



УДК 616.2:616.98]-002-092-07-084-053.5

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).8-20](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).8-20)

РЕКУРЕНТНІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРЕВЕНЦІЯ

Абатуров О. Є., Токарєва Н. М.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Резюме. Вступ. За даними ВООЗ, у структурі загальної захворюваності дітей гострі респіраторні інфекції (ГРІ) займають перше місце і складають до 65% всіх зареєстрованих гострих інфекційних захворювань. Особливу увагу привертають діти, у яких респіраторні захворювання характеризуються не лише високою частотою, але й несприятливим перебігом. У разі повторних епізодів гострих респіраторних інфекцій без чіткого «прив'язування» до певної нозологічної форми захворювання застосовується термін «рекурентні респіраторні інфекції».

Мета дослідження. Проаналізувати результати досліджень впливу респіраторних вірусних агентів на ймовірність розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей та можливості превенції.

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

Результати досліджень. Рекурентні респіраторні інфекції можуть призводити до порушення фізичного розвитку, зниження функціональної активності імунітету та зриву компенсаторно-адаптаційних механізмів із раннім розвитком хронічних захворювань. Основними причинно-значущими збудниками гострих респіраторних інфекцій є вірусні агенти. Респіраторні віруси розпізнаються різними молекулами сенсінга вродженої імунної системи, які активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, призводять до розвитку запалення, відповіді адаптивної імунної системи та активації механізмів ерадикації інфекційних агентів.

Розвиток запалення та порушення структурної цілісності тканин респіраторного тракту зумовлює зниження місцевої резистентності до респіраторних інфекційних агентів і сприяє повторному інфікуванню дихальних шляхів. Аутофагія відноситься до процесу неселективної внутрішньоклітинної деградації пошкоджених органел, структурних компонентів і протеїнів, який підтримує клітинний гомеостаз. Аутофагія під час вірусної інфекції елімінує інфекти на ранній фазі їх внутрішньоклітинної інвазії регулює активність вродженої імунної системи шляхом селективної деградації патоген-асоційованих молекулярних патернів патогенів, та презентацію вірусних антигенів Т-лімфоцитам, сприяючи активації адаптивної імунної системи без попереднього збудження вродженої імунної системи.

Висновки. Таким чином активація механізмів аутофагії так само як посилення імунних механізмів елімінації інфекційних агентів, дотримання правил особистої гігієни та проведення специфічної профілактики, відіграє вагомий роль у превенції рекурентного перебігу респіраторних захворювань.

Ключові слова: діти, рекурентні респіраторні інфекції, гострі респіраторні інфекції, предиктори розвитку, клініко-патогенетичні характеристики, превенція.

Recurrent respiratory diseases in children: clinical and pathogenetic characteristics, prevention

Abatur O.E., Tokarjeva N.M.

Abstract. Introduction. According to WHO data, acute respiratory infections (ARIs) rank first in the overall structure of childhood morbidity, accounting for up to 65% of all registered acute infectious diseases. Particular attention is drawn to children whose respiratory diseases are characterized not only by high frequency but also by an unfavorable course. In cases of repeated episodes of ARIs without clear attribution to a specific nosological form, the term "recurrent respiratory infections" is used.

The aim of the study is to analyze the study's results of the respiratory viral agents influence on the likelihood of recurrent respiratory diseases developing in the children and the possibilities of prevention.



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

Results. Recurrent respiratory infections can lead to impaired physical development, reduced functional activity of the immune system, and disruption of compensatory and adaptive mechanisms with the early development of chronic diseases.

Viral agents are the main causal agents of acute respiratory infections. Respiratory viruses are recognized by various sensing molecules of the innate immune system, which, by activating intracellular signaling pathways, lead to the development of inflammation, the response of the adaptive immune system, and the activation of mechanisms for the eradication of infectious agents.

The development of inflammation and disruption of the structural integrity of respiratory tract tissues reduces local resistance to respiratory infectious agents and promotes reinfection of the respiratory tract. Autophagy is a non-selective process of intracellular degradation of damaged organelles, structural components, and proteins that maintains cellular homeostasis. During viral infection, autophagy eliminates infectants in the early phase of their intracellular invasion, regulates the activation of the innate immune system by selective degradation of pathogen-associated molecular patterns of pathogens, and presentation of viral antigens to T lymphocytes, promoting the activation of the adaptive immune system without prior excitation of the innate immune system.

Conclusions. Thus, the activation of autophagy mechanisms, along with the enhancement of immune mechanisms for eliminating infectious agents, adherence to personal hygiene rules, and specific preventive measures, plays a significant role in preventing the recurrent course of respiratory diseases.

Key words: children, recurrent respiratory infections, acute respiratory infections, developmental predictors, clinical and pathogenetic characteristics, prevention.

Вступ

Рекурентні респіраторні інфекції дуже поширені у дітей, але іноді можуть бути ознакою основного захворювання, починаючи від вроджених аномалій легень і закінчуючи первинними синдромами імунодефіциту. Однак оскільки в середньому маленька дитина хворіє шість-десять «простудних захворювань» на рік, може бути важко зрозуміти, коли варто хвилюватися [1]. Діти з рекурентними респіраторними інфекціями (РРІ) є щоденним викликом для педіатра та отоларинголога в клінічній практиці. Рекурентні респіраторні захворювання зазвичай встановлюються за такими критеріями: у дітей 1–3 років >6 або більше епізодів ГРІ (гострих респіраторних інфекцій, 1 з яких може бути пневмонією, включаючи важку пневмонію) на рік; або >2 легких випадків пневмоній, підтверджених клінічними та/або рентгенологічними критеріями; у дітей 3–6 років >5 або більше епізодів ГРІ (1 з яких може бути пневмонією, включаючи важку пневмонію) протягом року або епізодів >2 легких випадків пневмоній, підтверджених клінічними та/або рентгенологічними критеріями; у дітей 6–12 років >3 або більше епізодів ГРІ (1 з яких може бути пневмонією, включаючи важку пневмонію) протягом року або >2 легких випадків пневмоній, підтверджених клі-

нічними та/або рентгенологічними критеріями [2,3]. Рекурентні респіраторні інфекції є дуже поширеним клінічним станом у дітей, особливо в періоді молодшого шкільного віку, що суттєво впливає на стан здоров'я дітей. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, приблизно у 25% дітей першого року життя та у 6% дітей у дошкільному та молодшому шкільному віці спостерігаються РРІ [3–6]. Повторні інфекції можуть призвести до ускладнень, але самі по собі можуть мати величезний вплив як на дитину, так і на її родину. Фізично рекурентні інфекції в дитинстві є основною причиною бронхоектазів, типу ХОЗЛ, що характеризується розширенням дихальних шляхів і надлишковим утворенням слизу. Зниження функції легенів є серйозною проблемою, асоційованою з РРІ. Діти, які страждають від РРІ, також часто потребують терапії антибіотиками, і нещодавно було показано, що використання антибіотиків негативно впливає на мікробіом або флору кишечника (кишкові бактерії) і навіть підвищує ризик раку товстої кишки. Використання антибіотиків також може призвести до розвитку антибіотикорезистентності [1]. Повторювані інфекції можуть вплинути на емоційний стан усіх членів родини та змінити сімейну динаміку на негативну. Для батьків втрачений час на роботі, економіч-



ний тягар охорони здоров'я, стрес у зв'язку з народженням хворої дитини та недосипання можуть разом ще більше вплинути на сім'ю.

