

УДК 616-039.71-048.34:616.2-002.6-036.1-053.4

О.М. Волошин^{1,2}, Ю.В. Марушко¹, І.І. Савченко², І.О. Каштан³ Оптимізація профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна³Рівненська обласна дитяча лікарня, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024.4(100): 97-105. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).97105

For citation: Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II, Kashtan IO. (2024). Optimization of recurrent respiratory infections prevention in preschool children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 97-105. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).97105.

Рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) були, є та, очевидно, надалі залишатимуться однією з найгостріших проблем повсякденної педіатричної практики.

Мета — визначити ефективність застосування бактеріального лізату (БЛ), мінерального комплексу (МК) і симбіотика (СБ) для профілактики РРІ в дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи. До проспективного дослідження залучено 60 дітей віком 30–42 міс. Вони мали 6 і більше епізодів гострої респіраторної інфекції (ГРІ) за попередній рік. Усіх дітей поділено на контрольну (КГ, n=30) й експериментальну групу (ЕГ, n=30). До КГ залучено пацієнтів, які не отримували жодних засобів із метою попередження РРІ, а до ЕГ — дітей, яким призначили БЛ, МК і СБ за оригінальною схемою протягом 3 міс. Аналіз результатів дослідження в КГ й ЕГ здійснено за 6 міс і 12 міс від його початку відповідно до таких критеріїв: 1) кількість епізодів ГРІ; 2) сумарна оцінка тяжкості РРІ. Статистичну обробку отриманих даних виконано з використанням «IBM SPSS Statistics 28».

Результати. Застосування в дітей дошкільного віку БЛ, МК і СБ супроводжувалося вираженим зменшенням кількості епізодів ГРІ за перші 6 міс, а також суттєво меншою сумарною оцінкою тяжкості РРІ, врахованою протягом 12 міс. Розрахунок коефіцієнтів χ^2 і ϕ_c виявив середній ступінь позитивного впливу профілактичних засобів на облікові клінічні показники. До того ж продемонстровано, що застосування в пацієнтів профілактичного комплексу асоціюється зі зниженням імовірності їхньої приналежності до підгрупи з частими епізодами ГРІ через 6 міс і 12 міс відповідно в 5 разів і 3,6 раза.

Висновки. Застосований профілактичний комплекс може бути рекомендований і тим дітям, у яких раніше вже зафіксовано рекурентний перебіг ГРІ, і тим, хто має високу потенційну схильність до такого перебігу, насамперед у дошкільному віці.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальними етичними комітетами установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, профілактичні засоби.

Optimization of recurrent respiratory infections prevention in preschool children

O.M. Voloshin^{1,2}, Yu.V. Marushko¹, I.I. Savchenko², I.O. Kashtan³¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine³Rivne regional children's hospital, Rivne, Ukraine

Recurrent respiratory infections (RRIs) have been, are, and will likely remain a significant challenge in pediatric practice.

Aim — to evaluate the efficacy of the use of bacterial lysate (BL), mineral complex (MC) and symbiotic (SB) for the prevention of RRIs in preschool children.

Materials and methods. The prospective study included 60 children aged 30–42 mos. They had 6 or more episodes of acute respiratory infection (ARI) within the previous year. All the children were divided into a control group (CG, n=30) and an experimental group (EG, n=30). The CG included patients who did not receive any medications to prevent RRI. The EG consisted of children who were prescribed BL, MC and SB according to the original regimen for 3 mos. The results of the study in CG and EG were analyzed at 6 and 12 mos. after the start of the study according to the following criteria: 1) the number of ARI episodes and 2) the total severity score (TSS) of RRIs. Statistical processing of the obtained data was performed using IBM SPSS Statistics 28 software.

Results. The use of BL, MC and SB in preschool children was associated with a marked reduction in the number of ARI episodes during the first 6 mos., as well as a significantly lower the total severity score of RRIs during 12 mos. The calculation of χ^2 and ϕ_c coefficients showed an average degree of positive effect of the mentioned prophylactic agents on the accounting clinical indicators. Besides, the odds ratio showed that the use of this prophylactic complex in patients was associated with a 5-fold and 3.6-fold reduction in the probability of their belonging to the subgroup with more frequent ARI episodes after 6 mos. and 12 mos., respectively.

Conclusions. The applied prophylactic complex can be recommended both for children who have previously experienced a recurrent course of ARIs and those with a high susceptibility to such a course, especially in preschool age.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work.

An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: preschool children, recurrent respiratory infections, prophylactic remedies.

