

Л.І. Чернишова

Рекуррентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція)

Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):92-97; doi 10.15574/SP.2018.91.92

Респіраторні інфекції у світі займають перше місце серед усіх захворювань, 85% цих інфекцій припадає на дитячий вік. Рекуррентні респіраторні захворювання (RRD) — основна причина хвилювання батьків, звернення до лікаря, зменшення відвідувань дитячого садка і школи, госпіталізації. Імунодефіцит як причина RRD виявляється не більше ніж у 10% дітей. Однією з провідних причин повторних респіраторних симптомів є алергія, при якій розроблена відповідна специфічна терапія. У 1,5% дітей з RRD виявляються серйозні, але не імунні, порушення, більшість дітей — здорові. Вважається, що 6–10 епізодів ГРВІ на рік для деяких дітей необхідні, щоб сформувати імунітет проти різних респіраторних вірусів. До тригерних факторів RRD відносять відвідування організованих дошкільних колективів, пасивне тютюнокуріння, забрудненість повітря у містах. За даними ВОЗ, здоров'я людини, загальна резистентність до інфекцій на 60% залежать від способу її життя, зокрема харчування, рухової активності, психоемоційного стану. Колонізаційну резистентність слизових оболонок забезпечує мікрофлора. На ранніх етапах життя мікробіота «виховує» імунну систему для боротьби з патогенами. Для підтримки мікрофлори використовуються пробіотики. Приводяться результати метааналізів, які доводять можливість зменшення частоти і тривалості RRD при використанні пробіотиків. Підкреслюється штамспецифічний ефект пробіотичних бактерій. Для профілактики та(або) лікування респіраторних інфекцій розроблено і запатентовано пробіотик, який у Європі зареєстрований під назвою BIFIVIR, в Україні — FLUVIR. Мікроорганізми цього мультипробіотика підвищують Th1-відповідь, яка, як відомо, забезпечує протимікробний та противірусний імунітет, і при цьому не тільки не стимулюють Th2-відповідь, але й знижують її, тобто зменшують алергізацію.

Ключові слова: рекуррентні респіраторні інфекції, діти, пробіотики.

Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture)

L. I. Chernyshova

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Respiratory infections in the world rank first among all diseases, 85% of these infections occur in children. Recurrent respiratory diseases (RRD) are the main cause of parents' anxiety, a visit to a doctor, a decrease in visits to a kindergarten and a school, and hospitalization. Immunodeficiency as a cause of RRD appears not more than in 10% of children. One of the leading causes of repeated respiratory symptoms is allergy, an appropriate specific therapy of which is worked out. In 1.5% of children with RRD, the serious, but not immune, violations are found; the majority of children are apparently healthy. It is considered that 6–10 episodes of ARVI per year for some children are necessary to form the immunity against different respiratory virus. The trigger factors of RRD include visiting organized preschool groups, passive smoking, and air pollution in the cities. According to the WHO, human health, general resistance to infections by 60% depends on lifestyle, including nutrition, motion activity, and emotional state. Colonization resistance of mucous membranes is provided by microflora. At the early stages of life, the microbiota «educates» the immune system to fight with pathogens. Probiotics are used to support microflora. The article presents the results of meta-analyses, which prove the possibility of loss in frequency and duration of RRD when using probiotics. Emphasize is made on the strain-specific effect of probiotic bacteria. To prevent and/or treat respiratory infections, there was developed and patented a probiotic, which in Europe is registered under the brand name BIFIVIR, and in Ukraine as FLUVIR. The microorganisms of this multiprobiotic increase the Th1 response, which is known to provide antimicrobial and antiviral immunity, and in addition, not only do not stimulate the Th2 response, but also reduce it, that is, reduce allergisation.

Key words: recurrent respiratory infections, children, probiotics.

