

УДК 616.21/24-085.001.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).41-54](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).41-54)

РЕКУРЕНТНІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ: КЛІНІЧНА МАНІФЕСТАЦІЯ, МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЕ ПІДТВЕРДЖЕННЯ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

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

Резюме. Вступ. Рекурентні респіраторні захворювання є поширеною патологією, особливо серед дітей молодшого шкільного віку та становлять діагностичну та терапевтичну проблему для педіатрів.

Мета дослідження. Проаналізувати та оцінити причини розвитку, клінічну маніфестацію, морфофункціональне підтвердження та шляхи корекції рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел як зарубіжної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років із тематики рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку на основі інформаційного пошуку в бібліографічних базах даних: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Physicians (ACP).

Результати досліджень. Респіраторні інфекції є найбільш частими причинами звернень за медичною допомогою серед дітей. Близько 10–15% дітей страждають від рекурентних респіраторних інфекційних захворювань. Пік захворюваності збігається з початком відвідування дитячих колективів. Досі нема єдиного консенсусу щодо визначення поняття рекурентних респіраторних захворювань. Часті епізоди спричинюють негативний вплив на стан здоров'я та якість життя дітей та їх сімей. До основних причин, які призводять до розвитку рекурентних респіраторних захворювань, відносять: незрілість імунної системи у дітей, відсутність грудного вигодовування, пасивне куріння, забруднення навколишнього середовища, неправильне харчування, наявність вад розвитку та хронічних захворювань, дефіцит вітаміну D. Із клінічної точки зору, важливим є з'ясування частоти епізодів респіраторних захворювань протягом року, їхньої тривалості, наявності супутніх симптомів та факторів ризику. Характерним є те, що в проміжках між епізодами відхилень у стані здоров'я дітей немає. Питання профілактики рекурентних респіраторних захворювань не до кінця вивчене і потребує подальших наукових досліджень.

Висновки. Роль факторів ризику, як вагомий чинник, доведена у розвитку рекурентних респіраторних захворювань і потребує превенції патологічних впливів. Використання профілактичної корекції шляхом імуномодуючої терапії (бактеріальних лізатів, вітамінів та мікроелементів) демонструє позитивні впливи у попередженні розвитку рекурентних респіраторних захворювань.

Ключові слова: рекурентні респіраторні захворювання, інфекційний фактор, діти, імунітет, профілактика, вітамінотерапія.

Recurrent respiratory diseases in children of younger school age: clinical manifestation, morpho-functional confirmation, ways of correction

Berezovska O.M.

Abstract. Introduction. Recurrent respiratory disease is common pathology, especially among children of primary school age and constitute diagnostic and therapeutic problem for pediatricians.

The aim of the study. To analyze and evaluate the causes of development, clinical manifestation, morphofunctional confirmation and ways of correction of recurrent respiratory diseases in children of primary school age.

Materials and methods. The analysis of literary sources of both foreign and domestic scientific literature over the past ten years on the topic of recurrent respiratory diseases in children of primary school age was carried out based on an information search in bibliographic databases: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Physicians (ACP).

Results. Respiratory infections are the most frequent reasons for seeking medical help among children. About 10-15% of children suffer from recurrent respiratory infectious diseases. The peak of morbidity coincides with



the beginning of visits to children's groups. There is still no consensus on the definition of recurrent respiratory diseases. Frequent episodes have a negative impact on the health and quality of life of children and their families. The main reasons that lead to the development of recurrent respiratory diseases include: immaturity of the immune system in children, lack of breastfeeding, passive smoking, environmental pollution, improper nutrition, the presence of developmental defects and chronic diseases, vitamin D deficiency. From a clinical point of view, it is important to find out the frequency of episodes of respiratory diseases during the year, their duration, the presence of accompanying symptoms and risk factors. It is characteristic that there are no deviations in the children's health in the intervals between the episodes. The issue of prevention of recurrent respiratory diseases has not been fully studied and requires further scientific research.

Conclusions. The role of risk factors, as a significant factor, has been proven in the development of recurrent respiratory diseases and requires the prevention of pathological effects. The use of preventive correction through immunomodulating therapy (bacterial lysates, vitamins and trace elements) shows positive effects in preventing the development of recurrent respiratory diseases.

Key words: recurrent respiratory diseases, infectious factor, children, immunity, prevention, vitamin therapy.

Вступ

Рекурентні респіраторні інфекційні захворювання є досить поширеними, особливо серед дітей. Згідно з даними, близько 25% дітей віком до 1 року та 6% дітей до 6-річного віку страждають від рекурентних захворювань дихальних шляхів. У більшості випадків вони перебігають з легкими клінічними проявами, хоча не завжди. З віком, ближче до 12 років, частота епізодів зменшується. Проте вони негативно впливають на стан здоров'я та якість життя дітей і їх сімей у цілому [1].

На сьогодні немає загальноприйнятого консенсусу щодо визначення поняття рекурентних респіраторних захворювань у дітей. При підрахунку кількості епізодів респіраторних захворювань (для визначення рецидивуючого характеру) важливим є врахувати їх важкість, тривалість і локалізацію патологічного процесу. Одні з авторів пропонують таке визначення рекурентних респіраторних захворювань: 8 або більше респіраторних захворювань протягом року у дітей до трирічного віку, та 6 або більше – у дітей старше трьох років, причому обов'язковою умовою є відсутність будь-яких патологічних станів, які могли б стати причиною рецидивуючого перебігу захворювань [2].

Деякі автори вважають, що нормою можна вважати таку кількість легких випадків респіраторних інфекційних захворювань: у дітей до 4 років – 11 епізодів на рік; у дошкільнят (3–5 років) – 8; у школярів (6–12 років) – 4 [3].

Інфекційний риніт вважається рецидивуючим, якщо реєструється більше п'яти епізодів протягом року; фарингіт або тонзиліт – більше трьох епізодів; середній отит – три епізоди протягом шести місяців, або чотири епізоди протягом року. Бронхіт, пневмонія ви-

значаються як рецидивуючі, якщо трапляється більше трьох епізодів за рік [4].

Згідно з даними, близько 10–15% дітей страждають від рекурентних респіраторних інфекційних захворювань [2].

Респіраторні інфекції є найпоширенішими причинами звернень за первинною медичною допомогою серед дітей. Зростання кількості епізодів повторних інфекцій спостерігається з початком відвідування дитячих колективів [5]

Гострі респіраторні вірусні інфекції є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, оскільки вони є основною причиною захворюваності та смертності дітей у всьому світі [6].

