



УДК 615.1:616 (043.2)

DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.68-76

МЕТАБОЛІЧНА АДАПТАЦІЯ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ДІТЕЙ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Пікіна І. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Гострі респіраторні захворювання, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляються у дітей шкільного віку і потребують перманентної уваги та вирішення як із боку науковців, так і практичних лікарів.

Мета дослідження. Проаналізувати та оцінити актуальні механізми розвитку та шляхи корекції метаболічної адаптації та оксидативного стресу при респіраторній патології у дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за останнє десятиліття з тематики респіраторної патології у дітей шкільного віку.

Результати досліджень. Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) значно перевищує рівень усіх інших інфекцій, а лікування ГРВІ займає 80 % робочого часу педіатра. Така поширеність захворювань респіраторного тракту пояснюється різноманітністю етіологічних чинників, а також легкістю передачі збудників і високою їх мінливістю. З клінічної точки зору неможливо достовірно відрізнити вірусний, бактеріальний та неінфекційний фарингіт. Однак виявлення симптомів і може збільшити ймовірність вірусної або бактеріальної етіології гострого болю в горлі, що призводить до непотрібного призначення антибіотиків. Слизові оболонки дихальних шляхів є вхідними воротами респіраторних інфекцій. При цьому, агресивні умови навколишнього середовища, включаючи вогнища інфекції, зміни мікробіоценозу тощо, порушують резистентність респіраторного тракту дітей. Відсутність консенсусу в медичній спільноті створює невизначеність у використанні різних способів лікування дітей із ГРВЗ, що потребує подальших поглиблених досліджень.

Висновки. Варіювання перебігу ГРЗ від легких або безсимптомних форм у верхніх дихальних шляхах до автоімунних розладів і важких гнійних ускладнень зумовлено як прямою вірусною чи бактеріальною агресією, так й імунною відповіддю організму. Тому активація мукозальних захисних можливостей – це спосіб не лише лікування, але і профілактики інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні захворювання, метаболічна адаптація, оксидативний стрес, шляхи корекції.

Metabolic adaptation and oxidative stress in children with respiratory pathology, ways of correction

Pikina I.Yu.

Abstract. Introduction. Acute Respiratory diseases, mainly of the upper respiratory tract, are especially common in school-aged children and require permanent attention and solutions by scientists and pediatricians.

The aim of the study. To analyze and evaluate current mechanisms of development and ways of correction of metabolic adaptation and oxidative stress in respiratory pathology in children.

Materials and methods. The analysis of literary sources of ukrainian and foreign scientific literature for the last decade on the respiratory pathology topic in school-age children was carried out.

Results. The incidence of acute respiratory viral infections significantly exceeds the level of all other infections, and its treatment takes 80% of a pediatrician's working time. This prevalence of diseases of the Respiratory tract is explained by the variety of etiological factors, as well as the ease of transmission of pathogens and their high variability. From a clinical point of view, it is impossible to reliably distinguish between viral, bacterial and non-infectious pharyngitis. However, the detection of symptoms can increase the likelihood of a viral or bacterial etiology of acute sore throat, which leads to the unnecessary prescription of antibiotics. Mucous membranes of the Respiratory tract are the gateway to Respiratory infections. At the same time, aggressive environmental conditions, including foci of infection, changes in microbiocenosis, etc., disrupt the resistance of the children Respiratory tract. The lack of consensus in the medical community creates uncertainty in the use of various methods of treatment for children with Respiratory infections, which requires further in-depth research.

Conclusions. Variation in the course of Acute Respiratory Sufection from mild or asymptomatic forms in the upper respiratory tract to autoimmune disorders and severe purulent complications is due to both direct viral or bacterial aggression and the organism's immune response. Therefore, activation of mucosal protective capabilities is a method not only of treatment, but also of prevention of upper respiratory tract infections.

Key words: children, acute respiratory diseases, metabolic adaptation, oxidative stress, ways of correction.

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішою патологією у структурі дитячої інфекційної захворюваності, а також є основною причиною госпіталізації у дитячому віці, завдаючи медичних та економічних збитків як сім'ям, так і суспільству в цілому [1]. Так, вірус грипу (IF) і спричинені вірусом ГРЗ є причиною 10 % загальній захворюваності у всіх вікових групах населення в країнах Європи [2].