Рекуррентные респираторные заболевания у детей: алгоритм действий врача (лекция)

Л.И. Чернышова

Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Респираторные инфекции в мире занимают первое место среди всех заболеваний, 85% этих инфекций приходится на детский возраст. Рекуррентные респираторные заболевания (RRD) — основная причина беспокойства родителей, обращения к врачу, пропусков детского сада и школы, госпитализации. Иммунодефицит как причина RRD определяется не более чем у 10% детей. Одна из основных причин повторных респираторных симптомов — это аллергия, при которой разработана соответствующая специфическая терапия. У 1,5% детей с RRD определяются серьезные, но не иммунные, нарушения, большинство же таких детей — здоровы. Считается, что 6–10 эпизодов ОРВИ в год некоторым детям необходимы, чтобы у них сформировался иммунитет против разных респираторных вирусов. К триггерным факторам RRD относится посещение организованных дошкольных коллективов, пассивное табакокурение, загрязнение воздуха в городах. По данным ВОЗ, здоровье человека, общая резистентность к инфекциям на 60% зависят от его образа жизни, в частности питания, двигательной активности, психоэмоционального состояния. Колонизационную резистентность слизистых оболочек обеспечивает микрофлора. На ранних этапах жизни микробиота «воспитывает» иммунную систему для борьбы с патогенами. Для поддержания микрофлоры используются пробиотики. В статье представлены результаты метаанализов, которые доказывают возможность уменьшения частоты и длительности RRD при применении пробиотиков. Подчеркивается штаммоспецифический эффект пробиотических бактерий. Для профилактики и(или) лечения респираторных инфекций разработан и запатентован пробиотик, в Европе зарегистрирован под названием BIFIVIR, а в Украине — FLUVIR. Микроорганизмы этого мультипробіотика повышают Th1-ответ, который, как известно, обеспечивает противомикробный и противовирусный иммунитет, и при этом не только не стимулируют Th2-ответ, но и снижают его, таким образом уменьшая алергизацию.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, дети, пробиотики.

Респіраторні інфекції у світі займають перше місце серед усіх захворювань, 85% цих інфекцій припадає на дитячий вік. Кожна дитина хоча б один раз на рік переносить гостре респіраторне захворювання (ГРЗ). Деякі діти переносять повторні, рекурентні респіраторні інфекції протягом року, а 10–15% дітей — навіть 12 разів на рік [25,32,39]. Таких дітей раніше називали «дітьми, що часто хворіють» (ДЧХ). Рекурентні респіраторні захворювання (RRD) — основна причина хвилювання батьків, звернення до лікаря, пропусків відвідувань дитячого садка та школи, госпіталізації [29,31]. Часте невинуватене призначення антибіотиків призводить до вироблення резистентності умовно-патогенних мікроорганізмів, які входять до складу мікробіоти людини, порушує нормальний баланс мікрофлори, полегшуючи колонізацію патогенами [11,27]. Економічні наслідки RRD також значні для країн [13,26].

Респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів сприяють активізації умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують носоглотку дітей. Назофарингеальна мікробіота у загальній здоровій популяції представлена потенційно інвазивними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* і *Neisseria meningitidis* [12,22]. Особливо виразне носійство таких мікроорганізмів характерно для дітей. При вивченні мікробної колонізації ротоглотки у ДЧХ, за нашими даними [5], як в період між епізодами респіраторних захворювань, так і в період ГРЗ, виділялися мікроорганізми, які є потенційними збудниками бактеріальних ускладнень. У 2013–2014 рр. було проведено дослідження на носійство пневмококів, які є основними збудниками позалікарняної пневмонії у дітей до 5 років, у 47 населених пунктах м. Києва і Київської області (обстежено 900 здорових дітей віком 6 місяців — 5 років). За отриманими даними, рівень назофарингеального носійства *S. pneumoniae* у дітей від 6 місяців до 5 років становить 50,4% (95% ДІ: 47,4–53,4), причому переважали 5 серотипів пневмококів, які є найбільш частою причиною інвазивних ускладнень — пневмонії, менінгітів [4].

Пошук причин частих захворювань розпочинається з ретельного збору даних про особливості перебігу кожного окремого епізоду захворювання. Вірусні респіраторні інфекції часто супроводжуються підвищенням температури. Респіраторні симптоми без температури можуть бути проявом алергії. У такому разі

ретельно зібраний алергологічний персональний і сімейний анамнез може бути корисним для визначення схильності до алергії пацієнта. Алергічні риносинусити за клінічними проявами важко відрізнити від інфекційних риносинуситів. Визначення так званого алергічного імуноглобуліну Е (IgE) не завжди допомагає у діагностиці. Відомо, що існує як IgE-залежна, так і IgE-незалежна атопія. Нерідко з метою виключення алергічної природи симптомів проводять пробне лікування, застосовуючи антигістамінні та протизапальні (гормональні) інтраназальні препарати.