Крім численних і різноманітних ендогенних факторів організму дитини, респіраторні вірусні агенти мають особливий і безпосередній вплив на неспецифічні механізми захисту респіраторного тракту та ймовірність персистенції інфекційних агентів, тим самим зумовлюючи виникнення РРІ. Проте вплив респіраторних вірусних агентів на ймовірність розвитку РРІ у доступній науковій літературі висвітлено мало.

Мета дослідження

Проаналізувати результати досліджень впливу респіраторних вірусних агентів на ймовірність розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей та можливості превенції.

Матеріали та методи

Здійснено аналіз літературних джерел як закордонної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років за тематикою рекурентних респіраторних захворювань у дітей на основі інформаційного пошуку в бібліографічних базах даних: PubMed, American College of Physicians (ACP), Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club.

Результати досліджень

Респіраторні вірусні агенти, які сприяють суттєвому ураженню легеневої тканини

Вірусні агенти є основними причинно-значущими збудниками ГРІ, у тому числі пневмоній. Останнім часом встановлено, що серед гострої респіраторної інфекційної патології значне місце займають пневмонії, викликані вірусами: грипу, парагрипу, герпесвірусами, аденовірусами, людськими метапневмовірусами, коронавірусами, бокавірусами. Згідно з даними метааналізу, віруси є єдиним патогеном, виділеним від 10 до 30% імунокомпетентних дорослих, госпіталізованих із приводу позалікарняної пневмонії. Позагоспітальна пневмонія у дітей була викликана вірусними агентами в 40–70% випадків [7–9].

За останні 15 років особливу увагу викликали три респіраторнотропні віруси, інфікування якими часто супроводжується загрозливим життю перебігом захворювання: це віруси грипу, особливо грипу А/Н1N1 pdm09 і два нові коронавіруси – коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому (severe acute respiratory syndrome coronavirus – SARS-CoV) і коронавірус Близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome – MERS-CoV) [10,11]. Пневмонії можуть бути викликані бактеріями, вірусами, грибами, найпростішими та їх асоціаціями. Тривалий час вважалося, що пневмонії є інфекційними захворюваннями, переважно бактеріальної етіології. Однак сучасні методи детекції вірусних агентів показали, що пневмонії асоціюються з вірусами якщо не в більшій, то явно не в меншій мірі, ніж з іншими збудниками. У дорослих на частку вірусних пневмоній припадає близько 22%, і найбільш часто вони викликаються риновірусом, вірусом грипу та RSV [12–14].

У етіологічній структурі вірусних пневмоній у дітей дошкільного віку переважним патогеном є респіраторно-синцитіальний вірус (respiratory syncytial virus – RSV) – в 28–37% випадків, за яким слідує вірус грипу типу А/Н1N1 pdm09 (5–10%), типу А/Н3N2 (5%), типу В (4%), риновіруси (14–27%), метапневмовіруси (5–13%), аденовіруси (3–12%), коронавіруси (5–7%), бокавіруси (7–12%), віруси парагрипу 1/2/3 (2–8%) та інші. У дітей до п'ятирічного віку як причинно-значущі збудники пневмонії переважно ідентифікуються: RSV, аденовіруси та метапневмовіруси [14–17].

Вплив респіраторних вірусних агентів на епітелій респіраторного тракту та на розвиток запалення

Епітеліальні клітини респіраторного тракту грають ключову роль у противірусній відповіді макроорганізму під час гострих респіраторних вірусних інфекцій. Опосередковане вірусом порушення функціонування епітеліоцитів як елементів протиінфекційного захисту призводить до інфікування тканини легень й девіаціям реакції імунної системи (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив вірусних агентів на захисну функцію епітелію респіраторного тракту [18]

Патогени, що негативно впливають на функціонування епітеліальних клітин	Молекулярні цілі й сенситивні компоненти	Ефект
RSV, вірус грипу А, вірус Сендай	Рецептори TLR, NLR, RLR	Модуляція розпізнавання образів і активності низхідного сигналу
Вірус грипу А, RSV, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, коронавірус	IL-1 β , IFN I типу, IFN- γ , TNF- α , фактор транскрипції NF- κ B	Індукція запалення
Вірус грипу А, аденовірус, вірус Коксакі, RSV риновірус	Клаудини, оклюдин, Е-кадгерин, катенин	Порушення бар'єрної функції епітелію
Вірус грипу А, RSV, риновіруси	Глікон'юговані муцини, β -дефензини, сурфактантний білок D	Модуляція секреції антимікробних пептидів
Вірус грипу А	IFN I і II типів, CCL5, CCL2, CCL8	Рекрутинг імунних клітин
Вірус грипу А, RSV	Резолвіни, IL-10, TGF- β , IFN - λ	Розрішення запалення
Вірус грипу А, RSV	TGF- β , AREG, IL-22, IFN- λ , FGFR2b, ADAMTS4	Збільшення проліферації, диференціювання клітин

Епітеліальні клітини респіраторного тракту після збудження вірусними агентами образ-розпізнавальних рецепторів секретують численні цитокини (IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF та інших), хемокини (CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP10 та інших), антимікробні речовини (дефензини, лізоцим, лактоферин, інгібітор секреторної лейкоцитарної протеїнази), які безпосередньо здійснюють кілінг патогенних мікроорганізмів. Протягом перших 3–24 годин після зараження вірусом грипу посилюється продукція інтерферонів (interferons – IFN): IFN- α , IFN- β , IFN- γ ; цитокинів: IL-1 β , IL-6, IL-12p40/p70, TGF- β , TNF- α ; хемокинів: CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, у той час як інфікування RSV ініціює продукування IL-6, IFN- α , IFN- β , CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP10 [19–21].

