

Рекуррентні респіраторні захворювання у практиці сімейного лікаря та педіатра: основні питання (огляд літератури)

О. І. Лемко*^{A,C,E,F}, С. В. Лукашук^{B,C,D}

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – проаналізувати фахову літературу та вивчити сучасні наукові тенденції щодо визначення, особливостей етіопатогенезу, диференційної діагностики та запобігання рекуррентним респіраторним захворюванням (РРЗ) у практиці сімейного лікаря та педіатра.

Висновки. Респіраторні захворювання в дитячому віці можуть відігравати неоднозначну роль, оскільки, з одного боку, вони є стимулом для захисних сил організму, з іншого, – при суттєвому збільшенні частоти та важкості перебігу можуть стати причиною вторинної імунної дисфункції. Однак конкретні критерії діагностики РРЗ відсутні. До факторів, що зумовлюють розвиток РРЗ, належать шкідливі екологічні умови, несприятливий сімейний анамнез, відсутність грудного вигодовування, наявність супутньої патології та багато інших чинників. Частина дітей із РРЗ мають відхилення в імунному статусі, зокрема зміни неспецифічного захисту та клітинного імунітету. Хоча РРЗ можуть розвиватися і на тлі відсутності відхилень за основними показниками імунограми.

Діти з РРЗ потребують особливої уваги, адже під маскою частих гострих респіраторних захворювань можуть бути приховані тяжкі, іноді невиліковні патології. Сімейний лікар і педіатр мають здійснити диференційну діагностику з atopією, первинним імунodefіцитом, гастроeзофагеальним рефлюксом, стороннім тілом бронхів, муковісцидозом, психогенним кашлем і рядом інших захворювань. Необхідно також відокремлювати дітей із хронічними вогнищами інфекції.

Для адекватного оцінювання ситуації та розробки зваженої тактики ведення таких пацієнтів необхідно ухвалити вітчизняні критерії зарахування дітей до групи з РРЗ. Лікар має забезпечити індивідуальний підхід до такого пацієнта з оптимальним обсягом використання діагностичних методів та розробленням тактики ведення і при гострих епізодах РРЗ, і поза гострим періодом із максимальним залученням немедикаментозних засобів для запобігання прогресуванню патологічного процесу.

Ключові слова:

діти, рекуррентні респіраторні захворювання, діагностика, лікування.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 835–842

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.6.186715

*E-mail:

o.i.lemko@gmail.com

Рекуррентные респираторные заболевания в практике семейного врача и педиатра: главные вопросы (обзор литературы)

О. И. Лемко, С. В. Лукашук

Цель работы – провести анализ специализированной литературы и изучить современные научные тенденции определения, особенностей этиопатогенеза, дифференциальной диагностики и профилактики рекуррентных респираторных заболеваний (РРЗ) в практике семейного врача и педиатра.

Выводы. Респираторные заболевания в детском возрасте могут играть неоднозначную роль, так как, с одной стороны, являются стимулом для защитных сил организма, а с другой, – при существенном увеличении частоты и тяжести течения могут стать причиной вторичной иммунной дисфункции. Однако конкретные критерии диагностики РРЗ отсутствуют. К предрасполагающим факторам относят вредные экологические условия, неблагоприятный семейный анамнез, отсутствие грудного вскармливания, наличие сопутствующей патологии и многие другие факторы. Часть детей с РРЗ имеет отклонения в иммунном статусе, в частности изменения неспецифической защиты и клеточного иммунитета. Хотя РРЗ могут иметь место и на фоне отсутствия отклонений по основным показателям иммунограммы.

Дети с РРЗ требуют особого внимания, ведь под маской частых острых респираторных заболеваний могут протекать тяжелые, иногда неизлечимые заболевания. Семейный врач и педиатр должны провести дифференциальную диагностику с atopією, первичным иммунодефицитом, гастроeзофагеальным рефлюксом, инородным телом бронхов, муковісцидозом, психогенным кашлем и рядом других заболеваний. Необходимо также отделять детей с хроническими очагами инфекции. Для адекватной оценки ситуации и разработки взвешенной тактики ведения таких пациентов необходимо принять отечественные критерии отнесения детей к группе с РРЗ. Врач должен обеспечить индивидуальный подход к такому пациенту с оптимальным объемом применения диагностических методов и разработкой тактики ведения и при острых эпизодах РРЗ, и вне острого периода с максимальным привлечением немедикаментозных средств для предупреждения прогрессирования патологического процесса.

Ключевые слова:

дети, респираторные заболевания, диагностика, лечение.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 835–842

Recurrent respiratory diseases in practice of family physician and pediatrician: main issues (a literature review)

O. I. Lemko, S. V. Lukashchuk

The aim of the study – to analyze the professional literature and evaluate modern scientific trends concerning definition, peculiarities of etiopathogenesis, differential diagnosis and prevention of recurrent respiratory diseases (RRD) in the practice of family doctors and pediatricians.

Key words:

children, respiratory diseases, diagnosis, treatment.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (6), 835–842

Conclusions. Respiratory diseases in children can play an ambiguous role, because on the one hand, they are an inducement for the host defenses, while they can cause secondary immune dysfunction in a significant increase in their incidence and severity, on the other. However, there are no specific criteria for RRD diagnosis. Contributing factors include harmful ecological conditions, unfavorable family history, absence of breastfeeding, presence of comorbid pathology and many other factors. Some children with RRD have immune dysfunctions, including changes in nonspecific protection and cellular immunity. Even if there are no changes in the main immunological indices, RRD can occur.

Children with RRD require special attention, because severe, sometimes incurable diseases can be under the mask of frequent RRD. For such children family doctor and pediatrician should conduct a differential diagnosis with atopy, primary immune deficiency, gastroesophageal reflux, bronchial foreign body, cystic fibrosis, psychogenic cough and other diseases. Children with chronic infection should also be separated.

In order to adequately assess the situation and develop a well-grounded treatment tactics for such patients, it is necessary to work out domestic criteria for assigning children to the RRD group. A physician should provide an individual approach to such a patient with optimal diagnostic methods and the development of management tactics both in acute episodes of respiratory diseases and during non-acute periods with the maximum involvement of drug-free modalities and for prevention of the pathological process progression.

Захворювання дихальної системи посідають одне з перших місць у структурі дитячої захворюваності. Тому питання гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) і впливу їх частоти на загальний стан здоров'я дитини залишається актуальним. Навіть в умовах прогресу наукових даних і практичних знань не можна спрогнозувати перебіг ГРЗ. Наслідки патології залежать не тільки від правильного та своєчасного лікування, але й від загального стану організму дитини, на тлі якого виникло ГРЗ, зокрема від функціонального стану імунної системи, що в період дитинства ще перебуває у становленні.

Мета роботи

Проаналізувати фахову літературу та вивчити сучасні наукові тенденції щодо визначення, особливостей етіопатогенезу, диференційної діагностики та запобігання рекурентним респіраторним захворюванням у практиці сімейного лікаря та педіатра.