При виключенні астми у дитини, яка кашляє, слід пам'ятати, що кашель рідко буває єдиним симптомом астми. Зазвичай при астмі буває свист при диханні, про що необхідно спитати у батьків. У таких дітей можна визначити тимпанічний відтінок перкуторного звуку над легеньми. У них обтяжений сімейний та індивідуальний алергологічний анамнез. Якщо виявляються такі дані, все разом переважає чаші терезів у бік діагнозу астми. Спірометрія допомагає встановити діагноз, але її показники можуть бути нормальними між епізодами проявів астми. У деяких випадках потрібна перевірка відповіді на бронходилататори.

Важливо виключити найбільш часті причини повторних респіраторних захворювань, які потребують специфічного лікування. Так, структурні аномалії дихальних шляхів можуть спричинити повторні захворювання. Для їх виключення потрібне консультування ЛОР-лікарів (наприклад, викривлення носової перегородки сприяє риніту), пульмонолога (аномалії бронхів тощо). Кашель з великою кількістю харкотиння потребує обстеження на муковісцидоз.

Багато дослідників обстежували різними імунологічними методами ДЧХ, але імунодефіцити виявлені не були. У наших дослідженнях (2000 р.) з визначенням стану клітинного імунітету методом проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл, визначенням гуморального імунітету та показників фагоцитозу у дітей молодшого шкільного віку з RRD (6–12 епізодів на рік) та дітей зі спортивної школи-інтернату такого самого віку, що рідко хворіють на респіраторні інфекції (до 5 епізодів на рік), суттєвої різниці показників не виявлено. Майже у половини дітей з RRD імунологічні показники були в межах вікової норми або підвищеними. Таким чином, пояснити часту респіраторну захворюваність

порушенням в імунитеті у більшості дітей з RRD не вдається.

За нашими даними, імунодефіцит як причина RRD виявляється не більше ніж у 10% дітей, але й вони виправдовують направлення на консультацію до дитячого імунолога усіх ДЧХ. Одна з провідних причин повторних епізодів респіраторних симптомів є алергія, при якій розроблена відповідна специфічна терапія. У 1,5% дітей з RRD виявляються серйозні, але не імунні, порушення, більшість дітей — здорові [3]. Аналогічні дані представлені відомим дитячим імунологом E.R. Stiehm [37].

Коли необхідно подумати про імунодефіцит і обов'язково направити до дитячого імунолога:

- дитина переносить дві і більше пневмоній;
- два і більше гнійних отитів;
- піогенні інфекції інших локалізацій;
- рецидивні або хронічні синусити, бронхіти;
- відсутність повного одужання («світлих проміжків») між епізодами хвороби;
- наявність у сім'ї дитини з імунодефіцитом або випадків смерті у ранньому віці дітей від інфекцій.

Отже, респіраторні вірусні інфекції, як правило, не є проявом імунодефіциту і тим більше не є причиною імунодефіцитів. Водночас вірусні захворювання можуть створювати умови для розмноження бактерій, які спричиняють розвиток ускладнень. При вивченні взаємодії вроджених та адаптивних факторів місцевого імунітету у дітей з RRD порівняно з контролем було виявлено розбалансованість цих зв'язків у дітей з RRD [6], що може сприяти розмноженню бактерій. Найбільш серйозним ускладненням є пневмонія. Найчастіші бактеріальні ускладнення ГРВІ — синусити, отити, тонзиліти, аденоїдити. У кожної десятої дитини ці захворювання мають рецидивний перебіг. Хоча останні ускладнення не загрожують життю, але можуть призвести до порушення слуху, труднощів у навчанні.

Ще у 1989 р. на XIX міжнародному конгресі педіатрів у Парижі було задекларовано, що деякі ринофарингіти стимулюють імунну систему і позитивно впливають на вироблення фізіологічного і необхідного імунітету. Вважається, що 6–10 епізодів ГРВІ на рік для деяких дітей необхідні, щоб сформувати імунітет проти різних респіраторних вірусів. Сучасні педіатри дійшли висновку, що звичайна респіраторна інфекція є складовою формування іму-

нітету у дітей. При цьому підкреслюється, що в дитячому віці імунна система знаходиться в постійному «навчальному процесі». У результаті такого «навчання» формується досвід — імунологічна пам'ять, яка часто залишається на все життя. У деяких дітей імунологічна пам'ять формується через часті епізоди респіраторних захворювань.

