

УДК 616.2-002.6-0361.1-053.4:616.092

О.М. Волошин^{1,2}

Комплексна оцінка постнатальних факторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
²Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 81-90; doi: 10.15574/PP.2023.96.81

For citation: Voloshin OM. (2023). A comprehensive assessment of postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections in preschool children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 81-90; doi: 10.15574/PP.2023.96.81.

Мета — визначити ступінь впливу окремих постнатальних факторів ризику на ймовірність рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи. Обстежено 314 дітей (176 хлопчиків і 138 дівчаток) віком 1–6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. У них враховано кількість епізодів ГРІ за їхній попередній рік життя, а також наявність або відсутність 19 потенційних постнатальних факторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ). Додатково розраховано два інтегральні показники рекурентності ГРІ, а саме інфекційний індекс (ІнІ) та індекс резистентності (ІнР). Статистичну обробку отриманих цифрових даних виконано за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28». Для розрахунку відношення шансів (ВШ) і його 95% довірчого інтервалу (ДІ) використано метод кростабуляції.

Результати. Наведено різницю між віковими підгрупами обстежених дітей дошкільного віку за кількістю епізодів ГРІ протягом їхнього попереднього року життя ($H=11,243$; $p=0,047$). Насамперед зафіксовано частіші епізоди ГРІ серед пацієнтів віком 36–71 міс порівняно з тими, вік яких становив 12–35 міс. Між шістьма стратифікованими віковими підгрупами дітей і встановленими в них клінічними діагнозами також виявлено слабку, але вірогідну кореляцію ($\varphi_c=0,183$; $p=0,006$). Досліджені інтегральні показники рекурентного перебігу ГРІ — ІнІ і ІнР — зворотно корелюють із більшістю врахованих постнатальних факторів ризику, причому ступінь тісноти зв'язку для ІнР виявився вищим, аніж для ІнІ.

Висновки. Більшість врахованих потенційних факторів ризику РРІ, а саме 10 із 19, окремо підвищують ймовірність приналежності дітей до групи з частішими епізодами ГРІ. Найбільш значущими факторами ризику РРІ є: 1) грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження (ВШ=2,868; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,681–4,895), 2) старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив (ВШ=2,814; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,662–4,763); 3) пасивний вплив тютюнового диму (ВШ=2,537; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,509–4,267). Поширеність вивчених факторів ризику РРІ серед дітей дошкільного віку не корелює з їхньою значущістю щодо сприяння частішим епізодами ГРІ.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальними етичними комітетами зазначених у роботі установ. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, постнатальні фактори ризику, відношення шансів.

A comprehensive assessment of postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections in preschool children

O. M. Voloshin^{1,2}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine

Purpose — to determine the influence degree of particular postnatal risk factors to the likelihood of the recurrent course of acute respiratory infections (ARI) in preschool children.

Materials and methods. Three hundred and fourteen children (176 boys and 138 girls) aged 1 to 6 years old, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study. The number of ARI episodes during their previous year of life, as well as the presence or absence of 19 potential postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections (RRI), were taken into account for the examined children. Additionally, two integral indices of ARI recurrence, namely the infection index (InI) and resistance index (InR), were calculated. The statistical processing of the primary digital data obtained was performed by IBM SPSS Statistics 28 licensed program. A cross-tabulation method was applied to compute the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI).

Results. The difference between the age subgroups of the examined preschool children in the ARI episodes number during their previous year of life was demonstrated ($H=11.243$; $p=0.047$). First of all, the higher incidence of ARI was detected among the patients aged 36 to 71 months compared with those aged 12 to 35 months. Besides, the weak but significant correlation was revealed between six stratified age subgroups of children and their clinical diagnoses ($\varphi_c=0.183$; $p=0.006$). The studied integral indicators of the recurrent course of ARI (InI and InR) are inversely correlated with the majority of the postnatal risk factors considered, with the degree of the relationship strength being higher for InR than for InI.

Conclusions. The majority of the potential RRI risk factors registered, namely 10 out of 19, separately increase the probability of children belonging to the group with more frequent ARI episodes. The most significant risk factors of RRI were as follows: 1) breastfeeding for 0–4 months after birth (OR=2.868; $p<0.001$; 95% CI: 1.681–4.895), 2) an older child in a family attending an organized childhood group (OR=2.814; $p<0.001$; 95% CI: 1.662–4.763); 3) second-hand smoke exposure (OR=2.537; $p<0.001$; 95% CI: 1.509–4.267). The prevalence of the studied RRI risk factors among the preschool children does not correlate with their significance in contributing to more frequent ARI episodes.

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

The study protocol was approved by the Local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: preschool children, recurrent respiratory infections, postnatal risk factors, odds ratio.

Вступ

Рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) дотепер продовжують залишатися вельми поширеною у всьому світі й надзвичайно актуальною клінічною проблемою насамперед для педіатрів та інших лікарів первинної ланки системи охорони здоров'я в їхній повсякденній лікувально-профілактичній роботі [4,21]. Ці захворювання є також серйозним соціально-економічним тягарем для всього суспільства [6,7,10,15]. Навіть у таких економічно розвинутих країнах, як Швейцарія та Італія, приблизно 50% усіх педіатричних консультацій зумовлені РРІ, а в Сполучених Штатах Америки вони є основною причиною госпіталізації дітей [18].