З 1980-х років у практичній медицині актуальним було виокремлення в окрему групу дітей, які частіше, ніж однолітки, хворіли на ГРЗ; таких пацієнтів називали «часто хворі діти» (ЧХД). У сучасній вітчизняній клінічній медицині також користуються цим поняттям. Відзначимо, що ЧХД – це не нозологічна форма й не діагноз, а група диспансерного спостереження.

Відомо, що розрізняють кілька груп дітей за станом здоров'я. Так, I групу здоров'я становлять соматично здорові діти. До II групи здоров'я належать ЧХД: діти з обтяженим біологічним анамнезом, функціональними, морфологічними особливостями та пов'язаними з цим змінами, ризиком розвитку хронічних захворювань. Часті ГРЗ пояснюються транзиторними відхиленнями в захисних системах організму дитини (за відсутності органічних порушень), які піддаються корекції [1]. Уже саме визначення передбачає терапію певними коригувальними засобами.

Перше питання, що постає, – це критерії включення дітей у цю групу. У 1986 р. академік А. А. Баранов і професор В. Ю. Альбіцький запропонували критерії включення дітей у групу ЧХД, враховуючи частоту виникнення епізодів ГРЗ залежно від віку дитини. Згідно з критеріями, такими пацієнтами були діти віком до 1 року, якщо вони хворіли на ГРЗ 4 і більше разів на рік; віком від 1 до 3 років – при частоті ГРЗ 6 і більше разів на рік; віком від 3 до 5 років – при 5 і більше епізодах

ГРЗ на рік; дітей старше 5 років, якщо ГРЗ виникали 4 і більше разів на рік [1].

Однак, на думку деяких дослідників, оцінювання тільки частоти ГРЗ, навіть у взаємозв'язку з віком дитини, недостатнє. Так, З. С. Макарова запропонувала враховувати також важкість кожного епізоду, наявність ускладнень, супутніх хронічних захворювань носоглотки, алергічних патологій. У результаті з'явилися підгрупи: «істинно» та «умовно» часто хворі діти, – а також три клінічні типи: соматичний, оториноларингологічний і змішаний [2].

Деяко інший підхід запропонували Г. А. Самсигіна та Є. М. Вишлова (2016 р.). Вони пропонують розраховувати так званий індекс резистентності (ІР) – відношення кількості епізодів ГРЗ, що поділене на кількість місяців спостереження. Якщо дитина протягом 1,5–2,0 місяців має два епізоди ГРЗ або протягом 3 місяців – два і більше епізодів, то це є підставою розрахунку цього індексу. При значенні ІР понад 0,3 дитину вважають ЧХД і вживають заходи, що передбачені таким пацієнтам [3].

Іноземні дослідники не використовують поняття ЧХД. У сучасній фаховій літературі для визначення повторних респіраторних захворювань користуються поняттям «recurrent respiratory infections» – рецидивні, або рекурентні респіраторні інфекції (РРІ).

Відзначимо, що в Міжнародній класифікації хвороб Х перегляду (МКХ-Х) відсутні рецидивні респіраторні інфекції. За МКХ-10, розрізняють тільки гострі та хронічні хвороби верхніх дихальних шляхів: J00 – Гострий назофарингіт; J01 – Гострий синусит; J02 – Гострий фарингіт; J03 – Гострий тонзиліт; J04 – Гострий ларингіт та трахеїт; J05 – Гострий обструктивний ларингіт та епіглотит; J31 – Хронічний риніт, назофарингіт та фарингіт; J32 – Хронічний синусит; J35 – Хронічні хвороби мигдалин та аденоїдів; J37 – Хронічний ларингіт та ларинготрахеїт; J40 – Бронхіт, неуточнений як гострий чи хронічний. У проєкті нового перегляду МКХ-11, що нині обговорюється, ці коди залишаються без змін [4].

Велике дослідження, що виконав А. Bush, показало: в дитинстві середня кількість вірусних інфекцій становить 5 разів на рік, але понад 10 % дітей мають 10 і більше простудних захворювань. Вважають, що середня тривалість симптомів ГРЗ може становити майже 8 днів, але в будь-якому випадку не більше ніж 2 тижні. На підставі цього зроблено висновок, що нормальна дитина може мати періодичні симптоми застуди

протягом майже 6 місяців [5], тобто кількість ГРЗ може сягати до 10, однак має бути тенденція до зменшення кількості епізодів із віком. Зрозуміло також, що діти, які відвідують дитячі садки або перебувають у закритих дитячих колективах, частіше хворіють на ГРЗ.

Італійське товариство педіатрів (Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria) запропонувало, що для діагностики рекурентних респіраторних захворювань (РРЗ) має бути принаймні один із таких критеріїв: 6 або більше респіраторних інфекцій на рік, одна чи більше респіраторних інфекцій на місяць із залученням верхніх дихальних шляхів від вересня до квітня, 3 або більше респіраторних інфекцій на рік із залученням нижніх дихальних шляхів [6,7].

Значно вищі критерії пропонують педіатри інших країн. Так, на думку вчених Китаю, для підтвердження РРЗ достатньо щонайменше два епізоди інфекцій нижніх дихальних шляхів протягом року [8]. Інші науковці до дітей із РРЗ зараховують тих, які мали 5 і більше епізодів гострого середнього отиту, 3 і більше епізоди синуситу та/або 2 пневмонії на рік [9].

Пропонують також вважати рекурентними респіраторними інфекціями (без чіткої ідентифікації) такі, що трапляються 8 і більше разів на рік, для дітей віком до 3 років; 6 і більше інфекцій на рік – для дітей віком понад 3 роки [10]. Деякі автори як РРІ визначають 10–12 епізодів на рік, переважно в період з вересня до квітня, що різко збільшує кількість пропущених занять у школі [11]. Однак інші роботи засвідчують, що така кількість характерна і для здорових дітей, які відвідують садок чи школу [12].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), дитина віком до 5 років може щорічно мати від 4 до 6 епізодів респіраторних інфекцій. Найбільша кількість ГРЗ припадає на вік 6–18 місяців і 5–7 років, що може бути пов'язано з розширенням контактів між дітьми та особливостями дитячої імунної системи [13,14].

Отже, пропозиції практичних лікарів і дослідників щодо частоти, характеру нозологічних форм, які слід вважати підставами для визначення дитини у групу ЧХД або РРЗ, суттєво відрізняються в різних країнах. Це зумовлює нагальність ухвалення вітчизняних критеріїв щодо цього питання. Без такого рішення неможливо порівнювати роботи різних дослідників, ефективність лікування та визначити єдину тактику ведення пацієнтів.