За локалізацією ГРЗ поділяють на захворювання верхніх і нижніх (трахеїт, бронхіт, пневмонія) дихальних шляхів. Інфекції верхніх дихальних шляхів, включаючи риніт, назофарингіт, тонзиліт, синусит, фарингіт, ларингіт і ларинготрахеїт складають 88 % загальної кількості дитячих респіраторних інфекцій [4]. ГРЗ, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляється у дітей дошкільного віку [5]. У першому класі спостерігається пік захворюваності дітей, зокрема й на ГРЗ. Одні дослідники пов'язують цей факт із напруженням пристосувальних механізмів організму і стверджують, що надалі кількість дітей, які часто хворіють, зменшується внаслідок закінчення періоду адаптації до школи. На думку інших учених, з віком кількість дітей, які часто й тривало хворіють, зменшується внаслідок того, що до 8–9 років ГРЗ набувають статусу хронічних захворювань і переходять в іншу нозологічну категорію [6]. Низький рівень здоров'я сучасних дітей і високі вимоги до школярів призвели в Україні до ланцюгового процесу зниження функціональних резервів організму дітей, пригнічення адаптації та підвищення ймовірності виникнення відхилень у стані здоров'я [7]. Водночас реальну захворюваність досить важко оцінити, оскільки ГРЗ зазвичай лікують в амбулаторних умовах, а більшість доступних епідеміологічних даних надходить із лікарень при їх тяжкому перебігу [4,8]. Систематичний огляд 89 досліджень дозволив Nair та співавт. (2013) підрахували, що в 2010 р. 11,9 мільйона важких і 3,0 мільйона дуже важких епізодів ГРЗ призвів до госпіталізації дітей до 5 років у всьому світі. При цьому численні клінічно легкі або безсимптомні форми ГРЗ залишаються поза обліком [9].

Мета дослідження

Проаналізувати та оцінити актуальні механізми розвитку та шляхи корекції метаболічної адаптації та оксидативного стресу при респіраторній патології у дітей.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури впродовж останніх 10 років з тематики респіраторної патології у дітей, вивчено механізми розвитку метаболічної адаптації та оксидативного стресу при даній патології. Також розглянуто шляхи корекції з попередження та усунення розвитку патологічних станів.

Результати досліджень

Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) значно перевищує рівень усіх інших інфекцій, а лікування ГРВІ займає 80 % робочого часу педіатра. Така поширеність захворювань респіраторного тракту пояснюється різноманітністю етіологічних чинників, а також легкістю передачі збудників і високою їх мінливістю [10,11]. Широкий спектр вірусних збудників індукує ГРВІ, а деякі з них активно пригнічують імунні функції (наприклад, вироблення інтерферону IF або RSV [12]. Як наслідок, первинні вірусні інфекції можуть бути ускладнені вторинним бактеріальним інфікуванням [13]. Сьогодні відомо більше 300 вірусів-збудників ГРЗ. Найбільш поширеними з них є HRV (25–40 % усіх ГРЗ), коронавіруси, IF і парагрипу. Рідше реєструють RSV, RSV, ентеровіруси, реовіруси. Змішану гриппозно-аденовірусну інфекцію реєструють у 10–15 % випадків під час епідемії грипу [14].

З клінічної точки зору неможливо достовірно відрізнити вірусний, бактеріальний та неінфекційний фарингіт. Однак виявлення симптомів і може збільшити ймовірність вірусної або бактеріальної етіології гострого болю в горлі, що призводить до непотрібного призначення антибіотиків [15].

