнє значення, N – кількість дітей, SEM (standard error of mean) – стандартна помилка середнього.

Хоч показник лейкоцитів у сироватці крові обстежених у періоді реконвалесценції значно нижчий за аналогічний під час розпаду хвороби, однак, результати дисперсійного аналізу показують статистично достовірну відмінність між середніми значеннями концентрації лейкоцитів у групі хворих на гострий бронхіт із ознаками синдрому еутиреоїдної патології ( $5,90 \pm 0,20 \cdot 10^9/л$ ) проти показників пацієнтів без ознак даного синдрому ( $5,07 \pm 0,13 \cdot 10^9/л$ ) та дітей контрольної групи ( $5,61 \pm 0,26 \cdot 10^9/л$ ) ( $p = 0,02 < 0,05$ ) (таблиця 3.1.17).



Таблиця 3.1.17

**Дисперсійний аналіз показників клінічного аналізу крові дітей основної групи у періоді реконвалесценції**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.	
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	Міжгрупова	Комбінована	0,083	2	0,041	0,577	0,563
	В середині груп			150	0,072		
	Загальна			152			
Гемоглобін, г/л	Міжгрупова	Комбінована	416,350	2	208,175	2,473	0,088
	В середині груп			160	84,172		
	Загальна			162			
Кольоровий показник	Міжгрупова	Комбінована	0,007	2	0,004	2,037	0,134
	В середині груп			146	0,002		
	Загальна			148			
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	Міжгрупова	Комбінована	2777,150	2	1388,575	4,309	0,060
	В середині груп			7	322,250		
	Загальна			9			
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	Міжгрупова	Комбінована	21,086	2	10,543	6,375	0,002
	В середині груп			157	1,654		
	Загальна			159			
Еозинофіли, %	Міжгрупова	Комбінована	8,989	2	4,495	2,561	0,080
	В середині груп			159	1,755		
	Загальна			161			
Лімфоцити, %	Міжгрупова	Комбінована	131,797	2	65,899	1,044	0,354
	В середині груп			160	63,091		
	Загальна			162			
Паличкоядерні нейтрофіли, %	Міжгрупова	Комбінована	2,070	2	1,035	0,612	0,544
	В середині груп			160	1,692		
	Загальна			162			
Сегментоядерні нейтрофіли, %	Міжгрупова	Комбінована	39,963	2	19,981	0,361	0,698
	В середині груп			160	55,348		
	Загальна			162			
Моноцити, %	Міжгрупова	Комбінована	0,403	2	0,201	0,108	0,898
	В середині груп			160	1,866		
	Загальна			162			
ШОЕ, мм/год	Міжгрупова	Комбінована	31,275	2	15,638	2,584	0,079
	В середині груп			160	6,052		
	Загальна			162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення критерію Фішера, Sig. (significant) – достовірність.

З метою проведення диференційного діагнозу гострого бронхіту та пневмонії 84 ((62,22 ± 4,19) %) дітям з основної групи було проведено рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (ОГК), за результатами якого у 59 ((43,70 ± 4,28) %) дітей виявлено посилення легеневого малюнка, у 41 ((30,37 ± 3,97) %) пацієнта до даного симптому приєдналося порушення структури кореня, у 24 ((17,78 ± 3,30) %) дітей спостерігали ізольоване порушення структури кореня, а в 11 ((8,15 ± 2,36) %) хворих не було знайдено жодних змін на рентгенограмі (таблиця 3.1.18).

Таблиця 3.1.18

**Частота рентгенологічних змін органів грудної клітки у дітей основної групи**

Висновок рентгенологічного обстеження ОГК	Група				Всього	
	група I		група II			
	N	M ± m	N	M ± m	N	M ± m
Не проводили	28	30,43 ± 4,80	18	41,86 ± 7,52	46	34,07 ± 4,08
Змін не виявлено	6	6,52 ± 2,57	3	6,98 ± 3,88	9	6,67 ± 2,15
Посилення легеневого малюнка	31	33,7 ± 4,93	11	25,58 ± 6,65	42	31,11 ± 3,98
Посилення легеневого малюнка з порушенням структури кореня	18	19,57 ± 4,14	6	13,95 ± 5,28	24	17,78 ± 3,29
Порушення структури кореня	9	9,78 ± 3,10	5	11,63 ± 4,89	14	10,37 ± 2,62
Всього	92		43		135	

Примітка: N – кількість, M – середнє арифметичне, m – середня похибка середнього арифметичного.

Усім дітям було проведено УЗД ЩЗ з оцінкою ехоструктури, розмірів долей, перешийка та вирахуванням її об'єму. Дифузного збільшення чи зменшення, кістозно-вузлових змін ЩЗ не виявлено. Достовірні відмінності між об'ємом даної залози дітей основної групи та контрольної відсутні (таблиця 3.1.19 та 3.1.20).

Таблиця 3.1.19

**Загальний об'єм щитоподібної залози за результатами ультразвукового дослідження дітей основної та контрольної груп**

Група	M, см <sup>3</sup>	N	SEM
I	2,02	92	0,058
II	1,98	43	0,068
Контрольна група	1,95	28	0,085
Всього	2,00	163	0,040

Примітка: M (mean) – середнє значення, N – кількість дітей, SEM (standard error of mean) – стандартна помилка середнього

Середній загальний об'єм ЩЗ дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, склав  $2,02 \pm 0,06$  см<sup>3</sup>, групи дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, –  $1,98 \pm 0,07$  см<sup>3</sup>, а групи контролю –  $1,95 \pm 0,09$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,763 > 0,05$ ) (таблиця 3.1.21), що підтверджує гіпотезу про відсутність статистично достовірних відмінностей у показниках УЗД ЩЗ хворих у підгрупах основної та контрольній групі.

Таблиця 3.1.20

**Дисперсійний аналіз загального об'єму щитоподібної залози за результатами ультразвукового дослідження дітей основної та контрольної груп**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
Загальний об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup>	Міжгрупова	0,141	2	0,071	0,271	0,763
	Комбінована					
	В середині груп		159	0,261		
	Загальна		161			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

При УЗД наднирників не було зареєстровано жодної органічної патології як у пацієнтів основної, так і дітей контрольної групи.

Усі діти основної групи клінічно одужали (100 %). Термін лікування дітей становив  $7,89 \pm 0,16$  днів та залежав від наявності СЕП: без ознак СЕП складав  $7,24 \pm 0,14$  днів, а у поєднанні з СЕП –  $9,28 \pm 0,24$  днів ( $p < 0,001$ ).

Коефіцієнт детермінації вказує на те, що 53 % варіації терміну лікування пояснюється наявністю у дітей гострого бронхіту із ознаками СЕП.

Таким чином, аналізуючи анамнез життя дітей з'ясовано, матері дітей, хворих на гострий бронхіт, під час вагітності мали різні патологічні відхилення. Найчастіше це залізодефіцитна анемія, токсикоз I чи II половини, загроза переривання вагітності та гостра респіраторна інфекція. Також пологи у матерів основної групи проходили з ускладненнями (слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи) та за рахунок проведення кесаревого розтину. Загалом, обтяжений акушерський анамнез частіше виявлявся у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП. До того ж, у дітей II групи зафіксовано збільшення випадків пролонгованої неонатальної жовтяниці, перинатального ураження ЦНС та народження з вагою менше 2800 г. Переважна більшість дітей основної групи у перший рік життя знаходилася на змішаному вигодовуванні. Виключно сумішшю харчувалися частіше діти із ознаками СЕП. Обтяженим виявився і спадковий анамнез у дітей, хворих на гострий бронхіт, при чому хронічна патологія ВДШ виявлялася частіше у близьких родичів дітей з групи пацієнтів із ознаками СЕП. Щодо сімейного анамнезу, то було відзначено таку шкідливу звичку, як паління батьків. Було встановлено недостатній рівень повного охоплення дітей основної групи вакцинацією відповідно до календаря щеплень. Найчастіше супутнє захворювання (гострий синусит верхньої щелепи) зафіксовано у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП.

Після проведеного аналізу анамнезу захворювання встановлено, для захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт характерний зимово-весняний підйом. Щодо терміну потрапляння пацієнтів на стаціонарне лікування, то їх пізня госпіталізація (після 10 дня) характерна для дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, а рання (перші 1-2 дні хвороби) – із ознаками СЕП. Це може свідчити про більш швидку динаміку наростання тяжкості симптомів при СЕП.

Провідними клінічними синдромами були інтоксикаційний, катаральний та гіпертермічний. Інтоксикаційний синдром у обстежених дітей проявлявся зниженням апетиту, загальною слабкістю, занепокоєнням та головним болем. Саме загальна слабкість була основним симптомом у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, тоді як занепокоєння частіше відзначали у дітей з гострим бронхітом у поєднанні з СЕП. Серед симптомів катарального синдрому у дітей, хворих на гострий бронхіт на тлі СЕП, порівняно з I групою, частіше відмічався нічний кашель та біль у вухах. Хоча основним симптомом даного синдрому для усіх дітей основної групи є денний сухий кашель. Гіпертермічний синдром у дітей, хворих на гострий бронхіт, достовірно частіше проявлявся фебрильною температурою. Поряд з цим, гектична температура тіла виявлялася у більшості дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, ніж без нього.

Відповідно до застосованої шкали «BSS-red» встановлено, що більшість дітей ( $\frac{2}{3}$ ) мали гострий бронхіт середньої тяжкості. У II групі достовірно переважає рівень аускультативно визначених легеневих хрипів.

За результатами КАК були виявлені у пацієнтів достовірні ознаки процесу запалення в гострому періоді хвороби: прискорення ШОЕ, зниження відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів та зростання лімфоцитів. Більш виражені зсуви показників гемограми були характерні для дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, а саме збільшення ШОЕ та лейкоцитів. У динаміці оцінки перебігу гострого бронхіту показники периферійної крові в періоді реконвалесценції нормалізувалися.

У результаті рентгенографії ОГК за показаннями та необхідністю виключення пневмонії у жодної дитини не було підтверджено запалення паренхіми легень. Це може вказувати на відсутність обов'язковості даного виду обстеження у пацієнтів з гострим бронхітом, що знаходить своє підтвердження у останніх рекомендаціях асоціації сімейних лікарів США.

Відповідно до висновків УЗД ЩЗ та наднирників у жодної дитини не виявлено відхилень у розмірах чи структурі даних органів.

Усі госпіталізовані одужали, що вказує на сприятливий перебіг даного захворювання. Однак, діти, у яких були виявлені ознаки СЕП, хворіли довше, що може свідчити про в цілому більш тяжчий перебіг у них основного захворювання.

Пацієнти з гострим бронхітом, який поєднується з СЕП, загалом мають більш обтяжений анамнез життя та захворювання, більш виражені зміни клінічного аналізу крові, тяжчий перебіг гострого бронхіту, ніж пацієнти без відхилень у гормональному статусі.

### **3.2. Стан гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт**

Визначення гормонального статусу було проведено усім 135 пацієнтам дошкільного віку основної групи та 28 дітям контрольної групи. Клінічно вираженого гіпо- чи гіпертиреозу не було виявлено у жодної обстеженої дитини. Було виконано порівняльний аналіз ряду гормональних показників у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у гострий період та у період реконвалесценції з показниками контрольної групи, що дало змогу дослідити динаміку змін у дітей основної групи до та після лікування у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю.

Концентрації гормонів контрольної групи відповідали віковій нормі. Їх середні значення становили: ТТГ –  $1,89 \pm 0,04$  мМО/л, Т<sub>3</sub> –  $2,37 \pm 0,03$  нмоль/л, вТ<sub>3</sub> –  $6,21 \pm 0,03$  пмоль/л, рТ<sub>3</sub> –  $15,87 \pm 0,16$  нг/дл, Т<sub>4</sub> –  $121,86 \pm 0,60$  нмоль/л, вТ<sub>4</sub> –  $19,04 \pm 0,32$  пмоль/л та кортизолу –  $417,95 \pm 0,74$  нмоль/л.

Порівняно з показниками контрольної групи діти, хворі на гострий бронхіт, мали значні відхилення та розкид значень показників тиреоїдних гормонів. Загалом у гострому періоді хвороби рівень ТТГ в сироватці крові варіював від 1,13 до 3,58 мМО/л, Т<sub>3</sub> – від 1,01 до 2,74 нмоль/л, вТ<sub>3</sub> – від 3,50 до 6,70 пмоль/л, рТ<sub>3</sub> – від 9,40 до 37,60 нг/дл, Т<sub>4</sub> – від 118,60 до 150,40 нмоль/л, вТ<sub>4</sub> – від 3,50 до 6,70 пмоль/л та кортизолу – від 455,30 до 579,90 нмоль/л (таблиця 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

**Стан гормонів у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт, у  
гострий період**

Показники	N	Min	Max	M	SEM
ТТГ, мМО/л	135	1,13	3,58	1,99	0,043
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	135	1,01	2,74	2,02	0,050
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	134	3,50	6,70	5,36	0,104
рТ <sub>3</sub> , нг/дл	135	9,40	37,60	19,57	0,684
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	135	118,60	150,40	122,72	0,414
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	135	6,00	21,70	18,41	0,152
Кортизол, нмоль/л	135	455,30	579,90	483,68	1,744

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, SEM (standard error of mean) – стандартна помилка середнього.

Середні значення концентрацій гормонів дітей основної групи в гострому періоді хвороби становили: ТТГ –  $1,99 \pm 0,04$  мМО/л, Т<sub>3</sub> –  $2,02 \pm 0,05$  нмоль/л, вТ<sub>3</sub> –  $5,36 \pm 0,10$  пмоль/л, рТ<sub>3</sub> –  $19,57 \pm 0,68$  нг/дл, Т<sub>4</sub> –  $122,72 \pm 0,41$  нмоль/л, вТ<sub>4</sub> –  $18,41 \pm 0,15$  пмоль/л та кортизолу –  $483,68 \pm 1,74$  нмоль/л (рисунок 3.2.1).

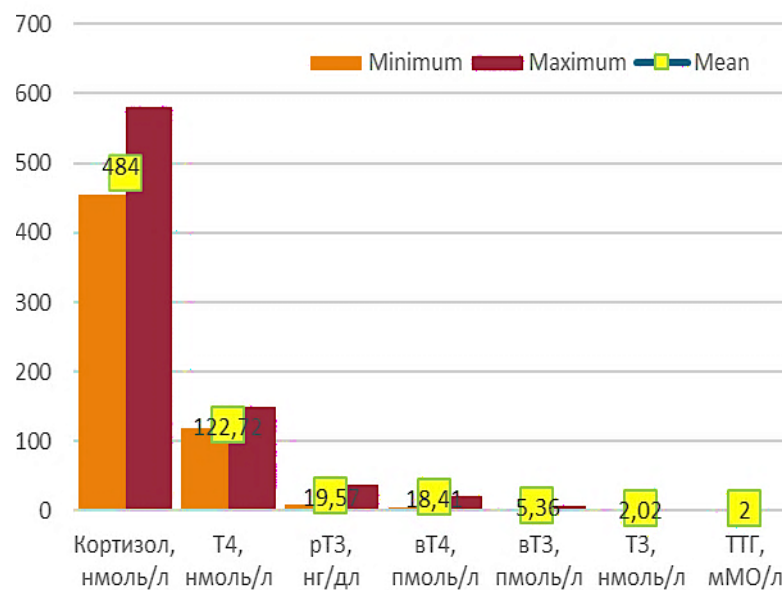


Рисунок 3.2.1. Рівні гормонів у сироватці крові дітей основної групи

У результаті визначення гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт, були виділені дві групи: діти хворі на гострий бронхіт із ознаками СЕП (група II) та без ознак даного синдрому (група I) (таблиця 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

**Стан гормонів у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них, у гострий період та контрольній групі**

Показники		ТТГ, мМО/л	Т <sub>3</sub> , нмоль/л	вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	рТ <sub>3</sub> , нг/дл	Т <sub>4</sub> , нмоль/л	вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Кортизол, нмоль/л
I, N = 92	M	2,01	2,41	6,16	14,55	122,67	18,57	476,50
	SEM	0,049	0,016	0,024	0,235	0,526	0,148	1,849
II, N = 43	M	1,97	1,19	3,60	30,33	122,82	18,09	499,04
	SEM	0,084	0,012	0,011	0,623	0,658	0,356	2,522
Контрольна група, N = 28	M	1,89	2,37	6,21	15,87	121,86	19,04	417,95
	SEM	0,044	0,026	0,030	0,160	0,605	0,321	0,744
Всього, N = 163	M	1,98	2,08	5,51	18,94	122,57	18,52	472,39
	SEM	0,036	0,043	0,090	0,577	0,358	0,139	2,427

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SEM (standard error of mean) – стандартна помилка середнього.

При аналізі даних (таблиця 3.2.2 і 3.2.3) з'ясовано, що середній рівень ТТГ, Т<sub>4</sub> та вТ<sub>4</sub> з ймовірністю 95 % ( $p > 0,05$ ) статистично не відрізняється для дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, без ознак СЕП та контрольної групи. Натомість, рівень рТ<sub>3</sub> достовірно вищий у групі дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП ( $30,32 \pm 0,62$  нг/дл – у II групі,  $14,55 \pm 0,23$  нг/дл – у I групі та  $15,87 \pm 0,16$  нг/дл – у контрольній групі ( $p < 0,001$ )). Також статистично підтверджено вищий рівень кортизолу у дітей, хворих на гострий бронхіт з СЕП ( $499,04 \pm 2,52$  нмоль/л), порівняно з I групою ( $476,49 \pm 1,84$  нмоль/л) та з дітьми контрольної групи ( $417,95 \pm 0,74$  нмоль/л) ( $p < 0,001$ ). Рівень Т<sub>3</sub> достовірно нижчий у групі дітей хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП ( $1,18 \pm 0,01$  нмоль/л), ніж у групі дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП ( $2,41 \pm 0,02$  нмоль/л) та у контрольній групі ( $2,37 \pm 0,03$  нмоль/л) ( $p < 0,001$ ). Концентрація вТ<sub>3</sub> виявилася також достовірно нижчою у II групі ( $3,60 \pm 0,01$  пмоль/л) у порівнянні з I групою ( $6,16 \pm 0,20$  пмоль/л) та групою контролю ( $3,60 \pm 0,01$  пмоль/л) ( $p < 0,001$ ).



Таблиця 3.2.3

**Дисперсійний аналіз гормональних показників дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у гострий період та контрольній групі**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
ТТГ, мМО/л	Міжгрупова	0,031	1	0,031	0,123	0,726
	Комбінована					
	В середині груп		133	0,249		
	Загальна		134			
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Міжгрупова	44,124	1	44,124	2497,172	0,000
	Комбінована					
	В середині груп		133	0,018		
	Загальна		134			
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Міжгрупова	188,916	1	188,916	4902,456	0,000
	Комбінована					
	В середині груп		132	0,039		
	Загальна		133			
рТ <sub>3</sub> , нг/дл	Міжгрупова	7294,793	1	7294,793	835,988	0,000
	Комбінована					
	В середині груп		133	8,726		
	Загальна		134			
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	Міжгрупова	0,641	1	0,641	0,028	0,868
	Комбінована					
	В середині груп		133	23,281		
	Загальна		134			
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Міжгрупова	6,728	1	6,728	2,162	0,144
	Комбінована					
	В середині груп		133	3,111		
	Загальна		134			
Кортизол, нмоль/л	Міжгрупова	14891,487	1	14891,487	49,384	0,000
	Комбінована					
	В середині груп		133	301,547		
	Загальна		134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Частка функціональних зсувів гормонів досить велика. Майже у кожного третього пацієнта (43 (31,85 ± 4,02 %)) спостерігалися зрушення показників характерних для СЕП-1 («синдрому низького Т<sub>3</sub>») як при гострому бронхіті середнього ступеня тяжкості, так і тяжкого (таблиця 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

**Розподіл дітей II групи залежно від тяжкості перебігу гострого бронхіту**

Тиреоїдний статус	Ступінь тяжкості перебігу гострого бронхіту			
	середній		тяжкий	
	N	M ± m	N	M ± m
СЕП-1	22	51,2 ± 10,7	21	48,8 ± 10,9

Примітка: N – кількість дітей, M – середнє арифметичне, m – середня похибка середнього арифметичного.

Враховуючи той факт, що максимальні зміни значень концентрацій гормонів у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, спостерігаються при гострому бронхіті тяжкого ступеня, було проведено кореляційний аналіз їх гормонального статусу у гострому періоді з деякими показниками, що відображають тяжкість перебігу хвороби (таблиця 3.2.5).

Таблиця 3.2.5

**Кореляція гормонів пацієнтів основної групи із показниками, що відображають тяжкість перебігу хвороби (у гострому періоді)**

Гормон	Показник	День госпіталізації від початку захворювання	Загальний бал згідно шкали BSS-red	Гемоглобін, г/л	Кольоровий показник	Лейкоцити, $10^9$ /л	ШОЕ, мм/год	Лімфоцити, %
ТТГ, мМО/л	r	0,000	0,005	-0,008	-0,073	-0,041	0,004	-0,098
	Sig. (2-tailed)	0,998	0,976	0,957	0,655	0,798	0,981	0,531
Т <sub>3</sub> , нМОЛЬ/л	r	-0,084	0,075	0,138	-0,009	-0,083	-	0,055
	Sig. (2-tailed)	0,593	0,631	0,376	0,957	0,602	0,573**	0,726
вТ <sub>3</sub> , пМОЛЬ/л	r	0,045	-	0,158	0,194	-0,145	-	-0,015
	Sig. (2-tailed)	0,777	0,720**	0,318	0,237	0,365	-0,237	0,923
рТ <sub>3</sub> , нГ/дл	r	-0,087	-0,004	-0,283	-0,198	0,140	0,645**	-0,167
	Sig. (2-tailed)	0,579	0,979	0,066	0,220	0,376	0,000	0,284
Т <sub>4</sub> , нМОЛЬ/л	r	0,003	0,774**	-0,042	0,048	0,353*	0,103	-0,192
	Sig. (2-tailed)	0,983	0,000	0,791	0,768	0,022	0,512	0,218
вТ <sub>4</sub> , пМОЛЬ/л	r	-0,028	0,260	-0,004	-0,024	0,198	0,094	-0,026
	Sig. (2-tailed)	0,859	0,092	0,977	0,884	0,208	0,549	0,869
Кортизол, нМОЛЬ/л	r	0,057	0,073	-0,251	-0,134	0,095	0,635**	-0,028
	Sig. (2-tailed)	0,715	0,644	0,105	0,410	0,551	0,000	0,860

Примітка: r – коефіцієнт кореляції Пірсона, Sig. (2-tailed) – двустороннє р-значення, \*\* – кореляція значуща на рівні 0,01 (2-tailed), \* – кореляція значуща на рівні 0,05 (2-tailed).

Після проведеного кореляційного аналізу у групі дітей, хворих на гострий бронхіт тяжкого ступеня із ознаками СЕП, був виявлений достовірний зворотний зв'язок між  $T_3$ , та ШОЕ (-0,573), а також між  $vT_3$  та загальним балом згідно шкали BSS-red (-0,720). Поряд з тим, були встановлені негативні коефіцієнти кореляції між рівнями  $T_3$ ,  $vT_3$  та показниками тяжкості перебігу хвороби (ШОЕ, паличкоядерні нейтрофіли, лімфоцити, кількість балів за шкалою BSS-red). Натомість доба госпіталізації від початку захворювання не корелює з жодним із показників гормонального статусу.

Після кореляційного аналізу показників периферичної конверсії тироксину в трийодтиронін з показниками тяжкості перебігу гострого бронхіту (кортизол, ШОЕ, паличкоядерні нейтрофіли, лімфоцити, кількість балів за шкалою BSS-red) встановлений тісний кореляційний зв'язок, що може свідчити про порушення периферичної конверсії  $T_3$  з  $T_4$  як основну причину «синдрому низького  $T_3$ » (таблиця 3.2.6).

Таблиця 3.2.6

**Кореляція периферичної конверсії тироксину в трийодтиронін у пацієнтів, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП**

Показник конверсії	Показник тяжкості	Значення	Достовірність, p =
$vT_4/vT_3$	Кортизол	0,076	0,626
	ШОЕ	0,151	0,335
	Паличкоядерні нейтрофіли	-0,231	0,146
	Лімфоцити	0,014	0,928
	Бали за шкалою BSS-red	0,113	0,470
$T_4/T_3$	Кортизол	0,614	0,000
	Бали за шкалою BSS-red	0,643	0,000

У ході дослідження усім дітям, хворим на гострий бронхіт із ознаками СЕП, було визначено концентрацію АТПО у сироватці крові з метою виключення аутоімунного захворювання ЩЗ. За результатами аналізу у всіх обстежених пацієнтів рівень даного показника знаходився в межах вікової норми.

Отже, у дітей, хворих на гострий бронхіт, майже у кожному третьому випадку спостерігаються функціональні зсуви показників гормонального статусу, які проявляються у вигляді «синдрому низького Т<sub>3</sub>» (СЕП-1). Слід зазначити, що усі зміни мають субклінічний характер, тобто ознак гіпо- чи гіпертиреозу виявлено не було. Так, у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, встановлено підвищену концентрацію рТ<sub>3</sub> та кортизолу у сироватці крові, а також зниження рівня Т<sub>3</sub> та вТ<sub>3</sub>.

Наявність ознак СЕП не впливала на ступінь тяжкості гострого бронхіту. Однак, максимальні відхилення концентрації гормонів від вікової норми спостерігаються при тяжкому перебізі гострого бронхіту. У цих пацієнтів було встановлено кореляційний зв'язок між Т<sub>3</sub> та ШОЕ, між вТ<sub>3</sub> та загальним балом згідно шкали BSS-red. У зв'язку з такими залежностями гормонального статусу та деякими показниками, що відображають тяжкість перебігу хвороби, можемо припустити, що тяжкість перебігу гострого бронхіту залежить від вираженості зсувів гормонального статусу пацієнтів.

Виявлена тісна кореляція між показниками периферичної конверсії тироксину в трийодтиронін та деякими показниками тяжкості перебігу гострого бронхіту може підтверджувати припущення про порушення периферичної конверсії Т<sub>3</sub> з Т<sub>4</sub> як основну причину розвитку «синдрому низького Т<sub>3</sub>».

### **3.3. Стан імунологічного статусу дітей, хворих на гострий бронхіт та його взаємозв'язок зі змінами гормонального профілю**

Визначення імунологічного статусу було проведено усім 135 пацієнтам дошкільного віку основної групи та 28 дітям контрольної групи. Під час дослідження проведено порівняльний аналіз показників функціональної активності клітинної і гуморальної ланок імунітету, опозиційних пулів цитокінів у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у гострий період та у період реконвалесценції з показниками контрольної групи,

що дало змогу виявити зміни імунологічного статусу в усіх дітей основної групи у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю.