Рецидиви респіраторних інфекційних захворювань створюють додатковий соціально-економічний тягар як на сім'ю, так і на систему охорони здоров'я в цілому. Крім того, часті рецидиви можуть бути причиною виникнення загострень у дітей з алергією, зокрема астми [7].

Інфекції нижніх дихальних шляхів посідають перше місце серед інфекційних причин смерті та п'яте місце серед всіх причин смерті у дітей молодше 5 років [8].

Мета дослідження

Проаналізувати та оцінити причини розвитку, клінічну маніфестацію, морфофункціональне підтвердження та шляхи корекції рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел зарубіжної наукової літератури за останні десять років з тематики рекурентних респі-



раторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку, вивчено питання клінічної маніфестації та морфофункціонального підтвердження даної патології. Також розглянуто шляхи корекції щодо попередження розвитку рекурентних респіраторних захворювань.

Результати досліджень

Імунологічна незрілість вважається однією з основних причин розвитку рекурентних респіраторних інфекційних захворювань у дітей. Розвиток імунної системи в дитинстві відбувається поступово. У внутрішньоутробному періоді імунна система має бути толерантною до антигенів матері. Дитина народжується з незрілою імунною системою, яка поступово дозріває. Ранній захист від інфекцій забезпечується материнськими антитілами, які передаються трансплацентарно та з молоком. Після завершення грудного вигодовування, діти стають більш чутливими до інфекцій, але в цей час вже краще розвинута вроджена та адаптивна імунна система, що розвивається. Додатковому захисту сприяє вакцинація. З віком захист імунної системи зростає, і молоді дорослі хворіють значно рідше [9].

Кількість епізодів респіраторних інфекційних захворювань залежить від багатьох факторів. Найважливішими серед них можна виділити вік, контакт з іншими дітьми в дитячих колективах (дошкільних навчальних закладах та школах), пасивне куріння, неправильне харчування, проживання в місцевості з забрудненим повітрям, наявність atopії в анамнезі, наявність вад розвитку та хронічних захворювань [10].

Проведені епідеміологічні дослідження вказують на те, що факторами ризику, які сприяють виникненню рекурентних респіраторних захворювань є: відвідування дитячого колективу, короткотривале грудне вигодовування або його відсутність, наявність братів чи сестер, низький соціально-економічний статус родини, погані житлові умови, пасивне куріння, відсутність вакцинації, чоловіча стать і неправильне харчування. Частота та важкість перебігу респіраторних інфекцій на пряму залежать від функціонування імунної системи, а також від наявності супутніх хронічних захворювань [11].

Дослідження, яке проводилося серед дітей 3–17 років із повторними респіраторними симптомами, підтвердило, що в розвитку рекурентних респіраторних захворювань най-

більше значення мають: шкідливі фактори зовнішнього середовища (вплив шерсті тварин, погані житлові умови, зокрема наявність плісняви, вплив тютюнового диму), алергія в сімейному анамнезі, недоношеність, короткий період грудного вигодовування, народження шляхом кесаревого розтину. Найчисельнішою виявилася група дітей дошкільного віку (3–5 років). Більш ніж у половини дітей підвищення частоти респіраторних захворювань збіглося з початком відвідування дошкільного закладу чи школи. У кожній третій дитині було виявлено супутнє захворювання (гіпертрофія аденоїдів, бронхіальна астма, алергічний риніт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дефіцит вітаміну D чи імунодефіцит), яке може збільшувати сприйнятливість дитини до респіраторної інфекції [3].

Іншими науковцями було проведено дослідження, яке мало на меті визначити фактори ризику респіраторних інфекцій у дітей віком до 3-х років, які відвідували центри денного догляду. Згідно з отриманими даними, ризик розвитку інфекцій верхніх дихальних шляхів зростав у міру зменшення площі на одну дитину та посиленні щоденної дезінфекції, а також при застосуванні назальних аспіраторів. При перебуванні на виключно грудному вигодовуванні ризик інфекцій нижніх дихальних шляхів був низьким і зростав при зменшенні тривалості грудного вигодовування. Також сприятливими факторами для розвитку інфекцій були зменшення розміру домогосподарств та відсутність братів і сестер. Ризик розвитку гострого середнього отиту зростав із збільшенням ваги та індексу маси тіла дитини при народженні, а також при використанні назальних аспіраторів [11].

До повторних інфекцій також призводить вибагливість деяких дітей у харчуванні. Такі діти їдять обмежену кількість продуктів, вони не хочуть куштувати нові страви, обмежено споживають овочі та фрукти. Це має негативний вплив на захист від інфекцій. Самі інфекційні захворювання ще більше посилюють погане харчування та дефіцит харчових нутрієнтів, через зменшене споживання та підвищення потреби в поживних речовинах та енергії [12].

У більшості випадків, наявність у дитини рекурентних респіраторних захворювань пов'язана з феноменом імунного навчання, і не приховує інших серйозних захворювань. Ознакою цього є, якщо інфекція перебігає у



вигляді риніту, ринофарингіту чи бронхіту. Періодичність не повинна перевищувати 5–6 інфекцій протягом року (в деяких випадках не більше 10), із тенденцією до зменшення з віком. Щодо сезону, то протягом літа інфекції повинні повністю або частково зникати. Між епізодами загальний стан дитини має бути задовільним. На рентгенограмі органів грудної клітки відсутні патологічні зміни [13].

Імунодефіцит є нечастою причиною виникнення рекурентних респіраторних захворювань. Незважаючи на це, наявність у дитини рецидивуючих та важких інфекційних респіраторних захворювань потребує виключення діагнозу первинного імунодефіциту. Згідно з останніми дослідженнями, поширеність первинного імунодефіциту є значно вищою, ніж досі вважалося. Це зумовлено тим, що діагноз часто не встановлюється через те, що легкі та помірні прояви захворювання не викликають занепокоєння у лікарів, а діти з важкими формами хвороби помирають у досить ранньому віці без встановлення діагнозу [14].

Причиною більшості важких випадків інфекції нижніх дихальних шляхів є бактеріальні збудники, найчастіше це *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу b [15]. Також важливу роль в етіології відіграють атипові патогени, включаючи нозокоміальні інфекції (*Staphylococcus aureus*), або внутрішньоклітинні патогени (*Mycoplasma pneumoniae*) [16]. Щороку в рамках дослідження «Глобальний тягар захворювань, травм і факторів ризику» (the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study) проводиться аналіз тягаря інфекцій нижніх дихальних шляхів у 195 країнах. Використовуючи ці та додаткові дані, іншими дослідниками було проведено вивчення смертності від інфекцій нижніх дихальних шляхів, захворюваності та етіології (для вірусних і бактеріальних патогенів). Згідно з отриманими даними, пневмонія, викликана *Streptococcus pneumoniae*, спричинила 392965 випадків смертей (55,8%) серед дітей віком до 5 років, Ніб – 58736 (8,3%), респіраторно-синцитіальний вірус – 36363 (5,2%), грип – 10151 (1,4%). Також серед факторів ризику інфекцій нижніх дихальних шляхів було виділено недоїдання в дитинстві, забруднення повітря та неоптимальне грудне вигодовування [8].