Кашель і нежить є більш поширеними у пацієнтів із лише вірусним інфікуванням, ніж серед пацієнтів з лише бактеріальною інфекцією, як і часті болі в горлі в анамнезі [16]. Діагноз «гострий тонзиліт» у дітей бути встанов-



лений за суто клінічними ознаками [17]. Водночас йдеться переважно про змішані інфекції (вірусно-бактеріальні). При вірусному тонзиліті, окрім болю та лихоманки, з'являються кашель, захриплість і ринорея, тоді як при бактеріальному тонзиліті, окрім болю з набряком лімфатичних вузлів, спостерігаються відкладення на мигдалинах/ексудат і лихоманка $>38,3^{\circ}\text{C}$ [18]. Крім того, все частіше виявляють нові збудники ГРЗ, оскільки глобалізація, переміщення населення та зміна екології, включно з проникненням із раніше не досліджуваних регіонів, змінили традиційну епідеміологію інфекційних захворювань [19].

При ГРЗ в організмі хворої дитини запускаються неспецифічні механізми захисту: продукція прозапальних цитокінів, простагландинів, гістаміну тощо, які, активуючи запальний процес, приводять до прояву таких симптомів, як гостра лихоманка, озноб, нежить, кашель, біль у горлі, головний біль і міалгія, зниження апетиту та ін. [20].

Питома вага конкретних захворювань у загальній структурі ГРЗ залежить від епідемічних обставин і віку пацієнтів. При цьому діагноз ГРЗ усе ще переважно базується на інтерпретації симптомів і ознак захворювання, проте жоден симптом не є достатньо специфічним, щоб можна було відрізнити різні респіраторні інфекції. Відомі випадки, коли клінічні прояви ГРЗ мінімальні, симптоми інфекційного токсикозу відсутні – такі діти переносять ГРЗ «на ногах», будучи джерелом зараження інших [21,22].

Симптоми ГРЗ виникають не лише як наслідок взаємодії вірусу і організму, а й внаслідок імунної відповіді на вторгнення вірусу, коли в результаті короткочасної вірусемії або при безпосередньому контакті вірусу із слизовою оболонкою дихальних шляхів запускаються неспецифічні механізми захисту – продукція прозапальних цитокінів, простагландинів і гістаміну, що активують запальний процес. Одним із можливих продовжень тривалих запальних реакцій на віруси є ініціювання автореактивних запальних реакцій із розвитком автоімунного захворювання [23]. Як відомо, у становленні імунітету при запаленні беруть участь перш за все неспецифічні неімунні фактори захисту, а саме – фагоцитоз, який у системі імунітету доповнює імунологічну реактивність, оскільки місце макрофагів, необхідних для захисту від інфікування, визначається також поєд-

наною участю Т- і В-лімфоцитів, що необхідно для формування імунної відповіді [24]. До найдоступніших лабораторних методів діагностики, які відображають активність запального процесу, належать загальний аналіз крові з розгорнутою лейкограмою та визначення С-реактивного білка (СРБ). Іванова та співавт. (2021) вивчали маркери активності запального процесу при не-GAS ($n=68$) і GAS ($n=34$) гострих тонзилофарингітах у дітей. Встановлено, що загальна запальна відповідь організму в дітей із не-GAS і GAS тонзилофарингітами суттєво не відрізнялася. Поряд з цим у дітей з не-GAS тонзилофарингітами лейкоцитоз периферичної крові $>10,0$ г/л відмічався у 29,4 % випадків, паличкоядерні нейтрофіли $>15,0$ % – у 47,1 % випадків, сегментоядерні $>50,0$ % – у 48,5 %, а лімфоцитарні лейкоцити $>50,0$ % – у 13,2 % спостережень. У хворих з GAS тонзилофарингітами наведені маркери лейкограми визначалися у 44,1, 38,2, 41,1 та 17,6 % спостережень, відповідно. У дітей з не-GAS тонзилофарингітами середній вміст СРБ становив $15,9 \pm 1,0$ мг/л, а у хворих із GAS тонзилофарингітами – $14,9 \pm 0,63$ мг/л. Водночас у дітей з не-GAS рівень СРБ $>16,0$ мг/л був у $39,7 \pm 5,93$ %, а $>50,0$ мг/л – у $26,5 \pm 5,35$ % випадків. Визначення вмісту СРБ $<50,0$ мг/л у венозній крові дітей дало змогу верифікувати нестрептококову природу захворювання з доволі високою чутливістю – 73,5 %. Показники місцевого запалення та клінічні прояви загальної запальної реакції були менш виразними у дітей із не-GAS тонзилофарингітами [25].