Дуже важливе питання – взаємозв'язок повторних ГРЗ із певною хронічною патологією, зокрема тонзилітом та аденоїдитом. Наукові літературні дані показують, що 50 % обстежених, котрі перенесли 8–9 епізодів ГРЗ на рік, мали хронічні вогнища інфекції верхніх дихальних шляхів, а при кількості ГРЗ 10 і більше – у 100 % обстежених наявні хронічні вогнища інфекції. Такі діти потребують іншої тактики, зокрема адекватної антибактеріальної терапії, що сприяє зменшенню частоти ГРЗ шляхом санації хронічних вогнищ інфекції [14].

Не менш важливим є оцінювання біологічної ролі ГРЗ у розвитку дитини. На ХІХ Міжнародному конгресі педіатрів задекларовано, що декілька перенесених гострих ринофарингітів стимулюють захист організму, тому позитивно впливають на стан імунітету [15]. Деякі автори вважають, що тренувати імунну систему допомагають також епізоди риніту, назофарингіту та навіть

бронхіту [13]. При цьому можливі біль у вухах, хрипи та/або утруднене дихання, субфебрильна температура. Повторні епізоди можуть тривати від 2–3 днів і більше та повторюватись не частіше, ніж через 2 тижні, впродовж яких немає симптомів [10]. Крім того, влітку ГРЗ майже не буває, загальний стан між загостреннями задовільний, а скарги відсутні [13].

Однак, крім певного позитивного впливу, що пов'язаний зі стимуляцією імунного захисту організму, часті ГРЗ можуть мати й небажані наслідки. Дані наукової літератури вказують, що діти з РРЗ (6–8 ГРЗ за рік) мають відмінності за станом здоров'я порівняно з дітьми, які мають менше таких епізодів. Зокрема, в них частіше спостерігають ускладнення, що потребують стаціонарного лікування. Рівень госпіталізації залежить від сезону, віку дитини [16].

Крім того, діти з РРЗ частіше мають хронічні вогнища інфекції, анемії, алергічні реакції тощо [17]. У 80 % дітей, які перенесли понад 8 ГРЗ на рік, спостерігали синдром хронічної втоми, майже в половині – лімфаденопатію, у 12 % визначили алергічну респіраторну патологію [18]. У 25 % ЧХД виявлені повторні бронхообструкції [14]. Цікаво, що серед хворих на цукровий діабет інфекції верхніх дихальних шляхів реєстрували з такою самою частотою, як у дітей без порушень вуглеводного обміну. Однак пацієнти з діабетом мали більший ризик інфекції нижніх дихальних шляхів [19].

Певну увагу приділяли також питанням етіологічних факторів та особливостям патогенезу повторних ГРЗ. Відомо, що основна причина ГРЗ – вірусна інфекція, але тригерними факторами РРЗ можуть бути й чимало інших чинників. Так, збільшення частоти ГРЗ зумовлюють несприятлива екологічна ситуація, негативні фактори довкілля, зокрема сигаретний дим, особливо паління батьків на першому році життя дитини [11,20]. Несприятливими факторами також є низький рівень матеріального забезпечення родини, погані житлові умови, котрі вірогідно пов'язані з розвитком значущої затримки постнатального фізичного розвитку [21]. Важливими чинниками ризику є гестози вагітності та носійство TORCH-інфекцій матерів, передчасні пологи, пологи шляхом кесаревого розтину, алергічні захворювання родичів [17], а також низька вага при народженні, відсутність грудного вигодовування [11], погане харчування дитини, наявність супутньої патології, зокрема рахіту, астми, а також знижений вміст заліза у крові та високий рівень лужної фосфатази [8]. Умовами, що провокують повторне ГРЗ, вважають також ранню соціалізацію дитини та туристичні поїздки до 3-річного віку [3].

У більшості таких дітей виявили латентні внутрішньоклітинні інфекції, зокрема вірус герпесу, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, хламідії, мікоплазми. Навіть у період відносного клінічного благополуччя з фарингеального ексудату виділяють низку патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів, найчастіше – стафілококи, стрептококи, мораксели, ешерихії та кандиди [22]. Майже у 50 % таких дітей виділили патогенні штами бактерій [14]. Під час повторних ГРЗ відбувається активація латентних і персистуючих інфекцій вірусного, бактеріального та грибового походження. Це посилює імунні порушення та зумовлює хронізацію процесу.

Провідним патогенетичним фактором, який забезпечує реалізацію етіологічних і сприятливих чинників, є стан імунної системи дитини. Важливу роль відіграють порушення саме мукозального імунітету, в тому числі шлунково-кишкового тракту, та мікробіоти. У дітей із РРІ встановили зниження рівнів IgA у слині, дисбіоз верхніх відділів дихальних шляхів поряд зі зниженням рівня вітаміну D і значущим мікробно-вірусним навантаженням [18,23].

У таких дітей реєструють зниження поглинальних властивостей нейтрофілів і моноцитів [24]. Зменшення кількості та порушення функціональної активності нейтрофілів виявили в 50 % дітей із РРІ [7]. Спостерігають також порушення функціонування природних кілерів (CD16⁺-клітин), зменшення кількості CD4⁺-, CD8⁺-, CD19⁺-лейкоцитів, зниження співвідношення CD4⁺/CD8⁺-клітин, збільшення числа CD25⁺-лімфоцитів тощо [7,18,24].

Деякі автори вказують на зменшення рівнів IgM, IgA, IgG, наявність дефектів утворення постінфекційних специфічних антитіл [6].

Поряд з тим є роботи, в яких автори вказують, що основні імунологічні показники в дітей із РРЗ є нормальними більш ніж у половини обстежених, а в інших дітей їхні значення можуть бути як підвищеними, так і зниженими [7].

Опубліковано дослідження, що свідчать про відсутність різниці показників фагоцитозу, клітинного та гуморального імунітету між групами дітей, які мали 6–12 РРЗ на рік, та особами із менше ніж 5 такими епізодами. Крім того, майже в половині таких дітей обох груп імунологічні показники не змінені [15].

Отже, аналіз сучасних наукових літературних даних вказує на відсутність одностайної думки як щодо критеріїв оцінювання частоти рекурентних респіраторних патологій, так і щодо етіопатогенетичних механізмів РРЗ і біологічної ролі гострих респіраторних інфекцій у розвитку дитини. Однак знання цих аспектів необхідне для розрізнення фізіологічних РРЗ, що сприяють «навчання» імунітету, та для того, щоб виключити патологічні стани, що мають перебіг із симптоматикою частих респіраторних інфекцій.

Дитина, яка має РРІ, становить одну з найскладніших діагностичних проблем у педіатрії. Тому важливим завданням для лікаря є диференційна діагностика для виключення іншої патології, яка має перебіг, схожий на РРІ, і для мінімізації частоти повторних інфекцій, запобігання негативним наслідкам, особливо в умовах зростання антибіотикорезистентності та алергізації [10,25].