При аналізі показників клітинної ланки імунітету в гострий період захворювання у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, було встановлено достовірне збільшення вмісту CD8+ ( $21,80 \pm 0,08$  % ( $p < 0,001$ )) та CD22+ клітин ( $24,25 \pm 0,08$  % ( $p < 0,001$ )) у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи. Проте, рівень CD3+ клітин ( $45,23 \pm 0,12$  %) у дітей I групи був достовірно нижчим ( $p < 0,001$ ), ніж у групи контролю. У дітей, хворих на гострий бронхіт з СЕП, в гострий період виявлено збільшення рівня CD4+ ( $38,79 \pm 0,12$  % ( $p < 0,001$ )), CD8+ ( $24,23 \pm 0,11$  % ( $p < 0,001$ )), CD22+ ( $26,16 \pm 0,14$  % ( $p < 0,001$ )) та достовірне зниження кількості CD3+ клітин ( $45,35 \pm 0,15$  % ( $p < 0,001$ )) у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю ( $55,57 \pm 0,25$  %) (таблиця 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

**Показники функціональної активності клітинної ланки імунітету у дітей основної групи у гострий період та контрольній групі**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
CD3+, %	I	92	45,23	1,130	0,118	44,99	45,46
	II	43	45,35	0,997	0,152	45,04	45,66
	Контрольна група	28	55,57	1,317	0,249	55,06	56,08
	Всього	163	47,04	4,058	0,318	46,41	47,66
CD4+, %	I	92	35,86	0,735	0,077	35,71	36,01
	II	43	38,79	0,773	0,118	38,55	39,03
	Контрольна група	28	34,93	0,766	0,145	34,63	35,23
	Всього	163	36,47	1,615	0,127	36,22	36,72
CD8+, %	I	92	21,80	0,715	0,075	21,66	21,95
	II	43	24,23	0,751	0,114	24,00	24,46
	Контрольна група	28	18,86	0,848	0,160	18,53	19,19
	Всього	163	21,94	1,898	0,149	21,65	22,23
CD16+, %	I	92	20,39	1,222	0,127	20,14	20,64
	II	43	20,21	1,036	0,158	19,89	20,53
	Контрольна група	28	19,43	0,920	0,174	19,07	19,79
	Всього	163	20,18	1,175	0,092	20,00	20,36

## Продовження таблиці 3.3.1

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
CD22+, %	I	92	24,25	0,807	0,084	24,08	24,42
	II	43	26,16	0,924	0,141	25,88	26,45
	Контрольна група	28	21,96	0,838	0,158	21,64	22,29
	Всього	163	24,36	1,602	0,125	24,11	24,61

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

При порівняльному аналізі показників клітинної ланки імунітету дітей основної груп у гострий період захворювання встановлено, що рівні CD4+ ( $38,79 \pm 0,19$  %), CD8+ ( $24,23 \pm 0,11$  %) та CD22+ ( $26,16 \pm 0,14$  %) у дітей II групи були достовірно вищим, ніж аналогічні показники у пацієнтів I групи (CD4+ –  $35,86 \pm 0,08$  %, CD8+ –  $21,80 \pm 0,08$  % та CD22+ –  $24,25 \pm 0,08$  % ( $p < 0,001$ )).

Дані, що були отримані при дисперсійному аналізі показників функціональної активності клітинної ланки імунітету у дітей основної групи у гострий період подані у таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2

**Дисперсійний аналіз показників клітинної ланки імунітету у дітей основної групи у гострий період та контрольній групі**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
CD3+, %	Міжгрупова	2462,948	2	1231,474	961,943	0,000
	В середині груп	204,831	160	1,280		
	Загальна	2667,779	162			
CD4+, %	Міжгрупова	332,489	2	166,245	295,099	0,000
	В середині груп	90,136	160	0,563		
	Загальна	422,626	162			
CD8+, %	Міжгрупова	493,805	2	246,903	440,990	0,000
	В середині груп	89,581	160	0,560		
	Загальна	583,387	162			
CD16+, %	Міжгрупова	19,954	2	9,977	7,829	0,001
	В середині груп	203,886	160	1,274		
	Загальна	223,840	162			

## Продовження таблиці 3.3.2

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
CD22+, %	Міжгрупова	301,569	2	150,785	211,489	0,000
	В середині груп	114,075	160	0,713		
	Загальна	415,644	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Було відзначено, що існують статистично достовірні відмінності за практично всіма показниками функціональної активності клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у період реконвалесценції. На рівні достовірності 99 % можемо говорити про те, що показники клітинної ланки імунітету дітей I та II груп в період реконвалесценції практично за кожним пунктом досягають показників групи контролю (таблиця 3.3.3).

Таблиця 3.3.3

**Показники функціональної активності клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у період реконвалесценції та контрольній групі**

Показники	N	M	SD	SE	95 % CI		
					LB	UB	
CD3+, %	I	92	50,34	5,756	0,600	49,15	51,53
	II	43	55,95	1,090	0,166	55,62	56,29
	Контрольна група	28	55,57	1,317	0,249	55,06	56,08
	Всього	163	52,72	5,159	0,404	51,92	53,52
CD4+, %	I	92	34,75	0,872	0,091	34,57	34,93
	II	43	36,26	1,965	0,300	35,65	36,86
	Контрольна група	28	34,93	0,766	0,145	34,63	35,23
	Всього	163	35,18	1,396	0,109	34,96	35,39
CD8+, %	I	92	19,97	1,700	0,177	19,62	20,32
	II	43	18,67	0,644	0,098	18,48	18,87
	Контрольна група	28	18,86	0,848	0,160	18,53	19,19
	Всього	163	19,44	1,491	0,117	19,21	19,67
CD16+, %	I	92	18,79	0,833	0,087	18,62	18,97
	II	43	18,84	0,814	0,124	18,59	19,09
	Контрольна група	28	19,43	0,920	0,174	19,07	19,79
	Всього	163	18,91	0,871	0,068	18,78	19,05

## Продовження таблиці 3.3.3

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
CD22+, %	I	92	21,67	0,758	0,079	21,52	21,83
	II	43	23,56	2,175	0,332	22,89	24,23
	Контрольна група	28	21,96	0,838	0,158	21,64	22,29
	Всього	163	22,22	1,524	0,119	21,99	22,46

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Наочне відображення дисперсійного аналізу між показниками функціональної активності клітинної ланки імунітету у дітей основної групи у період реконвалесценції представлено у таблиці 3.3.4.

Таблиця 3.3.4

**Дисперсійний аналіз відмінностей показників функціональної активності клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у період реконвалесценції та контрольній групі**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
CD3+, %	Міжгрупова	1199,700	2	599,850	30,847	0,000
	В середині груп	3111,318	160	19,446		
	Загальна	4311,018	162			
CD4+, %	Міжгрупова	68,547	2	34,274	22,175	0,000
	В середині груп	247,293	160	1,546		
	Загальна	315,840	162			
CD8+, %	Міжгрупова	60,301	2	30,151	16,092	0,000
	В середині груп	299,773	160	1,874		
	Загальна	360,074	162			
CD16+, %	Міжгрупова	9,004	2	4,502	6,330	0,002
	В середині груп	113,794	160	0,711		
	Загальна	122,798	162			
CD22+, %	Міжгрупова	106,263	2	53,131	31,510	0,000
	В середині груп	269,786	160	1,686		
	Загальна	376,049	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).



Як відомо деякі гормони, зокрема кортизол та вТ<sub>3</sub>, є важливими регуляторами міграції і функціональної активності Т-лімфоцитів. Тому ми провели кореляційний аналіз показників гормонального та імунологічного статусів (клітинної ланки імунітету) у гострий період захворювання дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, з урахуванням різних ступеней тяжкості гострого бронхіту. Отримані результати представлені у таблицях 3.3.5 та 3.3.6.

Таблиця 3.3.5

**Кореляція показників гормонального та імунологічного статусів  
(клітинної ланки імунітету) дітей, хворих на гострий бронхіт середнього  
ступеня тяжкості у поєднанні з СЕП (у гострий період)**

Показники	Кортизол, нмоль/л	вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	ТТГ, мМО/л	Т <sub>3</sub> , нмоль/л	рТ <sub>3</sub> , нг/дл	Т <sub>4</sub> , нмоль/л	вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	
Кількість дітей	22	22	22	22	22	22	22	
CD3+, %	r	0,114	0,081	0,036	0,145	0,078	-0,474*	-0,206
	Sig. (2-tailed)	0,614	0,728	0,874	0,520	0,730	0,026	0,357
CD4+, %	r	-0,103	0,249	0,057	-0,436*	-0,076	-0,063	0,173
	Sig. (2-tailed)	0,650	0,276	0,801	0,043	0,738	0,782	0,440
CD8+, %	r	0,107	0,150	0,203	0,121	0,146	0,044	-0,524*
	Sig. (2-tailed)	0,635	0,515	0,365	0,591	0,515	0,847	0,012
CD16+, %	r	0,010	0,134	0,033	0,319	-0,044	-0,156	0,137
	Sig. (2-tailed)	0,964	0,561	0,884	0,148	0,847	0,487	0,543
CD22+, %	r	-0,076	0,023	0,188	-0,062	0,106	0,298	0,018
	Sig. (2-tailed)	0,736	0,921	0,402	0,785	0,638	0,177	0,937
Примітка: r – коефіцієнт кореляції Пірсона, Sig. (2-tailed) – двустороннє р-значення, * – кореляція значуща на рівні 0,05 (2-tailed).								

З таблиці 3.3.5 констатуємо, що за середнього ступеня тяжкості перебігу гострого бронхіту у дітей з ознаками СЕП виявлено статистично достовірні кореляції між CD3+ та T<sub>4</sub> (-0,474, p = 0,026); CD4+ та T<sub>3</sub> (-0,436, p = 0,043); CD8+ та вT<sub>4</sub> (-0,524, p = 0,012).

Таблиця 3.3.6

**Кореляція показників гормонального та імунологічного статусів  
(клітинної ланки імунітету) дітей, хворих на гострий бронхіт тяжкого  
ступеня у поєднанні з СЕП (у гострий період)**

Показники	Кортизол, нмоль/л	вT <sub>3</sub> , пмоль/л	ТТГ, мМО/л	T <sub>3</sub> , нмоль/л	pT <sub>3</sub> , нг/дл	T <sub>4</sub> , нмоль/л	вT <sub>4</sub> , пмоль/л	
Кількість дітей	21	21	21	21	21	21	21	
CD3+, %	r	0,132	-0,463*	-0,161	-0,455*	-0,098	0,038	0,411
	Sig. (2-tailed)	0,567	0,034	0,485	0,038	0,674	0,870	0,064
CD4+, %	r	-0,071	0,175	0,011	-0,109	-0,075	-0,279	-0,086
	Sig. (2-tailed)	0,761	0,448	0,962	0,639	0,746	0,220	0,711
CD8+, %	r	-0,006	0,115	0,198	-0,119	-0,070	-0,162	-0,019
	Sig. (2-tailed)	0,979	0,619	0,389	0,606	0,763	0,483	0,935
CD16+, %	r	-0,046	0,022	0,061	0,259	-0,097	-0,217	0,073
	Sig. (2-tailed)	0,843	0,926	0,794	0,257	0,676	0,345	0,754
CD22+, %	r	-0,266	-0,003	-0,213	0,093	-0,384	-0,019	0,176
	Sig. (2-tailed)	0,244	0,989	0,355	0,690	0,086	0,934	0,446
Примітка: r – коефіцієнт кореляції Пірсона, Sig. (2-tailed) – двустороннє р-значення, * – кореляція значуща на рівні 0,05 (2-tailed).								

З таблиці 3.3.6 відзначаємо, що за тяжкого перебігу гострого бронхіту з ознаками СЕП виявлено статистично достовірні кореляції між CD3+ та вT<sub>3</sub> (-0,463, p = 0,034); CD3+ та T<sub>3</sub> (-0,455, p = 0,038).

При аналізі показників гуморальної ланки імунітету у гострому періоді захворювання у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, було встановлено достовірне підвищення рівнів IgA до  $0,95 \pm 0,01$  г/л ( $p < 0,001$ ), IgM до  $0,84 \pm 0,00$  г/л ( $p < 0,001$ ) та IgG до  $11,64 \pm 0,03$  г/л ( $p < 0,001$ ) порівняно з аналогічним показниками групи контролю (таблиця 3.3.7).

Таблиця 3.3.7

**Показники функціональної активності гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у гострий період та контрольній групі**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
IgA, г/л	I	92	0,95	0,049	0,005	0,94	0,96
	II	43	0,95	0,050	0,008	0,93	0,96
	Контрольна група	28	0,85	0,024	0,005	0,84	0,85
	Всього	163	0,93	0,061	0,005	0,92	0,94
IgM, г/л	I	92	0,84	0,018	0,002	0,84	0,85
	II	43	0,85	0,020	0,003	0,84	0,86
	Контрольна група	28	0,72	0,016	0,003	0,72	0,73
	Всього	163	0,82	0,049	0,004	0,82	0,83
IgG, г/л	I	92	11,64	0,262	0,027	11,59	11,69
	II	43	12,42	0,148	0,023	12,38	12,47
	Контрольна група	28	10,31	0,428	0,081	10,15	10,48
	Всього	163	11,62	0,736	0,058	11,51	11,73

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

У сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, у гострому періоді хвороби було виявлено достовірне зростання вмісту IgA до  $0,95 \pm 0,01$  г/л відносно групи контролю ( $0,85 \pm 0,01$  г/л ( $p = 0,001$ )); IgM до  $0,85 \pm 0,00$  г/л у порівнянні з показниками контрольної групи ( $0,72 \pm 0,00$  г/л ( $p < 0,001$ )) та IgG до  $12,42 \pm 0,02$  г/л ( $p < 0,001$ ) відносно показників дітей групи контролю ( $10,31 \pm 0,08$  г/л ( $p < 0,001$ )).

Результати дисперсійного аналізу функціональної активності показників гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у гострий період відображені у таблиці 3.3.8.

Таблиця 3.3.8

**Дисперсійний аналіз показників гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, в гострий період захворювання**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
IgA, г/л	Міжгрупова	0,265	2	0,132	62,164	0,000
	В середині груп	0,341	160	0,002		
	Загальна	0,606	162			
IgM, г/л	Міжгрупова	0,342	2	0,171	503,621	0,000
	В середині груп	0,054	160	0,000		
	Загальна	0,397	162			
IgG, г/л	Міжгрупова	75,645	2	37,823	499,061	0,000
	В середині груп	12,126	160	0,076		
	Загальна	87,771	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Порівнюючи зростання показника IgG у гострий період у I та II групах, було з'ясовано його достовірне збільшення у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, ( $12,42 \pm 0,02$  г/л) відносно I групи ( $11,64 \pm 0,03$  г/л) ( $p < 0,001$ ).

Порівняння даних, представлених у таблиці 3.3.9, дає можливість стверджувати про те, що у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, у період реконвалесценції виявлялося достовірне підвищення вмісту IgA до  $0,89 \pm 0,01$  г/л у порівнянні з показниками дітей групи контролю ( $0,85 \pm 0,01$  г/л) ( $p = 0,001$ ); зростання рівня IgM до  $0,84 \pm 0,00$  г/л у порівнянні з показниками пацієнтів I групи ( $0,78 \pm 0,01$  г/л) та контрольної групи ( $0,72 \pm 0,00$  г/л) ( $p < 0,001$ ); збільшення концентрації IgG до  $11,29 \pm 0,14$  г/л відносно показників дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, ( $10,81 \pm 0,06$  г/л) ( $p < 0,001$ ) та групи контролю ( $10,31 \pm 0,08$  г/л) ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.3.9

**Показники гуморальної ланки імунітету у дітей основної групи у період  
реконвалесценції та групи контролю**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
IgA, г/л	I	92	0,89	0,057	0,006	0,88	0,90
	II	43	0,89	0,065	0,010	0,87	0,91
	Контрольна група	28	0,85	0,024	0,005	0,84	0,85
	Всього	163	0,88	0,057	0,005	0,87	0,89
IgM, г/л	I	92	0,78	0,053	0,006	0,77	0,79
	II	43	0,84	0,017	0,003	0,83	0,84
	Контрольна група	28	0,72	0,016	0,003	0,72	0,73
	Всього	163	0,78	0,055	0,004	0,78	0,79
IgG, г/л	I	92	10,81	0,570	0,059	10,69	10,93
	II	43	11,29	0,900	0,137	11,01	11,56
	Контрольна група	28	10,31	0,428	0,081	10,15	10,48
	Всього	163	10,85	0,724	0,057	10,74	10,96

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Дані, що були отримані при дисперсійному аналізі показників функціональної активності гуморальної ланки імунітету у дітей основної групи у період реконвалесценції подані у таблиці 3.3.10.

Таблиця 3.3.10

**Дисперсійний аналіз показників гуморальної ланки імунітету у дітей  
основної групи у період реконвалесценції**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
IgA, г/л	Міжгрупова	0,048	2	0,024	7,974	0,001
	В середині груп	0,481	159	0,003		
	Загальна	0,529	161			
IgM, г/л	Міжгрупова	0,215	2	0,108	61,564	0,000
	В середині груп	0,279	160	0,002		
	Загальна	0,494	162			
IgG, г/л	Міжгрупова	16,378	2	8,189	19,105	0,000
	В середині груп	68,582	160	0,429		
	Загальна	84,959	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення критерію Фішера, Sig. (significant) – достовірність.

Порівняння показників гуморальної ланки імунітету у гострий період та період реконвалесценції (таблиця 3.3.7 та 3.3.9) дають можливість говорити про те, що IgA (на 6,7 %) та IgM (на 7,6 %) знижувались швидше у дітей, хворих на гострий бронхіт без СЕП, порівняно з II групою (IgA – на 5,3 % та IgM – на 1,7 %). Натомість показник IgG знижувався швидшими темпами у дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, (на 9,2 %), ніж у I групі (на 7,1 %).

Відносно групи контролю показники гуморальної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт, у період реконвалесценції демонстрували тенденцію наближення до її рівня.

Для вивчення стану системи про- та протизапальних цитокінів була визначена концентрація IL-4 та INF- $\gamma$ . При аналізі отриманих результатів було встановлено, що в гострий період захворювання в усіх пацієнтів основної групи дослідження мало місце підвищення як прозапального (INF- $\gamma$ ), так і протизапального цитокіну (IL-4) порівняно з показниками групи контролю.

Так, у дітей I групи у гострий період встановлено значне підвищення концентрації INF- $\gamma$  ( $286,78 \pm 0,12$  од/мл ( $p < 0,001$ )) та IL-4 ( $87,93 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,05$ )) порівняно з групою контролю (INF- $\gamma$  –  $31,58 \pm 0,28$  од/мл, IL-4 –  $2,16 \pm 0,03$  пг/мл ( $p < 0,001$ )). У пацієнтів II групи рівень INF- $\gamma$  у гострий період становив  $312,12 \pm 0,16$  од/мл, а вміст IL-4 –  $99,36 \pm 0,20$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), що також значно перевищувало аналогічні показники у контрольній групі (таблиця 3.3.11 та 3.3.12).

Показники рівня цитокінів дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, у гострому періоді статистично достовірно перевищували показники у пацієнтів I групи і становили: INF- $\gamma$  –  $312,12 \pm 0,16$  од/мл, IL-4 –  $99,36 \pm 0,20$  пг/мл, тоді як у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, INF- $\gamma$  складав  $286,78 \pm 0,12$  од/мл, а IL-4 –  $87,93 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) (таблиця 3.3.11).

Таблиця 3.3.11

**Показники рівня цитокінів дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у гострий період та контрольній групі**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
IL-4, пг/мл	I	92	87,93	0,826	0,086	87,76	88,10
	II	43	99,36	1,276	0,195	98,97	99,75
	Контрольна група	28	2,16	0,151	0,029	2,10	2,22
	Всього	163	76,21	34,188	2,678	70,92	81,50
INF-γ, од/мл	I	92	286,78	1,175	0,123	286,54	287,03
	II	43	312,12	1,074	0,164	311,79	312,45
	Контрольна група	28	31,58	1,490	0,282	31,00	32,15
	Всього	163	249,63	100,199	7,848	234,13	265,12

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Наочне відображення дисперсійного аналізу показників рівнів цитокінів дітей основної групи у гострий період представлено у таблиці 3.3.12.

Таблиця 3.3.12

**Дисперсійний аналіз показників рівня цитокінів у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у гострий період**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
IL-4, пг/мл	Міжгрупова	189214,768	2	94607,384	115554,285	0,000
	В середині груп	130,996	160	0,819		
	Загальна	189345,764	162			
INF-γ, од/мл	Міжгрупова	1626214,550	2	813107,275	555853,329	0,000
	В середині груп	234,049	160	1,463		
	Загальна	1626448,600	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Показники рівня цитокінів дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, у період реконвалесценції статистично достовірно перевищували показники пацієнтів I групи. Так, у дітей II групи INF-γ становив  $233,00 \pm 4,68$  од/мл, IL-4 –  $89,09 \pm 0,99$  пг/мл, а у пацієнтів I групи INF-γ –  $215,12 \pm 1,45$  од/мл, IL-4 –  $73,34 \pm 1,05$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), що також значно

перевищувало аналогічні показники у групі контролю (INF- $\gamma$  –  $31,58 \pm 0,28$  од/мл, IL-4 –  $2,16 \pm 0,03$  пг/мл) (таблиця 3.3.13 та 3.3.14).

Таблиця 3.3.13

**Показники рівня цитокінів дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у період реконвалесценції та контрольній групі**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
IL-4, пг/мл	I	92	73,34	10,044	1,047	71,26	75,42
	II	43	89,09	6,545	0,998	87,08	91,11
	Контрольна група	28	2,16	0,151	0,029	2,10	2,22
	Всього	163	65,27	30,722	2,406	60,52	70,02
INF- $\gamma$ , од/мл	I	92	215,12	13,919	1,451	212,24	218,00
	II	43	233,00	30,656	4,675	223,57	242,43
	Контрольна група	28	31,58	1,490	0,282	31,00	32,15
	Всього	163	188,31	74,411	5,828	176,80	199,82

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Результати дисперсійного аналізу показників рівнів цитокінів дітей основної групи в період реконвалесценції відображені у таблиці 3.3.14.

Таблиця 3.3.14

**Дисперсійний аналіз показників рівня цитокінів у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП та без, у період реконвалесценції**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
IL-4, пг/мл	Міжгрупова	141920,808	2	70960,404	1034,094	0,000
	В середині груп	10979,333	160	68,621		
	Загальна	152900,141	162			
INF- $\gamma$ , од/мл	Міжгрупова	839839,370	2	419919,685	1175,429	0,000
	В середині груп	57159,663	160	357,248		
	Загальна	896999,033	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Отже, проведені дослідження показали наявність у хворих на гострий бронхіт дисбаланс у стані клітинної ланки імунітету, від якого залежить активність набутого імунітету, формування протиінфекційної резистентності



та імунопатологічних змін, що супроводжують запальний процес. Встановлене підвищення вмісту CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та CD22<sup>+</sup> лімфоцитів на фоні зниження CD3<sup>+</sup> клітин.

До особливостей порушення Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів з гострим бронхітом у поєднанні з СЕП відноситься більш виражене збільшення показників CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та CD22<sup>+</sup>. Установлені порушення свідчать про наявність дисбалансу субпопуляційних взаємозв'язків, значних дезадаптаційних процесах та порушення імунологічної резистентності у хворих досліджуваної групи.

Були виявлені кореляційні зв'язки між деякими тиреоїдними гормонами та показниками клітинної ланки імунітету, що підтверджує їх регуляторний вплив на процеси міграції і функціональну активність Т-лімфоцитів. Такі залежності встановлені між CD3<sup>+</sup> та T<sub>4</sub>, CD4<sup>+</sup> та T<sub>3</sub>, CD8<sup>+</sup> та vT<sub>4</sub> за середнього ступеня тяжкості перебігу гострого бронхіту з СЕП, а також між CD3<sup>+</sup> і T<sub>3</sub>, CD3<sup>+</sup> і vT<sub>3</sub> за тяжкого ступеня перебігу хвороби із ознаками СЕП.

У період реконвалесценції практично за кожним пунктом показники клітинної ланки імунітету усіх дітей досягають показників рівня групи контролю.

Щодо гуморальної ланки імунітету, то у всіх дітей основної групи зафіксоване підвищення концентрацій IgA, IgM та IgG.

Підвищення концентрації IgG у дітей, хворих на гострий бронхіт, вказує на активність гуморальної ланки імунітету, що направлена на дезактивацію патологічних чинників бактеріального генезу. Даний показник у гострий період захворювання підвищувався у всіх дітей основної групи, однак найбільше його значення було виявлено саме у дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП.

Порівняння показників гуморальної ланки імунітету у гострий період та період реконвалесценції хвороби дають можливість говорити про те, що IgA та IgM знижувались швидше у I групі пацієнтів. Натомість показник IgG знижувався швидшими темпами у II групі.

Усі показники гуморальної ланки імунітету у період реконвалесценції хвороби характеризуються тенденцією наближення до рівня групи контролю.

У гострий період захворювання у пацієнтів усіх груп дослідження мало місце підвищення як прозапального цитокіну (INF- $\gamma$ ), так і протизапального (IL-4). Проте у пацієнтів, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, їх значення вищі за аналогічні у дітей I групи.

Значення показників цитокінів в період реконвалесценції знизилося у всіх дітей основної групи, однак у хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, вони, як і на початку лікування, статистично достовірно перевищували показники у пацієнтів I групи та групи контролю.

Тож, загалом більш виражені зміни імунологічного статусу виявлені у дітей, у яких гострий бронхіт поєднувався із ознаками СЕП. Внаслідок чого можемо припустити, що перебіг гострого бронхіту на фоні синдрому еутиреоїдної патології є більш тяжчим та супроводжується значною напруженістю імунітету.

#### **3.4. Прогностичні чинники тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей**

Вивчення прогностичної значущості досліджуваних параметрів у попередніх розділах дозволило нам відокремити найбільш інформативні клініко-анамнестичні, гормональні та імунологічні чинники ризику розвитку тяжкого ступеня перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку та на основі цього побудувати математичну модель.

Згідно з даними таблиці 3.4.1, грудне, змішане і штучне вигодовування не виступає чинником ризику зростання ступеню тяжкості гострого бронхіту. Натомість, хронічна патологія ВДШ у близьких родичів пацієнтів та шкідливі звички батьків є чинниками, які призводять до тяжкого перебігу даного захворювання у дітей.