Виявлено, що зсуви лейкоцитів у сторону нейтрофільної групи визначали важкість перебігу ГРЗ у дітей. Різка нейтрофілія у поєднанні з незначним лейкоцитозом була характерна для важкого перебігу захворювання із вираженою інтоксикацією. У дітей, в яких інфекційний процес супроводжується реактивними змінами нейтрофільної групи, але при цьому не зменшувалася кількість еритроцитів, захворювання мало сприятливий прогноз. Отже, нейтрофільна лейкоцитарна реакція є відображенням реактивності організму дитини, а нейтрофільний лейкоцитоз може служити показником нормальної реактивності організму [26].

Відомо, що рівень сироваткового прокальцитоніну підвищується при бактеріальних, але не при вірусних інфекціях. Концентрація прокальцитоніну $<0,1$ нг/мл свід-

чить про відсутність бактеріального захворювання. Так, із 327 дітей 132 (40,4 %) мали рівень прокальцитоніну нижче 0,1 нг/мл. Із цих дітей 38 отримували антибіотики. Тобто значення прокальцитоніну у сироватці крові нижче 0,1 нг/мл може бути маркером для ідентифікації дітей з ГРВІ, яким лікування антибіотиками не потрібне [27].

Інфікування дитини – це складний багатокomпонентний динамічний процес взаємодії інфекційних патогенних агентів з організмом дитини, що характеризується розвитком комплексу типових патологічних реакцій та системних функціональних порушень. Дослідження показують, що складна взаємодія між респіраторним мікробіомом та імунною відповіддю дитини впливають на патогенез і тяжкість перебігу інфекційних захворювань [28].

Дія інфекційних патогенних факторів призводить до розвитку прямих і цитокін-опосередкованих системних, функціональних і метаболічних розладів, що формують основу продромального періоду основних проявів інфекційного захворювання. Характерними неспецифічними метаболічними ознаками, що розгортаються в продромальний період і в період виражених клінічних проявів, є зміни білкового гомеостазу: посилення синтезу гепатоцитами і макрофагами гострофазних білків (фібриногену, СРБ, церулоплазміну, антигеморального глобуліну, VI і XI факторів коагуляції, антикоагулянтів, альфа-2-макроглобуліну тощо). Разом із посиленням синтезу цих позитивних маркерів гострої фази запалення відбувається зниження синтезу альбумінів і трансферину – негативних маркерів синдрому системної запальної відповіді. Поряд із цитокінами важливу роль у розвитку системних метаболічних і функціональних змін у продромальний період відіграють медіатори арахідонового каскаду [29].

Дихальні шляхи – це складна система органів, яка відповідає за обмін кисню і вуглекислого газу, а мікробіота дихальних шляхів, як вважається, діє, як воротар, який забезпечує стійкість до колонізації респіраторними патогенами. Респіраторна мікробіота також може брати участь у підтримці гомеостазу респіраторної фізіології та імунітету [30].

Дихальні шляхи займають друге місце після шлунково-кишкового тракту за площею слизової оболонки. Тому розуміння унікальної природи імунної системи слизової обо-

лонки органів дихання є надзвичайно важливим [31]. Синтез глікопротеїнів, що складають основу муцинів, захищаючих слизові оболонки, залежить від рівня вітаміну А, який підтримує цілісність епітелію. Наслідком вітаміну А гіповітамінозу є, зокрема, ураження слизових оболонок дихальних шляхів: залозистий епітелій замінюється на зроговілий внаслідок кератинізації. Втрата мукоциліарного епітелію дихальних шляхів знижує бар'єрну роль слизових оболонок. Також недостатність вітаміну А знижує продукцію лізоциму та інтерферонів, ще більше послаблюючи неспецифічну резистентність організму. Одним із наслідків дефіциту А також є послаблення специфічної резистентності при порушенні розмноження, росту та диференціації імункомпетентних клітин [32]. Наявність гіповітамінозу А, беручи до уваги залучення вітаміну А до синтезу заліза (недостатність якого призводить до зниження кисневої ємності крові) та синергічну дію вітамінів А і D (активація рецепторів до кальцитріолу), активно досліджується. Відповідно до зроблених висновків встановлено, що пацієнти з хронічними інфекційними захворюваннями частіше, ніж загальна популяція, мають серйозний дефіцит вітаміну А [33].