Групою дослідників відзначено, що від 30% до 50% усіх випадків гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) припадає на групу дітей, які часто хворіють [15]. За іншими даними, близько 25% дітей першого року життя і близько 6% дітей протягом перших 6 років життя страждають на РРІ та їхні ускладнення [6]. За відомостями, опублікованими G. Pasternak та співавторами, РРІ загалом діагностуються в 10–15% дитячого населення [17], тому обґрунтовано вважаються однією з найчастіших причин візитів дітей до лікаря, особливо в дошкільному віці.

Слід визнати, що на дотепер нема єдиного стандартизованого підходу до частоти ГРІ в дитини протягом певного проміжку часу, яка б використовувалася як чіткий критерій їхнього рекурентного перебігу. При цьому кількість епізодів, що враховуються для встановлення рекурентності ГРІ, часто варіює залежно від рівня ураження респіраторної системи інфекційним процесом і тяжкості його клінічних проявів. Існують також національні особливості щодо дефініцій РРІ в дітей [15]. Незважаючи на це, наявність вельми актуальної проблеми РРІ в педіатричній практиці визнається в усьому світі. Найпоширенішим є визначення, згідно з яким РРІ діагностуються тоді, коли у дітей віком до трьох років діагностується 8 і більше епізодів ГРІ, а в дітей віком від трьох років — 6 і більше таких епізодів, за обов'язкової відсутності патологічного стану, що безпосередньо міг бути першопричиною рекурентного перебігу захворювань дихальної системи [6,17]. Відповідно до ще однієї дефініції, про РРІ йдеться тоді, коли діти мають у середньому більше ніж 1 епізод ГРІ з ураженням верхніх дихальних шляхів на 1 міс у проміжку року між вереснем і квітнем

або більше ніж 3 гострі інфекційні захворювання нижніх дихальних шляхів протягом 1 року [8].

Варто зауважити, що РРІ найчастіше є діагнозом виключення насамперед таких хронічних захворювань, як муковісцидоз, первинні імунодефіцитні стани і вроджені вади розвитку дихальної системи. Так, наприклад, у дитини з тяжкими й атипичними інфекціями в анамнезі, особливо з тими, що були спричинені опортуністичними збудниками і почали діагностуватися вже на першому році життя, слід найперше запідозрити вроджене імунодефіцитне захворювання та провести ретельне імунологічне обстеження [6].

Доведено, що рекурентний перебіг ГРІ в дитячому віці може бути зумовлений низкою причин, зокрема, віковою незрілістю імунної системи, незавершеним процесом становлення нормальної мікробіоти, а також впливом певних генетичних, фізіологічних, екологічних і соціальних факторів [4,20]. У сучасних наукових дослідженнях значна увага приділяється саме вивченню різноманітних внутрішніх і зовнішніх факторів, що суттєвим чином впливають на ймовірність рекурентного перебігу ГРІ серед дітей, переважно дошкільного віку [3,5,13,16]. При цьому наголошується, що домінуючий вплив якогось одного чинника серед численної сукупності є малоімовірним [22]. Оскільки дотепер ще не розроблено надійного діагностичного інструменту, що дозволив би своєчасно прогнозувати приналежність дитини до групи з високою імовірністю рекурентного перебігу ГРІ, варто акцентувати увагу на дослідженнях, спрямованих на стратифікацію і кластеризацію факторів ризику РРІ. У перспективі це має сприяти підвищенню ефективності лікувальних і профілактичних заходів у дітей з рекурентним перебігом ГРІ [22].

Враховуючи вищевикладені відомості, подальше комплексне дослідження проблеми РРІ у дітей дошкільного віку є цілком обґрунтованим і вельми нагальним.

Мета дослідження — визначити ступінь впливу окремих постнатальних факторів ризику на ймовірність рекурентного перебігу ГРІ в дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень міст Рубіжне, Кремінна і Северодонецьк Луганської об-

ласті (Україна) у 2018–2020 рр. Обстежено 314 дітей (176 хлопчиків і 138 дівчаток) віком 1–6 років, які були госпіталізовані з приводу наявності в них ГРІ. Заданими анамнезу, у пацієнтів зареєстровано від 1 до 15 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, включно з поточним захворюванням. Розподілення клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилося наступним: назофарингіт – 31 (9,9%), ларингофарингіт – 3 (0,9%), ларинготрахеїт – 7 (2,2%), бронхіт – 101 (32,2%), обструктивний бронхіт – 52 (16,6%), позалікарняна пневмонія – 120 (38,2%).

Критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) вік – від 1 року до 6 років 11 міс 29 діб; 2) стать – хлопчики і дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення лікувальних заходів або самовільного їхнього припинення батьками дитини до закінчення запланованого обстеження ця дитина виключалась із групи спостереження. Слід зазначити, що дизайном дослідження не передбачено формування групи контролю, оскільки обстежені діти мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожного пацієнта розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (ІнІ) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини, вираженого в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість епізодів ГРІ на 1 міс протягом попереднього року. Початково також враховано 19 факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ, потенційний вплив яких міг відбуватися після народження дитини. Результати частотної стратифікації дітей із групи спостереження за наявності або відсутності цих факторів наведено в таблиці 1. Для діагностування анемії в пацієнтів проведено клінічний аналіз венозної крові на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США) у лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк). У пацієнтів враховано лише ті результати дослі-

дження крові, які отримано автоматизованим способом. У підсумку, анемію І і ІІ ступеня діагностовано лише відповідно в 3 (3,5%) і 5 (5,9%) дітей. Водночас у них не виявлено відомостей щодо загальної тривалості стану зі зниженою концентрацією гемоглобіну (Hb) крові.

Дослідження здійснено згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Статистичну обробку цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28» на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Смірнова–Колмогорова. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування непараметричних методів статистики. Для опису вивчених варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або Q_2 (50%) квартиль, Q_1 (25%) і Q_3 (75%) квартилі, відносний показник квартильної варіації (V_q), мінімальне (X_{min}) й максимальне (X_{max}) значення показника. Аналіз відмінності частотних показників у вибірках, кількість яких була більшою за 2, здійснено шляхом розрахунку H-критерію Краскела–Уолліса. Оцінку кореляції між ознаками з порядковою або номінальною шкалою розподілення виконано в таблицях спряженості з розрахунком коефіцієнта ϕ_c -Крамера. У разі необхідності здійснено попереднє перекодування недискретних змінних у дискретні. Стан парного взаємозв'язку між двома інтервальними показниками або одним інтервальними й одним дихотомічним показником з'ясовано шляхом розрахунку стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Розраховано також 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісну оцінку сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока.

Визначення відношення шансів (ВШ) щодо врахованих факторів ризику РРІ проведе-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Враховані біваріативні фактори ризику рекурентних респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Фактор ризику	Врахована кількість дітей	Дихотомічна варіація фактора	Стратифікована кількість дітей	
			абсолютна, n	відносна, %
Стать	314	хлопчики дівчатка	176	56,1
			138	43,9
Місце проживання	314	місто* село	155	49,4
			159	50,6
Пасивний вплив тютюнового диму	314	так ні	113	36,0
			201	64,0
Контактування з домашніми тваринами	314	так ні	126	40,1
			188	59,9
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	314	так ні	147	46,8
			167	53,2
Тривалість грудного вигодовування після народження	314	0–4 міс понад 4 міс	91	29,0
			223	71,0
Індивідуальний посуд у дитини	314	так ні	148	47,1
			166	52,9
Використання пустушок (для дітей віком до 36 міс)	105	так ні	58	55,2
			47	44,8
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)	250	так ні	146	58,4
			104	41,6
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	250	так ні	93	37,2
			157	62,8
Відвідування дитячого садка й центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	250	так ні	73	29,2
			177	70,8
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив	314	так ні	141	44,9
			173	55,1
Відтермінування проведення планових профілактичних щеплень	314	так ні	85	27,1
			229	72,9
Профілактичне використання вітаміну D за попередній рік	314	0–3 міс понад 3 міс	120	38,2
			194	61,8
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік	314	3 рази і більше 0–2 рази	100	31,8
			214	68,2
Атопічний дерматит в анамнезі**	314	так ні	93	29,6
			221	70,4
Медикаментозна алергія в анамнезі***	314	так ні	42	13,4
			272	86,6
Знижена концентрація Hb крові на момент обстеження	85	так ні	8	9,6
			77	90,4
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)	314	так ні	35	11,1
			279	88,9

Примітки: * — першою зазначено потенційно несприятливу варіацію фактора; ** — жодна дитина на момент обстеження не мала клінічних проявів атопічного дерматиту; *** — жодна дитина на момент обстеження не мала проявів алергічних реакцій на лікувальні засоби.

но з використанням методу кростабуляції. При цьому вірогідність ВШ перевірялась як за його асимптотичною значущістю, що розраховувалась двома способами — за Кокреном і за Хантелем–Менцелем, так і шляхом урахування меж його 95% ДІ. Усі отримані результати вважалися статистично вірогідними за їх асимптотичної значущості, меншої за 0,05 ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Усіх пацієнтів за деякими ознаками попередньо поділено на підгрупи з використан-

ням функції перекодування в статистичній програмі. Так, серед них виділено 6 вікових підгруп: I (12–23 міс; $n=45$ (14,3%)), II (24–35 міс; $n=59$ (18,8%)), III (36–47 міс; $n=73$ (23,2%)), IV (48–59 міс; $n=58$ (18,5%)), V (60–71 міс; $n=47$ (15,0%)) і VI (72–83 міс; $n=32$ (10,2%)). Застосовано також двокатегоріальний розподіл дітей за кількістю епізодів ГРІ протягом їхнього попереднього року життя. При цьому до I підгрупи залучено дітей, у яких кількість таких епізодів була 1–6 ($n=234$ (74,5%)), а до II підгрупи — 7 і більше ($n=80$ (25,5%)).