**Прогноз розвитку тяжкого ступеня перебігу гострого бронхіту у дітей  
залежно від анамнезу життя**

Чинники впливу	Апостеріорний шанс   %		Підвищення ризику, разів	Ступінь ризику
Вигодовування у грудному віці (грудне)	0,062	9,5	0,18	Низький
Вигодовування у грудному віці (змішане)	0,099	15,3	0,29	Низький
Вигодовування у грудному віці (штучне)	0,112	17,3	0,33	Низький
Шкідливі звички батьків (паління матері)	0,156	24,0	0,46	Середній
Шкідливі звички батьків (паління батька)	0,140	21,6	0,46	Середній
Шкідливі звички батьків (паління обох батьків)	0,186	28,7	0,6	Середній
Хронічна патологія ВДШ	0,135	20,9	0,43	Середній

Примітка: ступінь ризику до 18 – низький, 18-40 – середній, 40-70 – високий, 70-100 – критично високий.

Зауважимо, що паління обох батьків спричиняє більший ризик зростання ступеню тяжкості гострого бронхіту. Наглядніше результати аналізу представлено на рисунку 3.4.1.



Рисунку 3.4.1. Апостеріорні шанси зростання ступеню тяжкості гострого бронхіту у дітей залежно від анамнезу життя, %

З даних таблиці 3.4.2 можемо зробити висновок, що середній вплив на розвиток тяжкого перебігу гострого бронхіту мали кашель, оцінений в 4 бали за шкалою BSS-red, та чотирибальні аускультативно визначені легеневі хрипи.

Таблиця 3.4.2

**Прогноз розвитку тяжкого ступеня перебігу гострого бронхіту у дітей залежно від оцінки кашлю та аускультативно визначених легеневих хрипів за шкалою BSS-red**

Чинники впливу	Апостеріорний шанс   %		Підвищення ризику, разів	Ступінь ризику
Кашель (2 бали)	0,031	4,8	0,09	Низький
Кашель (3 бали)	0,056	8,7	0,17	Низький
Кашель (4 бали)	0,124	19,1	0,40	Середній
Аускультативно визначені легеневі хрипи (2 бали)	0,079	12,2	0,23	Низький
Аускультативно визначені легеневі хрипи (3 бали)	0,101	15,6	0,33	Низький
Аускультативно визначені легеневі хрипи (4 бали)	0,164	18,5	0,52	Середній
Примітка: ступінь ризику до 18 – низький, 18-40 – середній, 40-70 – високий, 70-100 – критично високий.				

Для підтвердження гіпотези про вплив показників гормонального статусу на розвиток тяжкого ступеня перебігу гострого бронхіту у дітей представлено прогностичну модель (таблиця 3.4.3).

Таблиця 3.4.3

**Прогноз розвитку тяжкого ступеня перебігу гострого бронхіту у дітей залежно від показників гормонального статусу**

Чинники впливу	Апостеріорний шанс   %		Підвищення ризику, разів	Ступінь ризику
ТТГ	0,022	3,4	0,07	Низький
T <sub>4</sub>	0,038	5,8	0,11	Низький
vT <sub>4</sub>	0,044	11,2	0,16	Низький
T <sub>3</sub>	0,146	22,6	0,43	Середній
Кортизол	0,200	22,5	0,62	Середній
pT <sub>3</sub>	1,631	61,1	2,42	Високий
Примітка: ступінь ризику до 18 – низький, 18-40 – середній, 40-70 – високий, 70-100 – критично високий.				

Зростання рівня рТ<sub>3</sub> призводить до високого ризику розвитку важкого перебігу гострого бронхіту (рисунок 3.4.2).

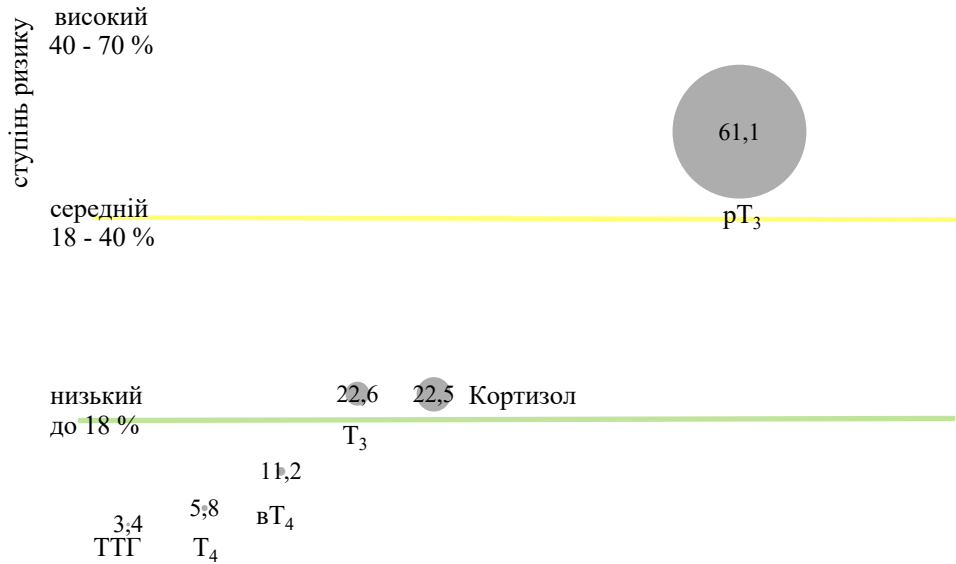


Рисунок 3.4.2. Апостеріорні шанси зростання ступеню тяжкості гострого бронхіту у дітей залежно від показників гормонального статусу, %

За показниками функціональної активності клітинної ланки імунітету бачимо, що більш виражений вплив на розвиток важкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку мають такі показники як: CD16+, CD8+, CD4+ та CD22+ (таблиця 3.4.4).

Таблиця 3.4.4

**Прогноз розвитку важкого ступеня перебігу гострого бронхіту у дітей за показниками функціональної активності клітинної ланки імунітету**

Чинники впливу	Апостеріорний шанс   %		Підвищення ризику, разів	Ступінь ризику
	0,073	11,5		
Лімфоцити, %	0,073	11,5	0,19	Низький
CD3+	0,099	15,7	0,29	Низький
CD16+	0,124	18,6	0,34	Середній
CD8+	0,153	21,6	0,47	Середній
CD4+	0,197	29,6	0,63	Середній
CD22+	0,212	32,4	0,68	Середній

Примітка: ступінь ризику до 18 – низький, 18-40 – середній, 40-70 – високий, 70-100 – критично високий.

З метою збільшення наочності отриманих результатів, їх було проілюстровано на рисунку 3.4.3.

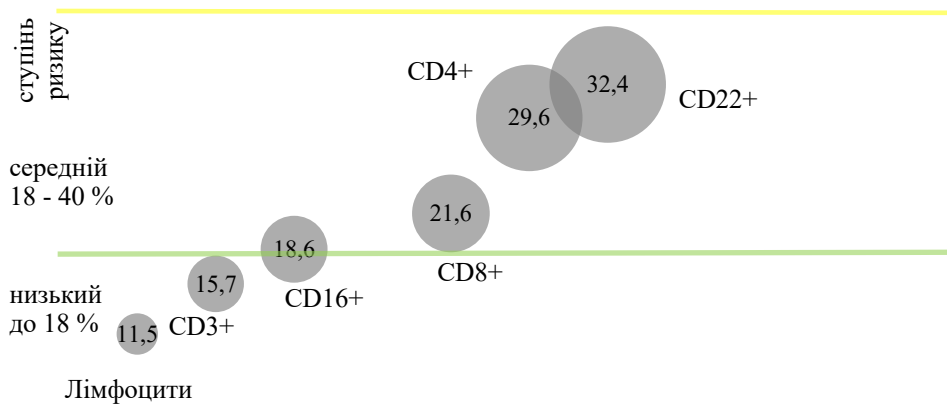


Рисунок 3.4.3. Апостеріорні шанси зростання ступеню тяжкості гострого бронхіту у дітей залежно від показників функціональної активності клітинної ланки імунітету, %

Кумулятивний вплив показників гормонального та імунологічного статусів представлений у таблиці 3.4.5. Згідно з розрахунками, критично високий ступінь ризику розвитку тяжкої форми гострого бронхіту у дітей дошкільного віку виникає при поєднанні позанормових показників CD<sub>3</sub><sup>+</sup> та вТ<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub><sup>+</sup> та Т<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> та вТ<sub>3</sub>. Нагадаємо, що у попередніх підрозділах було показано, що між зазначеними чинниками існує достовірна кореляція.

Таблиця 3.4.5

**Прогноз розвитку тяжкого ступеня перебігу гострого бронхіту у дітей за кумулятивними показниками функціональної активності клітинної ланки імунітету та гормонального статусу**

Чинники впливу	Апостеріорний шанс   %		Підвищення ризику, разів	Степінь ризику
CD22+ та pT <sub>3</sub>	0,141	5,3	0,21	Низький
CD22+ та Кортизол	0,369	13,8	0,55	Низький
CD22+ та ТТГ	0,761	28,5	1,13	Середній
CD22+ та вТ <sub>4</sub>	0,849	38,0	2,30	Середній
CD22+ та Т <sub>3</sub>	0,223	8,4	0,33	Низький
CD22+ та вТ <sub>3</sub>	0,451	16,9	0,67	Низький

## Продовження таблиці 3.4.5

Чинники впливу	Апостеріорний шанс   %		Підвищення ризику, разів	Ступінь ризику
CD16+ та Кортизол	0,348	13,0	0,52	Низький
CD16+ та ТТГ	0,575	21,5	0,85	Середній
CD16+ та вТ <sub>4</sub>	0,967	36,2	1,44	Середній
CD16+ та Т <sub>3</sub>	1,755	65,7	2,61	Високий
CD16+ та вТ <sub>3</sub>	0,427	16,0	0,64	Низький
CD4+ та рТ <sub>3</sub>	0,348	13,0	0,52	Низький
CD4+ та Кортизол	0,575	21,5	0,85	Середній
CD4+ та ТТГ	0,617	23,1	0,92	Середній
CD4+ та вТ <sub>4</sub>	0,845	31,6	1,26	Середній
CD4+ та Т <sub>3</sub>	1,237	46,3	1,84	Високий
CD4+ та вТ <sub>3</sub>	2,025	75,8	3,01	Критично високий
CD3+ та рТ <sub>3</sub>	0,427	16,0	0,64	Низький
CD3+ та Кортизол	0,575	21,5	0,85	Середній
CD3+ та ТТГ	1,067	40,0	1,59	Високий
CD3+ та вТ <sub>4</sub>	1,295	48,5	1,92	Високий
CD3+ та вТ <sub>3</sub>	2,025	75,8	3,01	Критично високий
CD3+ та Т <sub>3</sub>	2,475	92,6	3,68	Критично високий

Примітка: ступінь ризику до 18 – низький, 18-40 – середній, 40-70 – високий, 70-100 – критично високий.

Щоб пересвідчитись в надійності прогностичних властивостей моделі застосовано засоби ROC-аналізу (рисунок 3.4.4). В нашій моделі чутливість – 91,7 %, специфічність – 68,2 % AUC = 0,869, тобто її якість дуже добра.

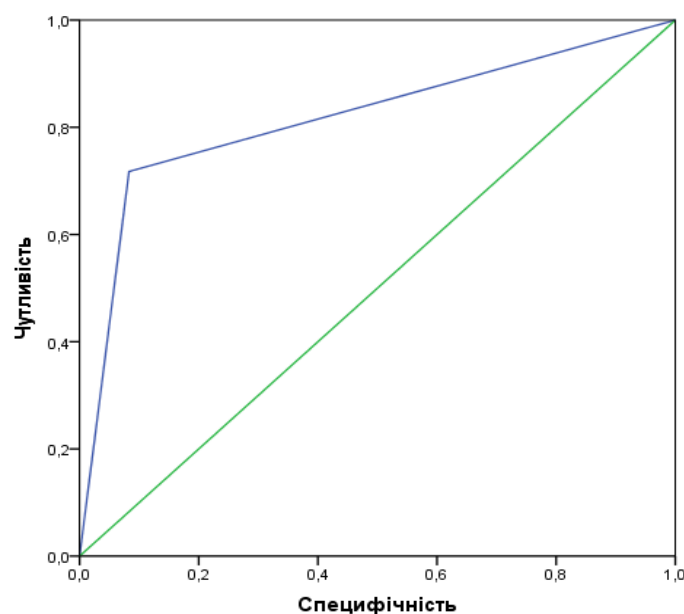


Рисунок 3.4.4. Рос-крива прогнозу розвитку тяжкого ступеня пербігу гострого бронхіту у дітей

Таким чином, найбільш інформативними клініко-анамнестичними чинниками ризику розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей є хронічна патологія ВДШ у близьких родичів пацієнтів, така шкідлива звичка батьків як паління, особливо за умови її наявності у обох батьків, чотирибальні кашель і аускультативно визначені легеневі хрипи згідно шкали BSS-red. Серед гормональних показників чинником середнього ступеня ризику є загальний трийодтиронін та кортизол, а високого – реверсивний трийодтиронін. Результати досліджень імунологічного статусу вказують, що факторами середнього ступеня ризику є CD4+, CD8+, CD16+, CD22. Поряд з тим, поєднання змін таких показників як CD4+ та вільного трийодтироніну, CD3+ та вільного трийодтироніну, CD3+ та загального трийодтироніну є чинниками, які критично високо збільшують ризик розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку.

### **Резюме до розділу 3**

Таким чином, в ході проведеного дослідження встановлено, що у матерів дітей, хворих на гострий бронхіт, під час вагітності виявлялася залізодефіцитна анемія, токсикоз I чи II половини, загроза переривання вагітності та гостра респіраторна інфекція, в інтранатальному періоді спостерігалася слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи та розродження шляхом проведення кесаревого розтину. Слід зазначити, що у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, частіше фіксували обтяжений акушерський анамнез, пролонговану неонатальну жовтяницю, перинатальне ураження ЦНС та народження з вагою менше 2800 г, ніж у пацієнтів, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП. Провідним видом вигодовування дітей основної групи було змішане, тоді як про штучне частіше повідомляли батьки дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП. Щодо спадкового анамнезу, то хронічна патологія верхніх дихальних шляхів частіше фіксувалася у близьких родичів дітей з групи пацієнтів, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП. Зі шкідливих звичок батьків виділялося паління. Варто зазначити, що рівень



повного охоплення дітей основної групи вакцинацією відповідно до календаря щеплень є недостатнім. Таке супутнє захворювання як гострий синусит верхньої щелепи частіше мав місце у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП.

Встановлено, що більший ризик захворіти на гострий бронхіт у дітей дошкільного віку у зимово-весняний період. Пізня госпіталізація (після 10 дня) було притаманна дітям, хворим на гострий бронхіт без ознак СЕП, а рання (перші 1-2 дні хвороби) – із ознаками СЕП. Це може вказувати на більш швидку динаміку наростання тяжкості симптомів за умови наявності СЕП.

Основними клінічними синдромами при гострому бронхіті були інтоксикаційний, катаральний та гіпертермічний. Інтоксикаційний синдром проявлявся зниженням апетиту, загальною слабкістю, занепокоєнням та головним болем. У дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, провідним симптомом була загальна слабкість, а з СЕП – занепокоєння. Катаральний синдром у дітей основної групи проявлявся переважно денним сухим кашлем. Крім того, у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, частіше відмічався нічний кашель та біль у вухах. Фебрильна температура була основним симптомом гіпертермічного синдрому. Щодо гектичної температури, то вона була більш характерна для пацієнтів, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, ніж без нього.

Згідно проведеного аналізу переважна більшість госпіталізованих мала гострий бронхіт середнього ступеня тяжкості ( $\frac{2}{3}$ ). У дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, статистично достовірно вищим балом за шкалою BSS-red було оцінено аускультативно визначені легеневі хрипи.

Унаслідок дослідження отриманих результатів КАК були встановлені у дітей основної групи в гострому періоді хвороби ознаки запалення: прискорення ШОЕ, зниження відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів та зростання лімфоцитів. Більш виражені зміни гемограми (збільшення ШОЕ та лейкоцитів) були характерні для дітей, хворих на гострий

бронхіт у поєднанні з СЕП. Після проведеного повторного КАК у періоді реконвалесценції з'ясовано, що показники нормалізувалися.

Відповідно до висновків рентгенографії ОГК у дітей, хворих на гострий бронхіт, була виключена пневмонія, а заключення УЗД ЩЗ та наднирників – органічна патологія відповідних органів.

Перебіг гострого бронхіту був сприятливим, оскільки усі пацієнти одужали. Діти, у яких були виявлені, окрім гострого бронхіту, ознаки СЕП, мали більш тяжчий перебіг основного захворювання, так як хворіли довше.

Майже у кожному третьому випадку у пацієнтів основної групи був виявлений «синдром низького  $T_3$ » (СЕП-1), що проявлявся субклінічними зсувами гормонів: підвищеною концентрацією  $rT_3$  та кортизолу, та зниженим рівнем  $T_3$  та  $vT_3$ . Наявність СЕП не впливала на тяжкість перебігу гострого бронхіту, проте максимальні відхилення концентрацій гормонів була зафіксована при тяжкому ступені перебігу даного захворювання. Оскільки були виявлені прямі кореляційні зв'язки між гормонами та деякими показниками, що відображають тяжкість перебігу хвороби, можемо припустити, що тяжкість перебігу гострого бронхіту залежить від вираженості зсувів показників гормонального статусу пацієнтів. А виявлена тісна кореляція між показниками периферичної конверсії тироксину в трийодтиронін та деякими показниками тяжкості перебігу гострого бронхіту дозволяє підтвердити припущення, що основною причиною виникнення «синдрому низького  $T_3$ » є порушення периферичної конверсії  $T_3$  з  $T_4$ .

Виявлене підвищення вмісту  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  та  $CD22^+$  лімфоцитів на фоні зниження  $CD3^+$  клітин вказує на наявність у хворих на гострий бронхіт дисбалансу у стані клітинної ланки імунітету, від якого залежить активність набутого імунітету, формування протиінфекційної резистентності та імунопатологічних змін, що супроводжують запальний процес.

З огляду на більш виражені порушення показників клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, можемо говорити про дисбаланс субпопуляційних взаємозв'язків, значні

дезадаптаційні процеси та порушення імунологічної резистентності у хворих даної групи.

Показники гуморальної ланки імунітету (IgA, IgM та IgG) у всіх пацієнтів основної групи були підвищеними. Максимального відхилення IgG набував у гострий період захворювання у дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, що вказує на вищу активність гуморальної ланки імунітету, яка направлена на дезактивацію патологічних чинників бактеріального генезу.

При порівняльному аналізі динамічних змін показників гуморальної ланки імунітету були виявлені швидші темпи нормалізації IgA та IgM у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, а IgG – у групі з СЕП.

Щодо дослідження опозиційних пулів цитокінів у гострий період захворювання IL-4 та INF- $\gamma$  були збільшеними, до того ж дане підвищення більш виражене у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП.

Згідно розробленої математичної моделі розрахунку ризику розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку найбільш інформативними клініко-анамнестичними чинниками є хронічна патологія ВДШ у близьких родичів пацієнтів та паління батьків, особливо за умови наявності даної шкідливої звички у обох батьків, чотирибальні кашель і аускультативно визначені легеневі хрипи згідно шкали BSS-red. Серед гормональних показників чинником середнього ступеня ризику є T<sub>3</sub> та кортизол, а високого – pT<sub>3</sub>. Щодо показників імунологічного статусу, то факторами середнього ступеня ризику є CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22. Також поєднання змін CD4<sup>+</sup> та вT<sub>3</sub>, CD3<sup>+</sup> та вT<sub>3</sub>, CD3<sup>+</sup> та T<sub>3</sub> значно збільшує ризик розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку.

#### **Матеріали розділу викладено у наукових працях:**

1. Smiyan O, Havrylenko A, Loboda A, Popov S, Petrashenko V, Smiian K, et al. Peculiarities of thyroid status of preschool children with acute bronchitis. Wiad Lek. 2022;75(4 pt 1):842-7. doi:10.36740/WLek202204117

2. Гавриленко АО, Сміян ОІ, Мошич ОП, Резніченко ЮГ, Васильєва ОГ, Сміян КО, та ін. Клінічні особливості та характер перебігу гострого бронхіту в дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без нього. Сучасна педіатрія. 2021;8(120):47-54. doi:10.15574/SP.2021.120.47

3. Гавриленко АО, Сміян ОІ, Лобода АМ, Попов СВ, Васильєва ОГ, Петрашенко ВО, та ін. Прогностичні чинники тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку: літератур. письм. твір наук. характеру. 2022.

4. Havrylenko AO, Syadrysta YO. Analysis of obstetric history of preschool children of patients with acute bronchitis with signs. В: Никоненко ОС, редактор. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 369.

5. Havrylenko A, Smiyan O. Information on prognostic markers of severe acute bronchitis in preschoolers: a study in Sumy region in North-Eastern Ukraine. East Ukr Med J. 2023;11(4):408-420. doi:10.21272/eumj.2023;11(4):408-420

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОГО ПРЕПАРАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРОНХІТ

#### 4.1. Клінічна оцінка ефективності застосування імуномодулюючого препарату в дітей, хворих на гострий бронхіт

Аналіз впливу імуномодулюючого препарату на перебіг гострого бронхіту у дітей дошкільного віку проводився шляхом динамічного клінічного спостереження за дитиною та аналізу скарг батьків.

Об'єктивне покращення стану дітей, хворих на гострий бронхіт, на 3 добу від початку лікування було зафіксовано у 40 ( $86,96 \pm 5,02$  %) дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, що отримували додатково до стандартного лікування імуномодулюючий препарат, та 19 ( $86,36 \pm 7,49$  %) пацієнтів з аналогічною схемою лікування, які мали ознаки СЕП. У той час, у дітей, які отримували стандартну терапію, поліпшення стану спостерігалось лише у 29 ( $63,04 \pm 7,20$  %) пацієнтів підгрупи Ia та 11 ( $52,38 \pm 11,17$  %) хворих підгрупи IIa.

При вивченні впливу імуномодулюючого препарату на перебіг гострого бронхіту було встановлено, що у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, гіпертермія, що тривала більше трьох діб, була зафіксована у 8 ( $17,39 \pm 5,65$  %) дітей підгрупи Ia та у 12 ( $57,14 \pm 11,07$  %) ( $p < 0,05$ ) дітей підгрупи IIa. Поряд з тим, лікування із залученням імуномодулюючого препарату достовірно зменшило частоту гіпертермії, яка тривала більше 3 діб, у дітей IIб підгрупи (8 ( $36,36 \pm 10,50$  %) пацієнтів ( $p < 0,05$ )).

Середня тривалість катарального синдрому при лікуванні стандартною терапією у Ia підгрупі склала  $7,13 \pm 0,20$  днів, у IIa підгрупі –  $9,29 \pm 0,38$  днів, а при додатковому застосуванні імуномодулюючого препарату у підгрупі IIб –  $6,34 \pm 0,14$  та IIб –  $7,86 \pm 0,43$  днів ( $p < 0,001$ ) (таблиця 4.1.1 та 4.1.2).

Таблиця 4.1.1

**Особливості клінічного анамнезу дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у залежності від призначеного лікування**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI		Min	Max
						LB	UB		
Тривалість катарального синдрому, днів	Ia	45	7,13	1,307	0,195	6,74	7,53	6,00	11,00
	IIa	21	9,29	1,736	0,379	8,50	10,08	7,00	13,00
	Iб	47	6,34	0,962	0,140	6,06	6,62	5,00	9,00
	IIб	22	7,86	2,031	0,433	6,96	8,76	6,00	14,00
	Всього	135	7,31	1,725	0,149	7,02	7,60	5,00	14,00
Середня тривалість антибіотикотерапії, днів	Ia	45	7,18	1,353	0,202	6,77	7,58	6,00	11,00
	IIa	21	9,48	1,990	0,434	8,57	10,38	7,00	15,00
	Iб	47	6,17	0,985	0,144	5,88	6,46	5,00	9,00
	IIб	22	6,95	1,046	0,223	6,49	7,42	5,00	9,00
	Всього	135	7,15	1,700	0,146	6,86	7,44	5,00	15,00
Термін лікування, днів	Ia	45	7,18	1,353	0,202	6,77	7,58	6,00	11,00
	IIa	21	9,48	1,990	0,434	8,57	10,38	7,00	15,00
	Iб	47	7,30	1,382	0,202	6,89	7,70	6,00	11,00
	IIб	22	9,09	1,716	0,366	8,33	9,85	7,00	14,00
	Всього	135	7,89	1,798	0,155	7,58	8,20	6,00	15,00
Об'єктивне покращення на 3 добу	Ia	45	1,67	0,477	0,071	1,52	1,81	1,00	2,00
	IIa	21	1,52	0,512	0,112	1,29	1,76	1,00	2,00
	Iб	47	1,79	0,414	0,060	1,67	1,91	1,00	2,00
	IIб	22	1,77	0,429	0,091	1,58	1,96	1,00	2,00
	Всього	135	1,70	0,458	0,039	1,63	1,78	1,00	2,00

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення.

Слід зазначити, що включення імуномодулюючого препарату достовірно зменшувало період застосування антибактеріальних засобів. Так, тривалість антибіотикотерапії в Ia підгрупі склала  $7,18 \pm 0,20$  проти  $6,17 \pm 0,14$  діб ( $p < 0,001$ ) в Ib підгрупі та в IIa підгрупі –  $9,48 \pm 0,43$  проти  $6,95 \pm 0,22$  діб ( $p < 0,001$ ) в IIб підгрупі.

Також включення імуномодулюючого препарату сприяло статистично суттєвому скороченню терміну лікування у підгрупі дітей, хворих на гострий

бронхіт із ознаками СЕП: в Па підгрупі –  $9,48 \pm 0,43$  проти  $9,09 \pm 0,37$  діб ( $p < 0,001$ ) в Пб підгрупі.

Таблиця 4.1.2

**Дисперсійний аналіз клінічного анамнезу дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у залежності від призначеного лікування**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
Тривалість катарального синдрому, днів	Міжгрупова	134,304	3	44,768	22,161	0,000
	В середині груп	264,630	131	2,020		
	Загальна	398,933	134			
Середня тривалість антибіотикотерапії, днів	Міжгрупова	159,628	3	53,209	30,652	0,000
	В середині груп	227,409	131	1,736		
	Загальна	387,037	134			
Термін лікування, днів	Міжгрупова	123,869	3	41,290	17,479	0,000
	В середині груп	309,464	131	2,362		
	Загальна	433,333	134			
Об'єктивне покращення на 3 добу	Міжгрупова	1,174	3	0,391	1,901	0,133
	В середині груп	26,974	131	0,206		
	Загальна	28,148	134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Отже, включення імуномодулюючого препарату до комплексного лікування гострого бронхіту у дітей дошкільного віку сприяло швидшому об'єктивному покращенню стану, скороченню частоти тривалої гіпертермії, періоду катарального синдрому, терміну застосування антибактеріальних засобів та загальної тривалості терапії.