Цитокини, що секретуються епітеліоцитами у відповідь на вплив вірусів, переважно викликають запальну реакцію. Експресія цитокинів має послідовний характер і починається з активації експресії IL-1 β та TNF- α , які рекрутують нейтрофіли у вогнище ураження тканин. Також TNF- α активує ендотеліальні клітини, синтез гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (granulocyte colony stimulating factor – G-CSF) і гранулоцитарного макрофагального колонієстимулюючого фактора (granulocyte macrophage-CSF – GM-CSF),

які індукують диференціювання клітин місцевого походження; а IL-6 стимулює рекрутування, диференціювання і активність моноцитів і Т-клітин [22,23].

Хемокини, які продукуються дихальним епітелієм, стимулюють міграцію імуніцитів як вродженої, так і адаптивної імунної системи в тканину легень. Хемокин CCL2/MCP-1 є активним хемоатрактантом моноцитів і макрофагів [24, 25].

Хемокини CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 підсилюють міграцію клітин CXCR3⁺-активованих CD8⁺T-, Th₁-клітин та інгібують міграцію CCR3⁺клітин (CCR3 є характерним рецептором Т-хелперів 2 типу). Дані хемокини стимулюють міграцію переважно моноцитів, Th₁-клітин, NK- і NKT-клітин. Хемокини CXCL9/MIG і CXCL10/IP-10 інгібують міграцію еозинофілів у тканину легень [17]. Посилена продукція прозапальних цитокинів і рекрутинг прозапальних ефекторних імунних клітин в інфіковані тканини безпосередньо пов'язані з тяжкістю захворювання і ймовірністю розвитку пневмонії. Інфекції, викликані вірусами грипу і RSV можуть викликати гострий респіраторний дистрес-синдром [38].

Тканинні макрофаги легень, зокрема альвеолярні макрофаги, локалізуються в повітряному просторі всередині альвеол і грають ключову роль в обмеженні дисемінації вірусу в легеневій тканині. Альвеолярні макрофаги



необхідні під час гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Альвеолярні макрофаги є одними з перших клітин, які реагують на респіраторні віруси, вони відіграють ключову роль у розвитку вродженої імунної відповіді. При ГРВІ альвеолярні макрофаги приймають прозапальний фенотип й ініціюють імунну відповідь. Так, під час інфікування RSV альвеолярні макрофаги відповідають за ранню вироблення цитокінів та IFN, який організовує початковий противірусний відповідь. Відсутність альвеолярних макрофагів сприяє неконтрольованій реплікації вірусу грипу, що призводить до вираженої тяжкості захворювання і смертності в експериментальних тварин [26].

Інфікування легеневої тканини вірусами призводить до рекрутування нейтрофілів. Нейтрофіли дуже рано – протягом перших 48 годин після інфікування – потрапляють у місце ураження легень і разом із резидентними макрофагами є представниками першої лінії клітинного захисту макроорганізму від пато-

генів. Після фагоцитозу нейтрофіли використовують безліч протеолітичних ферментів і антимікробних пептидів, що вивільняються з внутрішньоклітинних гранул; і активних кисневмісних метаболітів (АКМ) для знищення або інактивації патогенів. Під час будь-якої вірусної інфекції, але особливо при інфекціях, спричинених вірусами пандемічного грипу, RSV, риновірусом у респіраторному тракті збільшується кількість нейтрофілів за рахунок їх рекрутування з кровоносного русла під дією хемокінів, які продукуються інфікованими епітеліальними клітинами респіраторного тракту (табл. 2). Залишається незрозумілим, чи і за допомогою яких основних імунологічних механізмів нейтрофіли сприяють контролю вірусу, чи забезпечують захист від внутрішньоклітинного патогену. Крім того, нейтрофіли необхідно жорстко регулювати, щоб уникнути пошкодження сторонніх спостерігачів тканин господаря. Рівень представництва нейтрофілів у нижніх дихальних шляхах корелює з тяжкістю захворювання [27,28].

Таблиця 2

Вірусні агенти, що сприяють рекрутуванню нейтрофілів [27,28]

Вірус	Первинна клітина-мішень у респіраторному тракті	Патологія	Представництво нейтрофілів у тканини легені
Респіраторні віруси зі (-)РНК			
Вірус грипу А	Епітеліальні клітини респіраторного тракту	Риніт і трахеїт, помірний: некротичний бронхіоліт і альвеоліт, дифузне альвеолярне пошкодження	+++
RSV	Епітеліальні клітини респіраторного тракту	Бронхіоліт і альвеоліт, обструкція бронхіол	+++
Метапневмовірус	Епітеліальні клітини респіраторного тракту	Запалення дихальних шляхів	+
Вірус парагрипу	Війчастий епітелій	Бронхіоліт, ларингіт і альвеоліт	Не визначено
Респіраторні віруси зі (+) РНК			
Риновіруси	Епітелій	Нейтрофільний риніт, бронхіоліт і альвеоліт	+++
Аденовіруси (HAdv3, HAdv7)	Епітелій	Бронхіт і альвеоліт	++
SARS-CoV	Епітелій	Альвеоліт, гострий респіраторний дистрес-синдром	++



Нейтрофіли переважно видаляють інфіковані, загиблі клітини та мікробні патогени. Взаємодія RSV із нейтрофілами призводить до вивільнення CXCL8/IL-8, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , які залучають нейтрофіли «нової хвилі». Після фагоцитозу нейтрофіли використовують численні протеолітичні ферменти і антимікробні пептиди (дефензіни, лактоферин, лізоцим і кателіцидин), що вивільняються з внутрішньоклітинних гранул, і АКМ, які продукуються НАДФ-оксидазою, для знищення або інактивації патогенів. Однак надмірна кількість нейтрофілів може призвести до деструкції легеневої тканини [29,30].

Розвиток запалення та порушення структурної цілісності тканин респіраторного тракту зумовлює зниження місцевої резистентності до респіраторних інфекційних агентів і сприяє повторному інфікуванню дихальних шляхів.

Вплив респіраторних вірусних агентів на колонізацію респіраторного тракту патогенними бактеріями

Інфікування респіраторного тракту вірусними агентами супроводжується підвищенням ризику інфікування та колонізації патогенними бактеріями.