Чим пояснюються часті гострі респіраторні інфекції у здорових дітей? Причин респіраторних інфекцій дуже багато. Основними збудниками респіраторних інфекцій є респіраторні віруси. Серед них тільки риновірусів налічується понад 100 різновидів, аденовірусів — 40 різновидів. Парагрип має 4 антигенні типи, коронавіруси — не менше 4 антигенних груп (новий вид — SARS). Вірус грипу, хоча й має лише три антигенні типи, але часто змінює поверхневі антигени. Доведено, що після вірусної респіраторної інфекції формується штамоспецифічний імунітет, який може не захищати людину від іншого штаму вже відомого збудника. Окрім вірусів респіраторні захворювання можуть викликати *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, іноді — бактерії. Імунітет людини все життя працює на вироблення пам'яті до різних чужорідних антигенів.

До тригерних факторів рекурентних респіраторних інфекцій відносять:

- відвідування організованих дошкільних колективів (дитячі садки, ясла);
- пасивне тютюнокуріння;
- забрудненість повітря в містах.

Відмічено, що часті респіраторні захворювання у дітей з організованих дошкільних колективів захищають від респіраторних захворювань у шкільному віці.

За даними ВООЗ, здоров'я людини, загальна резистентність до інфекцій залежать, насамперед, від способу її життя, зокрема харчування, рухової активності, психоемоційного стану (на 60%). Колонізаційну резистентність слизових оболонок забезпечує мікрофлора. На ранніх етапах життя мікробіота «виховує» нашу імунну систему для боротьби з патогенами.

В останнє десятиріччя підвищився інтерес до мікробіоти, яку пов'язують з пропагандою здоров'я. Респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів є однією з найбільш поширених проблем здоров'я людини [14, 35]. Підтримка мікрофлори має велике значення, особливо у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями.

Для підтримки мікрофлори використовуються пробіотики. Пробиотики, за визначенням

експертів ВООЗ, — це живі мікроорганізми, які при введенні в достатній кількості корисні для здоров'я людини [15]. Властивості пробіотиків можуть широко варіювати в залежності від штаму, навіть процес виробництва впливає на властивість окремих штамів [18].

Найчастіше у якості пробіотиків використовуються види *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [19,38].

Рекомендується введення в раціон кисло-молочних сумішей, які заквашені лактобацилами. Не всі діти хочуть вживати кисле молоко. Крім того, в йогуртах можуть бути різні мікроорганізми і в недостатній кількості. Пробіотики можуть застосовуватися у вигляді капсул, таблеток, порошків.

Пробіотики можуть мати широкий спектр корисних ефектів, наприклад, збалансовувати мікробіоту кишечника хазяїна та взаємодіяти з вродженою та адаптивною імунною системою, що може сприяти стійкості до патогенів [23].

Було показано, що пробіотики можуть впливати як на вроджену, так і на адаптивну імунну відповідь, виробляючи екзополісахариди [24]. Пробіотики можуть збільшувати кількість та активність натуральних кілерних клітин [20]. Вони також можуть збільшувати експресію IL-10 і зменшувати експресію запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин α , IL-1 β і IL-8 [33]. Окрім того, пробіотики можуть підтримувати більш високі рівні секреторних імуноглобулінів А та продукувати бактеріоцини і реатерин, які мають протимікробну активність [16].

Молочнокислі бактерії можуть здійснювати противірусну активність наступним чином: 1) пряма взаємодія (адсорбція або пастка); 2) стимуляція імунної системи інтерлейкіном, натуральними кілерами, активністю імунної відповіді Th1 та виробленням IgA; 3) виділення противірусних факторів (наприклад, перекису водню, молочної кислоти та бактеріоцинів) [9].

У 2016 р. було опубліковано метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення ефективності пробіотиків для профілактики та лікування респіраторних інфекцій у дітей [40]. Було переглянуто публікації до 30 квітня 2016 року. Усі дослідження були рандомізовані з подвійним сліпим і плацебо-контролем, усього 23 дослідження. У Європі було проведено 18 досліджень, в Азії — 3, по одному у Північній та Південній Америці. Вікова категорія пацієнтів була від новонародженого до 18 років, загалом було включено в аналіз 6269 дітей. Пробіотики, які вивчалися в цих дослідженнях, включали один пробіотич-

ний штаб, такий як *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), *B. animalis* subsp. і *L. fermentum* CECT5716, або суміш декількох пробіотичних штамів. У результаті ретельного метааналізу досліджень було зроблено висновок, що використання пробіотиків є можливим способом зниження частоти респіраторних захворювань у дітей.