Повторні, або рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) були, є та, очевидно, надалі залишатимуться однією з найгостріших проблем повсякденної педіатричної практики. Добре відомо, що від зазначених інфекцій найбільше страждають саме діти дошкільного віку. З одного боку, вважається, що часті епізоди гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у цій віковій групі необхідні, аби в подальшому забезпечити ефективний імунний захист проти різноманітних збудників захворювань дихальної системи. З іншого, вельми поширено реєструються клінічні випадки, коли РРІ призводять до серйозного погіршення здоров'я дітей [20]. РРІ спричиняють значне навантаження на систему охорони здоров'я в суспільстві через часті звернення до лікарів і госпіталізації, а також мають виражений негативний вплив на соціально-економічний стан у державі через тривалу відсутність одного з батьків на роботі, спричинену необхідністю догляду за дитиною, яка часто хворіє [4,8,9,13,16,17,21,23].

Варто зауважити, що натепер відсутнє чітке загальноприйняте визначення РРІ. За даними, розміщеними на сторінках одного з популярних медичних інтернет-видань США, інфекції дихальної системи вважаються рекурентними, якщо вони виникають з інтервалом не менше 2 тижнів, а в проміжках між ними не виявляються будь-які клінічні респіраторні симптоми [11]. Найпоширенішим є визначення, згідно з яким РРІ діагностуються тоді, коли в дітей до трирічного віку фіксується 8 і більше, а пізніше – 6 і більше епізодів ГРІ протягом року [18]. Проте, на нашу думку, асоціація РРІ саме з певною кількістю епізодів ГРІ не завжди є достатньо обґрунтованою, адже слід враховувати також ступінь тяжкості й тривалість їхнього клінічного перебігу, необхідність госпіталізації дитини та застосування антибактеріальних засобів. Слід наголосити, що за будь-якого визначення РРІ обов'язковою умовою їхнього діагностування є відсутність патологічного стану, що безпосередньо міг би бути першопричиною рекурентного перебігу захворювань дихальної системи. До найпоширеніших причин у педіатричній практиці належать: 1) природжені й спадкові захворювання органів дихальної системи; 2) первинні імунodefіцитні стани; 3) вторинна імунна супресія, наприклад, на тлі лейкемії або ВІЛ-інфекції; 4) серцеві за-

хворювання, що супроводжуються застоєм крові в малому колі кровообігу; 5) гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; 6) неврологічні розлади, що виявляються порушенням ковтання й аспірацією води та їжі в дихальні шляхи; 7) сторонні тіла дихальних шляхів, зазвичай малих розмірів; 8) туберкульоз органів дихання; 9) алергічні захворювання (бронхіальна астма, алергічний риніт); 10) гіпертрофія аденоїдів, хронічний тонзиліт [1,2,11,22]. Утім, незважаючи на доволі значне різноманіття етіологічних чинників РРІ, у переважній більшості дітей дошкільного віку ці інфекції є самообмеженою (self-limited) проблемою, яка має зникнути з часом спонтанно, не потребуючи специфічного лікування [10,23].

Питання щодо удосконалення профілактики self-limited РРІ в дітей постійно перебуває в полі зору як науковців, так і практикуючих лікарів. Багато новітніх публікацій присвячено детальному обговоренню цього питання й пошуку ефективних шляхів його вирішення [3,5–8,14,15,19]. Тому подальші дослідження в зазначеному напрямку є цілком обґрунтованими й актуальними.

Мета дослідження – визначити ефективність застосування бактеріального лізату (БЛ), мінерального комплексу (МК) і симбіотика (СБ) для профілактики РРІ в дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Перспективне когортне дослідження здійснено серед дітей дошкільного віку в м. Рубіжне і м. Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2020–2022 рр. та м. Рівне (Україна) у 2023–2024 рр. Обстежено 60 дітей, які початково перебували на госпітальному лікуванні в дитячих соматичних відділеннях із приводу чергового епізоду ГРІ та мали в анамнезі self-limited РРІ.

Критерії залучення дітей до дослідження: 1) вік – від 2 років 6 міс до 3 років 6 міс; 2) стать – хлопчики й дівчатка; 3) діагностована під час госпітального етапу лікування ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) загальна кількість епізодів ГРІ протягом попереднього року – 6 і більше; 5) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 6) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в їхньої дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта.

