

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей. Роль в структуре респираторной патологии и клинико-иммунологические особенности

В. В. СОКОЛОВСКАЯ, А. И. ГРЕКОВА

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Острые респираторные инфекции (ОРИ) неизменно занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии, особенно среди детей. Спектр возбудителей, как правило, обусловлен сезоном и возрастным аспектом наблюдаемых. В многочисленном ряду респираторных вирусов, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) занимает особое место в связи с многообразием и тяжестью клинических проявлений вызываемой им болезни у детей раннего возраста.

Данная статья посвящена анализу клинического течения РСВ инфекции у детей, изучению особенностей иммунного статуса на фоне данного заболевания.

Было установлено, что в большинстве случаев РСВ инфекция у детей протекала с признаками бронхообструктивного синдрома и как следствие у данной группы детей была выявлена дисфункция иммунной системы в виде снижения общего количества Т-лимфоцитов, гиперактивации В-клеточного звена адаптивного иммунитета, проявляющейся дисиммуноглобулиемией (повышение содержания общего IgE при снижении IgA и IgG), то есть с формированием иммунодефицитного состояния со стороны Т- и В-клеточного звеньев адаптивного иммунитета, с длительным восстановлением нарушенных показателей, даже на фоне эффективной противовирусной терапии.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, заболеваемость, дети, бронхообструктивный синдром, иммунитет

Respiratory syncytial viral infection in children. Role in the structure of respiratory pathology and clinical and immunological features

V. V. Sokolovskaya, A. I. Grekova

Smolensk state medical University, Smolensk, Russia

Acute respiratory infections (ARI) consistently occupy a leading place in the structure of infectious pathology, especially among children. The spectrum of pathogens is usually determined by the season and age aspect of the observed. In a large number of respiratory viruses, respiratory syncytial virus (RSV) occupies a special place due to the variety and severity of clinical manifestations of the disease caused by it in young children.

This article is devoted to the analysis of the clinical course of RSV infection in children, the study of the features of the immune status against the background of this disease.

It was found that in most cases of RSV infection in children was characterized by signs of bronchial obstruction syndrome and as a consequence in this group of children were found to have dysfunction of the immune system and reduction in the total number of T-lymphocytes, the hyperactivation B-cell component of adaptive immunity, manifested disimmunoglobulinemia (increase in the content of total IgE at lower IgA and IgG), that is, with the formation of immunodeficiency states from T- and B-cell links of adaptive immunity, with long-term recovery of impaired performance, even against the background of effective antiviral therapy.

Keywords: respiratory syncytial viral infection, morbidity, children, broncho-obstructive syndrome, immunity

Для цитирования: В. В. Соколовская, А. И. Грекова. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей. Роль в структуре респираторной патологии и клинико-иммунологические особенности. Детские инфекции. 2020; 19(1):17-20
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-17-20

For citation: V.V. Sokolovskaya, A.I. Grekova. Respiratory syncytial viral infection in children. Role in the structure of respiratory pathology and clinical and immunological features. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(1):17-20
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-17-20

Контактная информация: Соколовская Влада Вячеславовна (Vlada Sokolovskaya), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Смоленский государственный медицинский университет; Россия, Смоленск; PhD, Associate professor of the department of infectious diseases in children, Smolensk State Medical University; Russia, Smolensk; vlada-vs@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6993-590X>

Острые респираторные инфекции (ОРИ) неизменно занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии, особенно среди детей. В России ежегодно регистрируется от 70 до 80 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения данного возраста (в 3,3 раза выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению. Этиологическая структура ОРВИ достаточно гетерогенна [1–3].

Биологические свойства вирусов определяют поражение того или иного отдела респираторного тракта и, следовательно, клинические проявления заболевания. Результаты исследований свидетельствуют, что наиболее частыми возбудителями ОРВИ с поражением нижних отделов респираторного тракта являются вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус.