РРЗ слід диференціювати з atopією, імунодефіцитом, спадковими та вродженими захворюваннями легень. Необхідно також розпізнати аномалії стравоходу, гастроєзофагальну рефлюксну хворобу, можливі глистні інвазії. У дітей дошкільного віку можливі муковісцидоз, стороннє тіло бронхів, а в пацієнтів шкільного віку – психогенний кашель [10,13,26]. Крім того, тривалий кашель може бути спричинений кашлюком і пневмоніями, що викликані атипичними збудниками (хламідії, мікоплазми) та грибами (аспергіли) [13]. Важливо знати, що епізоди РРЗ, найчастіше синусити, отити, бронхіти, можуть супроводжуватися кашлем, який триває понад 6–8 тижнів [26].

Для діагностики РРІ необхідно оцінити перебіг інфекцій: зміну загального стану, тривалість, наявність супутньої патології, ефективність симптоматичної терапії, відповідь на емпіричне лікування антибіотиками, наявність повного одужання між епізодами хвороби [6, 15].

Імунодефіцит слід припускати за наявності 8 і більше епізодів гострого середнього отиту протягом року, 2 або більше епізодів пневмонії, 2 або більше тяжких інфекцій в анамнезі (менінгіт, остеомієліт, септицемія), стійкого орального або шкірного кандидозу, використання антибіотиків без ефекту протягом 2 і більше місяців [5], а також коли дитина не здатна набирати вагу або нормально рости, наявні хронічна діарея та сімейний анамнез імунодефіциту [6]. Встановлення діагнозу обов'язково потребує консультації дитячого імунолога, здійснення імунологічного обстеження, що включає визначення неспецифічних факторів захисту, зокрема процесів фагоцитозу, кількості лімфоцитів та їхніх субпопуляцій, рівнів імуноглобулінів [12,27]. Варто не забувати про призначення загального аналізу крові, особливо в динаміці, бактеріологічного дослідження та про діагностику гельмінтозів [28].

Необхідно пам'ятати, що в дітей віком до 2 років певний імунодефіцит вважають перехідним явищем, а В-клітинний імунодефіцит може зберігатися навіть до 16 років і минає без спеціального лікування [9].

Цікаве дослідження здійснили науковці з Туреччини, які виконали ретроспективний аналіз 507 дітей віком від декількох місяців до 18 років, які відповідали попереднім критеріям щодо припущення наявності імунодефіциту. Встановили, що приблизно в половині дітей не було серйозних відхилень функціонування імунної системи. У 10 % обстежених встановили первинний імунодефіцит; це пацієнти передусім із серйозними бактеріальними інфекціями в анамнезі та ті, які потребували призначення парентеральних антибіотиків [12]. До подібного висновку дійшли також А. Macchi et al. (2018), які не виявили імунодефіцит у дітей віком до 12 років навіть за наявності 10–12 епізодів РРЗ на рік [11].

Однак не варто недооцінювати можливість первинного імунодефіциту. Так, інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів, які рецидивують, можна спостерігати за умови порушення В-клітинного імунітету, опортуністична інфекція характерна для дефектів Т-лімфоцитів, рецидивні стафілококові та грибові інфекції притаманні дефектам фагоцитарних клітин. Такі діти мають тривалі пропуски занять у школі, часто в анамнезі відзначають чергування легкого перебігу захворювання з епізодами тяжкої інфекції (пневмонія, септицемія, остеомієліт або менінгіт), що потребують госпіталізації. Відомо, що РРЗ можна спостерігати протягом тривалого часу (до 7 років), перш ніж буде встановлений правильний діагноз. Це спричиняє розвиток незворотних змін в організмі, котрі можуть бути підґрунтям для інвалідизації хворого [28].

Часті РРЗ можуть бути наслідком вторинних імунодефіцитів, тому в низці випадків для уточнення діагнозу пацієнтам рекомендований тест на ВІЛ. У закордонній науковій літературі висвітлюють питання про низьку відповідь на вакцинацію у зв'язку з недостатнім виробленням відповідних захисних антитіл [5]. Так, науковці виявили, що 10 % немовлят недостатньо реагують на більшість рутинних вакцинацій через зміну вроджених та адаптивних імунних реакцій [29].

Заслуговує на увагу диференційна діагностика РРЗ із бронхіальною астмою. Респіраторні інфекції, що найчастіше викликані риновірусом, можуть спровокувати бронхообструктивний синдром переважно внаслідок накопичення слизу в нижніх дихальних шляхах [30]. Такі прояви особливо характерні для дітей раннього віку на тлі генетичної схильності та в умовах несприятливих зовнішніх факторів [31–33]. Комбінація індукованого вірусом wheezing-синдрому та atopії передбачає високу ймовірність розвитку бронхіальної астми. Однак питання про те, чи можуть часті вірусні інфекції бути основою для розвитку бронхіальної астми, не має однозначної відповіді [32]. Визначили залежність між проявами бронхообструктивного синдрому та перебудовою організму у процесі дозрівання імунної та, можливо, інших систем організму. Дослідження показали, що 60 % дітей, які мали бронхообструктивний синдром до 6-річного віку, після 6 років більше не відчували його. З іншого боку, продемонстровано, що більшість (52–72 %) дітей із діагнозом бронхіальна астма, які мали її симптоми в шестирічному віці, відзначатимуть прояви захворювання й у 22 роки [30].

Слід пам'ятати, що хронічний ізольований кашель рідко зумовлений астмою, і його не слід лікувати як таку патологію. Кашель як варіант астми зазвичай є діагнозом-винятком [5]. Аби диференціювати астму, необхідно зібрати анамнез, де пацієнти або їхні батьки вказують на повторні епізоди дихання зі свистом, кашлю, задишки, що, як правило, відбуваються вночі або вранці, майже завжди відзначають наявність алергічних захворювань у сімейному анамнезі. Обов'язково оцінюють респіраторні функції за допомогою спірографії з визначенням реактивності та зворотності обструкції під впливом β_2 -агоністів. На запалення дихальних шляхів вказують еозинофілі, мастоцити (базофілі), підвищений загальний рівень імуноглобуліну Е (IgE) в сироватці. Здебільшого дитяча астма пов'язана з atopічною сенсibiliзацією, тому в таких пацієнтів часто рееструють підвищений специфічний IgE та підвищені рівні антитіл до кліщів домашнього пилу. Для дітей віком до 3 років перевагу слід надавати обстеженню на загальний IgE і специфічні IgE-антитіла, а віком понад 3 роки – шкірним тестам [3,30,34]. Найточнішим методом нині є молекулярна алергодіагностика.

Лікуючи дітей молодшого віку, не слід забувати про муковісцидоз, що має перебіг із ураженням здебільшого дихальної та травної систем. Основне дослідження для його підтвердження – потовий тест (підвищення вмісту хлоридів поту) або визначення генотипу (наявності мутацій) [5].