Таблиця 1

Основні характеристики обстежених дітей, абс. (%)

Показник	КГ	ЕГ
Початкова кількість дітей	30 (100)	30 (100)
Хлопчики	15 (50,0)	17 (56,7)
Дівчатка	15 (50,0)	13 (43,3)
Кількість дітей за 6 міс	29 (96,7)	26 (86,7)
Кількість дітей за 12 міс	27 (90,0)	25 (83,3)
Початкові діагнози:		
• ринофарингіт	3 (10,0)	4 (13,3)
• ларинготрахеїт	3 (10,0)	2 (6,8)
• бронхіт	9 (30,0)	10 (33,3)
• обструктивний бронхіт	3 (10,0)	4 (13,3)
• пневмонія	12 (40,0)	10 (33,3)
Кількість епізодів ГРІ за 6 міс:		
• 0—2	9 (31,0)	18 (69,2)
• 3 і більше	20 (69,0)	8 (30,8)
Кількість епізодів ГРІ за 12 міс:		
• 0—5	10 (37,0)	17 (68,0)
• 6 і більше	17 (63,0)	8 (32,0)

Із 60 дітей складено дві кількісно еквівалентні (по 30 осіб) групи: 1) контрольну групу (КГ) і 2) експериментальну групу (ЕГ). КГ представляли діти, батьки яких через різноманітні обставини не мали намірів або можливості цілеспрямовано застосовувати профілактичні засоби для попередження частих епізодів ГРІ. До ЕГ увійшли діти, чиї батьки виявили готовність реалізувати запропонований профілактичний комплекс, дія якого спрямована на превенцію РРІ. Дослідження в обох групах тривало протягом 1 року й передбачало 2 терміни реєстрації клінічних результатів — за 6 міс і 12 міс.

Варто зазначити, що з подальшого спостереження вилучено дітей, які з певних причин не дотримувалися визначеної для них траєкторії в дослідженні щодо непроведення (КГ) або проведення (ЕГ) профілактики РРІ на будь-якому його етапі. Звісно, не продовжено обліку результатів також у тих пацієнтів, з батьками яких втрачено комунікацію. Тому кількість дітей в обох групах протягом періоду

дослідження дещо зменшилася (табл. 1). Слід додати, що розподілення пацієнтів за статевою ознакою й за варіантами клінічних діагнозів під час врахованого їхнього стаціонарного лікування в КГ та ЕГ суттєво не різнилося. Водночас за абсолютною кількістю зафіксованих епізодів ГРІ в процесі дослідження вже виявлено значну відмінність між КГ й ЕГ.

Дітям ЕГ упродовж перших 3 міс (90 діб) спостереження рекомендовано внутрішньо три профілактичні засоби — БЛ, МК і СБ. Вибір саме цих засобів не випадковий, оскільки вони належать до груп, що зазвичай застосовують для превенції РРІ [8]. Означені препарати призначено за послідовною схемою (рис.). Відповідно до наведеної схеми, БЛ застосовано протягом 1—10, 31—40 і 61—70 діб загального курсу. З 11 по 30-ту добу та з 71 по 90-ту добу пацієнти отримували МК, а з 41 по 60-ту добу — СБ.

Одночасне застосування 2 і більше засобів дітям не бажане через вельми типове психоло-

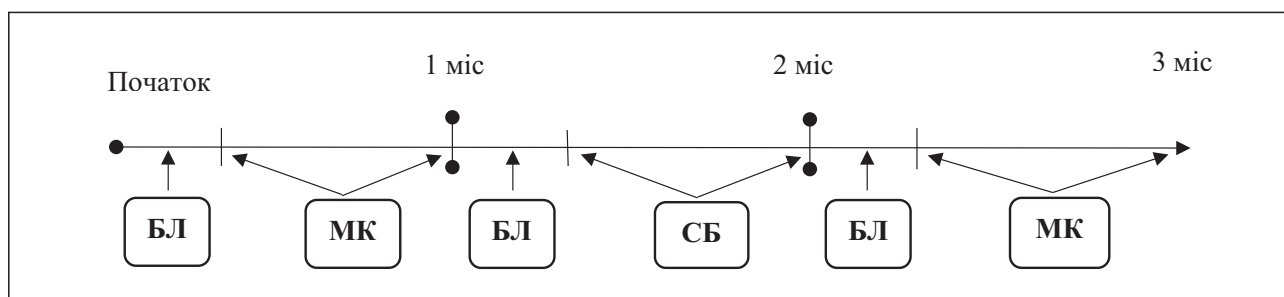


Рис. Схема застосування профілактичних засобів

гічне несприйняття їхніми батьками профілактичних заходів «високої інтенсивності». Крім того, у разі розвитку чергового епізоду ГРІ на тлі реалізації зазначеної превенції рекомендовано її припинення до повного одужання дитини з подальшим поновленням і дотриманням початково визначеної загальної тривалості.