Так, вірус грипу, інфікуючи і розмножуючись в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, призводить як до індукції противірусних механізмів, так і до пошкодження епітелію за рахунок вірусної цитопатичної дії та дії імунної системи, яка лізує власні заражені клітини. Пошкодження епітелію дихальних шляхів сприяє посиленню колонізації бактерій, особливо стрептококів, на базальній мембрані [31]. Бактеріальні коінфекції виявлено у 26–55% зразків аутопсії тканини респіраторного тракту померлих хворих на грип А (H1N1) 2009 року [32]. Вірусне ураження респіраторного тракту супроводжується посиленням продукції слизу, що може порушувати дренажну функцію трахеобронхіального дерева і сприяти бактеріальній колонізації [33]. Також респіраторні віруси пригнічують функціонування мукоциліарного кліренсу – знижують частоту биття війок, порушують синхронність биття війок і викликають зменшення кількості війчастих клітин, що призводить до посилення бактеріальної колонізації [34]. Порушення мукоциліарного кліренсу під час зараження вірусом грипу призводить до збільшення рівня

бактеріального навантаження *Streptococcus pneumoniae* вже через 2 години після інфікування [35–37]. Вірус-асоційовані модуляції імунної системи як у гострий, так і в період реконвалесценції сприяють розвитку бактеріальної інфекції в легеневій тканині. Грипозна інфекція супроводжується виснаженням пулу альвеолярних макрофагів і пригніченням активності інтерстиціальних фагоцитів через три доби після інфікування, що сприяє розвитку бактеріальної суперінфекції. Незважаючи на те, що на відміну від вірусів грипу, риновіруси і RSV не заражають або тільки обмежено інфікують макрофаги, вони також пригнічують функціонування альвеолярних макрофагів [38,39].

Віруси грипу та RSV гальмують експресію макрофагального рецептора сміття CD36, який бере участь у фагоцитозі бактерій *Streptococcus pneumoniae*. Безпосередня рестрикція пулу альвеолярних макрофагів і пригнічення фагоцитозу респіраторними вірусами сприяє розвитку, зокрема, пневмококової пневмонії [40]. Зниження активності фагоцитозу апоптотичних нейтрофілів (ефероцитоза) в періоді розрешення запального процесу призводить до розвитку вторинного некрозу легеневої тканини і вивільненню DAMP, які індукують виражену запальну реакцію. Ефероцитоз і кліренс бактерій *Streptococcus pneumoniae* із зараженої легені виконуються за одними й тими ж механізмами. Розвиток ефероцитоз-залежного запалення може призвести до подальшого пошкодження тканини легені й підвищення ймовірності виникнення вторинної бактеріальної інфекції на тлі грипу та COVID-19 [21,41,42]. Віруси грипу та RSV підсилюють активність викиду нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular trap – NET), але вони не забезпечують захист від патогенних бактерій *Streptococcus pneumoniae* і *Staphylococcus aureus* через часткову деградацію і втрату антибактеріальної активності NET [43].

Пролонговане інгібування імунної системи респіраторними вірусними агентами

Респіраторні віруси розпізнаються різними молекулами сенсінга вродженої імунної системи, які активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, призводять до розвитку запалення, відповіді адаптивної імунної системи та активації механізмів ерадикації інфекційних агентів (табл. 3).



Таблиця 3

Рекогніція респіраторних вірусів та відповідь імунної системи [44]

Імунний механізм	Вірус грипу	RSV	SARS-CoV-2
Вроджена імунна відповідь			
Рецептори вродженої імунної системи	TLR3, TLR7, TLR8, RIG-I індукують експресію IFN I/III і прозапальних цитокінів, стимулюючи противірусні гени, і рекрутують імунні клітини. NLRP3-інфламасома активує IL-1 β та IL-18, викликаючи піроптоз в інфікованих клітинах.	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 розпізнають PAMP вірусу, RIG-I та MDA5 розпізнають вірусну РНК. Активация NLRP3 сприяє секреції прозапальних цитокінів. Активация NLRP3 регулює експресію IFN I типу.	TLR2 розпізнає вірус, викликаючи вивільнення TNF- α та IFN- γ . TLR3 індукує продукцію IL-1 β та IL-18, активує NLRP3-інфламасому. TLR4, TLR1, TLR5, TLR7, TLR8 і TLR9 виявляють вірусну РНК, індукуючи продукцію цитокінів та IFN I/III. RIG-I та MDA5 активують передачу сигналів NF- κ B та IFN I/III.
IFN	IFN I/III стимулюють противірусні гени та рекрутують прозапальні клітини.	Вірусні білки пригнічують продукцію IFN. Підвищення рівня IFN- λ пов'язане з тяжкістю захворювання.	IFN I/III активують JAK/STAT-шлях і індукують експресію МНС класу I.
Адаптивна імунна відповідь			
Відповідь Т-клітин	CD4 ⁺ Т-клітини виробляють IFN та IL-2, допомагають В-клітинам виробляти антитіла та сприяють утворенню та відновленню пам'яті Т-клітин CD8. Клітини CD8 сприяють виведенню вірусу та зменшують тяжкість захворювання.	CD4 ⁺ Т-клітини сприяють диференціюванню цитотоксичних клітин CD8 ⁺ Т- і В-клітин. Th ₂ -асоційована відповідь сприяє синтезу антитіл.	CD4 ⁺ Т-клітини стимулюють В-клітини та активують CD8 ⁺ Т-клітини, які сприяють знищенню інфікованих вірусом клітин.
Відповідь В-клітин	В-клітини виробляють антитіла, націлені на поверхневі глікопротеїни HA і NA. Ці антитіла нейтралізують вірусні частинки, пригнічують проникнення та вивільнення вірусу та сприяють опсонізації для фагоцитозу.	В-клітини виробляють антитіла, а антитіла проти білка F виявляють чудову нейтралізуючу здатність. В-клітини новонароджених сприяють посиленню Th ₂ -асоційованої відповіді. Зниження синтезу IFN потенційно може призвести до зниження функції В-клітин у новонароджених.	В-клітини виробляють нейтралізуючі антитіла. Гострий COVID-19 характеризується відсутністю зародкових центрів, що призводить до генерації «пов'язаних із захворюванням» В-клітин з обмеженою захисною здатністю.
Механізми ухилення вірусів			
	Швидкі мутації HA і NA дозволяють вірусу уникнути розпізнавання. Антигенний дрейф і зрушення призводять до появи нових штамів зі зміненими антигенними властивостями, що ускладнює імунне розпізнавання. NS1 пригнічує відповідь IFN. Викликає імуносупресію, сприяючи персистенції та поширенню вірусу.	Білки NS1 і NS2 пригнічують продукцію і передачу сигналів IFN-I. Білки G, N, M і SH порушують вроджене імунне розпізнавання PRR і модулюють вроджену імунну відповідь господаря, сприяючи стійкій інфекції та рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів.	Пригнічує продукцію та передачу сигналів IFN, затримуючи активацію імунної відповіді. Ухиляється від розпізнавання TLR і RLR і модулює презентацію антигену. Маніпулює сигнальними шляхами цитокінів, загострюючи запалення та тяжкість захворювання. Зазнає антигенної варіації, ухиляючись від розпізнавання існуючим імунітетом і призводячи до повторного зараження або зниження ефективності вакцини.