В многочисленном ряду респираторных вирусов, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) занимает особое место в связи с многообразием и тяжестью клинических проявлений вызываемой им болезни у детей раннего возраста. РС вирусная инфекция остается до настоящего вре-

мени значимой медико-социальной проблемой, обуславливая высокую заболеваемость, потребность в госпитализациях и летальность у детей групп риска. Это и послужило поводом для проведения анализа клинической картины и иммунологических особенностей у детей, страдающих данной патологией [2].

У большинства новорожденных имеются материнские антитела, однако врожденный пассивный иммунитет довольно быстро утрачивается, и уже у детей 4–6-месячного возраста антитела обнаружить не удается. В этот период дети становятся особенно восприимчивыми к РСВ, результатом чего является рост заболеваемости. РСВ не вызывает развитие устойчивого защитного иммунного ответа, что обуславливает повторное инфицирование. У детей в возрасте 5–10 лет антитела к РСВ обнаруживаются в 63–68% случаев [2, 3].

Распространенность РСВ у детей, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей, составляет в развитых странах 18–33%. В среднем, в пери-

од сезонного подъема заболеваемости РСВ инфицируется до 30% населения, причем 70% детей переносят РСВ инфекцию на первом году жизни, практически каждый ребенок инфицируется в течение первых двух лет. Среди детей раннего возраста, госпитализированных с респираторными заболеваниями, обусловленными РСВ-инфекцией, случаи бронхолита составляют 50–90%, пневмонии — 5–40%, трахеобронхита — 10–30% [1, 4].

Заболевание нижних дыхательных путей РСВ-этиологии, перенесенное в младенчестве, может повлечь за собой: функциональную дыхательную недостаточность, регистрируемую в течение ряда последующих лет, что способствует развитию хронических респираторных заболеваний, длительную (по крайней мере в течение 1 года) гиперсекрецию Th2-зависимых факторов (IL-10, IL-13), индуцирует пролонгированную гиперреактивность дыхательных путей, повышенный риск возникновения обструкции при последующих ОРЗ и развития со временем бронхиальной астмы, повышенный риск общей алергизации организма [3, 5, 6].

РСВ-инфекция, перенесенная в раннем возрасте, увеличивает риск развития астмы у предрасположенных детей. Риск уменьшается с возрастом, однако сохраняется в течение не менее 8 лет после ранней РСВ-инфекции.

Ряд особенностей РСВ — способность ускользать от иммунного ответа, реплицироваться в клетках иммунной системы, проявляя иммуносупрессивные и иммуномодулирующие свойства, — приводит как к повторным инфекциям, так и к развитию иммунопатологических процессов в организме. Данные современной литературы свидетельствуют о том, что тяжелое течение РСВ-инфекции может быть сопряжено не со сниженным уровнем врожденного и/или адаптивного иммунного ответа, а, напротив, с его гиперактивностью. Так, деструкция легочной ткани (в том числе неинфицированной) при осложненном течении РСВ-инфекции обусловлена не столько прямым цитопатологическим действием вируса, сколько избыточной активностью клеток воспаления (РСВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). Кроме того, осложненное течение РСВ-инфекции ассоциировано с искажением баланса регуляторных иммунных механизмов. По современным представлениям, течение инфекции и характер иммунного ответа на нее во многом определяется типом цитокиновой регуляции [1, 7, 8].

Следует отметить, что РСВ вызывает Th1/Th2 дисбаланс в значительно большей степени, чем другие респираторные вирусы, включая вирус гриппа. Эта особенность является причиной того, что острые заболевания, обусловленные РСВ, зачастую проходят значительно тяжелее, чем острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) иной этиологии, а также то, что у детей, перенесших в младенчестве РСВ-инфекцию, достоверно чаще диагностируют бронхиальную астму в более старшем возрасте. Дисбаланс иммунного противовирусного ответа и сдвиг в сторону Th2 реакций может служить одной из причин того, что дети первых месяцев жизни представляют собой группу повышенного риска в отношении тяжелого течения РСВ-инфекции и ее отдаленных последствий [5, 6, 9].