Двічі, за 6 міс і 12 міс від початку дослідження, від батьків дітей обох груп у телефонному режимі отримано інформацію щодо кількості епізодів ГРІ, зареєстрованих у них протягом першого півріччя й протягом усього року загалом. Обліковано також клінічні діагнози, встановлені лікарями на тлі ГРІ, — про необхідність фіксування й подальшого надання цієї інформації батьків поінформовано ще на початку комунікації з ними. Водночас для забезпечення ширшої інтерпретації отриманих результатів кожний із таких діагнозів емпірично оцінено певною кількістю умовних балів, яка корелювала із загальноприйнятими відомостями щодо їх клінічної тяжкості. Перелік діагнозів гострого інфекційного ураження дихальної системи серед усіх пацієнтів протягом 12 міс спостереження з відповідними їм оцінками був наступним: ринофарингіт (1 бал), фаринготрахеїт (2 бали), бронхіт (3 бали), ларинготрахеїт й обструктивний бронхіт (обидва по 4 бали), позалікарняна пневмонія (5 балів). До того ж враховано випадки гострого середнього отиту (4 бали). Отже, аналіз результатів непроведення й проведення профілактичних заходів щодо попередження в дітей частих ГРІ відповідно з ГК та ЕГ здійснено за 6 міс і 12 міс, використовуючи 2 критерії: 1) кількість епізодів ГРІ та 2) сумарна оцінка тяжкості (COT) PPI, виражена в умовних балах.

Дослідження здійснено згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісією з біоетики Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) і Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ).

Статистичну обробку цифрових даних здійснено з використанням ліцензованої програми «IBM SPSS Statistics 28» (№ 3922/01/2021) на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному за-

кону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Шапіро—Вілка. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування методів непараметричної статистики. Для опису вивчених варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або Q_2 (50%) кватиль, Q_1 (25%) і Q_3 (75%) кватиль, відносний показник кватильної варіації (Vq), мінімальне (X_{min}) і максимальне (X_{max}) значення показника.

Наявність або відсутність різниці між врахованими інтервальними змінними встановлено за допомогою U-критерію Манна—Вітні. Стан парного взаємозв'язку між одним інтервальним й одним дихотомічним показником з'ясовано шляхом визначення стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Розраховано також 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісне оцінювання сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока.

Дослідження кореляційних зв'язків між показниками з номінальною шкалою розподілення здійснено в таблицях спряженості. Визначення розміру ефекту незалежного фактора на залежну змінну в разі його вірогідності проведено шляхом урахування коефіцієнта ϕ_c -Крамера, ступенів свободи при розрахунку коефіцієнта χ^2 -Пірсона й за допомогою відповідних критеріїв для інтерпретації даних.

Розрахунок відношення шансів (ВШ) щодо ступеня впливу застосованого в пацієнтів з ЕГ профілактичного комплексу на подальшу частоту епізодів ГРІ виконано з використанням кростабуляції. Вірогідність ВШ перевірено як за його асимптотичною значущістю, що визначали двома способами — за Кокреном (p_1) і за Хантелем—Менцелем (p_2), так і шляхом урахування меж його 95% ДІ.

Усі отримані результати прийнято як статистично вірогідні за їхньої асимптотичної значущості, що виявилася меншою за 0,05 ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

У таблицях 2 і 3 наведено зафіксовані параметри дескриптивних статистик для окремих інтервальних показників дітей КГ й ЕГ. З'ясовано, що в обох групах найнижчий показник кватильної варіації мав вік обстежених дітей, а найвищий — COT PPI на обох етапах спосте-

Таблиця 2

Описові статистики окремих показників у дітей контрольної групи

Показник	Me	Q ₁ ; Q ₃	Q _i	V _q , %	X _{min}	X _{max}
Вік, міс	36,00	33,75; 39,25	5,50	7,64	30	42
Початкова кількість епізодів ГРІ протягом попереднього року, n	7,0	6,0; 9,0	3,0	21,43	6	11
COT PPI за перші 6 міс, у.б.	8,0	5,5; 12,0	6,5	40,63	0	17
COT PPI протягом 6—12 міс, у.б.	10,0	5,0; 13,0	8,0	40,00	1	20
COT PPI за всі 12 міс, у.б.	19,0	11,0; 23,0	12,0	31,58	2	34

Примітка: у.б. — умовні бали.

Таблиця 3

Описові статистики окремих показників у дітей експериментальної групи

Показник	Me	Q ₁ ; Q ₃	Q _i	V _q , %	X _{min}	X _{max}
Вік, міс	37,5	34,75; 41,00	6,25	8,33	31	42
Початкова кількість епізодів ГРІ протягом попереднього року, n	8,0	6,0; 9,0	3,0	18,75	6	12
COT PPI за перші 6 міс, у.б.	6,0	4,0; 9,0	5,0	41,67	0	15
COT PPI протягом 6—12 міс, у.б.	7,0	4,0; 9,5	5,5	39,29	0	13
COT PPI за всі 12 міс, у.б.	13,0	7,0; 17,5	10,5	40,38	4	26

Примітка: у.б. — умовні бали.