Віруси грипу, RSV, риновіруси, коронавіруси викликають пролонговані зміни та функціонування імунної системи, тим самим сприяють зниженню резистентності організму до респіраторних патогенів [45].

Віруси грипу інгібують противірусні механізми макроорганізму, такі як система IFN, дозволяючи вірусу безконтрольно розмножуватися. Крім того, віруси грипу викликають імуносупресію або дисрегуляцію імунної системи макроорганізму, тим самим сприяючи персистенції вірусу та новому інфікуванню. Багатофункціональні білки вірусу грипу PA-X і NS1 модулюють вроджену імунну відповідь і патогенність вірусу. Примітно, що ці два вірусні білки мають синергетичний ефект при інгібуванні синтезу противірусних білків макроорганізму в інфікованих клітинах [44,46,47].

Вірус RSV синтезує неструктуровані білки NS1 і NS2, які пригнічують продукцію IFN-I та передачу його сигналів, зменшуючи ефективність імунного захисту від вірусу [48,49]. Крім того, за допомогою білків G, N, M і SH RSV порушує вроджене імунне розпізнавання, перешкоджаючи розпізнаванню вірусних компонентів, зрештою сприяючи пролонгованому перебігу інфекційного процесу та розвитку PPI [50].

Віруси SARS-CoV-2 пригнічують продукцію IFN I та III типу та передачу його сигналів, затримуючи активацію противірусного захисту. Різні білки (NSP1, NSP6, NSP8, NSP12, NSP13, NSP14, NSP15) SARS-CoV-2 сприяють ухиленню вірусу від імунної системи макроорганізму шляхом пригнічення продукції IFN- β та активності каскаду TANK-зв'язуючої кінази 1 (TANK-binding kinase 1 - TBK1)/регуляторного фактора інтерферону 3 (interferon regulatory factor 3 - IRF3)/фактора транскрипції STAT1 (signal transducer and activator of transcription) та фосфорилування фактора транскрипції STAT2. Віруси SARS-CoV-2 також призводять до порушення регуляції імунної відповіді, сприяючи тяжкості захворювання. Нарешті віруси SARS-CoV-2 може зазнавати антигенної варіації, що призводить до повторного зараження або зниження ефективності вакцини [51].

Таким чином, респіраторні віруси, модулюючи активність вродженої та адаптивної імунної системи, здатні виживати віріони та персистенцію інфекції, а також підвищувати ризик інфікування іншими інфекційними агентами.

Вплив респіраторних вірусних інфекцій на процеси аутофагії

Аутофагія належить до процесу неселективної внутрішньоклітинної деградації пошкоджених органел і протеїнів, яка підтримує клітинний гомеостаз [52]. Розрізняють макроаутофагію, мікроаутофагію та аутофагію, опосередковану шаперонами (chaperone-mediated autophagy – CMA). Макроаутофагія внутрішньоклітинний процес, за допомогою якого пошкоджені або чужорідні структурні компоненти, розташовані в цитоплазмі клітини, захоплюються фагофорами, доставляють ними лізосоми для подальшої деградації; мікроаутофагія є механізмом, який забезпечує безпосереднє поглинання цих структур лізосомами; а в CMA беруть участь шаперони, які пов'язують аутофагічні мішені та доставляють їх до лізосом [53]. Аутофагія є не тільки фундаментальним процесом, необхідним для життя клітин, але вона грає одну з найважливіших ролей у противірусному захисті організму та у запобіганні виникнення клінічних форм ГРВІ. Вважають, що аутофагія – один із ключових механізмів, які клітини ссавців використовують для позбавлення від внутрішньоклітинних патогенів, включаючи віруси. Аутофагія використовується інфікованими клітинами для деградації вірусних компонентів усередині аутофаголізосом. Аутофагія під час вірусної інфекції не тільки елімінує інфекти на ранній фазі їх внутрішньоклітинної інвазії, але і: 1) регулює активацію вродженої імунної системи шляхом селективної деградації патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) патогенів, тим самим запобігаючи розвитку суперактивного запального процесу; 2) доставляє вірусні антигени у компартменти антигенпрезентуючих клітин для презентації їх Т-лімфоцитам, сприяючи активації адаптивної імунної системи без попереднього збудження вродженої імунної системи. Також аутофагія відрізняється високим рівнем колаборації з функціонуванням механізмів рекогніції PAMP вірусів та асоційованих із ними внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що беруть участь у регуляції експресії інтерферонових генів [54]. Активність або придушення активності аутофагії починається з того моменту, коли чужорідні патогенні організми, такі як віруси, інфікують клітини макроорганізму [56,56].

Однак більшість вірусів виробили стратегії життєдіяльності, які забезпечують їм



можливість уникати механізмів аутофагії або використовувати аутофагію для внутрішньоклітинного виживання, що призводить до персистенції інфекції [57–59, 60].

Можливі шляхи превенції розвитку рекурентних респіраторних захворювань

Вагому роль у превенції розвитку PPI відіграють модифікація образу життя, протиепідемічні заходи та дотримання правил особистої гігієни, підвищення активності механізмів аутофагії, посилення імунних механізмів елімінації інфекційних агентів, та проведення специфічної профілактики, зокрема вакцинація протигрипозної, RSV-інфекції та COVID-19. Вакцинація залишається найбільш ефективним способом запобігання сезонного грипу та пов'язаних із ним ускладнень. З 2010 року Консультативний комітет CDC із практики імунізації рекомендує проводити щорічну вакцинацію проти грипу для всіх осіб старше 6-місячного віку, у яких немає протипоказань. Щороку, як правило, приблизно в лютому, створюються на основі даних епідагляду рекомендації стосовно складу вакцин проти грипу і публікується звіт, присвячений необхідним змінам компонентів вірусних антигенів вакцин проти сезонного грипу, для постачальників вакцин [61–63]. Elena Chiappini та колеги [3], які брали участь у розробці консенсусу щодо превенції PPI, підтримують призначення щеплення проти вірусів грипу, RSV та SARS-CoV-2 для профілактики PPI, хоча сила цієї рекомендації залишається слабкою. Пасивна імунопрофілактика з використанням палівізумабу, що містить моноклональні специфічні антитіла IgG₂, знижує ризик госпіталізації та ймовірність розвитку RSV-інфекції на 39–78% у різних дітей із групи високого ризи-

ку, які схильні до розвитку важкого перебігу захворювання [64].