**4.2. Динаміка показників гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт, залежно від призначеного лікування**

Для оцінки впливу імуномодулюючого препарату на перебіг гострого бронхіту у дітей дошкільного віку були визначені показники гормонального статусу у гострому періоді хвороби (таблиця 4.2.1 та 4.2.2) та в періоді реконвалесценції.

Таблиця 4.2.1

**Показники гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у гострий період у залежності від схеми лікування**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
ТТГ, мМО/л	Ia	45	1,93	0,415	0,062	1,80	2,05
	IIa	21	2,02	0,574	0,125	1,76	2,28
	Iб	47	2,08	0,517	0,075	1,93	2,23
	IIб	22	1,93	0,535	0,114	1,69	2,16
	Всього	135	2,00	0,497	0,043	1,91	2,08
Т <sub>3</sub> , нМОЛЬ/л	Ia	45	2,44	0,146	0,022	2,39	2,48
	IIa	21	1,18	0,083	0,018	1,14	1,22
	Iб	47	2,41	0,155	0,023	2,35	2,44
	IIб	22	1,19	0,075	0,016	1,16	1,23
	Всього	135	2,02	0,589	0,051	1,92	2,12
вТ <sub>3</sub> , пМОЛЬ/л	Ia	45	6,19	0,247	0,037	6,13	6,28
	IIa	21	3,59	0,077	0,017	3,56	3,63
	Iб	47	6,12	0,212	0,031	6,06	6,18
	IIб	22	3,61	0,057	0,013	3,59	3,64
	Всього	135	5,36	1,208	0,104	5,15	5,57
рТ <sub>3</sub> , нГ/дл	Ia	45	14,81	2,076	0,309	14,18	15,43
	IIa	21	30,21	4,260	0,930	28,28	32,15
	Iб	47	14,15	2,401	0,350	13,60	15,01
	IIб	22	30,43	4,002	0,853	28,66	32,21
	Всього	135	19,57	7,944	0,684	18,22	20,93
Т <sub>4</sub> , нМОЛЬ/л	Ia	45	123,24	6,139	0,915	121,40	125,09
	IIa	21	123,18	4,293	0,937	121,22	125,13
	Iб	47	122,12	3,692	0,538	121,04	123,21
	IIб	22	122,48	4,410	0,940	120,52	124,43
	Всього	135	122,72	4,808	0,414	121,90	123,54
вТ <sub>4</sub> , пМОЛЬ/л	Ia	45	18,57	1,336	0,199	18,17	18,97
	IIa	21	18,35	1,232	0,269	17,79	18,91
	Iб	47	18,56	1,517	0,221	18,12	19,01
	IIб	22	17,84	3,057	0,652	16,48	19,19
	Всього	135	18,41	1,772	0,152	18,11	18,71
Кортизол, нМОЛЬ/л	Ia	45	477,63	23,018	3,431	470,72	484,55
	IIa	21	499,38	16,876	3,683	491,70	507,06
	Iб	47	475,41	10,629	1,550	472,29	478,53
	IIб	22	498,71	16,594	3,538	491,36	506,07
	Всього	135	483,68	20,259	1,744	480,23	487,13

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.



У гострий період хвороби були відмічені деякі відмінності між рівними гормонів у підгрупах дітей хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, а саме: зменшення  $T_3$  у Іб підгрупі до  $2,41 \pm 0,02$  нмоль/л по відношенню до підгрупи Іа ( $2,44 \pm 0,02$  нмоль/л ( $p < 0,001$ )); зниження  $vT_3$  у Іб підгрупі до  $6,12 \pm 0,03$  пмоль/л проти  $6,19 \pm 0,04$  пмоль/л у підгрупі Іа ( $p < 0,001$ ); зменшення  $pT_3$  у підгрупі дітей Іб до  $14,15 \pm 0,35$  нг/дл, тоді як у підгрупі Іа концентрація даного гормону становила  $14,81 \pm 0,31$  нг/дл ( $p < 0,001$ ); зниження кортизолу у підгрупі пацієнтів Іб до  $475,41 \pm 1,55$  нмоль/л проти  $477,63 \pm 3,43$  нмоль/л у підгрупі Іа ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.2.2

**Дисперсійний аналіз показників гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у гострий період у залежності від призначеного лікування**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
ТТГ, мМО/л	Міжгрупова	0,659	3	0,220	0,885	0,451
	В середині груп	32,495	131	0,248		
	Загальна	33,154	134			
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Міжгрупова	44,176	3	14,725	839,567	0,000
	В середині груп	2,298	131	0,018		
	Загальна	46,474	134			
vТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Міжгрупова	189,081	3	63,027	1664,789	0,000
	В середині груп	4,922	130	0,038		
	Загальна	194,002	133			
pТ <sub>3</sub> , нг/дл	Міжгрупова	7301,203	3	2433,734	276,239	0,000
	В середині груп	1154,141	131	8,810		
	Загальна	8455,344	134			
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	Міжгрупова	34,891	3	11,630	0,498	0,685
	В середині груп	3062,167	131	23,375		
	Загальна	3097,057	134			
vТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Міжгрупова	9,538	3	3,179	1,013	0,389
	В середині груп	411,011	131	3,137		
	Загальна	420,549	134			
Кортизол, нмоль/л	Міжгрупова	15009,619	3	5003,206	16,391	0,000
	В середині груп	39987,599	131	305,249		
	Загальна	54997,219	134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Аналогічно були зафіксовані деякі відмінності у концентраціях гормонів дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, у гострий період: зменшення  $T_3$  у Іа підгрупі до  $1,18 \pm 0,02$  нмоль/л проти  $1,19 \pm 0,02$  нмоль/л у підгрупі Іб ( $p < 0,001$ ); збільшення  $vT_3$  у Іб підгрупі до  $3,61 \pm 0,01$  пмоль/л порівняно з підгрупою Іа ( $3,59 \pm 0,02$  пмоль/л ( $p < 0,001$ )); підвищення  $pT_3$  у підгрупі дітей Іб до  $30,43 \pm 0,85$  нг/дл проти  $30,21 \pm 0,93$  нг/дл у підгрупі Іа ( $p < 0,001$ ); зниження кортизолу у підгрупі дітей Іб –  $498,71 \pm 3,54$  нмоль/л, порівнюючи з підгрупою Іа ( $499,38 \pm 3,68$  нмоль/л ( $p < 0,001$ )).

Включення імуномодулюючого препарату до стандартної схеми терапії статистично достовірно впливало на рівень показників гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП. А саме в період реконвалесценції було встановлено: менший рівень  $T_3$  ( $2,38 \pm 0,02$  нмоль/л) у дітей підгрупи Іб, порівняно з підгрупою Іа ( $2,42 \pm 0,02$  нмоль/л ( $p < 0,001$ )) та більший відносно групи контролю ( $2,37 \pm 0,03$  нмоль/л); нижча концентрація  $vT_3$  у Іб підгрупі ( $6,18 \pm 0,02$  пмоль/л) проти підгрупи Іа ( $6,22 \pm 0,03$  пмоль/л ( $p < 0,001$ )) та контрольної групи ( $6,21 \pm 0,03$  пмоль/л); зменшення рівня  $pT_3$  у підгрупі дітей Іб до  $14,29 \pm 0,35$  нг/дл, у порівнянні з підгрупою Іа ( $14,77 \pm 0,31$  нг/дл ( $p < 0,001$ )) та групою контролю ( $15,87 \pm 0,16$  нг/дл); зниження концентрації кортизолу у підгрупі дітей Іб до  $411,79 \pm 6,48$  нмоль/л проти  $423,89 \pm 4,43$  нмоль/л у підгрупі Іа та  $417,95 \pm 0,74$  нмоль/л у групі контролю ( $p < 0,001$ ).

Порівняння показників гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП у гострому періоді та періоді реконвалесценції показало, що включення імуномодулюючого препарату сприяє швидшому наближенню їх рівнів до рівня групи контролю. Так, концентрація  $T_3$  в підгрупі Іа у гострий період становила  $2,44$  нмоль/л, а період реконвалесценції  $2,42$  нмоль/л, тоді як у Іб підгрупі –  $2,41$  нмоль/л та  $2,38$  нмоль/л відповідно, що демонструє краще наближення до групи контролю ( $2,37$  нмоль/л); рівень кортизолу у підгрупі дітей Іб знизився з  $475,41$  нмоль/л до  $411,79$  нмоль/л, у

підгрупі Іа – з 477,63 нмоль/л до 423,89 нмоль/л, тоді як у групі контролю 417,95 нмоль/л (таблиця 4.2.3 та 4.2.4).

Таблиця 4.2.3

**Показники гормонального статусу дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у період реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники		N	M	SD	SE
ТТГ, мМО/л	Іа	45	1,90	0,37188	0,055
	Іа	21	1,98	0,51812	0,113
	Іб	47	2,03	0,46509	0,068
	Іб	22	1,88	0,48685	0,104
	Контрольна група	28	1,89	0,235	0,044
	Всього	163	1,94	0,420	0,033
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Іа	45	2,42	0,114	0,017
	Іа	21	1,78	0,087	0,019
	Іб	47	2,38	0,128	0,019
	Іб	22	2,18	0,078	0,017
	Контрольна група	28	2,37	0,139	0,026
	Всього	163	2,28	0,237	0,019
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Іа	45	6,22	0,165	0,025
	Іа	21	5,97	0,139	0,030
	Іб	47	6,18	0,119	0,017
	Іб	22	6,22	0,069	0,015
	Контрольна група	28	6,21	0,159	0,030
	Всього	163	6,18	0,160	0,013
рТ <sub>3</sub> , нг/дл	Іа	45	14,77	2,083	0,311
	Іа	21	20,26	0,929	0,203
	Іб	47	14,29	2,382	0,347
	Іб	22	16,99	0,963	0,205
	Контрольна група	28	15,87	0,847	0,160
	Всього	163	15,82	2,620	0,205
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	Іа	45	122,77	4,994	0,744
	Іа	21	122,75	3,883	0,847
	Іб	47	122,03	3,337	0,487
	Іб	22	121,94	3,112	0,663
	Контрольна група	28	121,86	3,200	0,605
	Всього	163	122,29	3,863	0,303

Продовження таблиці 4.2.3

Показники		N	M	SD	SE
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Ia	45	18,54	1,259	0,188
	IIa	21	18,26	1,130	0,247
	Iб	47	18,45	1,385	0,202
	IIб	22	17,84	2,951	0,629
	Контрольна група	28	19,04	1,696	0,321
	Всього	163	18,47	1,691	0,132
Кортизол, нмоль/л	Ia	45	423,89	29,724	4,431
	IIa	21	429,39	6,421	1,401
	Iб	47	411,79	44,401	6,477
	IIб	22	416,66	1,783	0,380
	Контрольна група	28	417,95	3,935	0,744
	Всього	163	419,11	29,060	2,276

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка.

Аналогічно маємо статистично достовірні відмінності у показниках гормонального статусу дітей, хворих га гострий бронхіт із ознаками СЕП, у період реконвалесценції: зменшення концентрації Т<sub>3</sub> у IIa підгрупі до  $1,78 \pm 0,02$  нмоль/л проти  $2,18 \pm 0,02$  нмоль/л у підгрупі IIб ( $p < 0,001$ ) та  $2,37 \pm 0,03$  нмоль/л у групі контролю; вищий рівень вТ<sub>3</sub> у IIб підгрупі ( $6,22 \pm 0,02$  пмоль/л), ніж у підгрупі IIa ( $5,97 \pm 0,03$  пмоль/л ( $p < 0,001$ )) та у контрольній групі ( $6,21 \pm 0,03$  пмоль/л); знижена концентрація рТ<sub>3</sub> у підгрупі дітей IIб ( $16,99 \pm 0,21$  нг/дл), на відміну від підгрупи IIa ( $20,26 \pm 0,20$  нг/дл ( $p < 0,001$ )) та підвищена відносно групи контролю ( $15,87 \pm 0,16$  нг/дл).

Порівняння гормональних показників дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, у гострому періоді та періоді реконвалесценції засвідчує, що включення імуномодулюючого препарату сприяє швидшому наближенню їх рівнів до рівня групи контролю. Так, концентрація Т<sub>3</sub> у підгрупі IIa у гострий період становила  $1,18$  нмоль/л, у період реконвалесценції  $1,78$  нмоль/л, а у IIб підгрупі –  $1,19$  нмоль/л та  $2,18$  нмоль/л, відповідно, що вказує на краще наближення до показників групи контролю ( $2,37$  нмоль/л); рівень вТ<sub>3</sub> у

підгрупі Па становив 3,59 пмоль/л в гострому періоді та 5,97 пмоль/л у періоді реконвалесценції, тоді як у підгрупі Пб – 3,61 пмоль/л та 6,22 пмоль/л відповідно, для порівня 6,21 пмоль/л у групі контролю; концентрація рТ<sub>3</sub> у підгрупі Па знизилася з 30,21 нг/дл у гострому періоді до 20,26 нг/дл у періоді реконвалесценції, а у підгрупі Пб – з 30,43 нг/дл до 16,99 нг/дл, що демонструє краще наближення до показника контрольної групи (15,87 нг/дл), рівень кортизолу у підгрупі дітей Пб теж краще наблизився у періоді реконвалесценції (зменшився з 498,71 нмоль/л до 416,66 нмоль/л) до концентрації групи контролю (417,95 нмоль/л), ніж у підгрупі Па (знизився з 499,38 нмоль/л до 429,39 нмоль/л).

Таблиця 4.2.4

**Дисперсійний аналіз гормональних показників дітей основної групи у період реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
ТТГ, мМО/л	Міжгрупова	0,696	4	0,174	0,986	0,417
	В середині груп	27,870	158	0,176		
	Загальна	28,566	162			
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Міжгрупова	6,999	4	1,750	130,240	0,000
	В середині груп	2,123	158	0,013		
	Загальна	9,122	162			
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Міжгрупова	1,109	4	0,277	14,463	0,000
	В середині груп	3,028	158	0,019		
	Загальна	4,137	162			
рТ <sub>3</sub> , нг/дл	Міжгрупова	604,332	4	151,083	46,986	0,000
	В середині груп	508,050	158	3,216		
	Загальна	1112,382	162			
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	Міжгрупова	25,915	4	6,479	0,428	0,788
	В середині груп	2391,008	158	15,133		
	Загальна	2416,923	162			
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Міжгрупова	18,842	4	4,710	1,676	0,158
	В середині груп	444,132	158	2,811		
	Загальна	462,974	162			
Кортизол, нмоль/л	Міжгрупова	5932,041	4	1483,010	1,790	0,049
	В середині груп	130872,950	158	828,310		
	Загальна	136804,990	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення критерію Фішера, Sig. (significant) – достовірність.

Включення імуномодуючого препарату не спричинило статистично достовірного впливу на рівень показників ТТГ, Т<sub>4</sub> та вТ<sub>4</sub> у дітей хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них.

Таким чином, включення імуномодулятора до звичної схеми терапії гострого бронхіта чинить позитивний ефект на гормональний статус пацієнтів, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без них.

#### **4.3. Динаміка показників імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт, після проведеної терапії**

Для визначення ефективності впливу імуномодуючого препарату на перебіг гострого бронхіту у дітей дошкільного віку були вивчені динамічні зміни показників імунологічного статусу пацієнтів, зокрема клітинної ланки імунітету. Так, рівні показників CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> та CD22<sup>+</sup> у гострому періоді з ймовірністю 99,9 % відрізняються у підгрупах дітей із ознаками СЕП та без них: CD4<sup>+</sup> в підгрупі Іа становив 35,80 ± 0,12 %, у Іа – 39,00 ± 0,18 %, а у Іб – 35,91 ± 0,10 % та Іб – 38,59 ± 0,14 % (p < 0,001) (таблиця 4.3.1 та 4.3.2).

Таблиця 4.3.1

#### **Показники клітинної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без ознак, у гострий період хвороби**

Показники	N	M	SD	SE	95 % CI		Min	Max	
					LB	UB			
CD3 <sup>+</sup> , %	Іа	45	45,27	1,095	0,163	44,94	45,60	43,00	47,00
	Іа	21	45,38	1,071	0,234	44,89	45,87	44,00	47,00
	Іб	47	45,19	1,173	0,171	44,85	45,54	43,00	47,00
	Іб	22	45,32	0,945	0,202	44,90	45,74	43,00	47,00
	Всього	135	45,27	1,087	0,094	45,08	45,45	43,00	47,00
CD4 <sup>+</sup> , %	Іа	45	35,80	0,815	0,121	35,56	36,04	34,00	37,00
	Іа	21	39,00	0,837	0,183	38,62	39,38	38,00	40,00
	Іб	47	35,91	0,654	0,095	35,72	36,11	35,00	37,00
	Іб	22	38,59	0,666	0,142	38,30	38,89	38,00	40,00
	Всього	135	36,79	1,560	0,134	36,53	37,06	34,00	40,00
CD8 <sup>+</sup> , %	Іа	45	21,84	0,706	0,105	21,63	22,06	20,00	23,00
	Іа	21	24,10	0,700	0,153	23,78	24,41	23,00	25,00
	Іб	47	21,77	0,729	0,106	21,55	21,98	20,00	23,00
	Іб	22	24,36	0,790	0,168	24,01	24,71	23,00	25,00
	Всього	135	22,58	1,346	0,116	22,35	22,81	20,00	25,00

Продовження таблиці 4.3.1

Показники	N	M	SD	SE	95 % CI		Min	Max	
					LB	UB			
CD16+, %	Ia	45	20,58	1,323	0,197	20,18	20,98	19,00	23,00
	IIa	21	20,33	1,111	0,242	19,83	20,84	19,00	23,00
	Iб	47	20,21	1,102	0,161	19,89	20,54	18,00	23,00
	IIб	22	20,09	0,971	0,207	19,66	20,52	19,00	22,00
	Всього	135	20,33	1,165	0,100	20,14	20,53	18,00	23,00
CD22+, %	Ia	45	24,27	0,837	0,125	24,02	24,52	22,00	25,00
	IIa	21	26,05	1,024	0,223	25,58	26,51	24,00	27,00
	Iб	47	24,23	0,786	0,115	24,00	24,46	23,00	25,00
	IIб	22	26,27	0,827	0,176	25,91	26,64	25,00	28,00
	Всього	135	24,86	1,229	0,106	24,65	25,07	22,00	28,00

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення.

У гострому періоді хвороби з ймовірністю 95 % не виявлено статистично достовірних відмінностей в рівнях показників CD3+ та CD16+ у підгрупах дітей із ознаками СЕП та без них (таблиця 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

**Дисперсійний аналіз показників клітинної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у гострий період хвороби**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
CD3+, %	Міжгрупова	0,598	3	0,199	0,166	0,919
	В середині груп	157,802	131	1,205		
	Загальна	158,400	134			
CD4+, %	Міжгрупова	254,015	3	84,672	153,676	0,000
	В середині груп	72,178	131	0,551		
	Загальна	326,193	134			
CD8+, %	Міжгрупова	173,696	3	57,899	109,547	0,000
	В середині груп	69,237	131	0,529		
	Загальна	242,933	134			
CD16+, %	Міжгрупова	4,665	3	1,555	1,149	0,332
	В середині груп	177,335	131	1,354		
	Загальна	182,000	134			

## Продовження таблиці 4.3.2

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
CD22+, %	Міжгрупова	107,784	3	35,928	49,783	0,000
	В середині груп	94,542	131	0,722		
	Загальна	202,326	134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Введення імуномодулюючого препарату у стандартну схему лікування з ймовірністю 99 % спричиняє статистично достовірний вплив на рівень CD3+: у період реконвалесценції показник в Іа підгрупі склав  $44,60 \pm 0,16$  % та  $55,95 \pm 0,24$  % у підгрупі Па, тоді як у підгрупі Іб –  $55,83 \pm 0,18$  %, Пб –  $55,95 \pm 0,23$  % та  $55,57 \pm 0,25$  % у групі контролю (таблиця 4.3.3 та 4.3.4).

Таблиця 4.3.3

**Показники клітинної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у період реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники	N	M	SD	SE	95 % CI		Min	Max	
					LB	UB			
CD3+, %	Іа	45	44,60	1,053	0,157	44,28	44,92	42,00	47,00
	Па	21	55,95	1,117	0,244	55,44	56,46	54,00	58,00
	Іб	47	55,83	1,204	0,176	55,48	56,18	54,00	58,00
	Пб	22	55,95	1,090	0,232	55,47	56,44	54,00	58,00
	Контрольна група	28	55,57	1,317	0,249	55,06	56,08	54,00	58,00
	Всього	163	52,72	5,159	0,404	51,92	53,52	42,00	58,00
CD4+, %	Іа	45	35,18	0,912	0,136	34,90	35,45	33,00	37,00
	Па	21	38,10	0,889	0,194	37,69	38,50	36,00	40,00
	Іб	47	34,34	0,600	0,088	34,16	34,52	33,00	36,00
	Пб	22	34,50	0,598	0,127	34,24	34,77	34,00	36,00
	Контрольна група	28	34,93	0,766	0,145	34,63	35,23	34,00	36,00
	Всього	163	35,18	1,396	0,109	34,96	35,39	33,00	40,00



## Продовження таблиці 4.3.3

Показники	N	M	SD	SE	95 % CI		Min	Max	
					LB	UB			
CD8+, %	Ia	45	21,51	0,843	0,126	21,26	21,76	20,00	23,00
	Па	21	18,86	0,655	0,143	18,56	19,16	18,00	20,00
	Iб	47	18,49	0,688	0,100	18,29	18,69	18,00	20,00
	Пб	22	18,50	0,598	0,127	18,24	18,77	18,00	20,00
	Контрольна група	28	18,86	0,848	0,160	18,53	19,19	18,00	21,00
	Всього	163	19,44	1,491	0,117	19,21	19,67	18,00	23,00
CD16+, %	Ia	45	18,89	0,885	0,132	18,62	19,15	18,00	21,00
	Па	21	19,05	0,805	0,176	18,68	19,41	18,00	21,00
	Iб	47	18,70	0,778	0,113	18,47	18,93	18,00	20,00
	Пб	22	18,64	0,790	0,168	18,29	18,99	18,00	21,00
	Контрольна група	28	19,43	0,920	0,174	19,07	19,79	18,00	21,00
	Всього	163	18,91	0,871	0,068	18,78	19,05	18,00	21,00
CD22+, %	Ia	45	21,69	0,793	0,118	21,45	21,93	21,00	23,00
	Па	21	25,57	1,028	0,224	25,10	26,04	24,00	27,00
	Iб	47	21,66	0,731	0,107	21,45	21,87	20,00	23,00
	Пб	22	21,64	0,727	0,155	21,31	21,96	21,00	23,00
	Контрольна група	28	21,96	0,838	0,158	21,64	22,29	21,00	23,00
	Всього	163	22,22	1,524	0,119	21,99	22,46	20,00	27,00

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення.

Аналогічна ситуація з показниками CD4+, CD8+ та CD22+, які з ймовірністю 99,9 % відрізняються у підгрупах дітей, яким проводили стандартне лікування і яким до нього додавали імуномодулюючий препарат.

Таблиця 4.3.4

**Дисперсійний аналіз показників клітинної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у період реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники	SS	Df	RMS	F	Sig.	
CD3+, %	Міжгрупова	4098,816	4	1024,704	762,966	0,000
	В середині груп	212,202	158	1,343		
	Загальна	4311,018	162			

## Продовження таблиці 4.3.4

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
CD4+, %	Міжгрупова	223,543	4	55,886	95,668	0,000
	В середині груп	92,298	158	0,584		
	Загальна	315,840	162			
CD8+, %	Міжгрупова	271,584	4	67,896	121,231	0,000
	В середині груп	88,489	158	0,560		
	Загальна	360,074	162			
CD16+, %	Міжгрупова	11,623	4	2,906	4,130	0,003
	В середині груп	111,175	158	0,704		
	Загальна	122,798	162			
CD22+, %	Міжгрупова	272,653	4	68,163	104,161	0,000
	В середині груп	103,396	158	0,654		
	Загальна	376,049	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Між показниками гуморальної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт, у гострий період з ймовірністю 95 % не виявлено статистично достовірних відмінностей (таблиця 4.3.5 та 4.3.6).

Таблиця 4.3.5

**Показники гуморальної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт, у гострий період у залежності від призначеного лікування**

Показники	N	M	SD	SE	95 % CI		
					LB	UB	
IgA, г/л	Ia	45	0,95	0,038	0,006	0,93	0,96
	IIa	21	0,96	0,059	0,013	0,93	0,98
	Iб	47	0,96	0,057	0,008	0,94	0,98
	IIб	22	0,94	0,039	0,008	0,92	0,96
	Всього	135	0,95	0,049	0,004	0,94	0,96
IgM, г/л	Ia	45	0,84	0,017	0,003	0,84	0,85
	IIa	21	0,85	0,018	0,004	0,84	0,86
	Iб	47	0,84	0,019	0,003	0,84	0,85
	IIб	22	0,85	0,022	0,005	0,84	0,86
	Всього	135	0,85	0,019	0,002	0,84	0,85

## Продовження таблиці 4.3.5

Показники	N	M	SD	SE	95 % CI		
					LB	UB	
IgG, г/л	Ia	45	11,63	0,218	0,033	11,56	11,69
	IIa	21	12,46	0,144	0,031	12,39	12,52
	Iб	47	11,65	0,301	0,044	11,56	11,74
	IIб	22	12,39	0,147	0,031	12,33	12,46
	Всього	135	11,89	0,433	0,037	11,82	11,96

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Результати дисперсійного аналізу показників гуморальної ланки імунітету дітей у гострий період відображені у таблиці 4.3.6.