Рентгенологічне дослідження допоможе виключити туберкульоз, наявність бронхоектазів чи аномалій розвитку бронхів [30]. Серед аномалій бронхолегеневої системи, що має перебіг із клінікою РРЗ, найчастіше визначають синдром Картагенера (Primary Ciliary Dyskinesia), генетичний розлад, коли порушується функція війчастого епітелію, що призводить до порушення мукоциліарного кліренсу, виникнення бронхоектазів і може супроводжуватися аномально розташованими внутрішніми органами; синдром Мунье–Куна (трахеобронхомегалія, дискінезія мембранозної частини трахеї); синдром Вільямса–Кемпбе-

лла (врожене недорозвинення хрящів та еластичної тканини середніх бронхів). Крім рентгенографії грудної клітки в одній або двох проєкціях, нерідко призначають комп'ютерну томографію. Для диференційної діагностики важливо, що аномалії бронхолегеневої системи супроводжуються тривалим або хронічним, частіше вологим, кашлем, що не характерний для ЧХД, оскільки між повторними ГРЗ у таких пацієнтів подібний симптом не визначають [3,5].

За наявності стороннього тіла в дихальних шляхах зазвичай виникає раптовий вибух кашлю, але можливий кашель, що триває протягом декількох тижнів і навіть місяців. Рентгенологічно можна підтвердити цю патологію тільки тоді, коли стороннє тіло є рентгенконтрастним. В інших випадках призначають бронхоскопію [26].

Респіраторні розлади можуть співіснувати також із гастроєзофагеальним рефлюксом. Зв'язок між ними можна довести за допомогою рН-метрії. Кашель, що вираженіший у нічний час, може бути пов'язаний із відрижкою або регургітацією. Причинами тривалого кашлю може бути кислий або слабокислий рефлюкс у дітей навіть шкільного віку [35]. Але дослідження показали, що в більшості пацієнтів із частим кашлем (83,9 %) рефлюкс не виявлено [36].

Не слід забувати про анатомічні аномалії стравоходу, зокрема грижі, які можуть бути виявлені за допомогою рентгенконтрастного або ендоскопічного обстеження.

Важливо наголосити, що кашель також може бути симптомом деяких гельмінтозів і бути побічною дією від приймання певних медикаментозних засобів.

Отже, питання диференційної діагностики при РРЗ водночас та їхніх критеріїв є центральним у тактиці ведення пацієнтів. Диференційний діагноз потребує широкого кола знань у практичного лікаря, важлива роль належить об'єктивному обстеженню, особливо в динаміці [37]. Найважливіше завдання сучасного лікаря – виявлення дітей, які потребують додаткового обстеження для розпізнання тяжкої патології, виявлення хронічного вогнища інфекції, недопущення поліпрагмазії, навчання батьків забезпечувати адекватний догляд та створювати оптимальні умови для дитини, враховуючи особливості кожної конкретної патології.

Сучасні підходи обов'язково включають заохочення грудного вигодовування, сприяння поширенню вакцинації, зокрема проти грипу та інших вірусів серед дітей молодшого віку та вагітних жінок. Слід уникати також впливу негативних факторів довкілля, зокрема тютюнового диму та забрудненого повітря [8,13,16].

Лікування має бути спрямоване як на етіологічний фактор, так і на використання адекватного лікувального комплексу для запобігання рецидивам інфекції [25,38]. Антибіотики треба застосовувати тільки в разі клінічного чи бактеріологічного підтвердження бактеріальної інфекції. Використовують також препарати, що мають протівірусну дію [22,25].

Для зменшення частоти та тривалості ГРЗ рекомендують призначати препарати, що нормалізують місцевий захист, збалансовують мікробіоту кишечника, мають антиоксидантну дію, забезпечують імунокорегувальний вплив тощо [22,37–39]. Деякі автори рекомендують вітаміни, але суперечливими є відомості щодо їх оптимальних доз і концентрацій у сироватці [23,40].

Враховуючи рецидивний перебіг захворювання, різноманітні патогенетичні механізми, що лежать в їхній основі, та великі резервні можливості дитячого організму, необхідно використовувати також немедикаментозні методи лікувального впливу, хоча таких повідомлень мало. Зокрема, є праці, що вказують на імуномодулювальний вплив інгаляцій мінеральними водами та швидке відновлення функцій дихальної системи під впливом лікувальної фізкультури [41,42].

Особливу увагу необхідно звернути на використання аерозольних середовищ кам'яної солі з певними характеристиками концентрації та дисперсності (галоаерозольтерапії). Галоаерозольтерапія дає змогу нормалізувати дренажну функцію бронхів, має сануючу, протинабрякову та муколітичну дію, що сприяє поліпшенню місцевого захисту та відновленню імунної реактивності [43].

Висновки

1. Респіраторні захворювання в дитячому віці можуть відігравати неоднозначну роль у розвитку дитячого організму, оскільки, з одного боку, вони є стимулом для захисних сил організму, з іншого – при суттєвому збільшенні частоти і важкості перебігу можуть стати причиною вторинної імунної дисфункції та основою для розвитку хронічних захворювань у дорослому віці.

2. Враховуючи різноманітність підходів з оцінювання частоти РРЗ і характеру захворювань, які є підставою для формування диспансерної групи ЧХД, необхідно ухвалити вітчизняні критерії щодо цього питання.

3. Діти з РРЗ потребують здійснення диференціальної діагностики для виключення інших важких патологій, зокрема первинних імунодефіцитів, які можуть мати перебіг, схожий на часті РРЗ.

4. Ведення пацієнтів із РРЗ потребує комплексного підходу, враховуючи можливі тригерні фактори у кожній конкретній дитині та з широким залученням немедикаментозних засобів, особливо поза гострим періодом.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні чітких критеріїв для зарахування дітей у групу з РРЗ, можливе виділення клініко-патогенетичних варіантів перебігу (з наявними порушеннями імунної системи та без них тощо) з розробленням алгоритму діагностики та принципів ведення таких дітей.

Фінансування

Робота виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України» «Розробка методик диференційованої комплексної імунореабілітації дітей з рецидивуючими бронхітами та часто хворіючих дітей на основі галоаерозольтерапії», № держреєстрації 0114U001380.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 27.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.04.2019

Відомості про авторів:

Лемко О. І., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород.

ORCID ID: 0000-0001-7668-9498

Лукашук С. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород.

ORCID ID 0000-0002-7797-938X

Сведения об авторах:

Лемко О. И., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», г. Ужгород.

Лукашук С. В., канд. мед. наук, научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», г. Ужгород.

Information about authors:

Lemko O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head Researcher, SI «Scientific-practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod.

Lukashchuk S. V., MD, PhD, Researcher, SI «Scientific-practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod.