Таблиця 2

Кількість епізодів гострих респіраторних інфекцій за попередній рік у вікових підгрупах обстежених дітей (описові статистики)

Вікова підгрупа	Статистичний параметр					
	Me	Q ₁ ; Q ₃	Q _i	V _q , %	X _{min}	X _{max}
12–23 міс (n=45)	4,0	2,5; 6,0	3,5	43,75	1	11
24–35 міс (n=59)	5,0	3,0; 6,0	3,0	30,00	1	15
36–47 міс (n=73)	5,0	4,0; 7,0	3,0	30,00	1	13
48–59 міс (n=58)	5,5	4,0; 7,0	3,0	27,27	1	13
60–71 міс (n=47)	5,0	4,0; 7,0	3,0	30,00	1	13
72–83 міс (n=32)	4,0	3,0; 7,0	4,0	50,00	2	11

Таблиця 3

Кількість епізодів гострих респіраторних інфекцій за попередній рік у вікових підгрупах обстежених дітей (описові статистики)

Фактор ризику	Коефіцієнт р-Спірмена	Статистична значущість (p)	Межа 95% ДІ	
			нижня	верхня
Стать	0,042	0,460	-0,072	0,155
Проживання в місті	-0,273	<0,001	-0,375	-0,164
Пасивний вплив тютюнового диму	-0,045	0,427	-0,158	0,069
Контактування з домашніми тваринами	-0,128	0,024	-0,238	-0,014
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	-0,042	0,461	-0,155	0,073
Грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження	-0,212	<0,001	-0,319	-0,101
Відсутність індивідуального посуду в дитини	-0,145	0,010	-0,255	-0,032
Використання пустушок (для дітей віком до 36 міс)	-0,210	0,032	-0,391	-0,013
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)	-0,240	<0,001	-0,356	-0,116
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	-0,162	0,010	-0,284	-0,035
Відвідування дитячого садка і центру розвитку дитини(для дітей віком від 30 міс)	-0,161	0,011	-0,283	-0,034
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив	-0,210	<0,001	-0,317	-0,099
Відтермінування планових профілактичних щеплень	-0,174	0,002	-0,282	-0,061
Профілактичне застосування вітаміну D тривалістю 0-3 міс за попередній рік	-0,286	<0,001	-0,387	-0,178
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік (3 рази і більше)	-0,219	<0,001	-0,325	-0,108
Атопічний дерматит в анамнезі	-0,263	<0,001	-0,366	-0,153
Медикаментозна алергія в анамнезі	-0,163	0,004	-0,272	-0,050
Концентрація Нв крові на час обстеження*	-0,057	0,630	-0,273	0,164
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)	-0,013	0,821	-0,127	0,101

Примітка: * — концентрацію Нв крові враховано у вигляді інтервальної змінної.

У таблиці 2 наведено параметри дескриптивних статистик щодо зафіксованої частоти епізодів ГРІ в обстежених дітей. З'ясовано, що значення всіх трьох квартилів і міжквартильного інтервалу в цих підгрупах суттєво не різнилися між собою. З огляду на значення V_q варто відзначити достатньо високий рівень варіативності частоти епізодів ГРІ у всіх вікових підгрупах. Можна також зазначити, що він був суттєво вищим у дітей віком 12–23 міс і 72–83 міс порівняно з дітьми інших вікових підгруп.

Розрахунок критерію Н Краскела–Уолліса показав відмінність між віковими підгрупами за

абсолютною кількістю епізодів ГРІ (N=11,243; p=0,047), хоча її статистична значущість була ледь меншою за прийнятий пороговий рівень. Така відмінність пояснюється більшою кількістю епізодів ГРІ серед дітей III, IV і V вікових підгруп порівняно найперше з дітьми I і II вікових підгруп. Водночас кростабуляція не виявила вірогідної взаємопов'язаності між кількісним складом вікових підгруп і двокатегоріальним розподіленням дітей за кількістю епізодів ГРІ (φ_c=0,158; p=0,163).

Між шістьма віковими підгрупами обстежених дітей і їхніми клінічними діагнозами

Коефіцієнти рангової кореляції між індексом резистентності і врахованими факторами ризику рекурентних респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Фактор ризику	Коефіцієнт р-Спірмена	Статистична значущість (р)	Межа 95% ДІ	
			нижня	верхня
Стать	-0,036	0,527	-0,149	0,078
Проживання в місті	-0,342	<0,001	-0,439	-0,237
Пасивний вплив тютюнового диму	-0,227	<0,001	-0,332	-0,116
Контактування з домашніми тваринами	-0,254	<0,001	-0,358	-0,114
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	-0,138	0,014	-0,248	-0,025
Грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження	-0,335	<0,001	-0,432	-0,230
Відсутність індивідуального посуду в дитини	-0,205	<0,001	-0,312	-0,093
Використання пустушок (для дітей віком до 36 міс)	-0,202	0,038	-0,384	-0,005
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)	-0,363	<0,001	-0,469	-0,246
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	-0,151	0,017	-0,274	-0,024
Відвідування дитячого садка і центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	-0,176	0,005	-0,297	-0,049
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив	-0,286	<0,001	-0,388	-0,178
Відтермінування планових профілактичних щеплень	-0,235	<0,001	-0,339	-0,124
Профілактичне застосування вітаміну D тривалістю 0–3 міс за попередній рік	-0,383	<0,001	-0,476	-0,281
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік (3 рази і більше)	-0,217	<0,001	-0,323	-0,105
Атопічний дерматит в анамнезі	-0,362	<0,001	-0,457	-0,259
Медикаментозна алергія в анамнезі	-0,242	0,004	-0,346	-0,131
Концентрація Нв крові на час обстеження*	0,091	0,408	-0,131	0,304
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)	-0,102	0,072	-0,213	0,012