Таблиця 4.3.6

**Дисперсійний аналіз показників гуморальної ланки імунітету дітей,  
хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у гострий період у  
залежності від призначеного лікування**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
IgA, г/л	Міжгрупова	0,010	3	0,003	1,385	0,250
	В середині груп	0,316	131	0,002		
	Загальна	0,326	134			
IgM, г/л	Міжгрупова	0,001	3	0,000	1,189	0,317
	В середині груп	0,047	131	0,000		
	Загальна	0,049	134			
IgG, г/л	Міжгрупова	18,061	3	6,020	110,775	0,0713
	В середині груп	7,120	131	0,054		
	Загальна	25,181	134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Варто зауважити, що зазначені показники гуморальної ланки імунітету дітей Ia та IIa підгрупи, що лікувалися згідно стандартної схеми, за всіма позиціями статистично достовірно перевищують відповідні показники групи контролю: IgA становить  $0,85 \pm 0,01$  г/л, IgM –  $0,72 \pm 0,00$  г/л та IgG, –  $10,31 \pm 0,08$  г/л. Натомість, з ймовірністю 99,9 % можемо говорити про

статистично достовірні відмінності при додаванні імуномодулюючого препарату між показниками гуморальної ланки імунітету підгруп дітей (таблиця 4.3.7 та 4.3.8).

Таблиця 4.3.7

**Показники гуморальної ланки імунітету дітей, хворих на гострий бронхіт, у період реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
IgA, г/л	Ia	45	0,94	0,036	0,005	0,93	0,95
	IIa	21	0,95	0,055	0,012	0,92	0,97
	Iб	47	0,84	0,015	0,002	0,84	0,85
	IIб	22	0,84	0,015	0,003	0,84	0,85
	Контрольна група	28	0,85	0,024	0,005	0,84	0,85
	Всього	163	0,88	0,057	0,005	0,87	0,89
IgM, г/л	Ia	45	0,83	0,018	0,003	0,82	0,84
	IIa	21	0,83	0,017	0,004	0,83	0,84
	Iб	47	0,73	0,019	0,003	0,73	0,74
	IIб	22	0,76	0,018	0,004	0,83	0,84
	Контрольна група	28	0,72	0,016	0,003	0,72	0,73
	Всього	163	0,78	0,055	0,004	0,78	0,79
IgG, г/л	Ia	45	11,35	0,238	0,035	11,28	11,43
	IIa	21	12,12	0,307	0,067	11,98	12,26
	Iб	47	10,29	0,139	0,020	10,25	10,33
	IIб	22	10,49	0,415	0,088	10,31	10,67
	Контрольна група	28	10,31	0,428	0,081	10,15	10,48
	Всього	163	10,85	0,724	0,057	10,74	10,96

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Дані, що були отримані при дисперсійному аналізі показників функціональної активності гуморальної ланки імунітету дітей у період реконвалесценції подані у таблиці 4.3.8.

**Дисперсійний аналіз показників гуморальної ланки імунітету дітей,  
хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП та без, у період  
реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
IgA, г/л	Міжгрупова	0,382	4	0,096	101,791	0,000
	В середині груп	0,147	157	0,001		
	Загальна	0,529	161			
IgM, г/л	Міжгрупова	0,444	4	0,111	348,563	0,000
	В середині груп	0,050	158	0,000		
	Загальна	0,494	162			
IgG, г/л	Міжгрупова	71,152	4	17,788	203,556	0,000
	В середині груп	13,807	158	0,087		
	Загальна	84,959	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Спостерігаємо, що в період реконвалесценції рівень IgA у підгрупах із застосуванням стандартної терапії склав: в Іа підгрупі –  $0,94 \pm 0,01$  г/л та у Іа –  $0,95 \pm 0,01$  г/л, тоді як у підгрупах хворих, в схему лікування яких додавали імуномодулятор: у Іб –  $0,84 \pm 0,00$  г/л та Іб  $0,84 \pm 0,00$  г/л, що практично досягає рівня групи контролю ( $0,85 \pm 0,01$  г/л). Рівень IgM у підгрупі Іа становить  $0,83 \pm 0,00$  г/л та Іа –  $0,83 \pm 0,00$  г/л, до порівняння у підгрупі Іб –  $0,73 \pm 0,00$  г/л та Іб –  $0,76 \pm 0,00$  г/л, що дає краще наближення до групи контролю ( $0,72 \pm 0,00$  г/л). Концентрація IgG у підгрупах хворих зі стандартною терапією знаходиться на рівні в Іа  $11,35 \pm 0,04$  г/л та Іа –  $12,12 \pm 0,07$  г/л, а у підгрупах хворих, в схему лікування яких додавали імуномодулятор, Іб –  $10,29 \pm 0,02$  г/л та Іб  $10,49 \pm 0,09$  г/л, що прямує до рівня показника групи контролю ( $10,31 \pm 0,08$  г/л).

За показниками опозиційних пулів цитокінів не виявлено статистично достовірних відмінностей у гострий період захворювання між підгрупами хворих (таблиця 4.3.9. та 4.3.10).

Таблиця 4.3.9

**Значення показників опозиційних пулів цитокінів у дітей, хворих на  
гострий бронхіт, у гострий період у залежності від призначеного  
лікування**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
IL-4, пг/мл	Ia	45	88,09	0,716	0,107	87,87	88,30
	IIa	21	99,29	1,397	0,305	98,65	99,92
	Iб	47	87,78	0,900	0,131	87,51	88,04
	IIб	22	99,43	1,178	0,251	98,91	99,95
	Всього	135	91,57	5,435	0,468	90,64	92,49
INF-γ, од/мл	Ia	45	287,00	1,243	0,185	286,63	287,37
	IIa	21	311,95	0,973	0,212	311,51	312,40
	Iб	47	286,57	1,078	0,157	286,26	286,89
	IIб	22	312,27	1,162	0,248	311,76	312,79
	Всього	135	294,85	11,902	1,024	292,83	296,88

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

Наочне відображення дисперсійного аналізу показників опозиційних пулів цитокінів дітей у період реконвалесценції представлено у таблиці 4.3.10.

Таблиця 4.3.10

**Дисперсійний аналіз показників опозиційних пулів цитокінів у дітей,  
хворих на гострий бронхіт, у гострий період у залежності від  
призначеного лікування**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
IL-4, пг/мл	Міжгрупова	3829,678	3	1276,559	1306,797	0,087
	В середині груп	1127,969	131	0,977		
	Загальна	4957,647	134			
INF-γ, од/мл	Міжгрупова	18812,232	3	6270,744	4866,358	0,074
	В середині груп	2168,805	131	1,289		
	Загальна	20981,037	134			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Введення у схему лікування дітей, хворих на гострий бронхіт, імуномодуючого препарату позитивно впливає на показники опозиційних пулів цитокінів, про що свідчить статистично достовірна різниця між підгрупами пацієнтів за схемами лікування у періоді реконвалесценції (таблиця 4.3.11 та 4.3.12).

Таблиця 4.3.11

**Значення показників опозиційних пулів цитокінів у дітей, хворих на гострий бронхіт, у період реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники		N	M	SD	SE	95 % CI	
						LB	UB
IL-4, пг/мл	Ia	45	83,53	0,728	0,109	83,31	83,75
	IIa	21	95,67	0,774	0,169	95,32	96,02
	Iб	47	63,59	0,695	0,101	63,39	63,80
	IIб	22	82,81	0,720	0,153	82,49	83,13
	Контрольна група	28	2,16	0,151	0,029	2,10	2,22
	Всього	163	65,27	30,722	2,406	60,52	70,02
INF-γ, од/мл	Ia	45	229,22	1,259	0,188	228,84	229,60
	IIa	21	260,10	1,091	0,238	259,60	260,59
	Iб	47	201,62	0,945	0,138	201,34	201,89
	IIб	22	207,14	21,058	4,490	197,80	216,47
	Контрольна група	28	31,58	1,490	0,282	31,00	32,15
	Всього	163	188,31	74,411	5,828	176,80	199,82

Примітка: N – кількість дітей, M (mean) – середнє значення, SD (standard deviation) – стандартне відхилення, SE (standard error) – стандартна помилка, 95 % CI (confidence interval for mean) – 95 % довірчий інтервал для середнього значення, LB (lower bound) – нижня межа, UB (upper bound) – верхня межа.

У період реконвалесценції рівень IL-4 у дітей, хворих на гострий бронхіт, що отримували стандартну терапію, підгрупи Ia склав  $83,53 \pm 0,11$  пг/мл та IIa –  $95,67 \pm 0,17$  пг/мл, а у пацієнтів, в схему лікування яких додавали імуномодулятор, підгрупи Ib становив  $63,59 \pm 0,10$  пг/мл та IIб –  $82,81 \pm 0,15$  пг/мл. Концентрація INF-γ у підгрупі Ia склала  $229,22 \pm 0,19$  од/мл та IIa –  $260,10 \pm 0,24$  од/мл, для порівняння у підгрупі Ib –  $201,62 \pm 0,14$  од/мл та IIб –  $207,14 \pm 4,49$  од/мл. Відзначаємо, що, хоч за

показниками опозиційних пулів цитокінів у період реконвалесценції рівні ІЛ-4 та ІNF- $\gamma$  не досягають значень групи контролю (ІЛ-4 –  $2,16 \pm 0,03$  пг/мл, ІNF- $\gamma$  –  $31,58 \pm 0,28$  од/мл), однак у підгрупах дітей, в схему лікування яких додавали імуномодулятор, обидва показники є значно нижчими.

Таблиця 4.3.12

**Дисперсійний аналіз показників опозиційних пулів цитокінів у дітей, хворих на гострий бронхіт, у період реконвалесценції у залежності від призначеного лікування**

Показники		SS	Df	RMS	F	Sig.
ІЛ-4, пг/мл	Міжгрупова	152831,098	4	38207,774	87435,334	0,000
	В середині груп	69,043	158	0,437		
	Загальна	152900,141	162			
ІNF- $\gamma$ , од/мл	Міжгрупова	887491,770	4	221872,943	3687,278	0,000
	В середині груп	9507,263	158	60,173		
	Загальна	896999,033	162			

Примітка: SS (sum of squares) – сума квадратів, Df (degrees of freedom) – кількість ступенів свободи, RMS (root mean square) – середнє значення квадратів, F (Fisher's distribution) – значення розрахункового критерію Фішера, Sig. (significant) – р-значення (достовірність).

Отже, застосування імуномодулюючого препарату у дітей, хворих на гострий бронхіт, позитивно впливало на відновлення імунологічного гомеостазу пацієнтів.

#### **Резюме до розділу 4**

Отже, у ході проведеної терапії було встановлено, що залучення імуномодулюючого препарату до схеми лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, мало позитивний ефект. Це підтверджується швидшим об'єктивним покращенням стану, скороченням частоти тривалої гіпертермії, періоду катарального синдрому, терміну застосування антибактеріальних засобів та загальної тривалості терапії, позитивним впливом на гормональний (сприяє швидшому наближенню концентрацій гормонів до рівнів групи контролю) та імунологічний статус (зафіксований



позитивний ефект на показники клітинної, гуморальної ланки імунітету та опозиційні пули цитокінів) дітей основної групи.

**Матеріали розділу викладено у наукових працях:**

1. Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. East Ukr Med J. 2022;10(3):205-13. doi:10.21272/eumj.2022;10(3):205-213

2. Havrylenko A, Smiyan O. Influence of the immunomodulator on the concentration of reversible triiodothyronin of children with acute bronchitis in combination with euthyroid sick syndrome. In: Second international congress on biological and health sciences [Internet]; 2022 Feb 24-25-26-27; Turkey; 2022 Mar 15; Available from: <https://www.biohealthcongress.com/wp-content/uploads/2022/07/ICBH-2022-ABSTRACT-BOOK-22032022-1.pdf>.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретельний аналіз наукових видань показує, що протягом останнього століття гострі інфекційні захворювання дихальної системи серед дітей у всіх вікових групах виявилися найбільш поширеними і становлять значущу проблему у сферах медицини, соціуму, економіки та науки. Вони складають більшість – до 90 % – випадків, зареєстрованих серед всієї захворюваності дітей. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно гострі респіраторні інфекції стають причиною захворюваності у 50 % дітей віком до 5 років і 30 % дітей від 5 до 12 років [1-4].

Гострий бронхіт становить значущу частину неспецифічних гострих інфекційних захворювань органів дихання у дітей. Захворюваність цією патологією в середньому складає приблизно 100 випадків на 1000 дітей. Гострий бронхіт увійшов до п'ятірки причин відвідування педіатра. Ця патологія може впливати на фізичний розвиток дитини та сприяти формуванню рекурентних та хронічних захворювань, зокрема респіраторної системи [5-7].

Під час стресових змін при гострих запальних процесах, таких як гострий бронхіт, активується гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдна система. Це підкреслює зв'язок між гормональним статусом та адаптаційною стійкістю організму, що може впливати на перебіг гострого бронхіту та його наслідки [8-10]. Одним із адаптивних станів, що виникає при гострому бронхіті, є синдром еутиреїдної патології (СЕП), для якого характерна варіативність змін концентрацій гормонів щитоподібної залози на субклінічному рівні. Найчастіше зустрічається перший варіант СЕП (СЕП-1), або "синдром низького Т3" [75, 77, 80]. Вивчення даного стану дозволить краще зрозуміти взаємозалежність гормональної та імунної систем, особливості їх відповіді на гострий запальний процес респіраторного тракту у дітей та стрес, що його супроводжує, а також у подальшому використовувати отримані дані для прогнозування перебігу гострого бронхіту й удосконалення підходів до терапії.

Проаналізувавши сучасну наукову літературу, ми з'ясували, що питання особливостей стану тиреоїдної та імунної системи дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, залишається недостатньо розкритим. Тому ми вважаємо актуальним дослідження даної проблеми, що дозволить розширити знання про клініку, патогенез, покращити ранню діагностику особливостей перебігу гострого бронхіту, його лікування та передбачення наслідків для пацієнта.

Дана робота є частиною наукових досліджень Сумського державного університету та складовою науково-дослідної теми кафедри педіатрії «Інфекційні та соматичні захворювання у дітей: особливості перебігу на сучасному етапі та шляхи удосконалення їх лікування» (№ 0120U102150).

Метою дослідження було: удосконалити методи діагностики та підвищити ефективність лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, на підставі встановлених факторів ризику, клініко-патогенетичних механізмів перебігу захворювання, гормонального та імунологічного статусу дитини, шляхом застосування імуномодуючого препарату.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Виявити клініко-патогенетичні особливості гострого бронхіту у поєднанні з СЕП та без у дітей дошкільного віку у сучасних умовах.
2. З'ясувати вплив медико-біологічних та соціально-економічних факторів на формування синдрому еутиреоїдної патології у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт.
3. Встановити частоту синдрому еутиреоїдної патології у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт.
4. Визначити вміст гормонів (тиреотропний гормон, загальні та вільні фракції йодтиронінів, реверсивний трийодтиронін, кортизол) у сироватці крові дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт без та у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології.
5. Вивчити стан клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) та гуморальної ланок імунітету (IgA, IgM, IgG), проаналізувати вміст

опозиційних пулів цитокінів (IL-4 та гама-інтерферону) у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт без та у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології.

6. Встановити взаємозв'язок змін гормонального статусу у дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, з клініко-лабораторними та імунологічними показниками.

7. Розробити та впровадити в медичну практику математичну модель оцінки вірогідності тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку.

8. Підвищити ефективність та покращити лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт без та у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології, шляхом призначення імуномодулюючого препарату.

Дисертаційне дослідження було проведене згідно з основними положеннями GCP ICH і Гельсинської декларації, методологічно ґрунтувалось на використанні системного підходу до комплексу досліджень і визначалось окресленою метою та конкретними завданнями роботи.

Усі обстеження дітей були попередньо узгоджені з їхніми батьками (опікунами) (поінформоване погодження) та відповідали вимогам принципів біоетики, що підтверджено протоколом комісії з питань біомедичної етики ННМІ СумДУ: згідно з сучасними науковими стандартами передбачені заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсинської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицини та відповідних Законів України, а саме, Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Батьки (опікуни) дітей після отримання повної інформації щодо обсягу діагностичних та терапевтичних заходів, надавали письмову згоду на участь у

науковому дослідженні, яке за своїм дизайном було проспективним, контрольованим, когортним, рандомізованим та відкритим.

Дослідження проводилося впродовж 2018-2024 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» Сумської міської ради (КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР) та Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Сумської міської ради (КНП «ЦПМСД № 2» СМР).

Усього було обстежено 135 дітей дошкільного віку (від 3 до 6 років), хворих на гострий бронхіт, які лікувалися в інфекційних відділеннях КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР (основна група) та 28 практично здорових дітей, які знаходилися під наглядом педіатрів в КНП «ЦПМСД № 2» СМР (контрольна група).

Було проведене комплексне динамічне обстеження стану здоров'я усіх дітей. Були вивчені анамнестичні дані (перебіг антенатального та перинатального періодів, особливості вигодовування дітей на першому році життя тощо), проведене клінічне обстеження, застосовані лабораторні (клінічний аналіз крові, аналіз крові для визначення концентрацій гормонів, імунологічних показників) та інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження щитоподібної залози та наднирників) методи дослідження, залучений для консультацій дитячий ендокринолог. Оцінка перебігу гострого бронхіту здійснювалася в гострий період захворювання (1–2 день госпіталізації) та у період реконвалесценції (7–10 день). Вище перераховані методи обстеження дітей є загальновизнаними, жорстко стандартизованими, мають чіткий алгоритм їх оцінки, є валідними для використання в загальноклінічній практиці та не потребують детального опису та пояснення інтерпретації отриманих змін.

Тяжкість гострого бронхіту визначалася за допомогою клінічного інструмента для вимірювання ступеня тяжкості гострого бронхіта у дітей «BSS-red». Лабораторні аналізи першого рівня виконувалися на базі клінічної

лабораторії КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР та КНП «ЦПМСД № 2» СМР. Дослідження імунологічного статусу дітей проводилось шляхом визначення рівня показників клітинної (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) та гуморальної (IgA, IgM, IgG) ланок імунітету, а також опозиційних пулів цитокінів (прозапального – INF- $\gamma$  та протизапального – IL-4) в гострий період захворювання (1–2 день госпіталізації) та період реконвалесценції (7–10 день) у сироватці крові методом твердофазового імуноферментного аналізу (ІФА). Визначення гормонального статусу дітей (загальних та вільних фракцій T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, реверсивного T<sub>3</sub>, ТТГ, антитіл до тиреопероксидази, кортизолу) здійснювалося також у гострий період захворювання (1–2 день госпіталізації) та період реконвалесценції (7–10 день) у сироватці крові методом твердофазового ІФА. Лабораторне дослідження імунологічних і гормональних показників відбувалося на базі Центру колективного користування науковим обладнанням ННМІ СумДУ. Інструментальні методи обстеження (рентгенографія органів грудної клітки, УЗД ЩЗ, наднирників), консультації дитячого ендокринолога були проведені безпосередньо на базі КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» СМР та КНП «ЦПМСД № 2» СМР.

Для науково-обґрунтованої статистичної обробки отриманої інформації з метою узагальнення результатів, вилучення з масивів вихідних даних нетривіальних, чи нетипових значень, візуального представлення результатів було використано пакет SPSS (IBM SPSS Statistics, SPSS – Statiatical Package for the Social Science). Статистичний аналіз здійснено в пакеті SPSS 26, за допомогою модулів Machine Learning (Bayesian, Support Vectors, Nearest Neighbor) закладка Naive Bayes Classifiers. Результати розрахунків представлено у відформатованих за вимогами таблицях та рисунках.

Поточний частотний аналіз виконано за допомогою модуля Analyze (Descriptive Statistics – Frequencies та Descriptive), для вивчення взаємозв'язків використано модуль Analyze (Descriptive Statistics – Crosstabs). Для дослідження відмінностей у показниках пацієнтів основної та контрольної груп використано дисперсійний аналіз, який реалізовано за допомогою модуля

Analyze (Compare Means – Means, One-Way Anova). Статистичну достовірність визначено на рівні 0,05 та нижче.

Для характеристики перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку застосовано описові статистики та порівняння середніх значень. Розбіжності між групами підтверджено чи спростовано за допомогою дисперсійного аналізу для кількісних ознак та критерію хі-квадрат, для ознак номінальної чи рангової шкали. Виявлення взаємозв'язків між значеннями концентрацій гормонів у дітей при гострому бронхіті та показниками, що відображають тяжкість перебігу хвороби, а також між показниками гормонального та імунологічного статусів здійснено за допомогою кореляційного аналізу.

Для побудови прогностичної моделі використано ймовірнісне моделювання на основі теореми Баєса, за допомогою якої ми перейшли від наявних апріорних ймовірностей видужання до апостеріорного ймовірнісного розподілу видужання залежно від впливу різних чинників із використанням функціоналу середнього ризику. Надійність визначено на основі критерію Фішера для рівня достовірності 0,05. Здійснено розрахунок апріорного і апостеріорного шансів, на основі яких встановлено ступінь підвищення ризику отримати важчий ступінь перебігу гострого бронхіту.

Постановка діагнозу відбувалася відповідно до клінічного протоколу про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», затвердженим наказом МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 16 липня 2014 року № 499 (Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції»), Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Грип та гострі респіраторні інфекції», 2018 р. [166-168].

Пацієнти залежно від перебігу гострого бронхіту та способу лікування були поділені на групи та підгрупи.

I група – діти, хворі на гострий бронхіт (без ознак СЕП) (N = 92):

Ia підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт (без ознак СЕП), які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N = 45);

Iб підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт (без ознак СЕП), які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували імуномодулюючий препарат (N = 47).

II група – діти, хворі на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП (N = 43):

IIa підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N = 21);

IIб підгрупа – діти, хворі на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували імуномодулюючий препарат (N = 22).

Контрольна група – практично здорові діти (N = 28).

Критерії залучення хворих у клінічне дослідження:

1. Інформована згода батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні та дотримання усіх призначень лікаря.
2. Вік дітей від 3 до 6 років обох статей.
3. Встановлений основний діагноз гострого бронхіту.

Критерії вилучення хворих із клінічного дослідження:

1. Відмова батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні.
2. Вік дітей менше 3 та більше 6 років.
3. Пацієнти зі встановленим основним діагнозом, відмінним від гострого бронхіту (наприклад, гострий тонзиліт, хронічний бронхіт, пневмонія, бронхіальна астма тощо).
4. Наявність супутніх соматичних захворювань у стадії суб- і декомпенсації.



5. Пацієнти, що мають або мали органічну або функціональну патологію ЩЗ, наднирників.
6. Пацієнти, які отримували тиреоїдні гормони, йодвмісні препарати або глюкокортикоїди протягом останнього року.
7. Пацієнти з лабораторно підтвердженими імунодефіцитними станами в анамнезі.
8. Наявність алергічних захворювань.
9. Невиконання лікарських призначень.

Досліджуваний імуномодулятор призначали з першого дня від моменту госпіталізації відповідно до інструкції лікарського засобу: по 1 таблетці 1 раз на добу сублінгвально протягом 10 днів за 1 годину до прийому їжі. Ефективність даного препарату була визначена шляхом порівняння показників стану здоров'я пацієнтів у гострій період (1-2 день госпіталізації) та період реконвалесценції (7-10 день).

У результаті проведеного дослідження встановлено, матері дітей, хворих на гострий бронхіт, під час вагітності мали різні патологічні відхилення. Достовірно частіше, ніж у групі контролю, виявлялася залізодефіцитна анемія (77 (57,04 ± 4,28 %)), токсикоз I чи II половини (57 (42,22 ± 4,27 %)), загроза переривання вагітності (43 (31,85 ± 4,02 %)) та гостра респіраторна інфекція (31 (22,96 ± 3,63 %)). Поряд з тим, пологи у матерів основної групи проходили з ускладненнями (слабкість пологової діяльності – 14 (10,37 ± 2,63 %), стрімкі пологи – 6 (4,44 ± 1,78 %)) та за рахунок проведення кесаревого розтину (38 (28,15 ± 3,89 %)). Крім того, обтяжений акушерський анамнез частіше виявлявся у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП. Так, у дітей II групи, порівняно з I, зафіксовано більша кількість випадків пролонгованої неонатальної жовтяниці (11 (25,58 ± 6,73 %) ( $p = 0,048$ )), перинатального ураження ЦНС (9 (20,93 ± 6,28 %) ( $p = 0,044$ )) та народження з вагою менше 2800 г (8 (18,60 ± 6,00 %) ( $p = 0,024$ )). Більшість дітей основної групи у перший рік життя знаходилася на змішаному вигодовуванні (73 (54,10 ± 4,29 %)). Було

зафіксовано, що виключно сумішшю харчувалися частіше діти із ознаками СЕП (16 (37,21 ± 7,46 %) ( $p < 0,001$ )), ніж без них. Було з'ясовано, що спадковий анамнез у дітей, хворих на гострий бронхіт, був обтяженим. Достовірно частіше хронічна патологія верхніх дихальних шляхів (ВДШ) виявлялася у близьких родичів дітей з групи пацієнтів із ознаками СЕП (24 (55,81 ± 7,66 %) ( $p = 0,011$ )). Було відзначено таку шкідливу звичку, як паління батьків дітей основної групи (33 (24,44 ± 3,71 %)). А також, було встановлено недостатній рівень повного охоплення дітей, хворих на гострий бронхіт, вакцинацією згідно з календарем щеплень (76 (56,30 ± 4,28 %)). Супутнє захворювання (гострий синусит ) частіше (14 (32,56 ± 7,23 %) ( $p = 0,047$ )) виявлялося у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, ніж без нього.

Ряд дослідників вважає, що пасивне паління є предиктором формування захворювань бронхолегеневої системи, у тому числі тих, що мають у своєму патогенезі механізм бронхообструкції. Це пов'язують з порушенням мукоциліарного кліренсу, гіпертрофією бронхіальних слизових залоз, сповільненою динамікою руху слизу, а також при перманентному впливі із підвищеним синтезом імуноглобулінів Е та збільшеною активністю блукаючого нерва [169-172].

У літературі є свідчення про те, що від особливостей перинатального періоду розвитку дитини, терміну першого прикладання до грудей матері, тривалості грудного годування, виду вигодовування залежить стан імунологічної резистентності дитини. Слід зазначити, що даний взаємозв'язок чітко прослідковується не тільки на першому році життя, а і у більш старшому віці [172-175].

Після проведеної оцінки захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт було встановлено зимово-весняний підйом (82 (60,74 ± 4,20 %) дитини захворіли взимку та 51 (37,78 ± 4,17 %) – навесні). Пізня госпіталізація пацієнтів (після 10 дня) була характерна для дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП (11 (78,57 ± 12,37 %) ( $p = 0,044$ )), а рання

(перші 1-2 дні хвороби) – із ознаками СЕП (9 (56,32 ± 16,51 %) ( $p = 0,048$ )), що може вказувати на більш швидку динаміку наростання тяжкості симптомів при СЕП.