Список літератури

- [1] Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. 165 с.
- [2] Макарова З. Состояние здоровья и основные направления оздоровления часто болеющих детей. *Дошкольное воспитание*. 2016. № 9. С. 63-69.
- [3] Самсыгина Г. А., Выжлова Е. Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети». *Педиатрия*. 2016. Т. 95. № 4. С. 209-215.
- [4] World Health Organization. Classifications. URL : <https://www.who.int/classifications/icd/en/>
- [5] Bush, A. Recurrent respiratory infections. *Pediatric Clinics Of North America*. 2009. Vol. 56. Issue 1. P. 67-100. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.004
- [6] Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention / M. Jesenak et al. *Bronchitis*. 2011. URL : <https://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratory-infections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatment-and-prevention>. doi: 10.5772/19422
- [7] Recurrent respiratory tract infections in children – analysis of immunological examinations / A. Raniszewska et al. *Central European Journal Of Immunology*. 2015. Vol. 40. Issue 2. P. 167-173. doi: 10.5114/cej.2015.52830
- [8] Risk factors for recurrent respiratory infections in preschool children in china / L. Hai-Feng, Z. Yan, J. Pei-Gang, J. Hong-Xing. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 24. Issue 1. P. 14-22.
- [9] Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up / O. Ruuskanen et al. *Clinical & Experimental Immunology*. 2013. Vol. 172. Issue 2. P. 238-244. doi: 10.1111/cei.12053
- [10] Schaad U., Esposito S., Razi C. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives Of Pediatric Infectious Diseases*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. e31039. doi: 10.5812/pedinf.31039
- [11] The role of immunomodulation therapy in preventing recurrent respiratory infections in children / A. Macchi et al. *ResearchGate*. 2018. URL : https://www.researchgate.net/publication/323079575_The_role_of_immunomodulation_therapy_in_preventing_recurrent_respiratory_infections_in_children
- [12] Recognizing immunodeficiency in children with recurrent infections: what are the predictive factors? / M. Sütçü et al. *The Turkish Journal Of Pediatrics*. 2016. Vol. 58. Issue 6. P. 609-615. doi: 10.24953/turkped.2016.06.006
- [13] Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases) / M. El-Azami-El-Idrissi et al. *Pan African Medical Journal*. 2016. Vol. 24. P. 53. doi: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481
- [14] Значення антибактеріальної терапії у лікуванні дітей з рецидивними інфекціями верхніх дихальних шляхів / А. О. Руденко та ін. *Современная педиатрия*. 2015. Т. 7. № 71. С. 80-85. doi: 10.15574/sp.2015.71.80
- [15] Чернишова Л.І. Рекуррентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). *Современная педиатрия*. 2018. № 3(91). С. 92-97. doi: 10.15574/sp.2018.91.92

- [16] Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis / K. Lafond et al. *PLOS Medicine*. 2016. Vol. 13. Issue 3. P. e1001977. doi: 10.1371/journal.pmed.1001977
- [17] Левчин А. М. Клінічна характеристика дітей 1-5 років із рекурентними респіраторними інфекціями. *Український медичний альманах*. 2013. Т. 16. № 1. С. 26-28.
- [18] Дослідження регуляторних імунних механізмів та можливостей їх корекції у дітей, що часто хворіють / В. В. Чоп'як та ін. *Современная педиатрия*. 2015. № 3(67). С. 80-87. doi: 10.15574/SP.2015.67.85
- [19] Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study / I. Carey et al. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. Issue 3. P. 513-521. doi: 10.2337/dc17-2131
- [20] Effect of maternal cigarette smoking on newborn iron stores / Pateva I.B. et al. *Clinical Research And Trials*. 2015. Vol. 1. Issue 1. P. 4-7.
- [21] Козакевич О. Б. Фізичний розвиток вкрай недоношених дітей упродовж перших трьох років життя та фактори ризику, що впливають на його значну затримку. *Современная педиатрия*. 2016. № 4(76). С. 36-39. doi: 10.15574/SP.2016.76.36
- [22] Муквіч О. М., Камінська Т. М. Превентивна та лікувальна ефективність біофлавоноїдів у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями. *Здоров'я дитини*. 2017. Т. 12. № 2. С. 124-129. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99767
- [23] Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial / P. Bergman, A. Norlin, S. Hansen, L. Björkhem-Bergman. *BMC Research Notes*. 2015. Vol. 8. P. 391. doi: 10.1186/s13104-015-1378-3
- [24] Вплив відновлювального лікування на імунний статус дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями / О. І. Лемко, С. В. Лукашук, Н. В. Вантюх, М. І. Попадинець. *Здоров'я дитини*. 2017. Т. 12. № 7. С. 773-779. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116182
- [25] Юрочко Ф. Рецидивуючі респіраторні інфекції у дітей. *Современная педиатрия*. 2013. № 5(53). С. 91-96.
- [26] Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України : наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12>.
- [27] Laboratory clues to immunodeficiency; missed chances for early diagnosis? / P. Bright et al. *Journal Of Clinical Pathology*. 2014. Vol. 68. Issue 1. P. 1-5. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202618
- [28] Lear S., Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency – what does the general physician need to know? *The Journal Of The Royal College Of Physicians Of Edinburgh*. 2014. Vol. 44. Issue 2. P. 149-155. doi: 10.4997/jrcpe.2014.214
- [29] Prospective study of the innate cellular immune response in low vaccine responder children / N. Surendran et al. *Innate Immunity*. 2016. Vol. 23. Issue 1. P. 89-96. doi: 10.1177/1753425916678471
- [30] Japanese guidelines for childhood asthma 2017 / H. Arakawa et al. *Allergology International*. 2017. Vol. 66. Issue 2. P. 190-204. doi: 10.1016/j.allit.2016.11.003
- [31] Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review / X. Zheng, Y. Xu, W. Guan, L. Lin. *Archives Of Virology*. 2018. Vol. 163. Issue 4. P. 845-853. doi: 10.1007/s00705-017-3700-y
- [32] Jartti T., Gern J. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*. 2017. Vol. 140. Issue 4. P. 895-906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003
- [33] Garcia-Garcia M., Calvo Rey C., del Rosal Rabes T. Asma u virus en el niño. *Archivos De Bronconeumología*. 2016. Vol. 52. Issue 5. P. 269-273. doi: 10.1016/j.arbres.2015.11.008
- [34] Бронхіальна астма у дітей: нові клінічні рекомендації / В. Г. Майданик, Л. В. Беш, О. К. Колоскова, О. І. Сміян. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. Т. 12. № 1. С. 28-42.
- [35] Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes / O. Sacco et al. *Respiratory Medicine*. 2018. Vol. 143. P. 42-47. doi: 10.1016/j.rmed.2018.08.011
- [36] Gastro-Esophageal Reflux in Children / A. Rybak, M. Pesce, N. Thapar, O. Borrelli. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18. Issue 8. P. 1671. doi: 10.3390/ijms18081671
- [37] Борисова Т. П., Бадюгина Л. П., Федько Т. В. Рекуррентные респираторные инфекции в педиатрической практике: эффективность применения инозина пранобекса. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13. № 7. С. 674-680. doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148921
- [38] Лукашук С. В., Лемко О. І. Принципи ведення дітей із частими та рецидивними захворюваннями дихальних шляхів (огляд літератури). *Сучасна педіатрія*. 2016. № 7(79). С. 48-52. doi: 10.15574/SP.2016.79.48
- [39] Марушко Т. В., Асонов А. О. Особливості місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки у дітей. *Современная педиатрия*. 2018. № 3(91). С. 98-101. doi: 10.15574/SP.2018.91.98
- [40] Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data / D. Jolliffe et al. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 5. Issue 11. P. 881-890. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30306-5
- [41] Radon-enriched hot spring water therapy for upper and lower respiratory tract inflammation / D. Passali et al. *Otolaryngologia Polska*. 2017. Vol. 71. Issue 4. P. 8-13. doi: 10.5604/01.3001.0010.2242
- [42] Пешкова О. В. Лікувальна фізична культура як засіб профілактики для дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2015. № 2(46). С. 154-160. doi: <https://doi.org/10.15391/sns.v.2015-2.030>
- [43] Лемко О. І., Лемко І. С. Спелеотерапія, галотерапія, галоаерозольотерапія: дефініції, механізми впливу, перспективи використання (частина II). *Астма та алергія*. 2018. № 3. С. 34-41. doi: 10.31655/2307-3373-2018-3-34-41