Донедавна вважали, що вітамін D бере участь лише у метаболізмі кальцію та кісткової тканини, проте дедалі більше з'являється

наукових праць, які підтверджують його позакісткову дію [17]. Вітамін D відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи. Він сприяє елімінації патогенів, а також пригнічує запальні реакції [18]. Імунні клітини та дихальні шляхи містять рецептори вітаміну D. Доведено, що вітамін D сприяє продукції антимікробних пептидів, таких як кателіцидин і дефензин у відповідь на вірусні та бактеріальні впливи [6]. У дослідженні, яке проводилося *in vitro*, проводили інфікування клітин епітелію бронхів людини риновірусом та респіраторно-синцитіальним вірусом разом із застосуванням вітаміну D або без нього. Ефект застосування вітаміну D проявлявся у зменшенні реплікації та вивільнення риновірусу, посиленні індукованих риновірусом генів (стимульованих інтерфероном і кателіцидином) [18].

Вітамін D має вплив на розвиток легень та їх функцію. В експерименті на мишах було доведено, що в ранньому постнатальному періоді в мишей з дефіцитом вітаміну D експресія білків у легенях була знижена, а виробництво колагену було підвищене. Результати досліджень показали, що вітамін D впливає на дозрівання легень шляхом моделювання диференціації альвеолярних клітин типу II та стимулювання синтезу і вивільнення сурфактанту [19]. Отже, достатній пренатальний рівень 25(OH)D позитивно впливає на функцію легень, а також сприяє зниженню реактивності до тригерів зовнішнього середовища [20].

1 α , 25-дигідроксивітамін D – імунологічно активна форма вітаміну D. Він, взаємодіючи з власними рецепторами, опосередковує проліферацію та диференціювання епітеліоцитів. У досліджах *in vitro* було доведено, що під час респіраторних вірусних інфекцій вітамін D підвищує противірусні властивості імунних клітин шляхом індукції експресії антимікробних пептидів (кателіцидину та дефензину) і вроджених інтерферонів. Вітамін D знижує прозапальні цитокіни типу 1 (IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлин- α), IL-17 і підвищує протизапальні цитокіни типу 2 (IL-4, IL-5, IL-10) [21].

Було проведено чимало досліджень стосовно зв'язку між рівнем вітаміну D у крові та частотою виникнення респіраторних захворювань, а також впливу добавок вітаміну D на гострі респіраторні захворювання. Одне з проведених досліджень підтвердило, що у дітей, які хворіли на інфекційні захворювання



нижніх дихальних шляхів, частіше траплявся дефіцит 25(OH)D [17].

Розвиток респіраторної та імунної системи відбувається в основному внутрішньоутробно та в ранньому дитинстві. Тому важливим є вплив у цей період [20]. Був проведений метааналіз обсерваційних досліджень, який встановив, що чим нижчою є внутрішньоутробна концентрація 25(OH)D у матері (визначали рівень 25-гідроксिवітаміну D у крові матері під час вагітності або в пуповинній крові під час народження), тим вищий ризик виникнення респіраторних інфекційних захворювань у дитини. І навпаки, пренатальний вплив вищих рівнів 25(OH)D проявлявся зниженням ризику респіраторних інфекцій в дитинстві. Також простежувалося статистично незначне підвищення легеневої функції у дітей шкільного віку [22].

Результати більшості досліджень демонстрували зворотний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та ризиком гострих респіраторних інфекційних захворювань. Також був виявлений зворотний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та важкістю респіраторного захворювання, яка вимірювалася тривалістю захворювання, госпіталізацією та індексом важкості [23]. Результати досліджень стосовно застосування добавок вітаміну D для профілактики гострих респіраторних інфекцій у дітей є суперечливими. Одні з них підтверджують позитивний вплив, тоді як інші його заперечують [24].

Був проведений метааналіз, який включав рандомізовані контрольовані клінічні випробування стосовно прийому добавок вітаміну D у дітей віком до 18 років. Отримані результати свідчать про недостатність доказів щодо застосування вітаміну D із метою профілактики гострих респіраторних захворювань. Те саме стосується і впливу на зниження частоти госпіталізацій через респіраторні інфекції та смертності [24].

Науковцями був проведений систематичний огляд і метааналіз обсерваційних досліджень з метою вивчення зв'язку між концентрацією 25(OH)D в сироватці крові та ризиком і тяжкістю гострих респіраторних інфекцій. В огляд були включені 24 дослідження, у метааналіз ризику гострих респіраторних інфекцій – 14, у метааналіз тяжкості – 5. Ризик розвитку респіраторних інфекційних захворювань і їх важкість зростали у міру зменшення концентрації 25(OH)D у сироватці

крові. При зниженні концентрації 25(OH)D на кожні 10 нмоль/л ймовірність респіраторних захворювань зростала на 1,02 (0,97–1,07). При рівні 25(OH)D нижче 37,5 нмоль/л виявлено найвищий ризик. Тривалість респіраторних інфекційних захворювань також була обернено пропорційна рівню 25(OH)D. [23].

Причин розвитку рекурентних респіраторних захворювань є багато, проте їх можна згрупувати в чотири категорії: рекурентні респіраторні захворювання у здорових дітей; у дітей з atopією; у дітей із хронічним захворюванням; у дітей з імунодефіцитом [25].

Симптоми респіраторних інфекційних захворювань включають: лихоманку, нежить, утруднене носове дихання, біль у горлі, кашель, задишку, біль у вусі. Тривалість їх від двох-трьох днів і більше. Між епізодами має бути період без симптомів. Найбільш поширеними гострими респіраторними захворюваннями є застуда і грип. Під час епідемічних спалахів, на грип може хворіти від 20% до 50% населення у світі. Найбільш частими захворюваннями нижніх дихальних шляхів є бронхіт і пневмонія. Респіраторні інфекції поділяють на інфекції верхніх дихальних шляхів та інфекції нижніх дихальних шляхів. Інфекції верхніх дихальних шляхів проявляються у вигляді застуди, тонзиліту, фарингіту, ларингіту, риносинуситу та середнього отиту. Інфекції нижніх дихальних шляхів – у вигляді трахеїту, бронхіту, бронхіоліту, пневмонії [4].