Примітка: * — концентрацію Нв крові враховано у вигляді інтервальної змінної.

також встановлено слабку, але вірогідну кореляцію ($\varphi_c=0,183$; $p=0,006$). Наявність такого зв'язку зумовлена передусім меншою кількістю пацієнтів із гострим бронхітом віком 12–71 міс і водночас більшою кількістю пацієнтів із позалікарняною пневмонією віком 36–47 міс та 60–71 міс порівняно з очікуваними значеннями. Водночас не встановлено взаємозалежності між розподіленням дітей за статевою ознакою та їхніми клінічними діагнозами ($\varphi_c=0,133$; $p=0,477$).

Результати рангового кореляційного аналізу між ІнІ і ІнР, з одного боку, та врахованими дихотомічними, за винятком концентрації Нв крові, факторами ризику РРІ, з іншого, наведено відповідно в таблицях 3 і 4.

Найперше слід наголосити, що в кореляційному аналізі наявність кожного потенційного фактора ризику, за винятком концентрації Нв крові, закодовано меншим значенням, а його відсутність — більшим. Тому розраховані при цьому вірогідні коефіцієнти кореляції між дослідженими показниками завжди мали від'ємне значення. Іншими словами, вплив врахованих факторів ризику поєднувався з вищими значеннями ІнІ і ІнР. Для обох інтегральних показників рекурентності ГРІ найтісніший нега-

тивний взаємозв'язок зафіксовано щодо таких факторів, як 1) відсутність або нетривалість (до 3 міс) профілактичного застосування вітаміну D протягом попереднього року, 2) відсутність або нетривалість грудного вигодовування (до 4 міс) після народження; 3) атопічний дерматит в анамнезі, 4) відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс); 5) проживання в місті. Проте ступінь тісноти кореляції для ІнР виявився вищим, аніж для ІнІ. Так, для означених п'яти найбільш значущих факторів ризику щодо ІнР зворотна кореляція мала помірну силу, а щодо ІнІ вона завжди була слабкою. До того ж між ІнР і ІнІ не виявлено високого ступеня взаємозалежності ($\rho=0,685$; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,619–0,741).

З метою з'ясування значущості врахованих дихотомічних факторів ризику щодо їхнього можливого впливу на частоту епізодів ГРІ серед обстежених дітей, для кожного з них визначено ВШ (табл. 5). При цьому застосовано двокатегоріальну стратифікацію обстежених дітей за кількістю зафіксованих у них епізодів ГРІ протягом попереднього року життя. Щодо досліджених факторів, то їх наявність, як і при проведенні кореляційного аналізу, кодувалась у статистичній програмі меншим значенням,

Таблиця 5

Відношення шансів приналежності обстежених дітей до підгрупи з частішими гострими респіраторними інфекціями щодо врахованих факторів ризику