Преобладающее количество случаев РСВ-инфекции сопровождается наличием дополнительного бронхообструктивного синдрома (БОС), который утяжеляет ее течение. Нередко БОС является первым проявлением РСВ-инфекции и определяет тяжесть течения заболевания и его прогноз. Во многих случаях патология легких при РСВ-инфекции, сопровождающаяся БОС, у детей самого раннего возраста, продолжается в старшем возрасте вплоть до зрелого и является одной из причин инвалидизации [3, 5, 8].

Целью работы явилась оценка особенностей клинического течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и состояние иммунитета у детей в возрасте от 6 мес. до 7 лет жизни.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 95 детей в возрасте от 6 мес. до 7 лет жизни, страдающих респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. Инфицированность подтверждалась методом ПЦР в мазках носоглоточной слизи.

Оценка фагоцитарного звена иммунитета проводилась путем подсчета абсолютного и относительного числа нейтрофилов и моноцитов периферической крови; оценки функционального состояния активности нейтрофилов периферической крови методом хемилюминесценции; определения общего количества моноцитов методом непрямой иммунофлуоресценции CD14.

Оценка Т-клеточного звена иммунитета проводилась путем определения общего числа лимфоцитов периферической крови с подсчетом их абсолютного и относительного содержания; определения общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляционного состава по маркерам CD3, CD4, CD8, CD71, CD95 методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью панели моноклональных антител.

Оценка В-клеточного звена иммунитета проводилась путем определения сывороточной концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, Е методом иммуноферментного анализа; определения общего количества В-лимфоцитов и их субпопуляционного состава методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью панели моноклональных антител к маркерам CD19, CD20, CD23. Активированные лимфоциты выявляли по маркерам CD71 и CDDR.

Анализ полученных данных включал расчет средней арифметической вариационного ряда (M) и ее стандартной ошибки (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивалась по t -критерию Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями были рассчитаны коэффициенты парной корреляции (r).

Оценка достоверности различий показателей сравниваемых групп (различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$):

— по качественным бинарным признакам-критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность или точный критерий Фишера (двусторонний тест);

— по количественным признакам — критерий Манна-Уитни (учитывая распределение данных, отличающиеся от нормального).

Вычисление показателей относительного риска (RR), атрибутивного риска (AR%) с последующим составлением шкалы для определения степени риска развития бронхиальной астмы (БА) на основании простого ранжирования величины AR%: наименьшая прогностическая значимость — AR% = 1—25%; средняя прогностическая значимость — AR% = 26—50%; максимальная прогностическая значимость — AR% = 51—100%.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS PLUS for WINDOWS 95 и Excel 97 фирмы Microsoft с использованием непараметрических критериев. Доверительные интервалы для средних величин вычисляли с заданным уровнем достоверности 0,95.

Результаты и их обсуждение

При анализе клинических особенностей течения РСВ-инфекции выявлено, что в 72 случаях (76%), заболевание протекало с признаками БОС.

В возрастном аспекте больные распределились следующим образом: дети от 6 месяцев до 1 года составили 50% (48 человек) — 1 группа; от 1 года до 3 лет — 38% (36 чел.) — 2 группа; от 3 до 7 лет — 12% (11 чел.) — 3 группа. По гендерной принадлежности мальчики составили 71% (67 чел.), девочки — 29% (28 чел.) соответственно.

Было установлено, что у детей 2 группы тяжелая форма наблюдалась у 7 человек (19%), в 3 группе 1 ребенок переносил заболевание в тяжелой форме, что составило 9%. У наблюдаемых нами детей РСВ-инфекция проявлялась симптомами интоксикации и респираторным синдромом.

Длительность лихорадочного периода для детей всех возрастных групп была практически одинаковой, тогда как в 3 группе не лихорадящих детей было 27,3% (3 человека), во 2 группе — 8,3% (3 человека), в 1 группе не лихорадило 10,4% детей (5 человек). Следовательно, РСВ-инфекция протекала без повышения температуры тела в 11,6% случаев. У подавляющего большинства лихорадочный период ограничивался сроками от 3 до 5 дней (75% детей).