В іншому метааналізі (2017) 21 плацебо-контрольованого дослідження з вивчення впливу пробіотиків на захворюваність респіраторними інфекціями у дітей і підлітків було показано штамоспецифічний ефект пробіотиків. Серед пробіотичних штамів, які призначалися дітям у цих дослідженнях, тільки *L.s. rhamnosus* був ефективним у профілактиці респіраторних захворювань порівняно з плацебо [10].

Також штамоспецифічний ефект пробіотичних бактерій було виявлено при вивченні властивості *in vitro* пригнічувати пов'язані з респіраторною патологією патогени, такі як *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та *S. pyogenes*. Крім того, було показано різну здатність пробіотичних бактеріальних штамів ініціювати диференціацію наївних Т-клітин у Th1, Th2, Th17 або Treg-клітини. Пробіотичні штами з найбільшою здатністю індукувати Th1, яку вимірювали шляхом індукції T-bet гена мононуклеарними клітинами периферичної крові, назвали «респіраторними» [17]. Ці штами сприяли індукваній продукції IFN- γ та TNF- α , що може підсилити імунну відповідь Th1 проти патогенів у дихальних шляхах. Дослідники зробили висновок, що для кінцевого вибору респіраторних штамів необхідне тестування *in vivo*.

Вибір так званих «респіраторних» штамів за їх властивостями впливати на респіраторну патологію у людей, тобто *in vivo*, було проведено в Італії [34]. Досліджувалися різні штами трьох родів мікроорганізмів: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*. Перевірялася ефективність при респіраторних інфекціях у людей різних комбінацій бактерій, різних їх співвідношень та кількості мікроорганізмів у рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Композицію п'яти штамів пробіотичних бактерій, які статистично достовірно зменшували термін порушеного стану при ГРВІ, підвищували рівень SIgA у слині, було запатентовано як пробіотик для попередження респіраторних інфекцій [30]. Цей пробіотик зареєстрований згідно з міжнародними патентами WO 2006/054135, WO 2009/071578 у Європі під назвою BIFIVIR, в Україні — FLUVIR.

Існують дані, що використання декількох штамів навіть одного виду пробіотичних мікроорганізмів може по-різному впливати на Th-функцію, стимулюючи не тільки Th-1, але й Th-2-імунну відповідь, яка підтримує алергію. Тому при використанні багатокомпонентних пробіотиків, так званих «мультипробіотиків», важливо знати, який вплив на Th-відповідь мають штами, що входять до їх складу, щоб не зашкодити організму і не сприяти алергії.

Встановлено, що такі пробіотичні бактерії, як *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. casei*, *Bifidobacteria*, *L. rhamnosus*, здатні знижувати Th2-асоційовану імунну відповідь шляхом зменшення синтезу IL-4 та IL-5 [21].

Серед мультипробіотиків, які не можуть сприяти алергії, привертає увагу п'ятикомпонентний пробіотик, який виробляється в Італії (ФЛУВІР), до складу якого входить 7,5 млрд КУО життєздатних лакто- та біфідобактерій: 2 штами *Lactobacillus plantarum* LP01 та LP02, 2 штами *Lactobacillus rhamnosus* LR04 та LR05, *Bifidobacterium lactis* BS01. Мікроорганізми цього мультипробіотика підвищують Th1-відповідь, яка, як відомо, забезпечує протимікробний та протівірусний імунітет, але знижують Th2-відповідь, тобто зменшують алергізацію. У клінічних дослідженнях було показано зменшення сенсibiliзації слизової оболонки носоглотки у дітей, які отримували п'ятикомпонентний пробіотик: зниження концентрації IgE [7] та зниження рівня еозинофілів [1]. У великій кількості контрольованих досліджень було показано ефективність п'ятикомпонентного пробіотика у дітей з RRD [1,2].