реження. Водночас він мав проміжні значення для кількості епізодів ГРІ, яку зафіксовано в пацієнтів протягом попереднього року їхнього життя, тобто ще до початку проспективного дослідження. Загалом значення V_q для всіх врахованих показників у КГ й ЕК суттєво не різнилися між собою, можливо, за винятком лише COT PPI за 1 рік спостереження, який виявився істотно вищим серед дітей ЕГ.

Шляхом розрахунку U-критерію Манна–Вітні визначено стан відмінності між КГ й ЕГ за найважливішими початковими та результативними показниками обстежених дітей (табл. 4). Показано, що за віком і кількістю епізодів ГРІ в анамнезі пацієнти з КГ й ЕГ не

різнилися між собою. Іншими словами, можна стверджувати, що діти в цих групах за зазначеними критеріями мали однакові стартові умови щодо подальшої захворюваності на ГРІ. Уже за пів року кількість епізодів ГРІ в ЕГ виявилася суттєво меншою, аніж у КГ (U=249,0; p=0,027). Проте за цим показником вже протягом 12 міс спостереження відмінність між групами зникла (U=235,0; p=0,058), хоча наведений рівень статистичної значущості був достатньо близьким до порогового (0,05). Дуже близькою до порогової була також відмінність між КГ й ЕГ щодо COT PPI за перші 6 міс (U=262,5; p=0,053) і протягом 6—12 міс (U=231,5; p=0,052) спостереження. Водночас

Таблиця 4

Порівняльний аналіз між контрольною й експериментальною групами щодо окремих показників за U-критерієм Манна–Вітні

Облікова ознака	U-критерій	Асимптотична значущість, p
Вік дітей, міс	386,0	0,341
Кількість епізодів ГРІ за 1 рік до початку дослідження, n	390,0	0,364
Кількість епізодів ГРІ за 6 міс*, n	249,0	0,027
Кількість епізодів ГРІ за 12 міс, n	235,0	0,058
COT PPI за перші 6 міс, у.б.	262,5	0,053
COT PPI протягом 6—12 міс, у.б.	231,5	0,052
COT PPI за всі 12 міс*, у.б.	222,0	0,034

Примітка: * — статистично значуща відмінність; у.б. — умовні бали.

Таблиця 5

Коефіцієнти рангової кореляції між дихотомією всіх обстежених дітей та отриманими клінічними результатами

Результат	Коефіцієнт ρ -Спірмена	Асимптотична значущість (p)	Межа 95% ДІ	
			нижня	верхня
ГС*ГРІ, n (початково)	0,118	0,369	-0,148	0,368
ГС*ГРІ, n (6 міс)	-0,302	0,025	-0,531	-0,032
ГС*ГРІ, n (12 міс)	-0,265	0,057	-0,508	0,017
ГС*СОТ ГРІ, у.б. (6 міс)	-0,264	0,052	-0,501	0,010
ГС*СОТ ГРІ, у.б. (6—12 міс)	-0,273	0,051	-0,514	0,009
ГС*СОТ ГРІ, у.б. (12 міс)	-0,297	0,033	-0,533	-0,018

Примітка: ГС — група спостереження (усі обстежені діти); ГРІ, n — кількість епізодів ГРІ; у.б. — умовні бали.

порівняльний аналіз СОТ РРІ, яку розраховано за весь рік від початку дослідження, знову підтвердив наявність значно меншої кількості умовних балів за цим показником у дітей ЕГ ($U=222,0$; $p=0,034$). Така достатньо висока інформативність застосованої СОТ РРІ надає підстави для використання цього інтегрального клінічного показника в подальших дослідженнях.

Крім того, серед усіх 60 дітей визначено стан взаємозалежності між їх біваріативністю і врахованими показниками їхньої захворюваності на ГРІ в облікові терміни (табл. 5). Початково не виявлено кореляції між груповою приналежністю обстежених дітей і кількістю епізодів ГРІ за даними їхнього анамнезу ($\rho=0,118$; $p=0,369$; ДІ: (-0,148)—(0,368)). Водночас встановлено помірно негативну кореляцію щодо кількості епізодів ГРІ за перші 6 міс спостереження ($\rho=-0,302$; $p=0,025$; ДІ: (-0,531)—(-0,032)). Дещо слабший зв'язок аналогічної спрямованості виявлено для СОТ РРІ за весь рік спостереження ($\rho=-0,297$; $p=0,033$; ДІ: (-0,533)—(-0,018)). Іншими словами, приналежність дітей до ЕГ поєднувалася зі зменшенням кількості епізодів ГРІ й СОТ РРІ відповідно за 6 міс і 12 міс проспективного дослідження. Від'ємні значення коефіцієнтів кореляції зумовлені тим, що

діти КГ були закодовані цифрою «1», а діти ЕГ — цифрою «2». Рівень вірогідності кореляції щодо решти врахованих результативних показників ледь-ледь не досягав прийнятого порогового рівня значущості. Отже, отримані результати кореляційного аналізу узгоджуються з наведеною вище порівняльною оцінкою КГ й ЕГ за U-критерієм Манна—Вітні.