References

- [1] Albickij, V. Ju., Baranov, A. A. (1986). *Chasto bolejušhie deti. Kliniko-socialnye aspekty. Puti ozdorovlenija* [Children who are frequently ill. Clinical and social aspects. Recovery ways]. Saratov. [in Russian].
- [2] Makarova, Z. (2016). Sostojanie zdorovja i osnovnye napravlenija ozdorovlenija chasto bolejušhij detej [Health status and the main directions of improvement of often ill children]. *Preschool education*, 9, 63-69. [in Russian].
- [3] Samsygina, G. A., Vyzhlova, E. N. (2016). Eshhe raz o problemah ponjatija «chasto bolejušhie deti» [Once again about the problems of «frequently ill children» notion]. *Pediatrics*, 95(4), 209-215. [in Russian].
- [4] World Health Organization. *Classifications*. Retrieved from <https://www.who.int/classifications/icd/en/>
- [5] Bush, A. (2009). Recurrent respiratory infections. *Pediatric Clinics Of North America*, 56(1), 67-100. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.004
- [6] Jesenak, M., Ciljakova, M., Rennerova, Z., Babuskova, E., & Banovci, P. (2011). Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. *Bronchitis*. Retrieved from <https://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratory-infections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatment-and-prevention>. doi: 10.5772/19422
- [7] Raniszewska, A., Górska, E., Kotula, I., Stelmaszczyk-Emmel, A., Popko, K., & Ciepiela, O. (2015). Recurrent respiratory tract infections in children – analysis of immunological examinations. *Central European Journal Of Immunology*, 40(2), 167-173. doi: 10.5114/cej.2015.52830
- [8] Hai-Feng, L., Yan, Z., Pei-Gang, J., & Hong-Xing, J. (2014). Risk factors for recurrent respiratory infections in preschool children in china. *Iranian Journal of Pediatrics*, 24(1), 14-22.
- [9] Ruuskanen, O., Nurkka, A., Helminen, M., Viljanen, M., Käyhty, H., & Kainulainen, L. (2013). Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clinical & Experimental Immunology*, 172(2), 238-244. doi: 10.1111/cei.12053
- [10] Schaad, U., Esposito, S., & Razi, C. (2015). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives Of Pediatric Infectious Diseases*, 4(1), e31039. doi: 10.5812/pedinf.31039
- [11] Macchi, A., Esposito, C., Debernardi, F., Simoncini, D., Peirolo, A., & Castelnovo, P. (2018). The role of immunomodulation therapy in preventing recurrent respiratory infections in children. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/323079575_The_role_of_immunomodulation_therapy_in_preventing_recurrent_respiratory_infections_in_children
- [12] Sütçü, M., Acar, M., Aktürk, H., Hançerli-Törün, S., Salman, N., & Somer, A. (2016). Recognizing immunodeficiency in children with recurrent infections: what are the predictive factors? *The Turkish Journal Of Pediatrics*, 58(6), 609-615. doi: 10.24953/turkjped.2016.06.006
- [13] El-Azami-El-Idrissi, M., Lakhdar-Idrissi, M., Chaouki, S., Atmani, S., Bouharrou, A., & Hida, M. (2016). Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan African Medical Journal*, 24, 53. doi: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481
- [14] Rudenko, A., Yukhymenko, O., Zelena, N., Tarasova, I., Sliusarev, O., & Samarin, D. et al. (2015). Znachennia antybakterialnoi terapii u likuvanni ditei z retsydyvnymi infektsiyami verkhnikh dykhalnykh shliakhiv [Importance antibiotic therapy in treating children with recurrent upper respiratory tract infections]. *Modern pediatrics*, 71(7), 80-85. doi: 10.15574/sp.2015.71.80 [in Ukrainian].
- [15] Chernyshova, L. I. (2018). Rekurentni respiratorni zakhvoriuvannia u ditei: alhorytm dii likaria (lektsiia) [Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture)]. *Modern pediatrics*, 3(91), 92-97. doi: 10.15574/SP.2018.91.92 [in Ukrainian].
- [16] Lafond, K., Nair, H., Rasooly, M., Valente, F., Booy, R., & Rahman, M. et al. (2016). Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLOS Medicine*, 13(3), e1001977. doi: 10.1371/journal.pmed.1001977