Выраженность лихорадки на субфебрильных (37—38) и фебрильных цифрах (38—39) среди детей распределилась примерно поровну и составила 41 и 37% соответственно, тогда как гипертермическая лихорадка (выше 39) отмечалась лишь в 5,3% случаев (у 5 человек). Как было сказано выше, у 76% детей РСВ-инфекция протекала с признаками бронхообструктивного синдрома, 25% из них переносили тяжелую форму заболевания, которая была обусловлена признаками дыхательной недостаточности.

БОС у детей характеризовался одышкой экспираторного характера с частотой дыхательных движений от 30 до 72 в минуту, в среднем 51/мин. Аускультативно над легочной поверхностью выслушивалось обилие сухих «свистящих» хрипов. Длительность сохранения данной симптоматики у 36 детей 1 группы (76% случаев) составила 7 и более суток, тогда как в 24% случаев она не превышала 5 дней. У детей 2 группы продолжительность БОС 7 и более дней отмечена в 48% случаев (у 17 больных), в 3 группе данный показатель составил лишь 18% (у 2 детей),

соответственно купирование БОС в течение 5 дней наблюдалось в 82% случаев.

Также у 38 детей 1 группы (79,2%) длительно (более 10 дней) сохранялся кашель, тогда как у 20,8% детей — менее 10 дней. У детей 2 и 3 групп длительно сохраняющийся кашель отмечался соответственно у 22 детей (61%) и 4 детей, что составило 36% случаев.

При анализе иммунологических показателей были выявлены различия в содержании CD-маркеров лимфоцитов периферической крови и сывороточных иммуноглобулинов. Это позволило разделить испытуемых на 2 группы:

- страдающие РСВ-инфекцией, протекающей с бронхообструктивным синдромом (основная группа);
- страдающие РСВ-инфекцией, протекающей без дополнительных синдромов (группа сравнения).

При оценке субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет, страдающих РСВ-инфекцией с БОС, в дебюте заболевания установлено снижение содержания общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$ $62,39 \pm 1,21$) при повышении уровня киллерно-цитотоксической субпопуляции ($CD8^+$ $32,45 \pm 1,26$ и $28,69 \pm 1,15$ в группе сравнения), маркеров первого этапа активации лимфоцитов ($CD71^+$ $5,40 \pm 0,95$ и $3,76 \pm 0,82$ в группе сравнения) при неизменном количестве хелперов-индукторов ($CD4^+$ $43,0 \pm 1,18$ и $43,76 \pm 1,12$ соответственно) и, соответственно, снижении иммунорегуляторного индекса (ИРИ $1,42 \pm 0,03$ и $1,48 \pm 0,02$) ($p < 0,05$).

Со стороны гуморального звена адаптивного иммунитета выявлено увеличение общего количества В-лимфоцитов ($CD20^+$ $79,43 \pm 1,33$ и $76,47 \pm 1,13$ в группе сравнения) и повышение уровня маркеров второго этапа активации лимфоцитов ($CDDR^+$ $30,85 \pm 3,06$ и $27,31 \pm 2,12$ в группе сравнения) при снижении содержания ранних активированных В-лимфоцитов — низкоаффинных рецепторов к IgE ($CD23^+$ $7,02 \pm 0,72$ и $9,1 \pm 0,11$ в группе сравнения), кроме того, отмечалось снижение содержания IgA ($0,41 \pm 0,05$ и $0,81 \pm 0,01$ соответственно) и IgG ($5,93 \pm 0,64$ и $7,58 \pm 0,25$ соответственно), тогда как концентрация общего IgE была существенно повышена ($134,12 \pm 32,41$ и $36,25 \pm 3,54$ в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Таким образом, дети, страдающие РСВ-инфекцией, протекающей с БОС, отличались от детей группы сравнения не только клиническими особенностями течения заболевания, но и дисфункцией иммунной системы в виде снижения общего количества Т-лимфоцитов, гиперактивации В-клеточного звена адаптивного иммунитета, проявляющейся дисиммуноглобулиемией (повышение содержания общего IgE при снижении IgA и IgG) ($p < 0,05$).