У таблицях спряженості (2×2), де КГ й ЕГ стратифіковано за встановленою меншою й більшою кількістю епізодів ГРІ (див. табл. 1), були розраховані значення коефіцієнтів χ^2 -Пірсона та ϕ_c -Крамера (табл. 6). Виявлено статистичну значущість відмінності між КГ й ЕК щодо цієї кількості як за 6 міс ($p=0,005$), так і за 12 міс ($p=0,026$) спостереження. При цьому розмір ефекту призначеного дітям профілактичного комплексу на частоту епізодів ГРІ для обох облікових термінів виявився середнім.

Нарешті, за допомогою розрахунку ВШ встановлено (табл. 7), що застосування в дітей ЕГ сукупності профілактичних засобів — БЛ, МК і СБ — відповідно до наведеної вище схеми за 6 міс від початку спостереження виявилось збільшенням імовірності їхньої приналежності до підгрупи з рідшими епізодами ГРІ в 5 разів (95% ДІ: 1,590—15,722), а за всі 12 міс періоду проспективного дослідження — у 3,6 раза

Таблиця 6

Результати кростабуляції серед дітей контрольної й експериментальної груп

Статистичний параметр	Термін урахування кількості епізодів ГРІ	
	6 міс	12 міс
χ^2 -Пірсона	8,003	4,985
Кількість ступенів свободи, n	1	1
Асимптотична значущість, p	0,005	0,026
ϕ_c -Крамера	0,381	0,310
Асимптотична значущість, p	0,005	0,026
Розмір ефекту незалежного фактора на залежну змінну	середній	середній

Таблиця 7

Відношення шансів приналежності обстежених дітей до підгрупи з рідшими гострими респіраторними інфекціями в разі застосування профілактичного комплексу

Термін урахування кількості епізодів ГРІ	ВШ (95% ДІ)	Асимптотична значущість	
		p ₁	p ₂
6 міс	5,000 (1,590—15,722)	0,005	0,011
12 міс	3,613 (1,147—11,378)	0,026	0,053

(95% ДІ: 1,147—11,378). Хоча в другому випадку значення p₂ все ж перевищило прийнятий у дослідженні поріг значущості, що є підставою для деякої невизначеності щодо належного ступеня вірогідності саме такого результату. Водночас розраховані межі ДІ були досить широкими, що зумовлено насамперед невеликою кількістю суб'єктів спостереження.

Отже, згідно з отриманими результатами, застосування означеного вище профілактичного комплексу є вельми дієвим способом попередження РРІ в дітей дошкільного віку. Водночас проведений розрахунок ВШ показав певне зменшення ефективності цього комплексу з урахуванням кількості епізодів ГРІ за весь однорічний термін спостереження. На нашу думку, таке зменшення ВШ є аргументованою підставою для повторного призначення дітям із РРІ аналогічного або іншого за складом комплексу, наприклад, за 3 міс або 6 міс після закінчення першого курсу профілактики. Варто також зазначити, що визначення частки профілактичного ефекту для кожного з трьох застосованих засобів у межах запропонованої схеми є практично неможливим. Проте вважаємо, що досягнення вираженого зменшення частоти епізодів ГРІ в дітей ЕГ як основного результату їх поєднаного застосування має суттєво більше значення порівняно з невизначеністю в розподіленні сумарного позитивного впливу між окремими компонентами застосованого профілактичного комплексу.

Треба визнати й наявність кількох обмежень у проведеному дослідженні. По-перше, до нього залучено лише тих дітей, які початково перебували на стаціонарному лікуванні, а амбулаторні пацієнти залишилися поза увагою. По-друге, кількість дітей ЕГ була відносно невеликою через небажання багатьох їхніх батьків долучитися до дослідження. По-третє, завжди залишаться певні сумніви щодо точності всіх необхідних облікових даних, наданих батьками. По-четверте, втрата комунікаційно-

го зв'язку з деякими батьками під час доволі тривалого періоду спостереження призвела до деякого зменшення чисельності КГ й ЕГ. До того ж не виключено, що на результати дослідження, очевидно, мали певний вплив і такі фактори, як наявність у сімейному бюджеті достатніх коштів на придбання профілактичних засобів у необхідній кількості та суворе дотримання батьками рекомендованої схеми їхнього застосування протягом тривалого часу. Проте зазначені обмеження виконаного дослідження в поєднанні з обов'язковістю чіткого дотримання визначених умов його проведення не применшують значущості отриманих клінічних підсумків.