Рівень вітаміну С у плазмі крові людини швидко знижується в умовах фізіологічного стресу, включаючи інфекцію. Антиоксидантна, протизапальна та імуномодуюча дія вітаміну С робить його потенційним терапевтичним засобом як для профілактики та полегшення перебігу респіраторних інфекцій, так і в якості допоміжної терапії [34].

Sun та співавт. (2022) дослідили кореляцію рівнів вітамінів А, D та Е у сироватці крові дітей (n=129) з виникненням та розвитком рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. Спостерігалися помітно нижчі рівні сироваткового вітамінів А, D та Е та індексу гуморального імунітету, включаючи імуноглобуліни (Ig) G, А та М, порівняно з контрольною групою (n=50), з очевидним нижчим результатом у групі з рецидивуючими інфекціями. Сироваткові рівні вищезазначених показників у цих дітей були знижені вже в активній фазі захворювання. Доведена позитивна кореляція між рівнем вітаміну А та IgA. Водночас низький індекс маси тіла (ІМТ), недоношеність, дефіцит досліджуваних вітамінів були факторами ризику для рецидивуючого перебігу респіраторних захворювань, тоді як



активність на свіжому повітрі була захисним фактором [35].

Отже, окислювальні процеси, що включають зміщення балансу між активними формами кисню та їх видаленням є невід'ємною частиною метаболізму людини. Інфікування респіраторними вірусами, що пов'язане з продукцією цитокінів, запаленням, загибеллю клітин та іншими патологічними процесами, може бути спровоковане окислювальним стресом, змінами вмісту окремих вітамінів та мікроелементів, що створює умови для розвитку низки патологічних станів, у тому числі й гострих і повторних респіраторних захворювань.

Контроль інфекційних захворювань у дітей залишається складним, враховуючи велику кількість патогенних мікроорганізмів, їхню здатність адаптуватися до змін навколишнього середовища та антимікробної терапії, а також можливості поширення, особливо через перенаселеність та інші соціальні детермінанти [36].

Сучасна стратегія зі зменшення тягаря ГРЗ полягає у профілактиці виникнення інфекцій у здорових дітей та в запобіганні тяжких наслідків у хворих пацієнтів. Профілактичний напрям передбачає передусім широке охоплення профілактичним щепленням проти найпоширеніших збудників респіраторних захворювань [37].

Висновки

Гострі респіраторні захворювання є найпоширенішими в структурі загальної захворюваності дітей. ГРЗ – це група захворювань, різних за етіологією та локалізацією інфекційно-запального процесу та подібними механізмами розвитку і значною кількістю спільних клінічних ознак.

Розпізнавання прихованих механізмів реакції дитячого організму на запальний процес при гострих респіраторних інфекціях залишається у наш час остаточно не виріше-

ною проблемою і подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення ключових елементів, які беруть участь у регуляції запальної відповіді дитячого організму для досягнення балансу показників неспецифічного та специфічного захисту.

Дія інфекційних патогенних факторів призводить до розвитку прямих і цитокінопосередкованих системних, функціональних та метаболічних розладів, що формують основу продромального періоду основних проявів інфекційного захворювання. Характерними неспецифічними метаболічними ознаками, що розгортаються в продромальний період і в період виражених клінічних проявів, є зміни білкового гомеостазу: посилення синтезу гепатоцитами і макрофагами гострофазних білків. Разом з посиленням синтезу цих позитивних маркерів гострої фази запалення відбувається зниження синтезу альбумінів і трансферину – негативних маркерів синдрому системної запальної відповіді.

Окислювальні процеси, що включають зміщення балансу між активними формами кисню та їх видаленням є невід'ємною частиною метаболізму людини. Інфікування респіраторними вірусами, що пов'язане з продукцією цитокінів, запаленням, загибеллю клітин та іншими патологічними процесами, може бути спровоковане окислювальним стресом, змінами вмісту окремих вітамінів та мікроелементів, що створює умови для розвитку низки патологічних станів, у тому числі й гострих і повторних респіраторних захворювань.