На етапі збору анамнезу необхідно з'ясувати декілька основних моментів. По-перше, частоту епізодів рекурентного респіраторного захворювання, а також сезонність виникнення. По-друге, тривалість (слід враховувати нормальну тривалість гострого респіраторного захворювання). Застуда у дітей зазвичай триває 15 днів, тоді як гострий кашель – 25 днів. По-третє, тип кашлю. Одним із проявів рекурентних респіраторних вірусних захворювань є рецидивуючий гострий кашель, який характеризується наявністю періодів без кашлю, тривалістю щонайменше тиждень. У разі наявності у дитини хронічного продуктивного кашлю, разом з поганим самопочуттям необхідне подальше обстеження [26]. Рекомендації Британського торакального товариства визначають хронічний кашель як кашель, який триває більше восьми тижнів. Інші джерела хронічним називають кашель, який триває більше чотирьох тижнів. По-четверте наявність супутніх симптомів, таких як задиш-



ка, гарячка, втома, втрата ваги. І останнє – наявність факторів ризику. Недоношеність, атопія, відвідування дитячого колективу можуть підвищену частоту та важкість респіраторних інфекцій у дітей. При проведенні медичного огляду необхідно оцінити загальний стан дитини. Особливо ретельним має бути обстеження системи органів дихання. У дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями відхилень у стані здоров'я у проміжках між епізодами хвороби немає. Загальний стан пацієнта під час епізоду рекурентного респіраторного захворювання зазвичай є задовільним. Одним із симптомів може бути кашель. Обов'язково слід проводити пальпацію та перкусію грудної клітки, не покладаючись лише на дані аускультатії. Було проведено дослідження серед 70 дітей із рецидивуючою пневмонією. Основними симптомами були кашель (100%), лихоманка (86%), задишка (63%), свистяче дихання (46%) та затримка розвитку (22%) [27].

Науковцями було проведено дослідження, яке оцінювало розвиток хронічного кашлю у дітей та його наслідки. У 20% пацієнтів зберігався хронічний кашель на 28 день від початку гострого респіраторного захворювання. Ці діти оглядалися пульмонологом, і у третини з них було діагностовано нове основне хронічне респіраторне захворювання (бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, аспірація, обструктивне апное уві сні, трахеобронхомалія), а 47% з них мали затяжний бактеріальний бронхіт [26].

Іншими науковцями було проведено проспективне дослідження, у яке було включено 100 дітей із рецидивуючою інфекцією, віком $6,2 \pm 4,0$ роки. Рецидивуюча інфекція включала два або більше випадків важкої інфекції у дитини впродовж одного року, три або більше бактеріальних респіраторних інфекцій (синусит, отит, пневмонія) протягом року, або потреба в прийомі антибіотиків протягом двох місяців за рік. У 21 дитини (21%) був встановлений діагноз первинного імунodefіциту. Науковці дійшли висновку, що рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів зазвичай трапляються у здорових дітей (46,7% серед дітей, у яких не було виявлено патології). Тоді як рецидивуючі інфекції нижніх дихальних шляхів частіше трапляються при наявності анатомічних чи функціональних розладів у дитини (66,6% серед дітей із функціональними або анатомічними порушеннями). Первин-

ний імунodefіцит був виявлений у 3 дітей із рекурентними інфекціями верхніх дихальних шляхів, і в 5 дітей із рекурентними інфекціями нижніх дихальних шляхів [10].

Фонд імунodefіциту (Immune Deficiency Foundation) проводив визначення типів інфекцій, які є попереджувальними для пацієнтів із рецидивуючими інфекціями. Діти з рецидивуючими інфекціями, перебіг яких є важким, тривалим, незвичайним, рецидивуючим, або має місце в інших членів родини, повинні бути обстежені на предмет наявності первинного імунodefіциту. Необхідним є проведення лабораторного обстеження для дослідження імунної системи. Фонд Джеффри Моделла (Jeffrey Modell Foundation) розробив критерії, які можуть бути ознакою несправності імунної системи пацієнта. Вони виділили десять тривожних ознак первинного імунodefіциту для дітей і дорослих. Для педіатричних пацієнтів ці ознаки включали 4 або більше отитів протягом одного року, 2 або більше синуситів протягом одного року, два або більше місяців прийому антибіотиків з незначним ефектом, 2 або більше пневмоній протягом одного року, нездатність дитини набирати вагу або нормально рости, повторні глибокі абсцеси шкіри та органів, тривала молочниця ротової порожнини чи грибкова інфекція шкіри, необхідність внутрішньовенного введення антибіотиків для усунення інфекцій, 2 або більше глибоких інфекцій, включаючи септицемію, сімейний анамнез рекурентних інфекцій [28].

Із метою вивчення рекурентних інфекційних захворювань, під якими маскуються первинні імунodefіцити, науковцями було проведено дослідження. Діти, в анамнезі яких були рекурентні та важкі інфекції респіраторного тракту або іншої локалізації, скеровувалися лікарями загальної практики або педіатрами на подальше дообстеження. Було зібрано 60 таких пацієнтів. Проводився збір анамнезу, фізикальне обстеження та лабораторне дослідження. Первинне лабораторне дослідження включало визначення рівня імуноглобулінів сироватки крові, кількості лейкоцитів, тромбоцитів, субпопуляцій лімфоцитів та компонентів системи комплементу. Критеріям первинного імунodefіциту відповідали 32 пацієнти, інші були виключені з дослідження. З 32 пацієнтів у 13 (40,6%) спостерігалися рекурентні інфекційні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Першими проявами первинного імунodefіциту були: у 16 паціє-



ентів (50%) – пневмонія, у 9 (28,1%) – рецидивуючий синусит, у 6 (18,8%) – середній отит, у 3 (9,4%) – лімфаденопатія, у 7 (21,9%) – абсцеси, у 6 (18,8%) – діарея, у 2 (6,3%) – омфаліт, у 2 (6,2%) – енцефаліт, у 1 (3,1%) – кандидоз, у 1 (3,1%) – гепатоспленомегалія [14].