Насамкінець варто наголосити, що в новітніх наукових публікаціях наведено вельми контраверсійні відомості щодо ефективності застосування різноманітних ліків і засобів, дія яких спрямована на попередження РРІ. Так, наприклад, Е. Chiappini та співавт. [8] у докладному огляді літератури відзначають, що рівень доказовості щодо призначення практично всіх фармакологічних засобів з означеною метою є або помірно низьким, або низьким, або взагалі відсутнім. З іншого боку, багато опублікованих дотепер результатів досліджень [5,6,12,14,15,19] і наш власний багаторічний досвід педіатричної практики свідчать про суттєві позитивні результати від проведеної превенції РРІ в різноманітних комбінуваннях. Припускаємо, що причини такого протиріччя можуть бути такими: 1) застосування різних критеріїв у дефініції РРІ; 2) проведення експериментальних досліджень серед дітей різних вікових груп; 3) різний ступінь впливу численних факторів ризику РРІ під час і/або після проведення профілактичних заходів; 4) відмінність в ефективності різноманітних засобів, застосованих для попередження частих епізодів ГРІ, і навіть тих, що належать до однієї групи; 5) призначення різних за складом профілактичних комплексів тощо.

Висновки

Отже, застосування в дітей дошкільного віку протягом 3 міс сукупності профілактичних засобів, до складу якої ввійшли БЛ, МК і СБ, супроводжувалося значущим зменшенням кількості епізодів ГРІ за перші 6 міс спостереження ($U=249,0$; $p=0,027$), а також суттєво меншою СОТ РРІ, врахованою протягом усіх 12 міс від початку проспективного дослідження ($U=222,0$; $p=0,034$). До того ж розрахунок ВШ виявив, що застосування в дітей зазначеного профілактичного комплексу асоціюється зі зниженням імовірності їхньої приналежності до підгрупи з частішими епізодами ГРІ через 6 міс і 12 міс відповідно в 5 разів (95% ДІ: 1,590–15,722) і в 3,6 раза (95% ДІ: 1,147–11,378). З огляду на отримані результати застосований профілактичний комплекс, без сумніву, можна рекомендувати не лише тим дітям, у яких раніше вже зафіксовано рекурентний перебіг ГРІ, але й тим, хто має високу по-

тенційну схильність до такого перебігу, насамперед у дошкільному віці.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується здійснити ще одне проспективне дослідження серед дітей дошкільного віку з РРІ, але із застосуванням іншої комбінації профілактичних засобів і подальшим порівняльним аналізом обох отриманих результатів.