У терапії ГРЗ застосовують як симптоматичне, так і патогенетичне лікування, направлене на зменшення інтенсивності запального процесу, посилення імунної відповіді дитячого організму. Водночас відсутність консенсусу в медичній спільноті створює невизначеність у використанні різних способів лікування дітей із ГРВЗ, що потребує подальших поглиблених досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Dec;36(6):469-74. doi: 10.1002/ppul.10344.
2. Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug;32(4):373-92. doi: 10.1055/s-0031-1283278.
3. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):352-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
4. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Dec;35(12):e362-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.



5. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993 Feb;110(1):145-60. doi: 10.1017/s0950268800050779.
6. Дмитрук В. Статистичні дані захворювань молодших школярів. *Спорт. наука України.* 2016;(3):15-20.
7. Маслова ОВ, Шахліна ЛЯ-Г, Богданович ЛВ, Коломієць ТВ, Гопей ММ. Реактивність організму школярів в умовах дистанційної форми навчання як ендоекологічний показник рівня їхнього здоров'я. *Спорт. медицина, фізич. терапія та ерготерапія.* 2022;(2):59-64.
8. Chen J, Hu P, Zhou T, Zheng T, Zhou L, Jiang C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009-2014. *BMC Pediatr.* 2018 Jul 5;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
9. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013 Apr 20;381(9875):1380-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
10. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr.* 2018 Jun;61(6):180-6. doi: 10.3345/kjp.2018.61.6.180.
11. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al. Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in Cyprus. *PLoS One.* 2016 Jan 13;11(1):e0147041. doi: 10.1371/journal.pone.0147041.
12. Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, Saavedra JM, Lay MK, Bueno SM, et al. Modulation of host immunity by human respiratory syncytial virus virulence factors: a synergic inhibition of both innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Aug 16;7:367. doi: 10.3389/fcimb.2017.00367. 35
13. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015 Jun;185(6):1528-36. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
14. Dalziel SR, Thompson JM, Macias CG, Fernandes RM, Johnson DW, Waisman Y, et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. *BMJ.* 2013 Aug 12;347:f4836. doi: 10.1136/bmj.f4836.
15. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: Immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol.* 2018 Feb;103(2):193-213. doi: 10.1189/jlb.4MR0617-227RR.
16. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011 Feb 17;364(7):648-55. doi: 10.1056/NEJMcp1009126.
17. Holm AE, Llor C, Bjerrum L, Cordoba G. Short- vs. long-course antibiotic treatment for acute streptococcal pharyngitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Antibiotics (Basel).* 2020 Oct 26;9(11):733. doi: 10.3390/antibiotics9110733.
18. De Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 1;5(5):CD008268. doi: 10.1002/14651858.CD008268.pub3.
19. Selected epidemics & emerging pathogens – respiratory illnesses – an overview. *Dis Mon.* 2017 Sep;63(9):246-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.03.016.
20. Kumar V. Influenza in children. *Indian J Pediatr.* 2017 Feb;84(2):139-43. doi: 10.1007/s12098-016-2232-x.
21. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011 Feb 9;12:4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4.
22. Chen T, Zhang R. Symptoms seem to be mild in children infected with avian influenza A (H5N6) and other subtypes. *J Infect.* 2015 Dec;71(6):702-3. doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.004.
23. Rouse BT. Virus-induced immunopathology. *Adv Virus Res.* 1996;47:353-76. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60739-3.
24. Cline TD, Beck D, Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: balancing protection and pathogenesis. *J Gen Virol.* 2017 Oct;98(10):2401-2412. doi: 10.1099/jgv.0.000922.
25. Іванова ЛА, Горбатюк ІБ, Горбатюк ІрБ. Клініко-параклінічні маркери активності запального процесу при гострих тонзилофарингітах у дітей. *Сучас. педіатрія. Україна.* 2021;(2):8-12.
26. Гевкалюк НО. Лейкограма як показник реактивності організму дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. *Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2013;(1):22-5.



27. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009 Sep;168(9):1117-24. doi: 10.1007/s00431-008-0899-3.
28. Di Muzio I, D'Angelo DM, Di Battista C, Lapergola G, Zenobi I, Marzetti V, et al. Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39(6):1103-07. doi: 10.1007/s10096-020-03821-y.
29. Тимошенко СМ. Механізм розвитку метаболічних змін при інфекційних захворюваннях. В: Екологія та медицина: матеріали міжнар. наук.-практ. конф: Ч. 1. Метаболічні розлади населення України: вплив екологічних та стресових факторів; 2021 Берез 18-19, м. Київ. Київ: Центр учбової літератури; 2021. с.18-25.
30. Man WH, De Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017 May;15(5):259-70. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
31. Sato S, Kiyono H. The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol*. 2012 Jun;2(3):225-32. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.009.
32. Зайко МН, Биць ЮВ, Кришталь МВ. Патофізіологія: підруч. 6-е вид., переробл. і допов. Київ: Медицина; 2017. 735 с.
33. Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, Zewail AA, Shams Eldin M. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 19;101(33):e30108. doi: 10.1097/MD.00000000000030108.
34. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C-an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760.
35. Sun M, Yan Z, Sun R, Tian W, Yi W, Zhang J. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res*. 2022 May 15;14(5):3533-8.
36. Edwards G, Newbould L, Nesbitt C, Rogers M, Morris RL, Hay AD, et al. Predicting poor outcomes in children aged 1-12 with respiratory tract infections: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Apr 19;16(4):e0249533. doi: 10.1371/journal.pone.0249533.
37. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

REFERENCES

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Dec;36(6):469-74. doi: 10.1002/ppul.10344.
2. Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Aug;32(4):373-92. doi: 10.1055/s-0031-1283278.
3. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):352-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
4. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec;35(12):e362-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
5. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect*. 1993 Feb;110(1):145-60. doi: 10.1017/s0950268800050779.
6. Dmytruk V. Statystychni dani zahvoryuvanj molodshyh shkoljariv. [Statistical data of diseases of younger schoolchildren. Sport. science of Ukraine.] 2016;(3):15-20. in Ukrainian
7. Maslova OV, OB, Shahlina LY-H, Bogdanovych LV, Kolomiiec TV, Hopey MM. Reaktyvnisty organism shkoljariv v umovakh dystanciynoyi formy navchannya yak endoekologichnyy pokaznyk rivnya ikhnyogo zdorov'ya. [The reactivity of the body of schoolchildren in the conditions of distance education as an endoecological indicator of their health level. Sport. medicine, physics therapy and occupational therapy]. 2022;(2):59-64. in Ukrainian
8. Chen J, Hu P, Zhou T, Zheng T, Zhou L, Jiang C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009-2014. *BMC Pediatr*. 2018 Jul 5;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
9. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children