Якщо причиною рекурентних респіраторних захворювань є імунodefіцит, то найчастіше це буде не клітинний, а гуморальний імунodefіцит. Прояви його починаються після 7–9 місяця життя новонародженого, оскільки до цього часу наявні материнські IgG. Найпоширенішим є дефіцит IgA. Також можлива асоціація з дефіцитом IgG, що свідчить про більш важкий стан. Було проведено ретроспективне дослідження, яке включало 53 випадки рекурентних респіраторних інфекцій у дітей віком від 5 місяців до 12 років, госпіталізованих у педіатричне відділення лікарні Марокко. З 11 пацієнтів, яким проводилося визначення IgA і IgG, в 3 було виявлено дефіцит IgA, і в 1 – дефіцит IgA та IgG. Також у 25 пацієнтів було виявлено мікроцитарну гіпохромну анемію (залізодефіцитну – у 18 пацієнтів). У 21 пацієнта був виявлений лейкоцитоз (у 16 з них – нейтрофіліоз). У 3 пацієнтів була еозинofілія [13].

Близько 9% первинних імунodefіцитних захворювань спричинені Т-клітинними розладами. Т-клітини CD4+ необхідні для захисту від внутрішньоклітинних патогенів, грибків та найпростіших, а Т-клітини CD8+ беруть участь у захисті від вірусних інфекцій. Дефекти Т-клітин є причиною частих респіраторних інфекційних захворювань. Т-клітини є важливими для нормального функціонування В-клітин. Тому більшість Т-клітинних розладів супроводжуються також В-клітинними розладами. Селективний дефіцит Т-клітин (наприклад, Т-клітин CD4+) може бути присутнім навіть за умови нормальної кількості лімфоцитів. Тому для діагностики важливим є проведення імунofенотипування лімфоцитів. Отримані результати слід порівнювати зі значеннями, скоригованими за віком. Більш інформативною є абсолютна кількість клітин, на відміну від відсоткового значення, тому саме її треба використовувати для діагностики [29].

Було проведено ретроспективне дослідження, у якому взяло участь 25 дітей із рецидивуючими респіраторними інфекціями віком $4,1 \pm 2,3$ року, яким досліджували хемілюмінесценцію гранулоцитів та імунofено-

типування лімфоцитів. Згідно з отриманими результатами, хемілюмінесцентна реакція на стимулятори була знижена в одинадцяти досліджуваних. Кількість Т-клітин була зниженою у семи досліджуваних (включаючи зниження CD4+ та CD8+), а кількість В-клітин – у п'яти. У дітей зі зниженою хемілюмінесцентною реакцією частіше спостерігалася нейтропенія [29].

Науковцями було проведено перехресне дослідження в Індії, за участю 99 дітей віком від 6 місяців до 5 років із симптомами рекурентних респіраторних інфекційних захворювань. Як показали результати, спостерігалася підвищення рівня IgE у дітей, які не перебували на виключно грудному вигодовуванні (78,04%). Також у 85% дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями в анамнезі, рівень IgE був значно підвищений [25].

Рівень вітаміну D вимірюють шляхом визначення в сироватці крові концентрації 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D). Його концентрація змінюється залежно від сезону і є найнижчою взимку та навесні. Вона залежить від впливу сонця та споживання вітаміну D. Достатнім вважається рівень 25-гідроксивітаміну D вище 20 нг/мл (50 нмоль/л). На думку товариства ендокринологів, нижнім порогом рівня 25(OH)D є 30 нг/мл (75 нмоль/л). Ця концентрація є достатньою для кісткової системи. Оптимальних рівнів 25(OH)D для функціонування імунної системи ще не встановлено [21].

Діагноз рекурентного респіраторного захворювання – це діагноз виключення інших патологічних станів, таких як генетичні патології, муковісцидоз, вроджені імунodefіцити, вади розвитку дихальних шляхів тощо [30].

Ретельний збір анамнезу має надзвичайно важливе значення. Наявність певних ознак дозволить запідозрити основне захворювання, яке стало причиною рекурентних респіраторних інфекцій. Зокрема, вологий кашель протягом більше 4–8 тижнів може свідчити про бактеріальний бронхіт або бронхоектатичну хворобу. Неонатальний респіраторний дистрес, рання поява симптомів у новонародженої дитини або тривала оторея, ринорея – ознака первинної циліарної дискінезії. При раптовій появі респіраторних симптомів необхідно виключити аспірацію стороннього тіла. Затримка розвитку та об'ємний стілець наводить на думку про кістозний фіброз. Важкі, стійкі, незвичайні або рецидивуючі інфек-



ції свідчать про імунодефіцит. Постійний кашель, втомлюваність, втрата ваги вказують на туберкульоз. Не менш важливим є ретельний медичний огляд пацієнта. Виявлення наступних симптомів має нашоствхнути на думку про такі захворювання: виражена деформація грудної клітки – важкі хронічні захворювання легень; стійкі легеневі хрипи – бронхоектатична хвороба або туберкульоз; фіксовані монофонічні або асиметричні хрипи – вдихання стороннього тіла або локалізована бронхіальна обструкція; виділення з носа або вух з неприємним запахом – первинна циліарна дискінезія; поліпи носа – кістозний фіброз; лімфаденопатія, кандидоз – імунодефіцит; ознаки серцевого або системного захворювання – серцеві або системні захворювання. При наявності тривалого вологого кашлю потрібно виключити такі захворювання, як бактеріальний бронхіт, бронхоектатична хвороба, туберкульоз, кашлюк, астма, стороннє тіло дихальних шляхів [27].

Диференційну діагностику у дітей із рецидивуючими інфекціями проводять із кістозним фіброзом, циліарною дискінезією, дефіцитом α 1-антитрипсину, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та ВІЛ. ГЕРХ може призвести до повторних інфекцій верхніх дихальних шляхів та середнього отиту. Муковісцидоз слід запідозрити у дітей із затримкою розвитку, поганим набором ваги, респіраторними інфекціями та діареєю в анамнезі. Для діагностики муковісцидозу використовують скринінгові тести, такі як тест поту або генетичне тестування. Циліарна дискінезія проявляється рецидивуючим середнім отитом або синуситом, які не піддаються лікуванню антибіотиками. Можуть розвиватися бронхоектази. Для діагностики використовують біопсію війок. У пацієнтів із дефіцитом α 1-антитрипсину спостерігаються рекурентні респіраторні інфекції, такі як пневмонія, порушення згортання крові та захворювання печінки. Доцільним є вимірювання рівня α 1-антитрипсину з подальшим скринінгом фенотипу та генотипу. Пацієнти з ВІЛ страждають від частих рекурентних інфекцій, здебільшого вірусних та грибкових. У дітей із ВІЛ основним симптомом є опортуністичні інфекції. У разі наявності у дитини повторних респіраторних інфекційних захворювань, обов'язковим є проведення диференційної діагностики з первинними імунодефіцитами [28].