Фінансування. Дослідження проведено в межах виконання ініціативних науково-дослідних робіт кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне, м. Рівне): «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років» й «Особливості адаптації дітей перших трьох років життя на тлі несприятливих перинатальних чинників». Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alebaji MB, Marie S, Al Kuwaiti N. (2024). Uncovering the Hidden Cause of Recurrent Chest Infections in a Child: A Case Report. *International Medical Case Reports Journal*. 17: 789-793. doi: 10.2147/IMCRJ.S478959.
- Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. (2020). Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomedica*. 91(4): e2020179. doi: 10.23750/abm.v91i4.8585.
- Aponte R, Palacios C. (2017). Vitamin D for prevention of respiratory tract infections. URL: <https://www.who.int/tools/elena/commentary/vitamin-d-pneumonia-children>.
- Biezen R, Brijnath B, Grando D, Mazza D. (2017). Management of respiratory tract infections in young children - a qualitative study of primary care providers' perspectives. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 27: 15. doi: 10.1038/s41533-017-0018-x.
- Braido F, Melioli G, Nicolini G, Canonica GW. (2023). Prevention of recurrent respiratory tract infections: a literature review of the activity of the bacterial lysate Lantigen B. *European review for medical and pharmacological science*. 27(16): 7756-7767. URL: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001076331800039>.
- Cardinale F, Fiore M, Piacentini G, Varricchio A. (2023). OM-85 in the Prevention of Recurrent Respiratory Infections in Children: State of the Art. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 37(11): 5745-5755. doi: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233711.551.
- Castro-Rodriguez JA, Turi KN, Forno E. (2024). A critical analysis of the effect of OM-85 for the prevention of recurrent respiratory tract infections or wheezing/asthma from systematic reviews with meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 35(7): e14186. doi: 10.1111/pai.14186.
- Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL et al. (2021). Prevention of recurrent respiratory infections. *Italian Journal of Pediatrics*. 47: 211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0.
- Chicoulaa B, Haas H, Viala J, Salvetat M, Olives JP. (2017). How French general practitioners manage and prevent recurrent respiratory tract infections in children: the SOURIRRE survey. *International Journal of General Medicine*. 10: 61-68. doi: 10.2147/IJGM.S125806.
- De Benedictis FM, Bush A. (2018). Recurrent lower respiratory tract infections in children. *British Medical Journal*. 362: k2698. doi: 10.1136/bmj.k2698.
- Eldridge L. (2023). Recurrent Respiratory Infections in Children. Potential Causes and When to See Your Doctor. URL: <https://www.verywellhealth.com/recurrent-respiratory-infections-in-children-4778323>.
- Esposito S, Ballarini S, Argentiero A, Ruggiero L, Rossi GA, Principi N. (2022). Microbiota profiles in pre-school children with respiratory infections: Modifications induced by the oral bacterial lysate OM-85. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 12: 789436. doi: 10.3389/fcimb.2022.789436.
- Esposito S, Jones MH, Feleszko W et al. (2020). Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIID). *Microorganisms*. 8(11): 1810. doi: 10.3390/microorganisms8111810.
- Khan Laghari I, Nawaz T, Mustafa S, Jamali AA, Fatima S. (2023). Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC Pediatrics*. 23(1): 505. doi: 10.1186/s12887-023-04338-x.
- Marseglia GL, Gelardi M, Santus P, Ciprandi G. (2024). Reappraisal of Pidotimod: an immunomodulatory agent with 30-year evidence. *Minerva Medica*. 115(4): 503-515. doi: 10.23736/S0026-4806.24.09391-1.
- Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S et al. (2021). Practical Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatric Infectious Disease*. 3: 105-112. doi:10.5005/jp-journals-10081-1321.
- Ostrzyżek-Przeździecka K, Panczyk M, Bronikowski M, Gasior JS, Feleszko W. (2023). Association of low physical activity with higher respiratory tract infections frequency among pre-school children. *Pediatric Research*. 94(2): 594-602. doi: 10.1038/s41390-022-02436-7.
- Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. (2020). Nawracające zakażenia dróg oddechowych u

- dzieci [Recurrent respiratory tract infections in children]. *Polski mercuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 49(286): 260-266. PMID: 32827422.
19. Romanko MR. (2021). Recurrent episodes of viral croup in children: potential causes and approaches to its prevention. *Modern pediatrics. Ukraine*. 3: 15-22. [Романько МР. (2021). Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту в дітей: можливі причини та підходи до профілактики. *Сучасна педіатрія. Україна*. 3: 15-22]. doi: 10.15574/SP.2021.115.15.
 20. Synoverska OB, Berezna TH, Vovk ZV, Lazurkevych KhO, Yakubiv-Han IH. (2020). Recurrent respiratory diseases in children: new opportunities for prevention. *Child's Health*. 15(4): 21-26. [Синоверська ОБ, Березна ТГ, Вовк ЗВ, Лазуркевич ХО, Якубів-Ган ІГ. (2020). Рекурентні респіраторні захворювання в дітей: нові можливості профілактики. *Здоров'я дитини*. 15(4): 21-26]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49524>.
 21. Voloshin OM. (2023). A comprehensive assessment of postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections in preschool children. *Ukrainian Journal Perinatology and Pediatrics*. 4: 81-90. [Волошин ОМ. (2023). Комплексна оцінка постнатальних факторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 4: 81-90]. doi: 10.15574/PP.2023.96.81.
 22. Zhang X, Dai X, Li X et al. (2024). Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: a case-control study. *Frontiers in Pediatrics*. 11: 1165037. doi: 10.3389/fped.2023.1165037.
 23. Zuccotti GV, Mameli C. (2015). Respiratory infections and immunostimulants in childhood: an update. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 4(2): e040218. doi: 10.7363/040218.

Відомості про авторів:

Волошин Олександр Миколайович — к. мед. н., доц., докторант каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.

Марушко Юрій Володимирович — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Савченко Ірина Іванівна — асистентка каф. внутрішньої медицини №1 ДЗ «ЛДМУ».

Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, 36. <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>.

Каштан Інна Олександрівна — зав. дитячого відділення №1 Рівненської ОДЛ.

Адреса: м. Рівне, вул. Київська, 60. <https://orcid.org/0009-0009-9518-6867>.

Стаття надійшла до редакції 20.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.