Висновки

Таким чином, PPI є поширеним клінічним станом у дітей, котрий супроводжується зниження якості життя дитини. Респіраторні вірусні агенти, що спричиняють гострі респіраторні захворювання, безпосередньо сприяють виникненню PPI. Інфікування респіраторними вірусами призводить не лише до індукції захисних протівірусних механізмів, а й сприяє створенню умов для персистенції патогенних мікроорганізмів та зниженню резистентності дихальної системи до інфікування іншими збудниками. Зокрема, вірусні інфекції викликають: 1) порушення цілісності епітеліального бар'єру дихальних шляхів; 2) дисфункцію вродженої та адаптивної імунної системи; 3) зниження можливостей механізмів аутофагії та 4) створюють умови для колонізації респіраторного тракту патогенними бактеріями. На жаль, використання більшості лікарських препаратів та способів лікування, розроблених для попередження PPI (модифікаторів біологічної відповіді, бактеріальних лізатів, пре-, пробіотиків, препаратів, що містять вітаміни та мікроелементи; назальних процедур) не супроводжується достатнім зменшенням частоти RRI [3]. Ми вважаємо, що крім вакцинації протигрипозної, RSV-інфекції та COVID-19, розробка препаратів, спрямованих на модуляцію активності механізмів аутофагії та інші механізми елімінації вірусних патогенів, може потенційно сприяти запобіганню виникненню PPI у дітей.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomed.* 2020 Nov 10;91(4):e2020179. doi: 10.23750/abm.v91i4.8585. PMID: 33525273; PMCID: PMC7927520.
2. Chernyshova LI. Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya* [Internet]. 2018 Apr 29;(3(91)):92–7. Available from: <https://med-expert.com.ua/en/recurrent-respiratory-diseases-children-physicians-action-algorithm-lecture/>
3. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, Becherucci P, Biasci P, Bortone B, Bottero S, Caldarelli V, Cardinale F, Gattinara GC, Ciarcia M, Ciofi D, D'Elia S, Di Mauro G, Doria M, Indinnimeo L, Lo Vecchio A, Macrì F, Mattina R, Miniello VL, Del Giudice MM, Morbin G, Motisi MA, Novelli A, Palamara AT, Panatta ML, Pasinato A, Peroni D, Perruccio K, Piacentini G, Pifferi M, Pignataro L, Sitzia E, Tersigni C, Torretta S, Trambusti I, Trippella G, Valentini D, Valentini S, Varricchio A, Verga MC, Vicini C, Zecca M, Villani A. Prevention of recurrent respiratory infections : Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021 Oct 25;47(1):211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0. PMID: 34696778; PMCID: PMC8543868.



4. Kryuchko T, Abaturov, O., Tkachenko, O., & Tokareva, N. (2021). Priority of using herbal medicines in the treatment of viral respiratory infections in children. *CHILD'S HEALTH*, 13(1), 28–34. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127062>.
5. de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k2698. doi: 10.1136/bmj.k2698. PMID: 30002015.
6. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe// *J Clin Virol*. 2017 Oct;95:26-35. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.019.
7. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis// *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):178-88. doi: 10.1183/16000617.0076-2015.
8. Nidzworski D, Siuzdak K, Niedziałkowski P, Bogdanowicz R, Sobaszek M, Ryl J, Weiher P, Sawczak M, Wnuk E, Goddard WA, Jaramillo-Botero A, Ossowski T. A rapid-response ultrasensitive biosensor for influenza virus detection using antibody modified boron-doped diamond// *Sci Rep*. 2017 Nov 16;7(1):15707. doi: 10.1038/s41598-017-15806-7.
9. Alnuqaydan AM, Almutary AG, Sukamaram A, Yang BTW, Lee XT, Lim WX, Ng YM, Ibrahim R, Darmarajan T, Nanjappan S, Chellian J, Candasamy M, Madheswaran T, Sharma A, Dureja H, Prasher P, Verma N, Kumar D, Palaniveloo K, Bisht D, Gupta G, Madan JR, Singh SK, Jha NK, Dua K, Chellappan DK. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Virus-Pathophysiological Axis and the Current Treatment Strategies. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Jun 8;22(5):173. doi: 10.1208/s12249-021-02062-2. PMID: 34105037; PMCID: PMC8186825.
10. 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>
11. Perry J, Osman S, Wright J, Richard-Greenblatt M, Buchan SA, Sadarangani M, Bolotin S. Does a humoral correlate of protection exist for SARS-CoV-2? A systematic review. *PLoS One*. 2022 Apr 8;17(4):e0266852. doi: 10.1371/journal.pone.0266852. PMID: 35395052; PMCID: PMC8993021.
12. Jensen A, Stensballe LG. Viral pneumonia in Danish children. *Dan Med J*. 2021 Jul 12;68(8):A11200858. PMID: 34356014.
13. Jain S. Epidemiology of Viral Pneumonia// *Clin Chest Med*. 2017 Mar;38(1):1-9. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.012.
14. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018 Aug;66(6):957-965. doi: 10.1136/jim-2018-000712. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29680828.
15. Cilloniz C, Dy-Agra G, Pagcatipunan RS Jr, Torres A. Viral Pneumonia: From Influenza to COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024 Apr;45(2):207-224. doi: 10.1055/s-0043-177796. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38228165.
16. Pratt MTG, Abdalla T, Richmond PC, Moore HC, Snelling TL, Blyth CC, Bhuiyan MU. Prevalence of respiratory viruses in community-acquired pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Aug;6(8):555-570. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00092-X. Epub 2022 May 28. PMID: 35636455.
17. Вірусні пневмонії та гострий респіраторний дистрес-синдром у дітей. Навчально-методичний посібник. За редакцією професора О.Е. Абатурова. Хмельницький, ФОП Сторожук; 2019:175.
18. Crane MJ, Lee KM, FitzGerald ES, Jamieson AM. Surviving Deadly Lung Infections: Innate Host Tolerance Mechanisms in the Pulmonary System. *Front Immunol*. 2018 Jun 22;9:1421. doi: 10.3389/fimmu.2018.01421. PMID: 29988424; PMCID: PMC6024012.
19. Denney L, Ho LP. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection// *Biomed J*. 2018 Aug;41(4):218-233. doi: 10.1016/j.bj.2018.08.004.
20. Xu J, Xiao N, Zhou D, Xie L. Disease tolerance: a protective mechanism of lung infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 3;13:1037850. doi: 10.3389/fcimb.2023.1037850. PMID: 37207185; PMCID: PMC10189053.
21. Mifsud EJ, Kuba M, Barr IG. Innate Immune Responses to Influenza Virus Infections in the Upper Respiratory Tract. *Viruses*. 2021 Oct 17;13(10):2090. doi: 10.3390/v13102090. PMID: 34696520; PMCID: PMC8541359.
22. Halstead ES, Umstead TM, Davies ML, Kawasawa YI, Silveyra P, Howyrlak J, Yang L, Guo W, Hu S, Hewage EK, Chronos ZC. GM-CSF overexpression after influenza a virus infection prevents