Респіраторні вірусні інфекційні захворювання мають гострий перебіг. Пік реплікації вірусу збігається з появою клінічних проявів або передуює їм. Тому часу для верифікації збудника, для визначення тактики лікування практично немає. Також проблемою є часті мутації, велика кількість генотипів та структурні варіації вірусних білків. Дія противірусних препаратів спрямована на блокування приєднання та входження до клітини-господаря, реплікації, транскрипції та трансляції [31].

Був проведений метааналіз, у який включили 29 рандомізованих контрольованих досліджень. Науковці мали на меті оцінити ефективність та безпеку підотимоду для лікування респіраторних інфекційних захворювань серед дітей молодше 14 років. Як показали результати, призначення підотимоду викликало: зниження тривалості кашлю та лихоманки, зменшення кількості призначень антибіотиків, покращення рівнів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) і субтипів Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+). Підвищення ризику розвитку побічних ефектів не виявлено. Хоча підотимод продемонстрував безпеку і ефективність при лікуванні респіраторних інфекцій у дітей, для отримання достатніх доказів, потрібні подальші високоякісні дослідження [30].

Профілактика респіраторних захворювань полягає у відсутності контакту зі збудником або у зміцненні імунітету (специфічно – вакцинація, неспецифічно – використання імуностимуляторів). Імуностимулятори – сполуки рослинного, мікробного або синтетичного походження, які використовують для модуляції або посилення імунної відповіді. Їх ефективність є помірною, тому це тільки допоміжні засоби. Але не потрібно їх недооцінювати. До препаратів мікробного походження відноситься OM-85 BV, який досить досліджений. Відносну ефективність для профілактики респіраторних інфекційних захворювань показав підотимод (синтетична сполука). Пробиотики в дослідженнях теж проявляли імуномодуючу дію. Вони зменшували частоту, тривалість і важкість респіраторної патології. Визначенню ефективності добавок вітаміну D у профілактиці респіраторних захворювань присвячена велика кількість досліджень. Також є багато робіт стосовно ефективності застосування вітаміну С та цинку [31].

Із метою поліпшення профілактики рекурентних респіраторних інфекційних захворю-



вань у дітей було розроблено Міжсупільний консенсусний документ, в якому розглянуто питання визначення, діагностики та заходів профілактики рекурентних респіраторних інфекційних захворювань. Для запобігання рекурентним респіраторним захворюванням у дітей подано рекомендації щодо використання таких заходів: синтетичних молекул, пробіотиків, пребіотиків, постбіотиків, лізатів і бактеріальних екстрактів, вітамінів і мікроелементів, альтернативних ліків, щеплень, назальної терапії гіалуроновою кислотою, термальними водами та ресвератролом, адено-, тонзилоектомії, антибіотикопрофілактики. На основі наявних на сьогодні досліджень, рутинне використання синтетичних молекул не рекомендується. Підотимод може бути рекомендований у вибраних популяціях дітей, хоча теж потребує більш якісних досліджень. Оскільки поки що відсутні якісні докази їх ефективності, пероральні пробіотики, назальні спреї з вмістом *Streptococcus salivarius*, пребіотики, симбіотики та постбіотики не можуть бути рекомендовані для профілактики. Рутинне використання бактеріальних лізатів із метою профілактики не рекомендується. Але OM-85 у вибраних популяціях дітей може бути рекомендованим. У зв'язку з низькою якістю наявних досліджень, гетерогенністю і незначним розміром досліджуваних популяцій, різноманітністю дозувань і тривалості лікування, – цинк, вітамін А, Е, С та D не можуть бути поки що рекомендованими для профілактики. Хоча вітамін D може бути з більшою ймовірністю ефективним для профілактики у популяціях з низьким соціально-економічним статусом і недостатнім рівнем вітаміну D, та у пацієнтів із рецидивуючим гострим отитом. Доступні на сьогодні дослідження не дозволяють рекомендувати використання гомеопатії, природних речовин та фітотерапії з метою профілактики. Щеплення проти грипу та пневмококової інфекції для профілактики рекурентних респіраторних захворювань рекомендуються для педіатричних пацієнтів, хоча доказів щодо їх ефективності саме з цією метою мало. Використання назальної терапії гіалуроновою кислотою, термальними водами та ресвератролом не рекомендується. Також не рекомендується використання адено-, тонзилоектомії та антибіотикопрофілактики. Наявні на сьогодні дані стосовно модифікації факторів ризику рекурентних респіраторних захворювань з метою їх профілактики недо-

статні для формування рекомендацій. Проте доцільним є зменшення забруднення навколишнього середовища та обмеження пасивного куріння [1].

Було проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження серед дітей віком 3–6 років, які страждали від рекурентних респіраторних захворювань. Згідно з отриманими результатами, кількість днів із застудою у дітей, які приймали лише підотимод або в комбінації з біфідобактеріями, була меншою [32].

Серед дітей 2–10 років із рекурентними респіраторними інфекційними захворюваннями було проведено дослідження: вони отримували підотимод у дозі 400 мг двічі на день протягом 15 днів, а в подальшому – один раз на день до 2 місяців. Протягом 6 місяців оцінювали частоту епізодів респіраторних інфекційних захворювань. Результати дослідження показали, що в групі дітей, яким призначали підотимод, частота епізодів респіраторних захворювань була нижчою, також вона була нижчою порівняно з кількістю епізодів за попередній рік [7].

З метою оцінки ефективності та безпеки пробіотиків для профілактики гострих респіраторних інфекційних захворювань було проведено систематичний огляд (оновлення огляду, який вперше був опублікований в 2011 році та оновлений в 2015 році). Більшість досліджень, включених до огляду, проводилися за участі дітей. При аналізі підгруп дітей різного віку було виявлено, що пробіотики зменшували: кількість дітей, у яких діагностувалися респіраторні захворювання; рівень захворюваності респіраторною патологією; середню тривалість епізоду; кількість учасників, яким призначались антибіотики. Усі докази мали помірний або низький рівень достовірності [33].

Для визначення можливостей бактеріотерапії у профілактиці рекурентних інфекцій верхніх дихальних шляхів, науковцями було проведено дослідження. Дітям призначали назальний спрей (*Streptococcus salivarius* 24SMB і *Streptococcus oralis* 89a) двічі на день курсами протягом 3 місяців. Результати показали, що бактеріотерапія знизила кількість епізодів респіраторних захворювань, порівняно з минулим роком, та привела до зменшення пропусків навчання [34].