Основними клінічними синдромами були інтоксикаційний, катаральний та гіпертермічний. Інтоксикаційний синдром характеризувався зниженням апетиту (86 (63,70 ± 4,15 %)), загальною слабкістю (104 (77,04 ± 3,63 %)), занепокоєнням (81 (60,00 ± 4,23 %)) та головним болем (45 (33,33 ± 4,07 %)). У свою чергу, загальна слабкість була основним симптомом у дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП (79 (85,87 ± 3,65 %)), а занепокоєння частіше фіксували у дітей з гострим бронхітом у поєднанні з СЕП (31 (72,09 ± 6,92 %)). Серед клінічних проявів катарального синдрому у дітей, хворих на гострий бронхіт з СЕП, порівняно з I групою, частіше відмічався нічний кашель (6 (13,95 ± 5,35 %) ( $p = 0,034$ )) та біль у вухах (5 (11,63 ± 4,95 %) ( $p = 0,001$ )). У той же час провідним симптомом даного синдрому для усіх пацієнтів виявився денний сухий кашель (113 (83,70 ± 3,19 %)). Гіпертермічний синдром у дітей I та II групи частіше проявлявся фебрильною температурою (94 (69,63 ± 3,97 %)). Крім того, гектична температура достовірно частіше була зафіксована у дітей, хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП (16 (37,21 ± 7,46 %) ( $p = 0,035$ )), ніж без нього.

Більшість пацієнтів, а саме дві третини, згідно зі шкалою «BSS-red» мали гострий бронхіт середнього ступеня тяжкості (92 дитини), а 43 дитини – тяжкого. У II групі, порівняно з I, достовірно переважає величина балу аускультативно визначених легеневих хрипів ((3,49 ± 0,10) ( $p = 0,002$ )).

Оцінка результатів клінічного аналізу крові дітей основної групи показує достовірні ознаки процесу запалення в гострому періоді хвороби: прискорення ШОЕ (19,06 ± 0,65 мм/год), зниження сегментоядерних нейтрофілів (41,86 ± 1,10 %) та зростання відносної кількості лімфоцитів (50,68 ± 1,33 %). Поряд з тим, зміни деяких показників були більш виражені у дітей II групи, ніж I, а саме збільшення ШОЕ (21,77 ± 1,29 мм/год) та

лейкоцитів ( $9,26 \pm 0,60 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Під час динамічного обстеження в періоді реконвалесценції показники периферійної крові нормалізувалися.

Виявлені зміни показників периферійної крові як в гострому періоді захворювання, так і в періоді реконвалесценції є типовими фазовими змінами гемограми для гострого бронхіту, що співпадає з даними багатьох дослідників [15, 176, 177].

Після проведення рентгенографії грудної клітки для виключення пневмонії у всіх дітей не було виявлено ознак запалення паренхіми легень. Це може свідчити про те, що цей вид обстеження не є обов'язковим для пацієнтів із гострим бронхітом, що і було відображено у сучасних рекомендаціях асоціації сімейних лікарів США. Результати ультразвукового дослідження щитоподібної залози та наднирників дітей не показали відхилень у розмірах чи структурі цих органів.

Усі госпіталізовані пацієнти успішно одужали, що свідчить про сприятливий перебіг даного захворювання (100%). Проте, діти, у яких були виявлені ознаки синдрому еутиреоїдної патології, перебували у стані хвороби значно триваліше ( $9,28 \pm 0,24$  днів) ( $p < 0,001$ ), ніж пацієнти без ознак даного синдрому ( $7,24 \pm 0,14$  днів). Це може вказувати на те, що вони мають більш тяжкий перебіг основного захворювання. Поряд з тим, діти, хворі на гострий бронхіт із СЕП, мають більш обтяжений анамнез життя та захворювання, тяжчий перебіг гострого бронхіту, більш виражені зміни гемограми, ніж пацієнти без змін у гормональному статусі.

Було з'ясовано, що у дітей, хворих на гострий бронхіт, майже у кожному третьому випадку (43 ( $31,85 \pm 4,02$  %)) спостерігаються функціональні зсуви показників гормонального статусу, які характерні для синдрому еутиреоїдної патології першого типу або «синдрому низького  $T_3$ » (СЕП-1). Варто підкреслити, що зазначені гормональні зміни мають субклінічний характер. Це означає, що ознак гіпо- чи гіпертиреозу виявлено не було. Так, у дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, встановлено достовірно підвищену концентрацію  $pT_3$  ( $30,32 \pm 0,62$  нг/дл) та кортизолу ( $499,04 \pm 2,52$  нмоль/л) у

сироватці крові, а також достовірне зниження рівня  $T_3$  ( $1,18 \pm 0,01$  нмоль/л) та  $vT_3$  ( $3,60 \pm 0,01$  пмоль/л) ( $p < 0,001$ ), порівняно з пацієнтами I та контрольної групи.

Було встановлено, що наявність СЕП не впливала на ступінь тяжкості гострого бронхіту. Поряд з тим, максимальні відмінності рівней гормонів від групи контролю спостерігаються при тяжкому перебізі гострого бронхіту. Також, у цих дітей було встановлено тісний кореляційний зв'язок між  $T_3$  та ШОЕ ( $-0,573$ ), між  $vT_3$  та загальним балом відповідно до шкали BSS-red ( $-0,720$ ). Унаслідок встановлених залежностей гормонального статусу та деякими показниками, що здатні відобразити тяжкість перебігу хвороби, можемо припустити, що тяжкість перебігу гострого бронхіту залежить від вираженості змін певних гормонів.

Крім того, була виявлена тісна кореляція між показниками периферичної конверсії тироксину в трийодтиронін та деякими показниками перебігу гострого бронхіту (кортизол, ШОЕ, паличкоядерні нейтрофіли, лімфоцити, кількість балів за шкалою BSS-red). Це може підтверджувати припущення, що провідною причиною розвитку «синдрому низького  $T_3$ » є порушення периферичної конверсії  $T_3$  з  $T_4$ .

Згідно із сучасними уявленнями, гострий бронхіт як захворювання, в основі якого лежить гострий запальний процес, викликає стресові реакції в організмі, комплексні метаболічні зміни. У даній відповіді бере участь гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова системи. У свою чергу від стану гормонального статусу людини залежать адаптаційні та захисні можливості організму [9, 10, 75, 76]. Виявлений віріант адаптаційного стану СЕП-1 у третини дітей, хворих на гострий бронхіт, є найбільш розповсюдженим варіантом даного синдрому, що знаходить своє підтвердження в літературі [73, 80]. Припущення про порушення периферичної конверсії  $T_3$  з  $T_4$  як основну причину розвитку «синдрому низького  $T_3$ » співзвучні з даними ряду авторів [79, 80].

Проведені дослідження виявили дисбаланс у стані клітинної ланки імунітету у хворих на гострий бронхіт. Цей дисбаланс впливає на активність набутого імунітету, формування протиінфекційної резистентності та викликає імунопатологічні зміни, які супроводжують запальний процес. Встановлено підвищення відносної кількості CD4+, CD8+ та CD22+ при одночасному зменшенні відносної кількості CD3+ клітин.

Порушення клітинної ланки імунітету у дітей II групи у гострий період захворювання характеризувалося більш вираженим збільшенням показників CD4+ ( $38,79 \pm 0,12$  % ( $p < 0,001$ )), CD8+ ( $24,23 \pm 0,11$  % ( $p < 0,001$ )) та CD22+ ( $26,16 \pm 0,14$  % ( $p < 0,001$ )) відносно групи контролю, а також дітей I групи. Виявлені патологічні зміни свідчать про дисбаланс субпопуляційних взаємозв'язків, виражених дезадаптаційних процесах та порушення імунологічної резистентності пацієнтів.

Крім того, були виявлені кореляційні зв'язки між деякими тиреоїдними гормонами та показниками клітинної ланки імунітету, що може вказувати на їх регуляторний вплив на процеси міграції та функціональну активність Т-лімфоцитів. Подібні залежності встановлені між відносною кількістю CD3+ та T<sub>4</sub> (-0,474), CD4+ та T<sub>3</sub> (-0,436), CD8+ та vT<sub>4</sub> (-0,524) за середнього ступеня тяжкості перебігу гострого бронхіту з СЕП, а також мівідносною кількістю CD3+ і T<sub>3</sub> (-0,455), CD3+ і vT<sub>3</sub> (-0,463) за тяжкого ступеня перебігу хвороби із ознаками СЕП. У період одужання практично усі показники клітинної ланки імунітету пацієнтів досягають показників групи контролю.

У дітей основної групи відзначено збільшення рівнів сироваткових IgA, IgM та IgG. Підвищення рівня IgG у дітей, хворих на гострий бронхіт, свідчить про активність гуморальної ланки імунітету, спрямованої на нейтралізацію бактеріальних патогенів. Цей показник збільшувався у всіх дітей основної групи під час гострого періоду захворювання, але найвище значення було виявлено у дітей, які мали гострий бронхіт із ознаками синдрому еутиреоїдної патології ( $12,42 \pm 0,02$  г/л,  $p < 0,001$ ), порівняно з I та групою контролю.

Співставлення показників гуморальної ланки імунітету у гострий період та період реконвалесценції хвороби дозволяють зауважити, що вміст сировалового IgA та IgM знижувався швидше у I групі пацієнтів (IgA на 6,7 % та IgM на 7,6 %). Натомість показник рівня сироваткового IgG знижувався швидшими темпами у II групі (на 9,2 %). Крім того, усі показники гуморальної ланки імунітету у період одужання характеризуються тенденцією наближення до рівня групи контролю.

Згідно з даними літератури формування ефективного противірусного захисту головним чином залежить від імунологічного статусу людини та зумовлена станом природньої цитотоксичності. І як наслідок, від дефектів імунної системи залежить патологічна експресія патогена ГРІ [178-181]. Авторами були зафіксовані у періоді розпалу гострого бронхіту зміни показників імунограми: порушення співвідношення регуляторних субпопуляцій Т-клітин, зниження відносної кількості Т-лімфоцитів, підвищення концентрації сироваткових IgA та IgG, зниження функціональної активності натуральних кілерів [178, 182].

Щодо особливостей відповіді гуморальної ланки імунітету думки дослідників відрізняються. Одні зазначають, що підвищується концентрація імуноглобулінів усіх класів. А інші автори заявляють, що спостерігали підвищення рівня IgM та зниження вмісту IgA та IgG, а також є дані про збільшення вмісту IgG в сироватці крові пацієнтів [178, 179, 183].

Встановлено підвищення рівнів як прозапального (INF- $\gamma$ ), так і протизапального (IL-4) цитокіну у гострий період захворювання у дітей основної групи. Поряд з тим, у пацієнтів, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП, значення концентрацій вищі за аналогічні у дітей I групи і становлять: INF- $\gamma$  –  $312,12 \pm 0,16$  од/мл, IL-4 –  $99,36 \pm 0,20$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Рівні цитокінів в період реконвалесценції знизилися у всіх пацієнтів, однак у хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, вони, як і на початку лікування, статистично достовірно перевищували показники пацієнтів I групи та групи контролю.

Згідно з публікаціями цитокіни беруть участь у підтриманні інтегративних зв'язків між двома типами Т-хелперів. INF- $\gamma$ , що синтезується Th1-клітинами, пригнічує функцію Th2-лімфоцитів, однак IL-4 інгібується дія клітинної ланки імунітету [184-186]. Таким чином, виявлене у нашому дослідженні підвищення рівнів IL-4 та INF- $\gamma$  у гострому періоді захворювання у порівнянні з контрольною групою може вказувати нам на напруженість імунної відповіді та високий рівень активації протизапальних реакцій [186].

На думку ряду дослідників, баланс про- та протизапальних цитокінів, їх рецепторів є комплексним показником взаємодії молекулярних медіаторів запалення та свідчить про загальний стан протиінфекційного захисту. Саме порушення даної рівноваги є частою причиною недостатності функції імунітету [187-190]. Збільшення концентрації прозапальних цитокінів є негативною ознакою, що свідчить про ступінь активності і тяжкості патологічного процесу [191-193]. Підвищення вмісту IL-4 в гострому періоді захворювання та після терапії свідчить про активацію протизапальних механізмів імунітету, має компенсаторний характер по відношенню до прозапальних цитокінів та покликаний таким чином стабілізувати перебіг захворювання [187, 192, 193].

Отже, більш виражені патологічні зміни імунологічних показників виявлені у дітей, у яких гострий бронхіт поєднувався з СЕП, що дає підстави припустити, що перебіг гострого бронхіту у поєднанні з синдромом еутиреоїдної патології більш тяжчий та супроводжується значною напруженістю імунітету.

Відповідно до вперше розробленої математичної моделі розрахунку ризику розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку найбільш інформативними клініко-анамнестичними чинниками є хронічна патологія ВДШ у близьких родичів пацієнтів та паління батьків, особливо за умови наявності даної шкідливої звички у обох батьків, чотирибальні кашель і аускультативно визначені легеневі хрипи згідно шкали BSS-red. Серед гормональних показників чинником середнього ступеня ризику є Т<sub>3</sub> та



кортизол, а високого – рТ<sub>3</sub>. Щодо показників імунного статусу, то факторами середнього ступеня ризику є відносна кількість CD4+, CD8+, CD16+, CD22. Також поєднання змін відносної кількості CD4+ та вТ<sub>3</sub>, CD3+ та вТ<sub>3</sub>, CD3+ та Т<sub>3</sub> значно збільшує ризик розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку.

Після оцінки результатів проведеного лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, можемо стверджувати, що введення імуномодулюючого препарату до схеми терапії мало позитивний ефект. Це підтверджується швидшим об'єктивним покращенням стану, скороченням частоти тривалої гіпертермії, періоду катарального синдрому, терміну застосування антибактеріальних засобів та загальної тривалості лікування. Об'єктивне покращення стану дітей, хворих на гострий бронхіт, на 3 добу від початку лікування було зафіксовано у 40 (86,96 ± 5,02 %) дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, що отримували додатково до стандартного лікування бактеріальний лізат, та 19 (86,36 ± 7,49 %) пацієнтів з аналогічною схемою лікування, які мали ознаки СЕП. Лікування із застосуванням досліджуваного препарату достовірно зменшило частоту гіпертермії, яка тривала більше 3 діб, у дітей Іб підгрупи (8 (36,36 ± 10,50 %) пацієнтів (p < 0,05)). Середня тривалість катарального синдрому при додатковому застосуванні імуномодулюючого препарату у підгрупі Іб склала – 6,34 ± 0,14 та Іб – 7,86 ± 0,43 днів (p < 0,001), тоді як при стандартному лікуванні у Іа підгрупі – 7,13 ± 0,20 та у Іа підгрупі – 9,29 ± 0,38 днів. Тривалість антибіотикотерапії в підгрупах зі стандартною схемою терапії була довшою (в Іа підгрупі – 7,18 ± 0,20 та Іа підгрупі – 9,48 ± 0,43 діб) проти 6,17 ± 0,14 діб в Іб підгрупі та 6,95 ± 0,22 діб (p < 0,001) в Іб підгрупі, де було додано імуномодулятор. Також включення імуномодулюючого препарату сприяло статистично достовірному скороченню терміну лікування у підгрупі дітей, хворих на гострий бронхіт із ознаками СЕП: в Іа підгрупі – 9,48 ± 0,43 проти 9,09 ± 0,37 діб (p < 0,001) в Іб підгрупі.

Застосування бактеріального лізату при лікуванні гострого бронхіту відзначилося позитивним впливом на гормональний статус пацієнта (сприяє наближенню концентрацій гормонів до рівнів групи контролю). Так, концентрація  $T_3$  у підгрупі Іа у гострий період становила 1,18 нмоль/л, у період реконвалесценції 1,78 нмоль/л, а у Іб підгрупі – 1,19 нмоль/л та 2,18 нмоль/л, відповідно, що вказує на краще наближення до показників групи контролю (2,37 нмоль/л); рівень  $vT_3$  у підгрупі Іа становив 3,59 пмоль/л в гострому періоді та 5,97 пмоль/л у періоді реконвалесценції, тоді як у підгрупі Іб – 3,61 пмоль/л та 6,22 пмоль/л відповідно, для порівняння 6,21 пмоль/л у групі контролю; концентрація  $rT_3$  у підгрупі Іа знизилася з 30,21 нг/дл у гострому періоді до 20,26 нг/дл у періоді реконвалесценції, а у підгрупі Іб – з 30,43 нг/дл до 16,99 нг/дл, що демонструє краще наближення до показника контрольної групи (15,87 нг/дл), рівень кортизолу у підгрупі дітей Іб теж краще наблизився у періоді реконвалесценції (зменшився з 498,71 нмоль/л до 416,66 нмоль/л) до концентрації групи контролю (417,95 нмоль/л), ніж у підгрупі Іа (знизився з 499,38 нмоль/л до 429,39 нмоль/л).

Подібна ситуація спостерігається з впливом на імунологічний статус дітей, хворих на гострий бронхіт, при застосування імуномодулятора (зафіксований позитивний ефект на показники клітинної, гуморальної ланки імунітету та опозиційні пули цитокінів). Введення бактеріального лізату у стандартну схему лікування з ймовірністю 99 % спричиняє статистично достовірний вплив на відносну кількість  $CD3+$ : у період реконвалесценції показник в Іа підгрупі склав  $44,60 \pm 0,16$  % та  $55,95 \pm 0,24$  % у підгрупі Іа, тоді як у підгрупі Іб –  $55,83 \pm 0,18$  %, Іб –  $55,95 \pm 0,23$  % та  $55,57 \pm 0,25$  % у групі контролю (таблиця 4.3.3 та 4.3.4). Аналогічно реагували  $CD4+$ ,  $CD8+$  та  $CD22+$ , які з ймовірністю 99,9 % відрізняються у підгрупах дітей, яким проводили стандартну терапію і які додатково отримували досліджуваний препарат.

Концентрація сироваткового IgA у період реконвалесценції в підгрупах із застосуванням стандартної терапії склала: в Іа підгрупі –  $0,94 \pm 0,01$  г/л та у

Па –  $0,95 \pm 0,01$  г/л, тоді як у підгрупах хворих, в схему лікування яких додавали бактеріальний лізат: у Іб –  $0,84 \pm 0,00$  г/л та Пб  $0,84 \pm 0,00$  г/л, що практично досягає рівня групи контролю ( $0,85 \pm 0,01$  г/л). Рівень сироваткового IgM у підгрупі Іа становить  $0,83 \pm 0,00$  г/л та Па –  $0,83 \pm 0,00$  г/л, до порівняння у підгрупі Іб –  $0,73 \pm 0,00$  г/л та Пб –  $0,76 \pm 0,00$  г/л, що дає краще наближення до групи контролю ( $0,72 \pm 0,00$  г/л). Концентрація сироваткового IgG у підгрупах хворих зі стандартною терапією знаходиться на рівні в Іа  $11,35 \pm 0,04$  г/л та Па –  $12,12 \pm 0,07$  г/л, а у підгрупах хворих, в схему лікування яких додавали імуномодулятор, Іб –  $10,29 \pm 0,02$  г/л та Пб –  $10,49 \pm 0,09$  г/л, що прямує до рівня показника групи контролю ( $10,31 \pm 0,08$  г/л).

У період реконвалесценції рівень ІЛ-4 в сироватці крові у дітей, хворих на гострий бронхіт, що отримували стандартну терапію, підгрупи Іа склав  $83,53 \pm 0,11$  пг/мл та Па –  $95,67 \pm 0,17$  пг/мл, а у пацієнтів, в схему лікування яких додавали імуномодулятор, підгрупи Іб становив  $63,59 \pm 0,10$  пг/мл та Пб –  $82,81 \pm 0,15$  пг/мл. Концентрація ІNF- $\gamma$  сироватки крові у підгрупі Іа склала  $229,22 \pm 0,19$  од/мл та Па –  $260,10 \pm 0,24$  од/мл, для порівняння у підгрупі Іб –  $201,62 \pm 0,14$  од/мл та Пб –  $207,14 \pm 4,49$  од/мл. З'ясовано, що, хоч за показниками опозиційних пулів цитокінів у період реконвалесценції рівні ІЛ-4 та ІNF- $\gamma$  в сироватці крові не досягають значень групи контролю (ІЛ-4 –  $2,16 \pm 0,03$  пг/мл, ІNF- $\gamma$  –  $31,58 \pm 0,28$  од/мл), проте у підгрупах дітей, в схему лікування яких додавали бактеріальний лізат, обидва показники є значно нижчими.

На думку ряду авторів, використання бактеріальних лізатів як препаратів, здатних підсилити неспецифічну імунну відповідь є доцільним [187, 194-197]. Сучасні уявлення про роль цитокінів, у тому числі ІFN, у розвитку ГРІ вплинули на пріоритетність вивчення впливу цитокінового статусу на перебіг інфекційних процесів та удосконалення схеми терапії, зокрема за рахунок лікарських препаратів, що мають властивість активувати неспецифічний імунний захист організму [187, 198, 199]. Відразу після

пенетрації патогена в організм IFN як один з провідних медіаторів імунної системи індукує розвиток неспецифічного противірусного імунного захисту. Пригнічена продукція інтерферона під згубним впливом інфекційного агента та недостатня кількість ендogenous IFN не сприяє подальшому розвитку інфекційного процесу. Як підтвердження вищезазначеного існує пряма кореляція між вмістом інтерферону в крові і тяжкістю захворювання [200, 201]. Препарати INF людини продемонстрували свою ефективність при ГРВІ, однак їх продукція є досить складною та дорогавартісною. Індукція ендogenous INF є альтернативою, до того ж він є специфічним для організму-господаря та у ході стимулювання його вироблення активуються інші механізми неспецифічної резистентності (антитілоутворення, фагоцитоз, система комплементу тощо). Дослідження авторів свідчать про виражений імуномодулюючий ефект бактеріальних лізатів [194-197].

Препарати даної групи забезпечують контакт на слизових оболонках респіраторного та шлунково-кишкового тракту антигенів ГРІ з макрофагами, їх подальшу презентацією лімфоцитам MALT-системи. І як результат комітовані клони В-лімфоцитів продукують специфічні антитіла до збудників, що є у складі конкретного бактеріального лізату. Наступним кроком є міграція комітованих В-лімфоцитів в інші лімфоїдні утворення MALT-системи, їх диференціація в плазмоцити, синтез специфічного секреторного IgA та, як наслідок, розвиток ефективного місцевого імунного захисту проти основних збудників ГРІ. Ефективність застосування бактеріальних лізатів пов'язана з активацією ефекторів вродженого імунітету через сигнальні образрекогнуючі рецептори, завдяку вмісту у своєму комплексному складі PAMP. На даний момент дана група препаратів є досить затребуваною у всьому світі. Близько 150 млн пацієнтів вже було проліковано імуномодуляторами бактеріального походження [156, 157, 196, 197].

## ВИСНОВКИ

У роботі подано нове вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії, а саме: удосконалення методів діагностики та підвищення ефективності лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, на підставі встановлених факторів ризику, клініко-патогенетичних механізмів перебігу захворювання, гормонального та імунологічного статусу дитини, шляхом застосування імуномодуючого препарату.

1. Встановлена зимово-весняна сезонність захворюваності дітей дошкільного віку на гострий бронхіт. У дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками синдрому еутиреоїдної патології (СЕП), достовірно частіше фіксується супутнє захворювання, що переважно проявлялося як гострий синусит. Клінічні прояви гострого бронхіту у пацієнтів мали особливості в залежності від наявності СЕП. Тобто: для пацієнтів, хворих з ознаками СЕП, більш характерними симптомами, на відміну від I групи, є занепокоєння, нічний кашель, біль у вухах та гектична лихоманка.

2. Визначені основні анамнестичні фактори, що впливають на формування СЕП у дітей, хворих на гострий бронхіт: загроза переривання вагітності, залізодефіцитна анемія під час вагітності та гострі респіраторні інфекції у вагітної, слабкість пологової діяльності, пролонгована неонатальна жовтяниця, перинатальне ураження центральної нервової системи, народження в вагою менше 2800 г, штучне вигодовування на першому році життя, хронічна патологія верхніх дихальних шляхів у найближчих родичів.

3. При визначенні гормонального статусу пацієнтів основної групи у третини дітей, хворих на гострий бронхіт (43 (31,85 ± 4,02 %)), були встановлені зміни, характерні для синдрому еутиреоїдної патології або «синдрому низького T<sub>3</sub>» (СЕП-1). Виявлені значні зміни концентрацій гормонів щитоподібної залози та кортизолу характеризувалися збільшенням концентрації в сироватці крові реверсивного трийодтироніну (30,32 ± 0,62 нг/дл – у II групі, 14,55 ± 0,23 нг/дл – у I групі та 15,87 ± 0,16 нг/дл – у контрольній групі (p < 0,001)), зменшенням рівня

загального трийодтироніну ( $1,18 \pm 0,01$  нмоль/л – у II групі,  $2,41 \pm 0,02$  нмоль/л – у I групі та  $(2,37 \pm 0,03$  нмоль/л) у групі контролю ( $p < 0,001$ )) та вільної фракції трийодтироніну ( $3,60 \pm 0,01$  пмоль/л – у II групі,  $6,16 \pm 0,20$  пмоль/л – у I групі та  $3,60 \pm 0,01$  пмоль/л у групі контролю ( $p < 0,001$ )), а також підвищенням кортизолу ( $499,04 \pm 2,52$  нмоль/л – у II групі,  $476,49 \pm 1,84$  нмоль/л – у I групі та  $417,95 \pm 0,74$  нмоль/л у групі контролю ( $p < 0,001$ )).

5. Показники клітинної ланки імунітету в гострий період захворювання дітей, хворих на гострий бронхіт без ознак СЕП, характеризувалися достовірним підвищенням відносної кількості CD8+ ( $21,80 \pm 0,08$  % ( $p < 0,001$ )) та CD22+ клітин ( $24,25 \pm 0,08$  % ( $p < 0,001$ )), а також зменшенням відносної кількості CD3+ клітин ( $45,23 \pm 0,12$  %) ( $p < 0,001$ ). Поряд з цим, у дітей II групи зафіксовано достовірне збільшення відносної кількості лімфоцитів ( $30,22 \pm 0,24$  % ( $p < 0,001$ )), підвищення відносної кількості CD4+ ( $38,79 \pm 0,12$  % ( $p < 0,001$ )), CD8+ ( $24,23 \pm 0,11$  % ( $p < 0,001$ )), CD22+ ( $26,16 \pm 0,14$  % ( $p < 0,001$ )) та зниження кількості CD3+ клітин ( $45,35 \pm 0,15$  % ( $p < 0,001$ )) у порівнянні з даними групи контролю ( $55,57 \pm 0,25$  %). При співставленні показників клітинної ланки імунітету дітей основної груп у гострий період з'ясовано, що концентрації CD4+, CD8+ та CD22+ у дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, були достовірно вищими, ніж у пацієнтів без ознак даного синдрому. За результатами визначення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові дітей, хворих на гострий бронхіт з ознаками СЕП, у гострому періоді було виявлено достовірне зростання вмісту сироваткового IgA до  $0,95 \pm 0,01$  г/л ( $p = 0,001$ ), IgM до  $0,85 \pm 0,00$  г/л ( $p < 0,001$ ) та IgG до  $12,42 \pm 0,02$  г/л ( $p < 0,001$ ) відносно показників дітей групи контролю. Крім того, достовірне збільшення значень IgA до  $0,95 \pm 0,01$  г/л ( $p = 0,001$ ), IgM до  $0,85 \pm 0,00$  г/л ( $p < 0,001$ ) та IgG до  $12,42 \pm 0,02$  г/л ( $p < 0,001$ ). Встановлено, що в гострий період у пацієнтів основної групи спостереження реєструвалося підвищення вмісту прозапального INF- $\gamma$  ( $312,12 \pm 0,16$  од/мл) та протизапального цитокіну IL-4

( $99,36 \pm 0,20$  пг/мл), що було характерним для хворих на гострий бронхіт у поєднанні з СЕП, у гострому періоді захворювання.