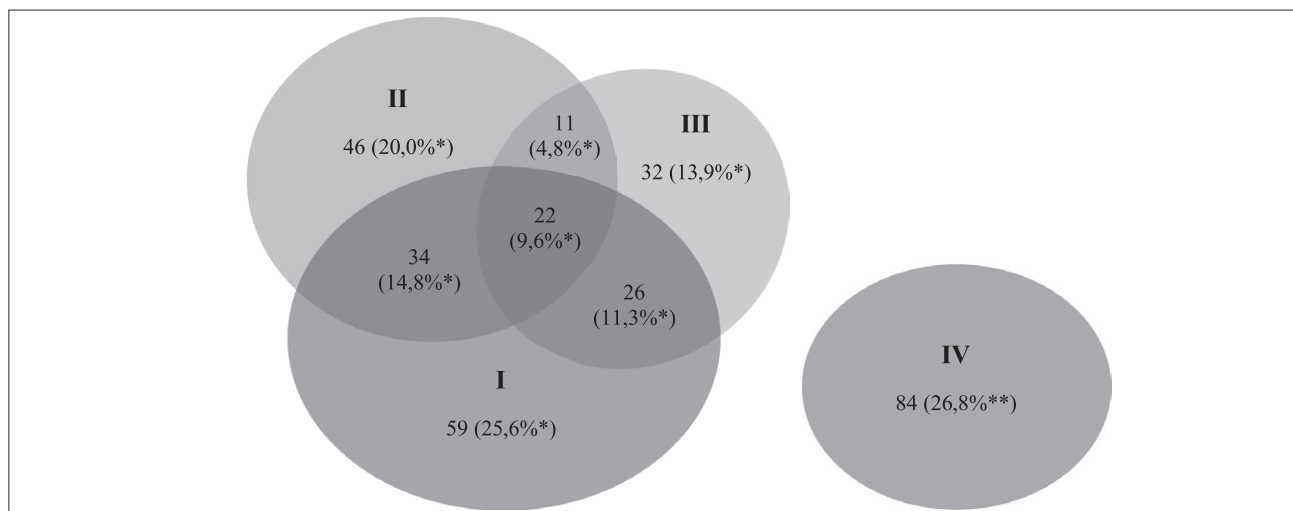
Фактор ризику	ВШ (95% ДІ)	Асимптотична значущість (р)	
		за Кокре- ном	за Манте- лем–Хенце- лем
Стать	1,332 (0,793–2,236)	0,278	0,340
Проживання в місті*	2,048 (1,216–3,447)	0,006	0,010
Пасивний вплив тютюнового диму*	2,537 (1,509–4,267)	<0,001	<0,001
Контактування з домашніми тваринами	1,607 (0,963–2,683)	0,068	0,091
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	1,269 (0,764–2,111)	0,357	0,430
Грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження*	2,868 (1,681–4,895)	<0,001	<0,001
Відсутність індивідуального посуду в дитини*	1,875 (1,121–3,138)	0,016	0,023
Використання пустушок (для дітей віком до 36 міс)	1,190 (0,415–3,412)	0,745	0,954
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)*	1,941 (1,085–3,473)	0,024	0,035
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	1,201 (0,685–2,107)	0,522	0,621
Відвідування дитячого садка і центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)*	1,881 (1,051–3,366)	0,032	0,047
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив*	2,814 (1,662–4,763)	<0,001	<0,001
Відтермінування планових профілактичних щеплень	1,318 (0,756–2,299)	0,330	0,408
Профілактичне застосування вітаміну D тривалістю 0–3 міс за попередній рік*	1,797 (1,074–3,006)	0,025	0,035
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік (3 рази і більше)	0,964 (0,558–1,665)	0,894	0,995
Атопічний дерматит в анамнезі*	2,036 (1,195–3,470)	0,008	0,013
Медикаментозна алергія в анамнезі	1,372 (0,674–2,790)	0,382	0,494
Знижена концентрація Hb крові на час обстеження	0,224 (0,026–1,911)	0,139	0,277
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)*	2,152 (1,036–4,467)	0,036	0,060

Примітка: * — статистично значущий фактор.

а відсутність — більшим, що є обов'язковою умовою для отримання релевантних результатів. Кодування пацієнтів за статеву ознакою, як і при проведенні кореляційного аналізу, було таким: «1» (хлопчики) і «2» (дівчатка).

Встановлено, що найвагомими факторами ризику рекурентного перебігу ГРІ були: 1) грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження (ВШ=2,868; p<0,001; 95% ДІ: 1,681–4,895); 2) старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив (ВШ=2,814; 95% ДІ: 1,662–4,763; p<0,001); 3) пасивний вплив тютюнового диму (ВШ=2,537; p<0,001; 95% ДІ: 1,509–4,267); 4) проживання в місті (ВШ=2,048; p=0,006;

95% ДІ: 1,216–3,447); 5) атопічний дерматит в анамнезі (ВШ=2,036; p=0,008; 95% ДІ: 1,195–3,470). Як видно, за умови окремого впливу кожного із зазначених 5 факторів ризику ймовірність потрапляння дитини в підгрупу з більшою кількістю епізодів ГРІ підвищувалася більше ніж удвічі. Слід також відзначити суттєвий вплив деяких інших факторів ризику. Зокрема, відвідування пацієнтом дитячого садка, відсутність у дитини індивідуального посуду й відсутність або нетривалість застосування вітаміну D з профілактичною метою підвищували зазначену вище ймовірність відповідно на 94,1% (p=0,024), 87,5% (p=0,016) і 79,7% (p=0,025).



Примітки: * — % розраховано серед дітей, які мали хоча б один із трьох врахованих факторів (n=230), ** — % розраховано серед усіх обстежених дітей (n=314); враховані фактори: I — старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив (n=141), II — пасивний вплив тютюнового диму (n=113), III — грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження (n=91), IV — відсутність усіх трьох врахованих факторів.

Рис. Діаграма Венна. Поєднання трьох найбільш значущих факторів ризику рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій за результатами визначення відношення шансів

Загалом, зафіксовано значущий вплив 10 із 19 врахованих факторів. Водночас кореляційний аналіз не показав взаємозалежності між кількістю пацієнтів, які перебували під впливом вивчених факторів ризику, і вірогідними значеннями ВШ для цих факторів ($\rho=-0,048$; $\rho=0,911$). Отже, поширеність врахованих постнатальних факторів ризику серед обстежених дітей не корелювала зі ступенем їхнього сприяння рекурентному перебігу ГРІ.