- mortality and moderates M1-like airway monocyte/macrophage polarization. *Respir Res.* 2018 Jan 5;19(1):3. doi: 10.1186/s12931-017-0708-5. PMID: 29304863; PMCID: PMC5756339.
23. Li H, Wang A, Zhang Y, Wei F. Diverse roles of lung macrophages in the immune response to influenza A virus. *Front Microbiol.* 2023 Sep 13;14:1260543. doi: 10.3389/fmicb.2023.1260543. PMID: 37779697; PMCID: PMC10534047.
 24. Betakova T, Kostrabova A, Lachova V, Turianova L. Cytokines Induced During Influenza Virus Infection. *Curr Pharm Des.* 2017;23(18):2616-2622. doi: 10.2174/1381612823666170316123736. PMID: 28302021.
 25. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.
 26. Meischel T, Villalon-Letelier F, Saunders PM, Reading PC, Londrigan SL. Influenza A virus interactions with macrophages: Lessons from epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2020 May;22(5):e13170. doi: 10.1111/cmi.13170. Epub 2020 Feb 18. PMID: 31990121.
 27. Camp JV, Jonsson CB. A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease. *Front Immunol.* 2017 May 12;8:550. doi: 10.3389/fimmu.2017.00550. PMID: 28553293; PMCID: PMC5427094.
 28. Johansson C, Kirsebom FCM. Neutrophils in respiratory viral infections. *Mucosal Immunol.* 2021 Jul;14(4):815-827. doi: 10.1038/s41385-021-00397-4. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33758367; PMCID: PMC7985581.
 29. Habibi MS, Thwaites RS, Chang M, Jozwik A, Paras A, Kirsebom F, Varese A, Owen A, Cuthbertson L, James P, Tunstall T, Nickle D, Hansel TT, Moffatt MF, Johansson C, Chiu C, Openshaw PJM. Neutrophilic inflammation in the respiratory mucosa predisposes to RSV infection. *Science.* 2020 Oct 9;370(6513):eaba9301. doi: 10.1126/science.aba9301. PMID: 33033192; PMCID: PMC7613218.
 30. Chan L, Morovati S, Karimi N, Alizadeh K, Vanderkamp S, Kakish JE, Bridle BW, Karimi K. Neutrophil Functional Heterogeneity and Implications for Viral Infections and Treatments. *Cells.* 2022 Apr 13;11(8):1322. doi: 10.3390/cells11081322. PMID: 35456003; PMCID: PMC9025666.
 31. van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. *Crit Care.* 2010;14(2):219. doi: 10.1186/cc8893. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20459593; PMCID: PMC2887122.
 32. Shirata M, Ito I, Jo T, Iwao T, Oi I, Hamao N, Nishioka K, Yamana H, Nagase T, Yasunaga H, Hirai T. Factors Associated With the Development of Bacterial Pneumonia Related to Seasonal Influenza Virus Infection: A Study Using a Large-scale Health Insurance Claim Database. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Apr 21;10(5):ofad222. doi: 10.1093/ofid/ofad222. PMID: 37234515; PMCID: PMC10205552.
 33. Suri C, Pande B, Sahithi LS, Sahu T, Verma HK. Interplay between Lung Diseases and Viral Infections: A Comprehensive Review. *Microorganisms.* 2024 Oct 8;12(10):2030. doi: 10.3390/microorganisms12102030. PMID: 39458339; PMCID: PMC11510474.
 34. Fu Y, Tong J, Meng F, Hoeltig D, Liu G, Yin X, Herrler G. Ciliostasis of airway epithelial cells facilitates influenza A virus infection. *Vet Res.* 2018 Jul 18;49(1):65. doi: 10.1186/s13567-018-0568-0. PMID: 30021653; PMCID: PMC6052543.
 35. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Apr;42(4):450-60. doi: 10.1165/rcmb.2007-04170C. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19520922; PMCID: PMC2848738.
 36. Aguilera ER, Lenz LL. Inflammation as a Modulator of Host Susceptibility to Pulmonary Influenza, Pneumococcal, and Co-Infections. *Front Immunol.* 2020 Feb 11;11:105. doi: 10.3389/fimmu.2020.00105. PMID: 32117259; PMCID: PMC7026256.
 37. Sura T, Gering V, Cammann C, Hammerschmidt S, Maaß S, Seifert U, Becher D. *Streptococcus pneumoniae* and Influenza A Virus Co-Infection Induces Altered Polyubiquitination in A549 Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Feb 24;12:817532. doi: 10.3389/fcimb.2022.817532. PMID: 35281454; PMCID: PMC8908964.
 38. Makris S, Bajorek M, Culley FJ, Goritzka M, Johansson C. Alveolar Macrophages Can Control Respiratory Syncytial Virus Infection in the Absence of Type I Interferons. *J Innate Immun.* 2016;8(5):452-63. doi: 10.1159/000446824. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27423203; PMCID: PMC5322584.
 39. Harper RW. Partners in Crime: Epithelial Priming of Macrophages during Viral Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017 Aug;57(2):145-146. doi: 10.1165/rcmb.2017-0153ED. PMID: 28762773.