6. Кореляційний аналіз визначених показників у дітей, хворих на гострий бронхіт тяжкого ступеня із ознаками синдрому еутиреоїдної патології, встановив достовірний зворотний зв'язок між загальним трийодтироніном та швидкістю осідання еритроцитів ( $r = -0,573$ ), між вільною фракцією трийодтироніну та загальним балом згідно шкали BSS-red ( $r = -0,720$ ). Поряд з тим, були встановлені негативні коефіцієнти кореляції між вільною фракцією трийодтироніну та деякими показниками перебігу хвороби (швидкість осідання еритроцитів ( $r = -0,237$ ), паличкоядерні нейтрофіли ( $r = -0,145$ ), лімфоцити ( $r = -0,015$ ), кількість балів за шкалою BSS-red ( $r = -0,720$ ). Встановлений тісний кореляційний зв'язок показників периферичної конверсії тироксину в трийодтиронін з такими показниками перебігу гострого бронхіту, як кортизол ( $r = 0,614$ ), швидкість осідання еритроцитів ( $r = 0,151$ ), паличкоядерні нейтрофіли ( $r = -0,231$ ), лімфоцити ( $r = 0,014$ ), кількість балів за шкалою BSS-red ( $r = 0,643$ ). Виявлені статистично суттєві кореляції за середнього ступеня тяжкості перебігу гострого бронхіту з ознаками СЕП між CD3+ та тироксином ( $r = -0,474$ ); CD4+ та загальним трийодтироніном ( $r = -0,436$ ); CD8+ та вільним тироксином ( $r = -0,524$ ), а також за тяжкого перебігу у даній групі між CD3+ та вільним трийодтироніном ( $r = -0,463$ ); CD3+ та загальним трийодтироніном відповідно ( $r = -0,455$ ).

7. Математично-прогностична модель найбільш інформативними середнього ступеня ризику клініко-анамнестичними чинниками ризику розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей визначила хронічну патологія верхніх дихальних шляхів у близьких родичів пацієнтів, така шкідлива звичка батьків як паління, особливо за умови її наявності у обох батьків, чотирибальні кашель і аускультативно визначені легеневі хрипи згідно шкали BSS-red; серед гормональних факторів чинником середнього ступеня ризику є загальний трийодтиронін та кортизол, а високого – реверсивний трийодтиронін; імунологічними факторами середнього ступеня

ризик у є CD4+, CD8+, CD16+, CD22. Поєднання змін таких показників як CD4+ та вільного трийодтироніну, CD3+ та вільного трийодтироніну, CD3+ та загального трийодтироніну є чинниками, які критично високо збільшують ризик розвитку тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку.

8. Включення в програму лікування пацієнтів дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, бактеріального лізату сприяє швидшому покращенню суб'єктивного стану та клінічних проявів захворювання, скороченню терміну тривалої гіпертермії, періоду катарального проявів (у підгрупі Іб –  $6,34 \pm 0,14$  та Іб –  $7,86 \pm 0,43$  днів ( $p < 0,001$ )), терміну застосування антибактеріальних засобів (у підгрупі Іб –  $6,17 \pm 0,14$  та Іб –  $6,95 \pm 0,22$  діб ( $p < 0,001$ )) та загальної тривалості терапії (у Іб підгрупі –  $9,09 \pm 0,37$  діб ( $p < 0,001$ )). Крім того, використання мукозальної вакцини також позитивно вплинуло на процес нормалізації лабораторних показників: CD4+, CD22+, IgA, IgM, IgG за умови наявності синдрому еутиреοїдної патології та CD3+, CD8+, IgA, IgM, IgG без нього.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати проведенного комплексного дослідження стали підставою для:

- підвищення інформованості фахівців щодо особливостей клінічного перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без;
- впровадження в практику охорони здоров'я математичної прогностичної моделі розрахунку ризику розвитку важкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку;
- обґрунтування доцільності визначення у дітей хворих на гострий бронхіт гормональних та імунологічних показників, які передбачають комплексну оцінку їх стану та впливають на визначення тактики терапії пацієнтів в залежності від тяжкості перебігу захворювання.
- включення в комплексну терапію гострого бронхіту у дітей дошкільного віку досліджуваного імуномодуючого препарату, до складу якого входить ліофілізований бактеріальний лізат (*Staphylococcus aureus*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus pyogenes*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus viridans*  $6 \times 10^9$  КУО, *Klebsiella pneumoniae*  $6 \times 10^9$  КУО, *Klebsiella ozaenae*  $6 \times 10^9$  КУО, *Haemophilus influenzae B*  $6 \times 10^9$  КУО, *Neisseria catarrhalis*  $6 \times 10^9$  КУО, *Streptococcus pneumoniae*  $6 \times 10^9$  КУО (по  $1 \times 10^9$  одиниць наступних типів: TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24)), по 1 таблетці 1 раз на добу сублінгвально протягом 10 днів за 1 годину до прийому їжі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Майданник ВГ, Фалалєєва ТМ, Молочек НВ, Романенко СЮ. Клінічні рекомендації з лікування та профілактики ускладнень гострих респіраторних інфекцій у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(3):56-99.
2. Ribeiro JD, Fischer GB. Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2015;91(6). doi:10.1016/j.jpmed.2015.06.003
3. Okhotnikova O. Airway Obstruction Syndrome in Children: the Difficult Questions — the Right Decisions. *Child's Health*. 2021;1(69):88-96. doi: 10.22141/2224-0551.1.69.2016.73724
4. ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine. Eber E, Midulla F. (eds). European Respiratory Society; 2021. doi:10.1183/9781849841313.eph01
5. Токарева НМ. Особливості мукозального захисту при гострих бронхітах у дітей [дисертація в Інтернеті]. Дніпро; 2019. [цитовано 2021 Тра 12]. Доступно: [https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2019/12/dis\\_tok.pdf](https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2019/12/dis_tok.pdf)
6. Селюк ММ. Гострий бронхіт: проблеми діагностики та сучасне лікування. *Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія»* 2018;2(43):42-46.
7. Wilmott RW, Bush A, Deterding R, Ratjen F, Sly P, Zar H, Li A. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th Edition. Elsevier; 2018.
8. Li M, Fan X, Yue Q, Hu F, Zhang Y, Zhu C. The neuro-immune interaction in airway inflammation through TRPA1 expression in CD4+ T cells of asthmatic mice. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106696. doi:10.1016/j.intimp.2020.106696
9. Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, редактор. *Ендокринологія*. 5-е видання. Вінниця: Нова книга; 2020. 536 с.
10. Gardner DG, Shoback DM. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. Tenth Edition. McGraw Hill / Medical; 2017. 944 с.
11. Melnikov OF, Zabolotnyi DI, Tynitovskaya OI. et al. Immunological aspects of local immunomodulation by systemic mucosal vaccine in patients with chronic tonsillitis and after tonsillectomy. *Sovremennaya Pediatriya*. 2015;4(68):73-76. doi:10.15574/SP.2015.68.73

12. Експериментальне обґрунтування концепції локальної етіологічно адекватної вакцинації / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный, Т. В. Сидоренко [и др.] : мат-ли Щор. трад. осінньої конф. (Львів, 1-2 жовтня 2018 р.) // Спец. випуск «Жур-лу вушних, носових і горлових хвороб». – 2018. - № 5-с. – С. 68
13. Suárez N, Ferrara F, Rial A, Dee V, Chabalgoity JA. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020. doi:10.3389/fbioe.2020.00545
14. Hoerr FJ. The Pathology of Infectious Bronchitis. *Avian Dis.* 2021;65(4):600-611. doi:10.1637/aviandiseases-D-21-00096
15. Chin T. Acute Bronchitis in Childhood. *Bronchitis in Children – Latest Developments.* IntechOpen; 2024. doi: 10.5772/intechopen.111493
16. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician.* 2016;94(7):560-565.
17. Myklebust Å, Rae Simpson M, Valand J, et al. Bronchial reactivity and asthma at school age after early-life metapneumovirus infection. *ERJ Open Res.* 2024;10(1):00832-2023. doi:10.1183/23120541.00832-2023
18. Sørensen KG, Øymar K, Dalen I, Halvorsen T, Mikalsen IB. Lung function and bronchial hyper-reactivity from 11 to 18 years in children with bronchiolitis in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(1):57-65. doi:10.1111/pai.13137
19. Scadding GK, McDonald M, Backer V, et al. Pre-asthma: a useful concept for prevention and disease-modification? A EUFOREA paper. Part 1-allergic asthma. *Front Allergy.* 2024;4:1291185. doi:10.3389/falgy.2023.1291185
20. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2014;69:805-810. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204815
21. Widysanto A, Mathew G. Chronic Bronchitis. StatPearls Publishing. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482437/>
22. Carolan PL. Pediatric Bronchitis. Medscape. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1001332-overview>

23. McGeachie MJ. Childhood asthma is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):104-109. doi:10.1097/ACI.0000000000000348
24. Wishaupt JO, Ploeg T van der, Groot R de, Versteegh FGA, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis*. 2017;17(62). doi:10.1186/s12879-016-2118-6
25. Yurtseven A, Turan C, Elibol P, Çiçek C, Saz EU. Is multiple viral infection a predictor of severity in children with acute bronchiolitis? *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2019;26(5):275-280. doi:10.1177/1024907918789279
26. Legg JP. Disease Severity in Respiratory Syncytial Virus Infection: Role of Viral and Host Factors. In: Resch B. (ed). *The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Young*. InTech; 2019. doi:10.5772/intechopen.88782
27. Carboni Bisso I, Navarro Rey L, González Anaya J, de la Iglesia Niveyro PX, Fernández Ceballos I, Las Heras M. Herpesvirus 6 tracheobronchitis. Traqueobronquitis por herpesvirus 6. *Medicina (B Aires)*. 2024;84(1):185.
28. Domachowske J, Windle ML. Pediatric Human Metapneumovirus. *Medscape*. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/972492-overview> [Accessed 2nd May 2018].
29. Teeratakulpisarn J, Pientong C, Ekalaksananan T, Ruangsiripiyakul H, Uppala R. Rhinovirus infection in children hospitalized with acute bronchiolitis and its impact on subsequent wheezing or asthma: a comparison of etiologies. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32:226-34. doi:10.12932/AP0417.32.3.2014
30. Richards AM. Pediatric Respiratory Emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*. Elsevier. 2016;34(1):77-96. doi:10.1016/j.emc.2015.08.006
31. Mackenzie GA, Vilane A, Salaudeen R, Hogerwerf L, Brink S van den, Wijsman LA, et al. Respiratory syncytial, parainfluenza and influenza virus

infection in young children with acute lower respiratory infection in rural Gambia. *Scientific Reports*. 2019;9(17965). doi:10.1038/s41598-019-54059-4

32. Turunen R, Leino A, Vuorinen T, Arku B. The first wheezing episode: Respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25(8). doi:10.1111/pai.12318

33. Крамарьов СО, Євтушенко ВВ. Гострий бронхіт у дітей: сучасні погляди. *Актуальна інфектологія*. 2019;1(7).

34. Наказ МОЗ України від 18.05.2018 № 947 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні». Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 04 червня 2018 року за № 659/32111 [Інтернет]. Доступно: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18052018--947-pro-vnesennja-zmin-do-kalendarja-profilaktichnih-sheplen-v-ukraini>

35. Мащенко МЄ. Вакцинація від пневмококової інфекції як інвестиція у здоров'я нації. *Педіатрія [Інтернет]*. 2020;3(54):9. Доступно: <https://health-ua.com/article/61050-vaktcinatcyu-udpnevmo kokovo-nfektc-yaknvestitcyu-uzdorovyua-natc>

36. Чернишова ЛІ. Проблема пневмококової інфекції в Україні, шляхи її вирішення (огляд доказових даних). *Газета «Новини медицини та фармації»*. 2020;11(729).

37. Бережний ВВ, Козачук ВД. Нові можливості вакцинопрофілактики: інвазивні пневмококові захворювання, пневмонії, отити у дітей можна попередити. *Здоров'я дитини*. 2014;2(53).

38. Плахута ВА, Чумаков ВМ. Динаміка захворюваності на гнійні менінгіти до та після впровадження вакцинації проти гемофільної інфекції. *Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine: матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів*; 2011 Квітень 21-22; Суми. Суми; 2011. Ч.2; с. 56.

39. Porritt RA, Crother TR. Chlamydia pneumoniae Infection and Inflammatory Diseases. For Immunopathol Dis Therap. 2016;7(3-4):237-254. doi:10.1615/ForumImmunDisTher.2017020161

40. Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Gaydos CA. Chlamydia pneumoniae. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:2174-2182:2. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00184-3

41. Li W, Fang Y-h, Shen H-q, Yang D-h, Shu Q, Shang S-q. Evaluation of a real-time method of simultaneous amplification and testing in diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children with pneumonia. PLoS ONE. 12(5):0177842. doi:10.1371/journal.pone.0177842

42. Nummi M, Mannonen L, Puolakkainen M. Development of a multiplex real-time PCR assay for detection of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and mutations associated with macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae from respiratory clinical specimens. Nummi et al. SpringerPlus. 2015;4:684. doi:10.1186/s40064-015-1457-x

43. Centers for Disease Control and Prevention. Chlamydia pneumoniae Infection. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/cpneumoniae/index.html> [Accessed 10th Jan 2024].

44. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. Pediatrics in Review. 2014;35(12):519-530. doi:10.1542/pir.35-12-519

45. Paré PD. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease: 50 years on. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. 2019;3(3):125-127. doi:10.1080/24745332.2019.1572479

46. Vonderer JJ van, Roest AA, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, Pas AB te. Measuring Physiological Changes during the Transition to Life after Birth. Neonatology. 2014;105:230-242. doi:10.1159/000356704

47. Maraqa NF. Bronchiolitis Treatment & Management. Medscape. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/961963-treatment> [Accessed 3rd May 2021].
48. Ravaglia C, Poletti V. Bronchiolitis and Bronchiolar Disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(2):311-332. doi:10.1055/s-0039-3402728
49. Novak C, Ballinger MN, Ghadiali S. Mechanobiology of Pulmonary Diseases: A Review of Engineering Tools to Understand Lung Mechanotransduction. *J Biomech Eng.* 2021;143(11):110801. doi:10.1115/1.4051118
50. Yusuf F, Prayle AP, Yanney MP.  $\beta_2$ -agonists do not work in children under 2 years of age: myth or maxim? *Breathe.* 2019;15:273-276. doi:10.1183/20734735.0255-2019
51. Pieren DKJ, Boer MC, de Wit J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count. *Front Immunol.* 2022;13:1031924. doi:10.3389/fimmu.2022.1031924
52. Sarfas C, White AD, Sibley L, et al. Characterization of the Infant Immune System and the Influence and Immunogenicity of BCG Vaccination in Infant and Adult Rhesus Macaques. *Front Immunol.* 2021;12:754589. doi:10.3389/fimmu.2021.754589
53. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. *Front Pediatr.* 2020;8:5. doi:10.3389/fped.2020.00005
54. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 2021;17(14):4073-4091. doi:10.7150/ijbs.64762
55. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition. Elsevier; 2019.
56. Osvald EC, Clarke J. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children: Table 1. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice.* 2015;101(1). doi:10.1136/archdischild-2015-309156

57. Chen KC, Yu HR, Chen WS, et al. Diagnosis of common pulmonary diseases in children by X-ray images and deep learning. *Sci Rep.* 2020;10(1):17374. doi:10.1038/s41598-020-73831-5

58. Usenko SH, Yeloeva ZV, Diachenko MS, Usenko SA. Clinical and laboratory aspects of acute obstructive bronchitis in children infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1229-1233.

59. Strelkova M, Senatorova G. Clinical and Anamnestic Features of The Course of Acute Bronchitis in Children. *Inter Collegas.* 2018;5(3):143-147. doi:10.35339/ic.5.3.143-147

60. Piedra PA, Stark AR. Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis> [Accessed 9th Mar 2020].

61. Nazif JM, Taragin BH, Azzarone G, Rinke ML, Liewehr S, Choi J, Esteban-Cruciani N. Clinical Factors Associated With Chest Imaging Findings in Hospitalized Infants With Bronchiolitis. *Clinical Pediatrics.* 2017;56(11):1054-1059. doi:10.1177/0009922817698802

62. Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children. NICE Guideline, No. 9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.

63. ICD-11 for mortality and morbidity statistics: international classification of diseases [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/727572936>

64. Lehl S, Kardos P, Matthys H, Kamin W. Validation of a Clinical Instrument for Measuring the Severity of Acute Bronchitis in Children – The BSS-ped. *Open Respir Med J.* 2018;12:50-66. doi:10.2174/1874306401812010050

65. Groot L De, Jameson JL. *Endocrinology Adult and Pediatric: The Thyroid Gland E-Book.* 6th Edition. Saunders; 2013.



66. Berg V, Nøst TH, Skeie G, Thomassen Y, Berlinger B, Hansen S, et al. Thyroid homeostasis in mother–child pairs in relation to maternal iodine status: the MISA study. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(8):1002-1007. doi:10.1038/ejcn.2017.83
67. Feldt-Rasmussenab U, Effraimidisa G, Klosea M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2021;525. doi:10.1016/j.mce.2021.111173
68. Ortiga-Carvalho T M, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1387-428. doi:10.1002/cphy.c150027
69. Daëron M. The immune system as a system of relations. *Front Immunol.* 2022;13:984678. doi:10.3389/fimmu.2022.984678
70. Taams LS. Neuroimmune interactions: how the nervous and immune systems influence each other. *Clinical and Experimental Immunology.* 2019;197(3):276–277. doi:10.1111/cei.13355
71. Schiller M, Ben-Shaanan TL, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(1):20-36. doi:10.1038/s41577-020-0387-1.
72. Zhou Y, Chen R, Kong L, Sun Y, Deng J. Neuroimmune communication in allergic rhinitis. *Front Neurol.* 2023;14:1282130. doi:10.3389/fneur.2023.1282130
73. McDermott MT. *Endocrine Secrets.* 7th Edition. Elsevier LTD; 2019. 586 p.
74. Krysiak R, Kędzia A, Kowalcze K, Okopień B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem. *Wiad Lek.* 2017;70(2 pt 2):376-385.
75. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Compr Physiol.* 2016;6(2):1071.
76. Melmed S. et al. *Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition).* Elsevier. 2016. doi:10.1016/C2013-0-15980-6

77. Luca R De, Davis PJ, Lin H-Y, et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:614030. doi:10.3389/fcell.2020.614030

78. Hershman JM. Euthyroid Sick Syndrome. *MSD Manual. Professional Version.* Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/euthyroid-sick-syndrome> [Accessed Sep 2020].

79. Calcaterra V, Biganzoli G, Dilillo D, et al. Non-thyroidal illness syndrome and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):199-208. doi:10.1007/s40618-021-01647-9

80. Ganesan K, Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482219/>

81. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2020. doi:10.1007/s40618-020-01482-4

82. Lee YJ, Lee HY, Ahn MB, Kim SK, Cho WK, Lee JW, Chung NG, Cho B, Suh BK. Thyroid dysfunction in children with leukemia over the first year after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(11):1241-1247. doi:10.1515/jpem-2018-0162

83. Uwaifo GI, Hura DE. Hypercortisolism. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551526/> [Accessed Jan 2021].

84. Neto AM, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol.* 2016:2157583. doi:10.1155/2016/2157583

85. Feng HL, Li Q, Cao WK, Yang JM. Changes in thyroid function in patients with liver failure and their clinical significance: A clinical study of non-thyroidal illness syndrome in patients with liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020;19(6):561-566. doi:10.1016/j.hbpd.2020.05.001

86. LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:737. doi:10.3389/fendo.2018.00737

87. Cho EB, Min JH, Cho HJ, Seok JM, Lee HL, Shin HY, Lee KH, Kim BJ. Low T3 syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorder: Associations with disease activity and disability. *J Neurol Sci.* 2016;370:214-218. doi:10.1016/j.jns.2016.09.039
88. El-Ella SSA, El-Mekkawy MS, El-Dihemey MA. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90(4):237-243. doi:10.1016/j.anpedi.2018.01.021
89. Nistal-Nuño B. Euthyroid sick syndrome in paediatric and adult patients requiring extracorporeal circulatory support and the role of thyroid hormone supplementation: a review. *Sage Journals.* 2020;6(1):21-33. doi:10.1177/0267659120914136
90. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid.* 2014;24(10):1456-1465. doi:10.1089/thy.2014.0201
91. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1597-1607. doi:10.1007/s40618-020-01482-4
92. Bhat K, Sharma S, Sharma K, Singh RK. Assessment of thyroid function in critically ill patients. *Biomedical Research.* 2016;27(2):449-452.
93. Krysiak R, Kędzia A, Kowalcze K, Okopień B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem. *Wiad Lek.* 2017;70(2 pt 2):376-385.
94. Langouche L, Jacobs A, Berghe VG. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *Journal of the Endocrine Society.* 2019;3(12):2313–2325. doi:10.1210/js.2019-00325
95. Boonen E, Bornstein SR, Berghe G Van den. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):805-15. doi:10.1016/S2213-8587(15)00224-7
96. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2011;335(1):2-13. doi:10.1016/j.mce.2010.04.005

97. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18:269-278. doi:10.1038/s41423-020-00526-2
98. Kanji S, Neilipovitz J, Neilipovitz B, et al. Triiodothyronine replacement in critically ill adults with non-thyroidal illness syndrome. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2018;65:1147–1153. doi:10.1007/s12630-018-1177-0
99. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(25). doi:10.1038/s41572-021-00259-0
100. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11. doi:10.1089/thy.2020.0363
101. Rubingh J, Spek A, Fliers E, Boelen A. The Role of Thyroid Hormone in the Innate and Adaptive Immune Response during Infection. *Comprehensive Physiology*. 2020;10(4):1277-1287. doi:10.1002/cphy.c200003
102. Ju W. The Endocrine System. *Neuroscience: Canadian 1st Edition*. Bains G, Barany I, Shcherbina M, Lee S. (eds). Pressbooks under a CC BY (Attribution) license. 2018. Available from: <https://ecampusontario.pressbooks.pub/neurosciencecdn/chapter/anatomy-physiology-the-endocrine-system/>
103. Jacobi J. Management of Endocrine Emergencies in the ICU. *J Pharm Pract*. 2019;32(3):314-326. doi:10.1177/0897190019834771
104. Ashley NT, Demas GE. Neuroendocrine-Immune Circuits, Phenotypes, and Interactions. *Horm Behav*. 2017;87:25-34. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.10.004
105. Hirokawa K, Utsuyama M. Neuroendocrine-Immune Network and Its Age-Related Changes. In: Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G. (eds) *Handbook of Immunosenescence*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-64597-1\_41-1
106. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology - the past, present and future. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(3):278-293. doi:10.1111/cei.13279

107. Scardino MS, Scardino A. Hypnosis and Cortisol: The Odd Couple. *MOJ Immunol.* 2014;1(3):00012. doi:10.15406/moji.2014.01.00012
108. Stetka B. Important Link between the Brain and Immune System Found. *Scientific American.* Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/important-link-between-the-brain-and-immune-system-found/> [Accessed 21st July 2015].
109. Kerage D, Sloan EK, Mattarollo SR, McCombe PA. Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes. *Journal of Neuroimmunology.* 2019;332:99-111. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.04.006
110. *Pituitary Function and Immunity (Routledge Revivals).* Berczi I. (editor). CRC Press; 2020.
111. Figueiredo M, Zilhão R, Neves H. Thymus Inception: Molecular Network in the Early Stages of Thymus Organogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5765. doi:10.3390/ijms21165765
112. *Encyclopedia of Endocrine Diseases.* 2nd Edition. Ed. Huhtaniemi I. Academic Press; 2018.
113. Stelzer IA, Arck PC. Immunity and the Endocrine System. *Encyclopedia of Immunobiology.* 2016;73-85. doi:10.1016/B978-0-12-374279-7.19001-0
114. Davis PJ, Leonard JL, Lin HY, Leinung M, Mousa SA. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam Horm.* 2018;106:67-96. doi:10.1016/bs.vh.2017.06.001
115. Peliciari-Garcia RA, de Barros CF, Secio-Silva A, de Barros Peruchetti D, Romano RM, Bargi-Souza P. Multi-omics Investigations in Endocrine Systems and Their Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1443:187-209. doi:10.1007/978-3-031-50624-6\_10
116. Hirokawa K, Utsuyama M, Kikuchi Y. Trade off situation between thymus and growth hormone: age-related decline of growth hormone is a cause of thymic involution but favorable for elongation of lifespan. *Biogerontology.* 2016;17:55-59. doi.org/10.1007/s10522-015-9590-z

117. Hammes SR, Davis PJ. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(4):581-593. doi:10.1016/j.beem.2015.04.001

118. De Luca R, Davis PJ, Lin HY, et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:614030. doi:10.3389/fcell.2020.614030

119. Mosaic of Autoimmunity: The Novel Factors of Autoimmune Diseases. 1st Edition. Perricone C, Shoenfeld Y. (eds). Elsevier Inc.; 2019.

120. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-020-01482-4> [Accessed 30th Nov 2020].