- in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1380-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
10. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr*. 2018 Jun;61(6):180-6. doi: 10.3345/kjp.2018.61.6.180.
 11. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al. Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in Cyprus. *PLoS One*. 2016 Jan 13;11(1):e0147041. doi: 10.1371/journal.pone.0147041.
 12. Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, Saavedra JM, Lay MK, Bueno SM, et al. Modulation of host immunity by human respiratory syncytial virus virulence factors: a synergic inhibition of both innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Aug 16;7:367. doi: 10.3389/fcimb.2017.00367.
 13. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol*. 2015 Jun;185(6):1528-36. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
 14. Dalziel SR, Thompson JM, Macias CG, Fernandes RM, Johnson DW, Waisman Y, et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. *BMJ*. 2013 Aug 12;347:f4836. doi: 10.1136/bmj.f4836.
 15. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: Immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol*. 2018 Feb;103(2):193-213. doi: 10.1189/jlb.4MR0617-227RR.
 16. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):648-55. doi: 10.1056/NEJMc1009126.
 17. Holm AE, Llor C, Bjerrum L, Cordoba G. Short- vs. long-course antibiotic treatment for acute streptococcal pharyngitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Oct 26;9(11):733. doi: 10.3390/antibiotics9110733.
 18. De Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 1;5(5):CD008268. doi: 10.1002/14651858.CD008268.pub3.
 19. Selected epidemics & emerging pathogens – respiratory illnesses – an overview. *Dis Mon*. 2017 Sep;63(9):246-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.03.016.
 20. Kumar V. Influenza in children. *Indian J Pediatr*. 2017 Feb;84(2):139-43. doi: 10.1007/s12098-016-2232-x.
 21. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2011 Feb 9;12:4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4.
 22. Chen T, Zhang R. Symptoms seem to be mild in children infected with avian influenza A (H5N6) and other subtypes. *J Infect*. 2015 Dec;71(6):702-3. doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.004.
 23. Rouse BT. Virus-induced immunopathology. *Adv Virus Res*. 1996;47:353-76. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60739-3.
 24. Cline TD, Beck D, Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: balancing protection and pathogenesis. *J Gen Virol*. 2017 Oct;98(10):2401-2412. doi: 10.1099/jgv.0.000922.
 25. Ivanova LA, Horbatiuk IB, Horbatiuk IrB. Kliniko-paraklinichni markery aktyvnosti zapal'noho protsesu pry hostrykh tonzylofaryngitakh u ditey. Suchas. pediatriya. Ukrayina [Clinical and para-clinical markers of the activity of the inflammatory process in acute tonsillopharyngitis in children. Currently pediatrics. Ukraine] 2021;(2):8-12. in Ukrainian
 26. Hevkalyuk NO. Leykohrama yak pokaznyk reaktyvnosti orhanizmu ditey, khvorykh na hostri respiratorni virusni infektsiyi. Akt. pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi. [Leukogram as an indicator of reactivity of the body of children with acute respiratory viral infections. Act. issues of pediatrics, obstetrics and gynecology]. 2013;(1):22-5. in Ukrainian
 27. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009 Sep;168(9):1117-24. doi: 10.1007/s00431-008-0899-3.
 28. Di Muzio I, D'Angelo DM, Di Battista C, Lapergola G, Zenobi I, Marzetti V, et al. Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39(6):1103-07. doi: 10.1007/s10096-020-03821-y.
 29. Tymoshenko SM. Mekhanizm rozvytku metabolichnykh zmin pry infektsiynnykh zakhvoryuvannyakh. V: Ekolohiya ta medytsyna: materialy mizhnar. nauk.-prakt. konf. CH. 1. Metabolichni rozlady



- naselennya Ukrainy: vplyv ekolohichnykh ta stresovykh faktoriv; 2021 Berez 18-19, m. Kyiv. Kyiv: Tsentr uchbovoyi literatury[Mechanism of development of metabolic changes in infectious diseases. In: Ecology and medicine: materials of the international. science and practice conference: Part 1. Metabolic disorders of the population of Ukraine: influence of environmental and stress factors; 2021 March 18-19, Kyiv. Kyiv: Center for Educational Literature]; 2021. c.18-25. in Ukrainian
30. Man WH, De Steenhuijsen P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-70. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
 31. Sato S, Kiyono H. The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol.* 2012 Jun;2(3):225-32. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.009.
 32. Zayko MN, Byts' YuV, Kryshtal' MV. *Patofiziologiya: pidruch. 6-e vyd., pererobl. i dopov* [Pathophysiology: tutorial. 6th ed., revised. and added Kyiv: Medicine]. Kyiv: Medytsyna; 2017. 735s in Ukrainian
 33. Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, Zewail AA, Shams Eldin M. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 19;101(33):e30108. doi: 10.1097/MD.00000000000030108.
 34. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C-an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760.
 35. Sun M, Yan Z, Sun R, Tian W, Yi W, Zhang J. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res.* 2022 May 15;14(5):3533-8.
 36. Edwards G, Newbould L, Nesbitt C, Rogers M, Morris RL, Hay AD, et al. Predicting poor outcomes in children aged 1-12 with respiratory tract infections: A systematic review. *PLoS One.* 2021 Apr 19;16(4):e0249533. doi: 10.1371/journal.pone.0249533.
 37. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

Отримано 15.09.2023 р.