OM-85 – це лізат 21 поширеного бактеріального респіраторного патогену. З метою



оцінки його значення для профілактики рекурентних респіраторних інфекційних захворювань у дітей було проведено рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, одноцентрове дослідження IV фази. у дослідженні взяли участь діти віком від 1 до 6 років, у яких виявлено рецидивуючі інфекції дихальних шляхів. Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів, які отримували OM-85, кількість випадків респіраторних інфекційних захворювань була значно нижчою, ніж в групі плацебо. Те саме стосується і пропусків відвідування дитячого садка та відсутності батьків на роботі. Більший ефект був серед дітей із частими рецидивами в анамнезі [35].

Також щоб дослідити ефективність OM-85 у профілактиці рецидивів респіраторних інфекцій, науковці провели дослідження серед дітей 3–6-річного віку з рекурентними респіраторними інфекційними захворюваннями в анамнезі. Діти отримували OM-85 (Broncho-Vaxom®) 3,5 мг один раз на день 10 днів упродовж 3 місяців кожного року. Результати показали, що у групі прийому препарату кількість дітей без жодного епізоду респіраторного захворювання, а також кількість епізодів, лікарських візитів і призначень антибіотика були значно нижчими, ніж у контрольній групі. Це простежувалося як у перший, так і в другий рік прийому препарату [36].

З метою оцінки впливу харчових добавок, зокрема препарату ONS (суміш вітамінів, макро- та мікроелементів) та дієтичного консультування на частоту респіраторних інфекцій у дітей, вибагливих у харчуванні, було проведено проспективне рандомізоване контрольоване дослідження серед дітей 2–6 років. Як показали результати, частота респіраторних інфекційних захворювань у групі втручання була в 2,01 разу нижча, ніж у контрольній групі [12].

Науковці мали на меті дослідити, як впливає дієтичне харчування, а саме – середземноморська дієта, на дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями та їх ускладненнями. Вони провели проспективне порівняльне дослідження серед дітей віком від 1 до 5 років. Отримані результати продемонстрували позитивний вплив середземноморської дієти, зокрема зменшилися: кількість епізодів респіраторних захворювань, вираженість симптомів, кількість госпіталізацій, кількість призначень антибіотиків [5].

Поширеність дефіциту вітаміну D серед населення Європи сягає 37%. Природним способом надходження вітаміну D в організм є вплив сонячного випромінювання. Але сьогодні 90% свого часу людина проводить у приміщенні, для захисту шкіри від сонця люди використовують одяг, сонцезахисні креми. Це зменшує вироблення вітаміну D у шкірі. Тому для забезпечення потреб доцільним є споживання добавок вітаміну D до раціону [38].

Згідно з проведеним систематичним оглядом, для оптимізації неспецифічного імунітету і запобігання розвитку респіраторних інфекційних захворювань, доцільним є споживання 1000 МО вітаміну D щодня [37].

Більш ефективним є щоденний прийом вітаміну D, ніж періодичний прийом високих доз. У одному з досліджень проводили одноразове болюсне введення вітаміну D (250000 МО). Через 5 днів фіксувалося значне підвищення рівня 25(OH)D, але через 90 днів ефект втрачався [39].

Вітамін D знижує ризик розвитку гострих респіраторних інфекцій, що підтверджує проведений метааналіз. Причому, кращий ефект спостерігався при вживанні вітаміну D щоденно або щотижня, на відміну від болюсного дозування [40].

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому взяли участь вагітні жінки та їх немовлята, які отримували плацебо, низькі (1000 МО/400 МО) або високі дози вітаміну D (2000 МО/800 МО). Реєструвалися випадки респіраторних захворювань у дітей від народження до 18 місяців. Кількість епізодів була найвищою в групі плацебо, трохи нижчою в групі, яка приймала низькі дози вітаміну D і найнижчою в групі, яка приймала високі дози [41]. Також в одному з досліджень було доведено, що внутрішньоутробний вплив вітаміну D знижує ризик респіраторних захворювань нижніх дихальних шляхів [42].

На сьогоднішній день існують різноманітні вакцини, які захищають від респіраторних вірусів. Насамперед це живі ослаблені вакцини, а також інактивовані вакцини. Також використовуються вакцини, які складаються з вірусних білків або нуклеїнових кислот. Перспективними вважаються вакцини з використанням синтетичних полімерів, віросом, ліпосом, ліпідних наночастинок, вірусоподібних частинок, емульсій та імуностимулюючих комплексів [43].



Одним із шляхів поширення респіраторних інфекцій є контакт рука-обличчя. Тому миття рук є засобом запобігання передачі інфекції. Було проведено дослідження, яке мало на меті визначити, як впливає автоматизоване втручання через інтернет (спрямоване на збільшення частоти та модифікацію миття рук, позитивного ставлення до нього, відстеження поведінки миття рук) на частоту респіраторних інфекційних захворювань. Результати показали позитивний ефект: у групі втручання епізоди респіраторних інфекційних захворювань були у меншій кількості осіб, ніж у контрольній. Крім того, кількість епізодів у групі втручання була нижчою, прояви захворювання – легшими, тривалість епізоду – коротшою, а кількість призначень антибіотиків – меншою [44].

Висновки

1. Рекурентні респіраторні захворювання досить часто трапляються у дітей. Значне зростання кількості епізодів повторних інфекцій спостерігається з початком відвідування дитячих колективів. Досі немає загальноприйнятого консенсусу щодо того, яка кількість епізодів респіраторних захворювань різної локалізації, відповідає визначенню рекурентних.

2. Кількість епізодів рекурентних респіраторних захворювань залежить від дії багатьох факторів, які в різній мірі можуть впливати на окрему дитину. Найважливішими серед них є незрілість імунної системи в ранньому ди-

тинстві, відвідування дитячих колективів, пасивне куріння, забруднення навколишнього середовища, нераціональне харчування, відсутність грудного вигодовування, наявність вад розвитку та хронічних захворювань тощо.

3. Рекурентні респіраторні захворювання можуть перебігати з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів. Вони включають загальні симптоми, характерні для більшості респіраторної патології та специфічні, які залежать від локалізації інфекційного процесу. Першочерговим є з'ясування кількості епізодів протягом року, їхньої тривалості, наявності супутніх симптомів та факторів ризику. Важливим є наявність періодів повного здоров'я в проміжках між епізодами захворювання.

4. У діагностиці рекурентних респіраторних інфекцій інформативним є загальний аналіз крові, оцінка клітинного імунітету (підрахунок кількості субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, НК-клітин) та гуморального імунітету (визначення рівня сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM, IgE). При виявленні відхилень у цих показниках, слід проводити подальше лабораторне дослідження.