Безпека *Lactobacillus* контролюється з 1989 року. У поодиноких публікаціях повідомлялося про випадки інфекційних захворювань, таких як бактеріємія, ендокардит й абсцеси внутрішніх органів, де не виключалася дія пробіотиків як можлива причина їх виникнення. Однак захворюваність на *Lactobacillus*-бактеріємію залишалася стабільною, незважаючи на різке

збільшення використання пробіотичних продуктів [36]. Застосування пробіотиків було визнане як безпечне у новонароджених і навіть у недоношених дітей [8,28].

Основними профілактичними заходами у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями є:

- раціональна дієта з включенням пробіотиків, особливо в сезон підвищення ГРВІ (вони можуть застосовуватися постійно, у тому числі під час гострої інфекції);
- повністю виключити пасивне тютюнопаління;
- загартовування (не кутати дитину);
- фізичне виховання (прогулянки на свіжому повітрі, фізична активність);
- часто мити руки;
- провітрювання, температура приміщення не повинна перевищувати 24°C, вологість повітря повинна становити не менше 40%.

Діти, які схильні до рекурентних респіраторних інфекцій, мають бути провакциновані проти грипу і пневмококової інфекції. Вакцинація проти грипу повинна проводитись кожної осені, щоб захистити від специфічного штаму грипу в поточному році.

Призначення препаратів для стимуляції імунітету необґрунтоване. Медикаментозна неспецифічна стимуляція може лише зашкодити дітям, у яких триває дозрівання системного імунітету. Неспецифічні імуномодулятори можуть «розбудити» ті ланки імунітету, які у дитини мають бути в «сплячому» стані, що становить загрозу хронізації інфекції, виникнення аутоімунних та онкологічних захворювань. Обережне ставлення до імунної системи допоможе зберегти здоров'я дитини.

Таким чином, діти з RRD — це гетерогенна група щодо частоти захворюваності. Лікар, використовуючи вищенаведений алгоритм дій, може допомогти дитині і не зашкодити формуванню імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров ОЕ, Агафонова ОО, Бабич ВЛ, Дитятківський ВА. (2016). Нові можливості лікування і профілактики респіраторних захворювань у дітей. Современная педиатрия. 1.73:93—96.
2. Аряев НЛ, Сеньковская ЛИ. (2013). Результаты клинической апробации препарата Fluvir у детей дошкольного и школьного возраста с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. Современная педиатрия. 5.53:116—119.
3. Чернишова ЛІ, Гайдай НВ, Костюк ОП, Коваленко ОФ. (2000). Імунотерапія та імунопрофілактика у дітей з частими респіраторними захворюваннями. Педіатрія, акушерство та гінекологія.3:84.
4. Чернишова ЛІ, Гільфанова АМ, Бондаренко АВ, Якимович СА, Рабош ОВ, Яновська ВВ, Глушкевич ТГ, Лимар ТВ, Помаз ГМ, Влащенко НО. (2014). Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пнев-