121. Gomes-Lima C, Wartofsky L, Burman K. Can Reverse T3 Assay Be Employed to Guide T4 vs. T4/T3 Therapy in Hypothyroidism? *Front. Endocrinol.* 2019; 10:856. doi:10.3389/fendo.2019.00856

122. Fitzgerald SP, Bean NG. Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones. *Temperature.* 2018;5(4):380-389. Available from: doi:10.1080/23328940.2018.1513110

123. De Luca R, Davis PJ, Lin HY, et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:614030. doi:10.3389/fcell.2020.614030

124. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews.* 2015;36(6):1-150. doi:10.1210/er.2015-1010

125. Iwen KA, Oelkrug R, Brabant G. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2018;60(3). doi:10.1530/JME-17-0319

126. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OFX, Dam AM Van, Rajkowska G, Swaab DF, Czéh B. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathologica*. 2014;127:109-135.

127. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632-644. doi:10.1001/jama.2021.0202

128. Verhoef J, van Kessel K, Snippe H. Immune response in human pathology: infections caused by bacteria, viruses, fungi, and parasites. *Nijkamp Parnhams Princ Immunopharmacol*. 2019;165–78. doi:10.1007/978-3-030-10811-3\_10

129. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol*. 2020;7:83–101. doi:10.1146/annurev-virology-012420-022445

130. Nami S, Aghebati-Maleki A, Morovati H, Aghebati-Maleki L. Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:857-868. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.009

131. Sattar AA, Qaiser A, Kausar H, et al. The potential of IFN- $\lambda$ , IL-32 $\gamma$ , IL-6, and IL-22 as safeguards against human viruses: a systematic review and a meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1303115. doi:10.3389/fimmu.2024.1303115

132. Atallah-Yunes SA, Robertson MJ. Cytokine based immunotherapy for cancer and lymphoma: biology, challenges and future perspectives. *Front Immunol*. 2022;13:872010. doi:10.3389/fimmu.2022.872010

133. Brand S, Beigel F, Olszak T, et al. IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289(5):G960-G968. doi:10.1152/ajpgi.00126.2005

134. Mohd. Iqbal Yattoo, Zeenat Hamid, Izhar Rather, Qurat Ul Ain Nazir, et al. Immunotherapies and immunomodulatory approaches in clinical trials - a mini

review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17(7):1897-1909. doi:10.1080/21645515.2020.1871295

135. Posch W, Steger M, Wilflingseder D, Lass-Flörl C. Promising immunotherapy against fungal diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(7):861-870. doi:10.1080/14712598.2017.1322576

136. Ellis GI, Sheppard NC, Riley JL. Genetic engineering of T cells for immunotherapy. *Nat. Rev. Genet*. 2021;22:427–447. doi:10.1038/s41576-021-00329-9.

137. Brodin P, Davis MM. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):21-29. doi:10.1038/nri.2016.125

138. Qadri H, Shah AH, Alkhanani M, Almilaibary A, Mir MA. Immunotherapies against human bacterial and fungal infectious diseases: A review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1135541. doi:10.3389/fmed.2023.1135541

139. Sidoti Migliore G, Campana S, Barberi C, et al. Mechanical bacterial lysate enhances antimicrobial barrier mechanisms in human airway epithelial cells. *J Leukoc Biol*. 2023;113(5):535-540. doi:10.1093/jleuko/qiad003

140. Мельник ОП, Островський ММ. Перспективи використання імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2015;19(4):220-222.

141. Hyldgaard C, Torrisi S, Kronborg Brix-White S, Prior TS, Ganter C, Bendstrup E, et al. Immunomodulatory treatment in unclassifiable interstitial lung disease: A retrospective study of treatment response. *Respirology*. 2023;28(4):373–379. doi:10.1111/resp.14409

142. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2017;54:198-209. doi:10.1016/j.intimp.2017.10.032

143. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Soto-Martinez ME. The Use of Bacterial Lysate for the Prevention of Wheezing Episodes in Preschool



Children: A Cost-Utility Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):220-227. doi:10.1016/j.jaip.2022.09.039

144. Braido F, et al. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;33:75-80. doi:10.1016/j.pupt.2015.03.006

145. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Raus Z, Braido F, Ferlazzo G, Melioli G. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):394-401. doi:10.1111/pai.12894

146. Suresh Bindu, Satyabrata Dandapat, Rajendran Manikandan, Murali Dinesh, et al. Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2022;18(1). doi:10.1080/21645515.2022.2040238

147. Rossi GA, Pohunek P, Feleszko W, et al. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin. Transl. Allergy.* 2020;10:1-17. doi:10.1186/s13601-020-00322-1

148. Umesh Chand, Pramod Kumar Kushawaha. Nano-immunomodulators: prospective applications to combat drug resistant bacterial infections and related complications. *Journal of Biomaterials Science.* 2023;34(18):2577-2597. doi:10.1080/09205063.2023.2265619

149. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol. Pol.* 2018;31;72(5):1-8. doi:10.5604/01.3001.0012.7216

150. Lejeunea S, Deschildrea A, Le Rouzic O, et al. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: Modulating the immune response or

the microbiota for the management. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:1140-1146. doi:10.1016/j.bcp.2020.114046

151. Jiang J, Wang Y, Tang X, Yao Y, Zhou J. Regulation of Viral Infection-induced Airway Remodeling Cytokine Production by the TLR3-EGFR Signaling Pathway in Human Bronchial Epithelial Cells. *COPD.* 2016;13(6):750-755. doi:10.3109/15412555.2016.1168391

152. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):198-209. doi:10.1097/ACI.0000000000000433

153. Geertje Maria de Boer, Jakub Żółkiewicz, Konrad Piotr Strzelec, Marek Ruszczyński, et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review.* 2020;29(158);190175. doi:10.1183/16000617.0175-2019

154. Roth M, Pasquali C, Stolz D, Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP. *PLoS ONE.* 2017;12(11):e0188010. doi:10.1371/journal.pone.0188010

155. Suárez N, Ferrara F, Rial A, Dee V and Chabalgoity JA. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:545. doi:10.3389/fbioe.2020.00545

156. D'Alò GL, Zorzoli E, Loria A, Terracciano E, Zaratti L, Franco E. Storia e diffusione dei lisati batterici utilizzati come “vaccini” [Bacterial lysates: history and availability]. *Ig Sanita Pubbl.* 2017;73(4):381-396.

157. Пухлик СМ. Досвід застосування бактеріальних лізатів, одержаних шляхом механічного лізису, у лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. *Здоров'я дитини.* 2018;13(3):88-91.

158. Rebolledo L, Rodríguez-Vigil C, Carmen L et al. Bacterial immunotherapy is highly effective in reducing recurrent upper respiratory tract

infections in children: a prospective observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280:4519–4530. doi:10.1007/s00405-023-08035-4

159. Yulish Y. A New Approach to Immunotherapy of Acute Respiratory Infections in Children and to Prevention of Bacterial Complications. *Child`s health.* 2022;2(61):159-63. doi:10.22141/2224-0551.2.61.2015.75134

160. Lu Y, Lu Y, Xu L, Xia M, Cao L. Bacterial Lysate Increases the Percentage of Natural Killer T Cells in Peripheral Blood and Alleviates Asthma in Children. *Pharmacology.* 2015;95:139-144. doi:10.1159/000377683

161. Ямпольська КЄ. Особливості діагностики та лікування дітей з хронічним тонзилітом і супутньою патологією зубощелепної системи [автореферат]. Харків; 2017. 22 с.

162. Harold SN. The return of the mixed respiratory bacterial vaccine. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2022; 43(6):501-508. doi:10.2500/aap.2022.43.220053

163. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(5):1-8. doi:10.5604/01.3001.0012.7216

164. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2018;18(3):198-209. doi:10.1097/ACI.0000000000000433

165. Wallis RS, O'Garra A, Sher A, Wack A. Host-directed immunotherapy of viral and bacterial infections: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(2):121-133. doi:10.1038/s41577-022-00734-z

166. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча пульмонологія": наказ від 13.01.2005 № 18 Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ України) [Інтернет]. [цитовано 2021 Жов 16]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0018282-05#Text>

167. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих

респіраторних інфекціях: наказ від 16.07.2014 № 499 Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ України) [Інтернет]. [цитовано 2021 Жов 16]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0499282-14#n532>

168. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Грип та гострі респіраторні інфекції» (оновлення 2018). [Інтернет]. [цитовано 2021 Жов 16]. Доступно: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2018\\_kn\\_gryp.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2018_kn_gryp.pdf)

169. Collaco JM, Aherrera AD, Ryan T, McGrath-Morrow SA. Secondhand smoke exposure in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(2):173-8. doi:10.1002/ppul.22819

170. Dang X, He B, Ning Q, et al. Alantolactone suppresses inflammation, apoptosis and oxidative stress in cigarette smoke-induced human bronchial epithelial cells through activation of Nrf2/HO-1 and inhibition of the NF- $\kappa$ B pathways. *Respir Res.* 2020;21(1):95. doi:10.1186/s12931-020-01358-4

171. Aravamudan B, Thompson M, Sieck GC, Vassallo R, Pabelick CM, Prakash YS. Functional Effects of Cigarette Smoke-Induced Changes in Airway Smooth Muscle Mitochondrial Morphology. *J Cell Physiol.* 2017;232(5):1053-1068. doi:10.1002/jcp.25508

172. Videholm S, Kostenniemi U, Lind T, Silfverdal SA. Perinatal factors and hospitalisations for severe childhood infections: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2021;11(10):e054083. doi:10.1136/bmjopen-2021-054083

173. Trend S, Strunk T, Hibbert J, et al. Antimicrobial protein and Peptide concentrations and activity in human breast milk consumed by preterm infants at risk of late-onset neonatal sepsis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117038. doi:10.1371/journal.pone.0117038

174. Prescott SL. Early Nutrition as a Major Determinant of 'Immune Health': Implications for Allergy, Obesity and Other Noncommunicable Diseases. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;85:1-17. doi:10.1159/000439477

175. Acevedo N, Alashkar Alhamwe B, Caraballo L, et al. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients*. 2021;13(3):724. doi:10.3390/nu13030724
176. Марушко ЮВ, Шеф ГГ. Гострий бронхіт у дітей. *Дитячий лікар*. 2015;8(45):28-36
177. Сенаторова ГС, Лупальцова ОС. Клініко-лабораторні аспекти перебігу гострих бронхітів у дітей. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2012;2:113- 116
178. Horlenko OM, Pikina IY, Prylypko LB, et al. Inflammatory response and metabolic adaptation in children with acute respiratory pathology. *Wiad Lek*. 2023;76(3):540-547. doi:10.36740/WLek202303112
179. Úbeda M, Maza MDC, Delgado P, et al. Diversity of immune responses in children highly exposed to SARS-CoV-2. *Front Immunol*. 2023;14:1105237. doi:10.3389/fimmu.2023.1105237
179. Medrano Gonzalez L, Jozwik AA, Habibi MS, Chiu C. Quality of antigen-specific B-cell responses as a correlate of protection against RSV. *Immunology*. 2014;143:75
180. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Кріль ІЙ. Дослідження регуляторних імунних механізмів та можливостей їх корекції у дітей, що часто хворіють. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск*. 2014;3:25-30.
181. Гладченко ОІ, Надрага ОБ, Грушка ОІ, Кріль ІЙ. Стан клітинної ланки імунітету у дітей з гострими стенозуючими ларинготрахеїтами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. Шупика*. 2016;26:29-34.
182. Abaturov AE, Rusakova OO. Immunogenetic predictors of the development of bronchial obstruction during acute bronchitis in infants. *Wiad Lek*. 2020;73(2):316-320.
183. Овчаренко ЛС, Шамрай ІВ, Вертегел АО. Нейроімунні механізми генеза частих повторних епізодів гострого бронхіту в дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 2013;3:118-125.

184. Das UN. Infection, Inflammation, and Immunity in Sepsis. *Biomolecules*. 2023;13(9):1332. doi:10.3390/biom13091332
185. Чернишова ЛІ. Інфекційні хвороби у дітей: підручник для лікарів-інтернів, слухачів післядипломної медичної освіти, дитячих інфекціоністів, педіатрів, а також студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. 2016.Київ: Медицина. 1015 с.
186. Lindsay B. Nicholson. Immune system. *Essays in Biochemistry*. 2016;60:275- 301.
187. Андрейчин МА, Васильєва НА, Йосик ЯІ, Нікітін ЄВ. Цитокінний профіль у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. *Інфекційні хвороби*. 2014;(1):27-30.
188. Абатуров ОС, Русакова ОО. Імуногенетичні аспекти протизапальної терапії гострого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2015;7:41-45.
189. Гладченко ОІ, Токарев ПВ, Надрага ОБ. Цитокінний профіль у дітей раннього віку з гострими стенозуючими ларинготрахеїтами. *Wiadomości Lekarskie*. 2016;(2):208-213.
190. Schmidt ME, Varga SM. Cytokines and CD8 T cell immunity during respiratory syncytial virus infection. *Cytokine*. 2020;133:154481. doi:10.1016/j.cyto.2018.07.012
191. Liu M, Saredy J, Zhang R, et al. Approaching Inflammation Paradoxes-Proinflammatory Cytokine Blockages Induce Inflammatory Regulators. *Front Immunol*. 2020;11:554301. doi:10.3389/fimmu.2020.554301
192. Матейко ГБ, Пилюк П. Динамка вмісту цитокінів (іл-2, іл-4, інтерферону- $\gamma$ ) та  $\beta$ 2-мікроглобуліну при пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. *Архів клінічної медицини*. 2015;2(21):34-36.
193. Moudgil KD. Interplay among cytokines and T cell subsets in the progression and control of immune-mediated diseases. *Cytokine*. 2015;74(1):1-4.

194. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;20:4:CD006821. doi:10.1002/14651858.CD006821.pub3
195. Mayeur S, Spahis S, Pouliot Y, Levy. E. Lactoferrin, a Pleiotropic Protein in Health and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(14):813-836. doi:10.1089/ars.2015.6458
196. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364-369. doi:10.1016/j.anai.2015.02.008
197. Абатуров ОЄ, Токарева НМ. Ефективність лікування респіраторних вірусних захворювань у дітей із використанням бактеріальних лізатів. *Здоров'я дитини*. 2015;1(60):21-24.
198. Rebolledo L, Rodríguez-Vigil C, Carmen L, et al. Bacterial immunotherapy is highly effective in reducing recurrent upper respiratory tract infections in children: a prospective observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(10):4519-4530. doi:10.1007/s00405-023-08035-4
199. Jahani S, Shakiba A, Jahani L. The Antimicrobial Effect of Lactoferrin on Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *International Journal of Infection*. 2015;2(3):e27954. doi:10.17795/iji27594
200. Abboud G, Tahiliani V, Desai P. et al. Natural Killer Cells and Innate Interferon Gamma Participate in the Host Defense against Respiratory Vaccinia Virus Infection. *J Virol*. 2015;90(1):129-141. doi:10.1128/JVI.01894-15
201. Zheng R, Li Y, Chen D, et al. Changes of Host Immunity Mediated by IFN- $\gamma$ + CD8+ T Cells in Children with Adenovirus Pneumonia in Different Severity of Illness. *Viruses*. 2021;13(12):2384. doi:10.3390/v13122384

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ****Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Smiyan O, Loboda A, Havrylenko A, Bynda T, Popov S, Reznuchenko Y, et al. Influence of thyroid hormones and cortisol on immune response in case of children's bronchopulmonary diseases. East Ukr Med J. 2021;9(2):189-201. doi:10.21272/eumj.2021;9(2):189-201

2. Гавриленко АО, Сміян ОІ, Мошич ОП, Резніченко ЮГ, Васильєва ОГ, Сміян КО, та ін. Клінічні особливості та характер перебігу гострого бронхіту в дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без нього. Сучасна педіатрія. 2021;8(120):47-54. doi:10.15574/SP.2021.120.47

3. Smiyan O, Havrylenko A, Loboda A, Popov S, Petrashenko V, Smiian K, et al. Peculiarities of thyroid status of preschool children with acute bronchitis. Wiad Lek. 2022;75(4 pt 1):842-7. doi:10.36740/WLek202204117

4. Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. East Ukr Med J. 2022;10(3):205-13. doi:10.21272/eumj.2022;10(3):205-213

5. Гавриленко АО, Сміян ОІ, Лобода АМ, Попов СВ, Васильєва ОГ, Петрашенко ВО, та ін. Прогностичні чинники тяжкого перебігу гострого бронхіту у дітей дошкільного віку: літератур. письм. твір наук. характеру. 2022.

6. Havrylenko A, Smiyan O. Information on prognostic markers of severe acute bronchitis in preschoolers: a study in Sumy region in North-Eastern Ukraine. East Ukr Med J. 2023;11(4):408-420. doi:10.21272/eumj.2023;11(4):408-420

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Гавриленко АО. Аналіз смертності від гострих інфекційних хвороб в Україні серед дітей до 1 року протягом 2018-2019 років. В: Рожко ММ, редактор. Тези доповідей 90-ї науково-практичної конференції студентів та



молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 Бер 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац. медич. ун-т; 2021, с. 78.

2. Гавриленко АО. Аналіз захворюваності на гострі інфекційні хвороби органів дихання в Україні серед дітей до 1 року протягом 2018-2019 років. В: Корда ММ, редактор. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 148.

3. Havrylenko AO, Syadrysta YO. Analysis of obstetric history of preschool children of patients with acute bronchitis with signs. В: Никоненко ОС, редактор. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 Лист 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 369.

4. Havrylenko A, Smiyan O. Influence of the immunomodulator on the concentration of reversible triiodothyronin of children with acute bronchitis in combination with euthyroid sick syndrome. In: Second international congress on biological and health sciences [Internet]; 2022 Feb 24-25-26-27; Turkey; 2022 Mar 15; Available from: <https://www.biohealthcongress.com/wp-content/uploads/2022/07/ICBH-2022-ABSTRACT-BOOK-22032022-1.pdf>.

5. Havrylenko AO, Smiyan OI, Plahuta VA, Loboda DA. Increase in interleukin-6 response in infants with acute obstructive bronchitis against thymomegaly. International public health conference «Public health in Ukraine odern challenges and developing prospects»: тези доповідей. : Ж. Wiadomosci Lekarskie, 2020. С. 1065. doi: 10.36740/WLek202005141.

6. Гавриленко АО. Аналіз захворюваності на бронхіальну астму в дітей шкільного віку в Сумській області протягом 2017-2018 років. В: Руденко ТА, редактор. Матеріали науково - практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО «Медицина XXI століття»; 2019 Лист 29; Харків. Харків: ХМАПО; 2019, с. 24.

7. Havrylenko A. Analysis of the prevalence of bronchial asthma in children of school age in the Sumy region during 2017-2018. International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists «Biomedical perspectives»; 2019 Oct 16-18; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2019, p. 159.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати  
дисертації**

1. Dmitrova E, Smiyan O, Holubnycha V, Smiian K, Bynda T, Havrylenko A, et al. State of immunity in preschoolers with acute respiratory viral infections associated with adenoid vegetations. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2021;65(2):174-180. doi:10.25040/ntsh2021.02.17

**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists «Biomedical perspectives»; 16-18 October 2019; Sumy: Sumy State University. (Усна доповідь).

2. Науково – практична конференція молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО «Медицина ХХІ століття»; 29 листопада 2019 р.; м. Харків: Харківська медична академія післядипломної освіти. (Стендова доповідь).

3. International public health conference «Public health in Ukraine odern challenges and developing prospects»; 23-24 April 2020; Sumy: Sumy State University. (Стендова доповідь).

4. 90-а Науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 25-27 березня 2021 р.; м. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет. (Стендова доповідь).

5. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 12-14 квітня 2021 р.; м. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. (Стендова доповідь).

6. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 19 листопада 2021 р.; м. Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет. (Стендова доповідь).

7. Second international congress on biological and health sciences; 24-27 February 2022; Turkey. (Стендова доповідь).

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора  
з медичної частини КНП  
СМР «Дитяча клінічна лікарня  
Святої Зінаїди»

Н.М. Спічакова  
«09» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## Акт

про впровадження у лікувальний процес  
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування препарату "Респіброн" в комплексному лікуванні на фоні стандартної терапії у дітей, хворих на гострий бронхіт, дошкільного віку.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна. Автор: Гавриленко А.О.
3. **Джерело інформації:** Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. EUMJ [Internet]. 2022;10(3):205-13. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):205-213.
4. **Ким і коли впроваджено:** інфекційне відділення Комунального некомерційного підприємства "Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди" Сумської міської ради.
5. **Термін впровадження:** з вересня 2019 р. по вересень 2021р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у лікувальному процесі:** впроваджено у комплексне лікування дітей дошкільного віку, хворих на гострий бронхіт, імуномодуючий препарат "Респіброн" по 1 таблетці 1 раз на добу сублінгвально протягом 10 днів за 1 годину до прийому їжі.
7. **Ефективність впровадження:** запропонований Гавриленко А.О. спосіб показав свою ефективність, що дає змогу рекомендувати його до включення в комплексне лікування гострого бронхіту у дітей.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження

  
підпис

Кругляк С.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Сумського державного університету

С.В. Леонов.

01 2022 р.



Акт

**про впровадження у навчальний процес  
матеріалів наукових досліджень**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування препарату "Респіброн" в комплексному лікуванні на фоні стандартної терапії у дітей, хворих на гострий бронхіт, дошкільного віку.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна. Автор: Гавриленко А.О.
3. **Джерело інформації:** Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. EUMJ [Internet]. 2022;10(3):205-13. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):205-213.
4. **Ким і коли впроваджено:** *найменування кафедри, відділу* кафедра педіатрії Сумського державного університету при викладанні лекційного матеріалу (5 курс дитячі інфекційні хвороби) та проведенні практичних занять (5 курс дитячі інфекційні хвороби)
5. **Термін впровадження:** з вересня 2019 р. по вересень 2021р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Дитячі інфекційні хвороби» з студентами медичних факультетів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Педіатрія»
7. **Ефективність впровадження :** підвищення рівня знань студентів , лікарів-інтернів та лікарів-слухачів при вивченні питання терапії гострого бронхіту у дітей.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри педіатрії  
СумДУ, Доктор медичних наук, професор

Сміян О.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

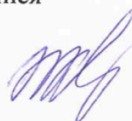
В.о. генерального директора  
КНП «Міська дитяча клінічна лікарня  
Чернівецької міської ради Білоус Д.Г.

« 30 » 2023 797 11 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування імуномодуляторного препарату “Респіброн” в комплексному лікуванні на фоні стандартної терапії, у дітей дошкільного віку хворих на гострий бронхіт.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна. Автор: Гавриленко А.О.
3. **Джерело інформації:** Гавриленко А.О. «Застосування бактеріального лізату у комплексному лікуванні гострого бронхіту у дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології» (СУМЖ. 2022;10(3):205-13. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):205-213.
4. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ з 01.09.2022 в педіатричних відділеннях.
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2022 р. по 25.11.2022 р.
6. **Загальна кількість спостережень – 47**
7. **Результати застосування методу:**
  - а. Позитивні (кількість спостережень) - 42
  - б. Невизначені (кількість спостережень) - 5
  - в. Негативні (кількість спостережень) – немає.
8. **Ефективність впровадження:** Використання пропозиції у лікувальному процесі дозволяє зробити більш ефективною лікувальну тактику та покращити результати лікування.
9. **Зауваження, пропозиції:** Не вносилися

Відповідальний за впровадження



Канева І.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи,

Солонинко Ірина Іллівна



2022 р.

**Акт  
про впровадження у навчальний процес  
матеріалів наукових досліджень**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування препарату "Респіброн" в комплексному лікуванні на фоні стандартної терапії у дітей, хворих на гострий бронхіт, дошкільного віку.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна. Автор: Гавриленко А.О.
3. **Джерело інформації:** Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. EUMJ [Internet]. 2022;10(3):205-13. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):205-213.
4. **Ким і коли впроваджено:** *найменування кафедри, відділу:* кафедра педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
5. **Термін впровадження:** з вересня 2022 р. по грудень 2022 р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Педіатрія» з студентами медичних факультетів; **Ефективність впровадження :** підвищення рівня знань студентів при вивченні питання терапії гострого бронхіту у дітей.
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження: проф. Няньковський С.Л.

підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор КНП  
«Вінницька обласна дитяча  
клінічна лікарня ВОР»  
Моравська О.А.



12

2022 р.

**Акт  
про впровадження у навчальний процес  
матеріалів наукових досліджень**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування препарату “Респіброн” в комплексному лікуванні на фоні стандартної терапії у дітей, хворих на гострий бронхіт, дошкільного віку.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна. Автор: Гавриленко А.О.
3. **Джерело інформації:** Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. EUMJ [Internet]. 2022;10(3):205-13. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):205-213.
4. **Ким і коли впроваджено:** інфекційно-боксоване відділення № 2
5. **Термін впровадження:** з листопада 2022р. по чervenя 2022р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження:**
7. **Ефективність впровадження :**
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження

підпис





«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з наукової-педагогічної  
роботи

Ігор ГЕРУШ  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

**Акт**  
**про впровадження у навчальний процес**  
**матеріалів наукових досліджень**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування препарату “Респіброн” в комплексному лікуванні на фоні стандартної терапії у дітей, хворих на гострий бронхіт, дошкільного віку.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна. Автор: Гавриленко А.О.
3. **Джерело інформації:** Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. EUMJ [Internet]. 2022;10(3):205-13. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):205-213.
4. **Ким і коли впроваджено:** кафедра педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** з лютого 2022р. по серпень 2022р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Дитячі інфекційні хвороби» з студентами медичних факультетів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Педіатрія»
7. **Ефективність впровадження :** підвищення рівня знань студентів , лікарів-інтернів та лікарів-слухачів при вивченні питання терапії гострого бронхіту у дітей.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Таміла СОРОКМАН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України



проф. А. ШУЛЬГАЙ  
12 2022 р.

Акт

**про впровадження у навчальний процес  
матеріалів наукових досліджень**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування препарату "Респіброн" в комплексному лікуванні на фоні стандартної терапії у дітей, хворих на гострий бронхіт, дошкільного віку.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії. 40000, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна. Автор: Гавриленко А.О.
3. **Джерело інформації:** Havrylenko A. Use of bacterial lysate in complex treatment of acute bronchitis combined with euthyroid sick syndrome in preschoolers. EUMJ. 2022;10(3):205-13. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):205-213.
4. **Ким і коли впроваджено:** кафедра педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2022 р. по грудень 2022 р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у навчальному процесі:** а) під час читання лекцій та проведення практичних занять з дисципліни «Дитячі інфекційні хвороби» зі студентами медичних факультетів; б) під час читання лекцій та проведення практичних занять з інтернами і лікарями-слухачами зі спеціальності «Педіатрія»
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів, лікарів-інтернів та лікарів-слухачів при вивченні питання терапії гострого бронхіту у дітей.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри педіатрії № 2,  
доктор медичних наук, професор

Галина ПАВЛИШИН