5. Лікування рекурентних респіраторних захворювань передбачає використання симптоматичних та патогенетичних засобів. Питання профілактики не до кінця з'ясоване та потребує більш якісних подальших наукових досліджень. Перспективним підходом є вплив на фактори ризику, які піддаються корекції.

REFERENCES

1. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 25;47(1):211. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-021-01150-0>
2. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. Recurrent respiratory tract infections in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Aug 22;49:260–6.
3. Kleszyk M, Mizgała-Izworska E, Góra A, Przybył M, Machura E. Multifactorial aetiology of recurrent respiratory tract infections in children. *Paediatrics and Family Medicine*. 2021;17(3):227.
4. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2016;4(1):e31039. Available from: <https://brieflands.com/articles/apid-20283.html>
5. Calatayud FM, Calatayud B, Gallego JG, González-Martín C, Alguacil LF. Effects of Mediterranean diet in patients with recurring colds and frequent complications. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2017;45(5):417–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054616301173>
6. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(6):4240–70. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/6/4240>
7. Das D, Narayanan V, Rathod R, Barkate H V, Sobti V. Efficacy Of Pidotimod in Reducing Recurrent Respiratory Tract Infections In Indian Children. *Journal of the Pediatrics Association of India*



- [Internet]. 2017;6(2). Available from: https://journals.lww.com/jpai/fulltext/2017/06020/efficacy_of_pidotimod_in_reducing_recurrent.6.aspx
8. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 1;17(11):1133–61. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
 9. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. Available from: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
 10. Yousefzadegan S, Tavakol M, Abolhassani H, Nadjafi A, Mansouri S, Yazdani R, et al. Systematic investigation for underlying causes of recurrent infections in children: surveillance of primary immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Nov 1;50(02):72. Available from: <http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/569/volume-systematic-investigation-underlying-causes-recurrent.asp>
 11. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract* [Internet]. 2016 Apr 1;33(2):161–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw002>
 12. Ghosh AK, Kishore B, Shaikh I, Satyavrat V, Kumar A, Shah T, et al. Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial. *Journal of International Medical Research* [Internet]. 2018 Apr 3;46(6):2186–201. Available from: <https://doi.org/10.1177/0300060518757355>
 13. El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2016;24:53. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/24/53/full/>
 14. Linares NA, Bouchard M, Gutiérrez NS, Colmenares M, Cantor-Garcia A, Gabaldon-Figueira JC, et al. Immunological features in pediatric patients with recurrent and severe infection: Identification of Primary Immunodeficiency Diseases in Merida, Venezuela. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019;47(5):437–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054619300412>
 15. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2016 Jul 13;29(3):525–52. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00058-15>
 16. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016;17(12). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2120>
 17. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct* [Internet]. 2017 Jan 10;47(1):77–84. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0049475516644141>
 18. Telcian AG, Zdrengha MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res* [Internet]. 2017;137:93–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354216303692>
 19. Chen L, Wilson R, Bennett E, Zosky GR. Identification of vitamin D sensitive pathways during lung development. *Respir Res* [Internet]. 2016;17(1):47. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0362-3>
 20. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018 May 1;29(3):243–53.
 21. Zdrengha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol* [Internet]. 2017 Jan 1;27(1):e1909. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.1909>
 22. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018 May 1;29(3):243–53.



23. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16(17). Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/17/3020>
24. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2015/08/27. 2015 Oct 14;114(7):1026–34. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S000711451500207X/type/journal_article
25. Rao K, Gandhi S, Kokiwar P. Clinical study of recurrent respiratory tract illness among pediatric patients. *Int J Contemp Pediatrics* [Internet]. 2016 Jan 28;3:210–3. Available from: <http://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/364>
26. O'Grady KAF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM, et al. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2017 Nov 1;102(11):1044. Available from: <http://adc.bmj.com/content/102/11/1044.abstract>
27. de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ* [Internet]. 2018 Jul 12;362:k2698. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k2698>
28. Hernandez-Trujillo VP. Approach to Children with Recurrent Infections. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov;35(4):625–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856115000545>
29. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepiela O. Clinical immunology Recurrent respiratory tract infections in children – analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology* [Internet]. 2015;2(2):167–73. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2015.52830>
30. Niu H, Wang R, Jia Y ting, Cai Y. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2019;67:35–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918309603>
31. Papadopoulos NG, Megremis S, Kitsioulis NA, Vangelatou O, West P, Xepapadaki P. Promising approaches for the treatment and prevention of viral respiratory illnesses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 Oct 1;140(4):921–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917311132>
32. Santamaria F, Montella S, Stocchero M, Pirillo P, Bozzetto S, Giordano G, et al. Effects of pidotimod and bifidobacteria mixture on clinical symptoms and urinary metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;58. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85069547015&doi=10.1016%2fj.pupt.2019.101818&partnerID=40&md5=8a4b09169187012b99315748cea24c56>
33. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022;(8). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>
34. Tarantino V, Savaia V, D'Agostino R, Silvestri M, Ciprandi G. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. *Otolaryngol Pol* [Internet]. 2018;72(3):33–8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/29989557>
35. Esposito S, Bianchini S, Bosis S, Tagliabue C, Coro I, Argentiero A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J Transl Med* [Internet]. 2019;17(1):284. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2040-y>
36. Esposito S, Bianchini S, Polinori I, Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16(6). Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/6/1065>
37. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res* [Internet]. 2016;21(1):14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0208-y>
38. Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D dosing for infectious and immune disorders. *Thorax* [Internet]. 2015 Oct 1;70(10):919–20. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2015-207334>



39. Kearns MD, Binongo JNG, Watson D, Alvarez JA, Lodin D, Ziegler TR, et al. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2015;69(2):193–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.209>
40. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [Internet]. 2017 Feb 15;356:i6583. Available from: <http://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583.abstract>
41. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Apr 1;104(4):396–404. Available from: <https://doi.org/10.1111/apa.12819>
42. Fried DA, Rhyu J, Odato K, Blunt H, Karagas MR, Gilbert-Diamond D. Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: a systematic review. *Nutr Rev* [Internet]. 2016 Jun 1;74(6):387–410. Available from: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv108>
43. Gomes AC, Mohsen M, Bachmann MF. Harnessing Nanoparticles for Immunomodulation and Vaccines. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2017;5(1). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/5/1/6>
44. Little P, Stuart B, Hobbs FDR, Moore M, Barnett J, Popoola D, et al. An internet-delivered handwashing intervention to modify influenza-like illness and respiratory infection transmission (PRIMIT): a primary care randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 Oct 24;386(10004):1631–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60127-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60127-1)

Отримано 12.06.2024 р.