При этом необходимо отметить, что все дети, получили курс этиотропной противовирусной терапии (альфа интерфероны — «ВИФЕРОН», «Генферон-лайт», ректальные свечи, курсом от 5 до 7 дней).

На 7-е сутки заболевания также сохранялось снижение общего количества Т-лимфоцитов у детей основной группы ($CD3^+$ $62,81 \pm 2,01$ и $70,35 \pm 2,29$ в группе сравнения) ($p < 0,05$) при нормализации субпопуляционного состава Т-лимфоцитов: неизменном содержании киллерно-цитотоксической ($CD8^+$, $28,47 \pm 1,62$ и $27,31 \pm 1,44$ в

группе сравнения), хелперно-индукторной субпопуляции (CD4⁺ 41,71 ± 1,54 и 44,35 ± 2,15 соответственно) и иммунорегуляторного индекса — ИРИ (1,52 ± 0,01 и 1,63 ± 0,02 соответственно) ($p > 0,05$).

Со стороны В-клеточного звена адаптивного иммунитета также сохранялось повышение общего количества В-лимфоцитов (CD20⁺ 19,36 ± 1,37 и 15,01 ± 0,78 в группе сравнения) и маркеров первого этапа активации лимфоцитов — низкоаффинных рецепторов к IgE (CD23⁺ 6,29 ± 0,36 и 4,43 ± 0,51 в группе сравнения) ($p < 0,05$) при нормализации маркеров второго этапа активации лимфоцитов — рецепторов HLA-DR (27,79 ± 1,96 и 27,08 ± 1,35 соответственно) ($p > 0,05$) на фоне снижения содержания иммуноглобулинов класса А (0,59 ± 0,21 и 1,19 ± 0,33 в группе сравнения) и G (7,45 ± 0,21 и 9,71 ± 0,35 в группе сравнения) и повышении общего IgE (95,31 ± 12,56 и 39,16 ± 3,38 соответственно) ($p < 0,05$).

Через 15 дней от начала заболевания у детей основной группы возросло общее количество Т-лимфоцитов (CD3⁺ 62,71 ± 2,35), однако их уровень оставался ниже показателей группы сравнения (68,77 ± 2,71) ($p < 0,05$), при неизменном содержании хелперно-индукторной (CD4⁺ 44,77 ± 1,06 и 42,97 ± 1,16 соответственно), киллерно-цитотоксической субпопуляций (CD8⁺ 27,97 ± 1,06 и 28,86 ± 1,51 соответственно) и ИРИ (1,60 ± 0,12 и 1,49 ± 0,13 соответственно) ($p < 0,05$).

Со стороны В-клеточного звена адаптивного иммунитета также сохранялось повышение общего количества В-лимфоцитов (CD20⁺ 17,67 ± 0,97 и 1,49 ± 0,13 в группе сравнения) ($p < 0,05$), на фоне нормализации содержания активированных форм — маркеров первого этапа активации лимфоцитов — низкоаффинных рецепторов к IgE (CD23⁺ 5,28 ± 0,38 и 4,66 ± 0,46 соответственно) и маркеров второго этапа активации лимфоцитов (CDDR⁺ 31,02 ± 2,21 и 27,51 ± 1,14 соответственно) ($p > 0,05$). При этом содержание сывороточных иммуноглобулинов класса G (5,22 ± 0,30 и 7,39 ± 0,26 в группе сравнения) и А (0,44 ± 0,08 и 0,67 ± 0,06 в группе сравнения) сохранялось сниженным на фоне высокого уровня общего IgE (39,16 ± 3,38 и 75,42 ± 5,94 в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Заключение

При анализе клинического течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей выявлено, что в 76% случаев заболевание протекало с признаками БОС, длительность сохранения которого у детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года, в сравнении с детьми старших возрастных групп, было максимально продолжительным (более 7 суток) также в 76% случаев.

Из них 25 детей (45%) перенесли тяжелую форму заболевания, которая в 50% случаев приходилась на возрастную группу от 6 месяцев до 1 года. По гендерной принадлежности превалировали мальчики, составляя 71%.