- мокока у дітей перших п'яти років життя. Современная педиатрия. 2.58:58—63.
5. Чернишова ЛІ, Синяченко ВВ, Науменко НВ. (2001). Мукозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів. Перинатологія та педіатрія. 3:76—78.
 6. Чернишова ЛІ, Якимович СА, Чернишов АВ, Донської БВ, Галазюк ЛВ. (2009). Фактори вродженого та адаптивного місцевого імунітету у дітей з повторними респіраторними інфекціями. Перинатологія і педіатрія. 3.39:151—152.
 7. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Кріль ІЙ, Білянська ЛМ, Мазурак МВ, Ліщук-Якимович ХО. (2013). Дослідження регуляторних імунних механізмів у дітей, що часто хворіють, та можливостей їх корекції. Современная педиатрия. 7:80—87.
 8. Al Faleh K, Anabrees J (2013). Efficacy and safety of probiotics in pre-term infants. J Neonatal Perinatal Med. 6: 1—9.
 9. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Chihib NE, Drider D. (2014). Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. Probiotics Anti-microb Proteins 6: 177—185.
 10. Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, Wagner MB, Jones MH, Mattiello R. (2017). Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. Pediatr Pulmonol. 52(6):833—843. doi: 10.1002/ppul.23643. Epub 2017 Jan 3.
 11. Andrews T, Thompson M, Buckley DI et al. (2012). Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 7:30334.
 12. Bogaert D, Keijser B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R et al. (2011). Variability and diversity of nasopharyngeal micro biota in children: a metagenomic analysis. PLoS One. 6: e17035.
 13. Ehlik B, Ihorst G, Lippert B et al. (2005). Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. Eur J Pediatr. 164:607—615.
 14. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. (2003). The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med 163:487—494.
 15. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO Working Group Report (2002). London, Canada: Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization.
 16. Fooks LJ, Gibson GR. (2002). Probiotics as modulators of the gut flora. Br J Nutr. 88.1:39—49.
 17. Gerritsen C, Ormel G. (2016). Probiotics to prevent upper respiratory tract infections Monographic special issue: PRE/PROBIOTICS — Agro FOOD Industry Hi Tech. 27.5.
 18. Grzeskowiak I, Isolauri E, Salminen S, Gueimonde M. (2011). Manufacturing process influences properties of probiotic bacteria. Br J Nutr. 105:887—894.
 19. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A. (2012). World Gastroenterology Organization World Gastroenterology Organization Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. J Clin Gastroenterol. 46:468—481.
 20. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A et al. (2010). Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. J Am Coll Nutr. 29:455—468.
 21. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey A. (2013). Review Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology Nutrients. 5:1869—1912. doi:10.3390/nu5061869.
 22. Hendley JO, Hayden FG, Winther B. (2005). Weekly point prevalence of *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the upper airways of normal young children: effect of respiratory illness and season. APMIS 113: 213—220.
 23. Hickey L, Jacobs SE, Garland SM. (2012). Probiotics in neonatology. J Paediatr Child Health. 48:777—783
 24. Hidalgo-Cantabrana C, Sanchez B, Milani C et al. (2014). Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in *Bifidobacterium* spp. Appl Environ Microbiol. 80:9—18.
 25. Kilic SS. (2004). Recurrent respiratory tract infection. Recent Advances in Pediatrics. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers: 1-18. ISBN 81-8061-297-X.
 26. Lambert SB, Allen KM, Carter RC et al. (2008). The cost of community-managed viral respiratory illnesses in a cohort of healthy preschool-aged children. Respir Res. 9:11.
 27. Lange K, Buerger M, Stallmach A et al. (2016). Effects of antibiotics on gut microbiota. Dig Dis. 34:260—268.
 28. Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L (2010). Safety of *Lactobacillus GG* probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. Clin Infect Dis. 50:1327—1328.
 29. Massin MM, Montesanti J, Gerard P et al. (2006). Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. Acta Clin Belg. 61:161—165.
 30. Mogna G, Strozzi GP. United States Patent, Mogna et al., Patent No.: US 9,233,130 B2, Date of Patent: Jan. 12, 2016. Probiotic bacteria based composition and use thereof in the prevention and/or treatment of respiratory pathologies and/or infections and in the improvement of the intestinal functionality.
 31. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, et al. (2006). Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. Vaccine. 24:102—108.
 32. Nokso-Koivisto J, Pitkaranta A, Blomqvist S et al. (2002). Viral etiology of frequently recurring respiratory tract infections in children. Clin Infect Dis. 35:540—546.
 33. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F et al. (2012). Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 35:327—334.
 34. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L. (2008). A New Chance of Preventing Winter Diseases by the Administration of Synbiotic Formulations. Clin Gastroenterol. 42:224—233.
 35. Raniszewska A, Gorska E, Kotula I, Stelmazczyk-Emmel A, Ciepiela O. (2015). Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. Cent Eur J Immunol. 40(2):167—173.
 36. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M et al. (2002). *Lactobacillus bacteremia* during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus GG* in Finland. Clin Infect Dis. 35:1155—1160.
 37. Stiehm ER, Ochs HD. (2004). Winkelstein. Immunologic disorders in infants and children (5th ed.). Elsevier Saunders. 1512.
 38. Szajewska H, Konarska Z, Kolodziej M. (2016). Probiotic bacterial and fungal strains: claims with evidence. Dig Dis. 34:251—259.
 39. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S et al. (2001). Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. Pediatr Infect Dis J. 20:574—581.
 40. Yizhong W, Xiaolu Li, Ting Ge, Yongmei Xiao, Yang Liao, Yun Cui, Yucai Zhang, Wenzhe Ho, Guangjun Yu, Ting Zhang. (2016). Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 95(31): 4509. Published online 2016 Aug 7.

Сведения об авторах:

Чернишова Людмила Ивановна — д. мед. н., проф. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.
Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.
Статья поступила в редакцию 11.11.2017 г.