- [17] Levchyn, A. M. (2013). Klinichna kharakterystyka ditei 1-5 rokov iz rekurentnymy respiratornymy infektsiamy [Clinical characteristic of children of 1-5 years with recurrent respiratory infections]. *Ukrainian medical almanac*, 16(1), 26-28. [in Ukrainian].
- [18] Chopiak, V. V., Potomkina, H. O., Kril, I. Y., Bilianska, L. M., Mazurak, M. V., & Lishchuk-lakymovych, Kh. O. (2015). Doslidzhennia rehuliatornykh immunnykh mekhanizmiv ta mozhlyvostei yikh korektsii u ditei, shcho chasto khvoriuit [Examination of regulatory immune mechanisms in frequently ill children and their correctability]. *Modern pediatrics*, 3(67), C. 80-87. doi: 10.15574/SP.2015.67.85 [in Ukrainian].
- [19] Carey, I., Critchley, J., DeWilde, S., Harris, T., Hosking, F., & Cook, D. (2018). Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*, 41(3), 513-521. doi: 10.2337/dc17-2131
- [20] Pateva, I. B., Kerling, E. H., Reddy, M., Chen, D., Carlson, S. E., & Tancabelic, J. (2015). Effect of maternal cigarette smoking on newborn iron stores. *Clinical Research And Trials*, 1(1), 4-7.
- [21] Kozakevych, O. B. (2016). Fizychni rozvytok vkrai nedonoshenykh ditei uprodovzh pershykh trokh rokov zhyttia ta faktory ryzyku, shcho vplyvaiut na yoho znachnu zatymku [Physical development extremely premature infants during the first three years of life and risk factors affecting its considerable delay]. *Modern pediatrics*, 4(76), 36-39. doi: 10.15574/SP.2016.76.36 [in Ukrainian].
- [22] Mukvich, O. M., & Kaminska, T. M. (2017). Preventyvna ta likuvalna efektyvnist bioflavonoidiv u ditei z rekurentnymy respiratornymy infektsiamy [Preventive and therapeutic effectiveness of bioflavonoids in children with recurrent respiratory infections]. *Child's Health*, 12(2), 124-129. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99767 [in Ukrainian].
- [23] Bergman, P., Norlin, A., Hansen, S., & Björkhem-Bergman, L. (2015). Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial. *BMC Research Notes*, 8, 391. doi: 10.1186/s13104-015-1378-3
- [24] Lemko, O. I., Lukashchuk, S. V., Vantiukh, N. V., & Popadynets, M. I. (2017). Vplyv vidnovliuvalnogo likuvannia na imunnyi status ditei iz rekurentnymy respiratornymy zakhvoriuvanniamy [The influence of recovery treatment on the immune status of children with recurrent respiratory infections]. *Child's Health*, 12(7), 773-779. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116182 [in Ukrainian].
- [25] Yurochko, F. (2013). Retsydyvuiuchi respiratorni infektsii u ditei [Respiratory recurrent infections in children]. *Modern pediatrics*, 5(53), 91-96. [in Ukrainian].
- [26] (2012). Pro stvorennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy v systemi Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy nakaz MOZ Ukrainy vid 28.09.2012 roku №751. [About creation and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care in the system of the Ministry of Health of Ukraine: order of the Ministry of Health of Ukraine from September 28, 2012 №751]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12>. [in Ukrainian].
- [27] Bright, P., Rooney, N., Virgo, P., Lock, R., Johnston, S., & Unsworth, D. (2014). Laboratory clues to immunodeficiency; missed chances for early diagnosis? *Journal Of Clinical Pathology*, 68(1), 1-5. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202618
- [28] Lear, S., & Condliffe, A. (2014). Respiratory infection and primary immune deficiency – what does the general physician need to know? *The Journal Of The Royal College Of Physicians Of Edinburgh*, 44(2), 149-155. doi: 10.4997/jrcpe.2014.214
- [29] Surendran, N., Nicolosi, T., Kaur, R., Morris, M., & Pichicheero, M. (2016). Prospective study of the innate cellular immune response in low vaccine responder children. *Innate Immunity*, 23(1), 89-96. doi: 10.1177/1753425916678471
- [30] Arakawa, H., Hamasaki, Y., Kohno, Y., Ebisawa, M., Kondo, N., & Nishima, S. et al. (2017). Japanese guidelines for childhood asthma 2017. *Allergology International*, 66(2), 190-204. doi: 10.1016/j.alit.2016.11.003
- [31] Zheng, X., Xu, Y., Guan, W., & Lin, L. (2018). Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Archives Of Virology*, 163(4), 845-853. doi: 10.1007/s00705-017-3700-y
- [32] Jartti, T., & Gern, J. (2017). Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 140(4), 895-906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003
- [33] Garcia-Garcia, M., Calvo Rey, C., & del Rosal Rabes, T. (2016). Asma y virus en el niño. *Archivos De Bronconeumología*, 52(5), 269-273. doi: 10.1016/j.arbres.2015.11.008
- [34] Maidannyk, V. H., Besh, L. V., Koloskova, O. K., & Smiian O. I. (2018). Bronkhialna astma u ditei: novi klinichni rekomendatsii [Bronchial asthma in children: new clinical guidelines]. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 12(1), 28-42. [in Ukrainian].
- [35] Sacco, O., Silvestri, M., Ghezzi, M., Capizzi, A., & Rossi, G. (2018). Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes. *Respiratory Medicine*, 143, 42-47. doi: 10.1016/j.rmed.2018.08.011
- [36] Rybak, A., Pesce, M., Thapar, N., & Borrelli, O. (2017). Gastro-Esophageal Reflux in Children. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(8), 1671. doi: 10.3390/ijms18081671
- [37] Borisova, T. P., Badogina, L. P., T. V., & Fedko. (2018). Rekurrentnye respiratornye infekcii v pediatricheskoj praktike: jeffektivnost primeneniya inozina pranobeksa [Recurrent respiratory infections in pediatric practice: the effectiveness of the use of inosine pranobex]. *Child's Health*, 13(7), 674-680. doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148921 [in Ukrainian].
- [38] Lukashchuk, S. V., & Lemko, O. I. (2016). Pryntsyypy vedennia ditei iz chastymy ta retsydyvnymy zakhvoriuvanniamy dykhalnykh shliakhiv (ohliad literatury) [The principles of treatment in children with frequent and recurrent respiratory diseases (literature review)]. *Modern pediatrics*, 7(79), 48-52. doi: 10.15574/SP.2016.79.48 [in Ukrainian].
- [39] Marushko, T. V., & Asonov, A. O. (2018). Osoblivosti miscevoi terapii gostrih zapalnih zahvorjuvan rotoglotki u ditei [Features of local therapy of acute inflammatory diseases of the oropharynx in children]. *Modern pediatrics*, 3(91), 98-101. doi: 10.15574/SP.2018.91.98 [in Ukrainian].
- [40] Jolliffe, D., Greenberg, L., Hooper, R., Griffiths, C., Camargo, C., & Kerley, C. et al. (2017). Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(11), 881-890. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30306-5
- [41] Passali, D., Gabelli, G., Passali, G., Mösges, R., & Bellussi, L. (2017). Radon-enriched hot spring water therapy for upper and lower respiratory tract inflammation. *Otolaryngologia Polska*, 71(4), 8-13. doi: 10.5604/01.3001.0010.2242
- [42] Pieshkova, O. V. (2015). Likuvalna fizychna kultura yak zasib profilaktyky dla ditei, yaki chasto khvoriuit na hostri respiratorni zakhvoriuvannia [Therapeutic physical training as a means of prevention for children with frequent episodes of acute respiratory diseases]. *Slobozhansky Scientific Journal Sports*, 2(46), 154-160. doi: <https://doi.org/10.15391/sns.v2015-2.030> [in Ukrainian].
- [43] Lemko, O. I., Lemko, I. S. (2018). Speleoterapiia, haloterapiia, haloaeroterapiia: definitsii, mekhanizmy vplyvu, perspektyvy vykorystannia (chastyna II) [Speleotherapy, halotherapy, haloaerosolotherapy: definitions, mechanisms of influence, perspectives of usage (part II)]. *Asthma and Allergy*, 3, 34-41. doi: 10.31655/2307-3373-2018-3-34-41 [in Ukrainian].