40. Sharma-Chawla N, Sender V, Kershaw O, Gruber AD, Volckmar J, Henriques-Normark B, Stegemann-Koniszewski S, Bruder D. Influenza A Virus Infection Predisposes Hosts to Secondary Infection with Different Streptococcus pneumoniae Serotypes with Similar Outcome but Serotype-Specific Manifestation. *Infect Immun*. 2016 Nov 18;84(12):3445-3457. doi: 10.1128/IAI.00422-16. PMID: 27647871; PMCID: PMC5116722.
41. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711058; PMCID: PMC7832079.
42. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, Dashtbin S, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, Teimoori A, Tari K, Salari M, Ghiasvand S, Kazemi S, Yousefimashouf R, Keyvani H, Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020 Oct;72(10):2097-2111. doi: 10.1002/iub.2356. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770825; PMCID: PMC7436231.
43. Rich HE, Bhutia S, Gonzales de Los Santos F, Entrup GP, Warheit-Niemi HI, Gurczynski SJ, Bame M, Douglas MT, Morris SB, Zemans RL, Lukacs NW, Moore BB. RSV enhances Staphylococcus aureus bacterial growth in the lung. *Infect Immun*. 2024 Oct 15;92(10):e0030424. doi: 10.1128/iai.00304-24. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39150268; PMCID: PMC11475690.
44. Gambadauro A, Galletta F, Li Pomi A, Manti S, Piedimonte G. Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 4;25(11):6178. doi: 10.3390/ijms25116178. PMID: 38892370; PMCID: PMC11172738.
45. Narasimhan H, Wu Y, Goplen NP, Sun J. Immune determinants of chronic sequelae after respiratory viral infection. *Sci Immunol*. 2022 Jul 15;7(73):eabm7996. doi: 10.1126/sciimmunol.abm7996. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35857581.
46. Lamotte LA, Tafforeau L. How Influenza A Virus NS1 Deals with the Ubiquitin System to Evade Innate Immunity. *Viruses*. 2021 Nov 19;13(11):2309. doi: 10.3390/v13112309. PMID: 34835115; PMCID: PMC8619935.
47. Hensen L, Kedzierska K, Koutsakos M. Innate and adaptive immunity toward influenza B viruses. *Future Microbiol*. 2020 Jul;15:1045-1058. doi: 10.2217/fmb-2019-0340. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32811172.
48. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun*. 2020;12(1):4-20. doi: 10.1159/000503030. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31610541; PMCID: PMC6959104.
49. Agac A, Kolbe SM, Ludlow M, Osterhaus ADME, Meineke R, Rimmelzwaan GF. Host Responses to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses*. 2023 Sep 26;15(10):1999. doi: 10.3390/v15101999. PMID: 37896776; PMCID: PMC10611157.
50. Van Royen T, Rossey I, Sedeyn K, Schepens B, Saelens X. How RSV Proteins Join Forces to Overcome the Host Innate Immune Response. *Viruses*. 2022 Feb 17;14(2):419. doi: 10.3390/v14020419. PMID: 35216012; PMCID: PMC8874859.
51. Rashid F, Xie Z, Suleman M, Shah A, Khan S, Luo S. Roles and functions of SARS-CoV-2 proteins in host immune evasion. *Front Immunol*. 2022 Aug 8;13:940756. doi: 10.3389/fimmu.2022.940756. PMID: 36003396; PMCID: PMC9394213.
52. Carinci M, Palumbo L, Pelliello G, Agyapong ED, Morciano G, Patergnani S, Giorgi C, Pinton P, Rimessi A. The Multifaceted Roles of Autophagy in Infectious, Obstructive, and Malignant Airway Diseases. *Biomedicines*. 2022 Aug 11;10(8):1944. doi: 10.3390/biomedicines10081944. PMID: 36009490; PMCID: PMC9405571.
53. Yamamoto H, Matsui T. Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy. *J Nippon Med Sch*. 2024 Mar 9;91(1):2-9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2024_91-102. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37271546.
54. Zhai H, Wang T, Liu D, Pan L, Sun Y, Qiu HJ. Autophagy as a dual-faced host response to viral infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Dec 6;13:1289170. doi: 10.3389/fcimb.2023.1289170. PMID: 38125906; PMCID: PMC10731275.
55. Zhai H, Wang T, Liu D, Pan L, Sun Y, Qiu HJ. Autophagy as a dual-faced host response to viral infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Dec 6;13:1289170. doi: 10.3389/fcimb.2023.1289170. PMID: 38125906; PMCID: PMC10731275.
56. Yin HC, Shao SL, Jiang XJ, Xie PY, Sun WS, Yu TF. Interactions between Autophagy and DNA Viruses. *Viruses*. 2019 Aug 23;11(9):776. doi: 10.3390/v11090776. PMID: 31450758; PMCID: PMC6784137.
57. Ivanova T, Mariienko Y, Mehterov N, Kazakova M, Sbirkov Y, Todorova K, Hayrabedian S, Sarafian V.



- Autophagy and SARS-CoV-2-Old Players in New Games. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 23;24(9):7734. doi: 10.3390/ijms24097734. PMID: 37175443; PMCID: PMC10178552.
58. Resnik R, Lopez Mingorance F, Rivera F, Mitchell F, Gonzalez CD, Vaccaro MI. Autophagy in Inflammatory Response against SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 3;24(5):4928. doi: 10.3390/ijms24054928. PMID: 36902354; PMCID: PMC10002778.
59. Zhou A, Zhang W, Dong X, Liu M, Chen H, Tang B. The battle for autophagy between host and influenza A virus. *Virulence.* 2022 Dec;13(1):46-59. doi: 10.1080/21505594.2021.2014680. PMID: 34967267; PMCID: PMC9794007.
60. Gheitasi H, Sabbaghian M, Fadaee M, Mohammadzadeh N, Shekarchi AA, Poortahmasebi V. The relationship between autophagy and respiratory viruses. *Arch Microbiol.* 2024 Mar 4;206(4):136. doi: 10.1007/s00203-024-03838-3. PMID: 38436746.
61. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med.* 2018 Aug;66(6):957-965. doi: 10.1136/jim-2018-000712. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29680828.
62. Cowling BJ, Okoli GN. Influenza Vaccine Effectiveness and Progress Towards a Universal Influenza Vaccine. *Drugs.* 2024 Sep;84(9):1013-1023. doi: 10.1007/s40265-024-02083-8. Epub 2024 Aug 21. PMID: 39167316; PMCID: PMC11438668.
63. Biasio LR, Zanobini P, Lorini C, Monaci P, Fanfani A, Gallinoro V, Cerini G, Albora G, Del Riccio M, Pecorelli S, Bonaccorsi G. COVID-19 vaccine literacy: A scoping review. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2176083. doi: 10.1080/21645515.2023.2176083. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36794338; PMCID: PMC10026896.
64. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022 Apr 28;13:880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368. PMID: 35572550; PMCID: PMC9096079.

Отримано 01.11.2024 р.