Дети, страдающие РСВ-инфекцией, протекающей с БОС, отличались от детей группы сравнения не только клиническими особенностями течения заболевания, но и дисфункцией иммунной системы в виде снижения общего количества Т-лимфоцитов, гиперактивации В-клеточного

звена адаптивного иммунитета, проявляющейся дисиммуноглобулиемией (повышением содержания общего IgE при снижении IgA и IgG), т.е. формированием иммунодефицитного состояния со стороны Т- и В-клеточного звена адаптивного иммунитета, с длительным восстановлением нарушенных показателей, даже на фоне эффективной противовирусной терапии препаратами интерферона альфа.

Литература/References:

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. Новое изд., доп. М.: «ПедиатрЪ», 2012:480. Tatochenko V.K. *Bolezni organov dyhaniya u detej: prakticheskoe rukovodstvo*. V.K. Tatochenko. *Novoe izd., dop.* М.: «Pediatri», 2012:480 (in Russ.)
2. Куличенко Т. Респираторная синцитиальная вирусная инфекция у детей: новые исследования. Педиатрическая фармакология. 2009. 6(6):70–76. Kulichenko T. *Respiratornaya sincital'naya virusnaya infekciya u detej: novye issledovaniya*. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Hharmacology*. 2009. 6(6):70–76. (in Russ.)
3. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Российский медицинский журнал. 2009. 3:38. Zajceva O.V. *Bronhoobstruktivnyj sindrom u detej*. *Rossijskij Medicinskij Zhurnal=Russian Medical Journal*. 2009. 3:38. (in Russ.)
4. Заплатников А. Л., Гирина А. А. К проблеме «часто болеющих детей». Педиатрия. 2015. 94(4):215–221. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. *Pediatrici*. 2015. 94(4):215–221. (in Russ.)
5. Ботвиньева Е.А. Бронхообструктивный синдром инфекционного генеза у детей. Медицинская панорама. 2007. 3:49. Botvin'eva E.A. *Bronhoobstruktivnyj sindrom infekcionnogo geneza u detej*. *Medicinskaya Panorama=Medical Panorama*. 2007. 3:49. (in Russ.)
6. Кешишян Е.С. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: 15 лет мирового опыта. Педиатрическая фармакология. 2013. 10(4): 6–14. Keshishyan E.S. *Immunoprofilaktika respiratorno- sincital'noj virusnoj infekcii: 15 let mirovogo opyta*. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Pharmacology*. 2013. 10(4): 6–14. (in Russ.)
7. Кривицкая В.З. [и др.]. Иммунопатологический аллергический Th2-тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. Цитокины и воспаление. 2004. 3(3):34–40. Krivitskaya V.Z. [and et.]. *Immunopathological allergic Th2 type of antiviral humoral immune response in children with respiratory syncytial viral infection*. *Cytokines and Inflammation*. 2004.3 (3): 34–40. (in Russ.)
8. Кривицкая В.З. [и др.]. Реакция иммуноглобулина класса А на респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию у детей и взрослых с различными формами острого и хронического бронхита. Иммунология. 1999. 2:51–55. Krivitskaya V.Z. [and et.]. *Reakciya immunoglobulina klassa A na respiratorno-sincital'nyuyu virusnyuyu infekciyu u detej i vzroslyh s razlichnymi formami ostrogo i hronicheskogo bronhita*. *Immunologiya*. 1999. 2: 51–55. (in Russ.)
9. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009:656. *Allergologiya i immunologiya: nacional'noe rukovodstvo*. Ed. P.M. Haitov, N.I. Il'ina. М.: GEOTAR-Media, 2009:656. (in Russ.)

Информация о соавторах:

Грекова Антонина Ивановна (Antonina Grekova), к.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей, Смоленский государственный медицинский университет; Россия, Смоленск; PhD, Assistant professor of the department of infectious diseases in children, Smolensk State Medical University; Russia, Smolensk; sgma-kafedra@mail.ru; orcid.org/0000-0002-4760-0826

Статья поступила 28.01.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.