За допомогою діаграми Венна (рис.) наведено частоту поєднання трьох найбільш значущих факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ, визначених за результатами розрахунку ВШ. Так, комбінування фактора наявності в сім'ї старшої дитини, яка відвідує організований дитячий колектив, з двома іншими факторами, а саме пасивним впливом тютюнового диму і нетривалим грудним вигодовування протягом 0–4 міс після народження, зафіксовано відповідно в 56 (24,4%) і 48 (20,9%) пацієнтів. Водночас комбінування факторів пасивного впливу тютюнового диму й нетривалого грудного вигодовування на першому році життя відзначено в 33 (14,4%) обстежених дітей. Поєднання всіх трьох врахованих факторів виявлено лише в 22 (9,6%) пацієнтів. Варто додати, що у 84 дітей, що становило 26,8% від їхньої загальної кількості, ці фактори були відсутніми. Зафіксовані результати є підставою для планування подальших досліджень взаємозв'язку між комбінуваннями окремих факторів ризи-

ку й підвищеною схильністю дітей дошкільного віку до РРІ.

Слід зазначити, що натеper не підлягає сумніву негативний вплив анемії щодо більш вираженої схильності дітей до РРІ [12,14,19]. Водночас відсутність підтвердження такого впливу серед обстежених пацієнтів може бути зумовлена як відносно невеликою кількістю дітей, у яких враховано результати автоматизованого клінічного дослідження крові — 85 (27,1%), так і поодинокими випадками діагностованої при цьому анемії — 8 (9,4%).

Заслуговує на увагу також виявлений вплив тривалого закрепу, що є одним із проявів дисбалансу нормальної кишкової мікробіоти, на приналежність дитини до підгрупи з частішими ГРІ (ВШ=2,152; $p=0,036$; 95% ДІ: 1,036–4,467). При цьому слід зауважити, що вірогідність наведеного ВШ є майже пороговою, враховуючи значення нижньої межі його 95% ДІ і достатню асимптоматичну значущість, отриману лише за одним із двох використаних критеріїв. Такий результат може бути пояснений кількома обставинами. Зокрема, часті призначення антибіотиків дітям у разі повторних ГРІ вельми негативно позначаються на стані мікробіоти кишечника і верхніх дихальних шляхів, що призводить до порушення імунного гомеостазу. До того ж це спричиняє появу і/або посилення в них антибіотикорезистентності. Обидва зазначені ефекти індукують функціонування вадливого кола — «інфекція→імунний дисба-

ланс→реінфекція», і, як наслідок, діти частіше хворіють на ГРІ [4,9]. У цьому аспекті доцільно також згадати про вітамін D, рівень якого в крові, як вже переконливо доведено, зворотно корелює з високою схильністю дітей до РРІ [1,11,21]. Натепер встановлено, що вітамін D модулює функцію кишкової мікробіоти, контролює вроджений і адаптивний імунітет кишечника й захищає епітеліальний бар'єр його слизової оболонки [2]. З огляду на перераховані відомості вивчення взаємозв'язку між захворюваністю на РРІ, функцією кишечника, станом кишкової мікробіоти і статусом вітаміну D в дітей дошкільного віку є актуальним напрямом подальших наукових досліджень.

Слід наголосити, що значущість багатьох досліджених дотепер різноманітних факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ в дітей дошкільного віку не піддається жодному сумніву ані науковцями, ані практикуючими лікарями. Проте різні дослідження проведені із залученням різної кількості дітей різного віку, з велими варіативним комбінуванням врахованих факторів ризику і застосуванням неоднакових методів статистичної обробки даних. Окремі дослідження здійснені виключно на підставі інформації, наведеної в індивідуальних облікових медичних документах, а інші ґрунтувалися на результатах безпосереднього обстеження пацієнтів. Існує також певна ймовірність суб'єктивності інформації щодо наявності або відсутності факторів ризику РРІ в дітей у разі її отримання шляхом опитування їхніх батьків. І нарешті, останнім часом актуалізоване питання щодо необхідності застосування регіональних стандартів у визначенні критеріїв захворюваності дітей на РРІ [15]. З урахуванням наведених аргументів порівняльна оцінка отриманих у цьому дослідженні результатів із тими, що раніше опубліковані іншими дослідниками, не має належного обґрунтування.

Висновки

Отже, показано відмінність між віковими підгрупами обстежених дітей дошкільного

віку за кількістю епізодів ГРІ протягом їхнього попереднього року життя ($N=11,243$; $p=0,047$). Насамперед зафіксовано більшість ГРІ серед пацієнтів віком 36–71 міс порівняно з тими, вік яких перебував у межах 12–35 міс. Між шістьма стратифікованими віковими підгрупами дітей і встановленими в них клінічними діагнозами також виявлено слабку, але вірогідну кореляцію ($\phi_c=0,183$; $p=0,006$). Досліджені інтегральні показники рекурентного перебігу ГРІ – $ІнІ$ і $ІнР$ – зворотно корелюють із більшістю врахованих постнатальних факторів ризику, причому ступінь тісноти зв'язку для $ІнР$ є вищим, аніж для $ІнІ$. Водночас більшість цих факторів (10 із 19) окремо підвищують імовірність приналежності дітей до групи з частішими епізодами ГРІ. Найбільш значущими факторами виявилися наступні: грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження ($ВШ=2,868$; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,681–4,895); старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив ($ВШ=2,814$; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,662–4,763); пасивний вплив тютюнового диму ($ВШ=2,537$; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,509–4,267). Поширеність вивчених факторів ризику РРІ серед дітей дошкільного віку не взаємопов'язана з їхньою значущістю щодо сприяння частішим епізодам ГРІ.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується розширити спектр поєданого вивчення різноманітних факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ в дітей дошкільного віку із застосуванням різноманітних методів статистичного аналізу.

Фінансування. Дослідження проведено в межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) – «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років». Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Akeredolu FD, Akuse RM, Mado SM, Yusuf R. (2021). Relationship Between Serum Vitamin D Levels and Acute Pneumonia in Children Aged 1–59 Months in Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*. 67(1): fmaa101. doi: 10.1093/tropej/fmaa101.
2. Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, Lutfor AB, Razzaque MS. (2020). Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *Acta histochemica et cytochemica*. 53(3): 33–42. doi: 10.1267/ahc.20011.
3. Asyiroh H, Setyoningrum RA, Fatmaningrum W, Utomo B. (2021). Risk Factors of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children Aged 3–60 Months at Primary Healthcare Centers (Puskemas) in Gresik.

- Jurnal Respirasi. 7(1): 8–13. doi: 10.20473/jr.v7-1.1.2021.8-13.
4. Ballarini S, Rossi GA, Principi N, Esposito S. (2021). Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms*. 9(2): 448. doi: 10.3390/microorganisms9020448.
 5. Chernyshova LI. (2018). Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya*. 3(91): 92–97. [Чернишова ЛІ. 2018). Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). *Современная педиатрия*. 3(91): 92–97]. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Chimenz R, Salpietro C. (2020). Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 31; Suppl 24: 19–21. doi: 10.1111/pai.13160.
 9. 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.
 10. 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 (WAidid). *Microorganisms*. 8(11): 1810. doi: 10.3390/microorganisms8111810.
 11. Feketea G, Bocsan CI, Stanciu LA, Buzoianu AD, Zdrenghea MT. (2020). The Role of Vitamin D Deficiency in Children with Recurrent Wheezing – Clinical Significance. *Frontiers in Pediatrics*. 8: 344. doi: 10.3389/fped.2020.00344.
 12. Fesenko MYe, Zyuzina LS, Fastovets MM, Kalyuzhka OO, Melashchenko OI. (2019). Acute Respiratory Recurrent Infections in Children. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 19(4): 34–38. [Фесенко МЄ, Зюзіна ЛС, Фастовець ММ, Калюжка ОО, Мелашченко ОІ. (2019). Гострі респіраторні рекурентні інфекції у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 19(4): 34–38]. doi: 10.31718/2077-1096.19.4.34.
 13. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J et al. (2020). Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology*. 55: 3168–3179. doi: 10.1002/ppul.25042.
 14. Km R, Gupta V, Ahmad S, Ranhotra S, Issrani R, Prabhu N. (2015). Assessment of Anemia as a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections in Children: A Case-Control Study. *International Journal of Clinical Pediatrics*. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 4(2–3): 149–153. doi: 10.14740/ijcp220w.
 15. 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.
 16. Nicolai A, Frassanito A, Nenna R et al. (2017). Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *The Pediatric infectious disease journal*. 36(2): 179–183. doi: 10.1097/INF.0000000000001385.
 17. Pasternak G, Lewandowicz–Uszyńska A, Królak–Olejnik B. (2020). Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci. [Recurrent respiratory tract infections in children]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 49(286): 260–266. PMID: 32827422.
 18. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. (2016). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 4(1): e31039. <https://doi.org/10.5812/pedinfect.31039>.
 19. Trandafir LM, Boiculese LV, Dimitriu G, Moscalu M. (2017). Recurrent respiratory tract infections in children. *E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. Sinaia, Romania. 741–744. doi: 10.1109/EHB.2017.7995530.
 20. Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. (2023). A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3(131): 13–21. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Савченко ІІ. (2023). Бутстреп-аналіз імунного статусу в дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 3(131): 13–21]. doi: 10.15574/SP.2023.131.13.
 21. Voloshyn OM, Marushko YuV. (2022). Comprehensive Assessment of Vitamin D Status in Preschool Children Suffering from Recurrent Respiratory Infections. *Medical Science of Ukraine*. 18(1): 14–22. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2022). Комплексна оцінка статусу вітаміну D у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Медична наука України*. 18(1): 14–22]. doi: 10.32345/2664-4738.1.2022.03.
 22. Zhou B, Niu W, Liu F et al. (2021). Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatrsc Research*. 90: 223–231. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4.

Відомості про авторів:

Волошин Олександр Миколайович — к.мед.н., доц., докторант каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця; зав. каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, 36. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.
Стаття надійшла до редакції 27.07.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.