BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-390

Обзорная статья / Review article

Часто болеющие дети: новый взгляд на старую проблему

В.Л. Грицинская✉, https://orcid.org/0000-0002-8290-8674, tryfive@mail.ru

В.П. Новикова, https://orcid.org/0000-0002-0992-1709, novikova-vp@mail. ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Статья посвящена актуальной медико-социальной проблеме рекуррентных респираторных инфекций у детей. В отечественной педиатрической практике в настоящее время нет единых подходов к диагностике, диспансеризации и реабилитации группы часто болеющих детей. В данной публикации приведен адаптированный вариант Межобщественного консенсуса, разработанного итальянскими медицинскими ассоциациями в области педиатрии, детских инфекционных заболеваний, аллергологии, иммунологии и оториноларингологии. В консенсусе предложен алгоритм дифференцированного подхода к определению риска рекуррентной респираторной патологии у детей разных возрастных групп, показания для дополнительного обследования для исключения генетической патологии и хронических заболеваний. Низкая эффективность профилактики повторных острых респираторных инфекций у детей создает предпосылки к поиску методов, способствующих повышению реабилитационного потенциала пациентов. В последние годы перспективным является изучение кишечного микробиома человека как отдельного экстракорпорального органа, оказывающего влияние на все системы организма. При склонности к частым респираторным заболеваниям наиболее важное значение придается оси «кишечник – легкие», поскольку она является двунаправленной и представляет собой перекрестные взаимосвязи дыхательной и пищеварительной системы. Наличие этой оси обосновано структурной гомологией кишечника и легких с точки гистологии и эмбриологии и подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях. В статье приводятся результаты отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению изменений микробиома кишечника и верхних дыхательных путей. В ряде систематических обзоров и метаанализах продемонстрировано наличие взаимосвязанных и взаимозависимых изменений кишечного микробиома при рекуррентных респираторных инфекциях, что позволяет рассмотреть перспективу применения пробиотических препаратов у часто болеющих детей.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, часто болеющие дети, микробиом кишечника

Для цитирования: Грицинская ВЛ, Новикова ВП. Часто болеющие дети: новый взгляд на старую проблему. *Медицинский совет*. 2024;18(19):224–229. https://doi.org/10.21518/ms2024-390.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Frequently ill children: A new vision of the old problem

Vera L. Gritsinskaya✉, https://orcid.org/0000-0002-8290-8674, tryfive@mail.ru

Valeriya P. Novikova, https://orcid.org/0000-0002-0992-1709, novikova-vp@mail.ru

St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

The article is devoted to an urgent medical and social problem of recurrent respiratory infections in children. In domestic pediatric practice, there are currently no unified approaches to diagnosis, prophylactic medical examination and rehabilitation of a group of sickly children. This article presents an adapted version of the Inter-society Consensus developed by the Italian Medical Associations in the field of pediatrics, pediatric infectious diseases, allergology, immunology, and otorhinolaryngology. The consensus includes an algorithm of a differentiated approach to determining the risk of recurrent respiratory pathology in children in different age groups, markers for additional examination to exclude genetic pathology and chronic diseases. The low effectiveness of prevention of recurrent acute respiratory infections in children creates prerequisites for the search of methods to improve the rehabilitation potential of patients. Over the past few years, the study of the human gut microbiome as a separate extracorporeal organ that affects all body systems is promising. In the case of propensity to frequent respiratory diseases, the most important attention is paid to the "intestine-lung" axis, since this axis is bidirectional and represents the cross-relationships of the respiratory and digestive systems. The presence of this axis is due to the structural homology of the intestine and lungs from the point of view of histology and embryology and confirmed by experimental and clinical studies. The article presents the results of domestic and foreign studies devoted to find the changes in a gut microbiome and microbiome of upper respiratory tract. There is a numberof systematic reviews and meta-analyses demonstrating the presence of interrelated and interdependent changes in the gut microbiome duringrecurrent respiratory infection process, which allows to consider the prospect of using probiotics in sickly children.

Keywords: recurrent respiratory infections, sickly children, gut microbiome

For citation: Gritsinskaya VL, Novikova VP. Frequently ill children: A new vision of the old problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):224–229. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-390.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Грицинская ВЛ, Новикова ВП, 2024

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях не теряет актуальности высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в различных возрастных группах подрастающего поколения. Повторные эпизоды ОРИ у детей ясельного и дошкольного возраста представляют значительную медицинскую и социально-экономическую проблему, поскольку создают существенный дискомфорт для семей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами [1–3]. Термин «часто болеющие дети» (ЧБД) широко известен не только педиатрам и врачам общей практики, но и родителям пациентов. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, имеется ряд разногласий в вопросах терминологии и этиопатогенеза, критериях диагностики, подходах к профилактике и оздоровлению пациентов этой группы [4, 5].

КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

В отечественной педиатрической практике в 1986 г. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов обосновали целесообразность выделения особой группы диспансерного наблюдения, включающей детей с частыми ОРИ, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма при отсутствии стойких органических нарушений. В группу ЧБД было предложено включать детей, если на первом году жизни они перенесли 4 эпизода ОРИ и более, в возрасте от 1 года до 3 лет – 6 и более, от 3 до 5 лет – 5 и более, старше 5 лет – 3 и более случаев ОРИ в течение года. Кроме того, для отнесения ребенка к группе ЧБД приоритетным является не столько число случаев заболевания, сколько их продолжительность (более 14 дней) и осложненное течение [6].

В качестве критерия для включения ребенка в данную группу также предложено использовать инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы всех случаев ОРИ в течение одного года к возрасту ребенка. ИИ в группе ЧБД варьирует от 1,1 до 3,5, среди редко болеющих сверстников колеблется от 0,2 до 0,3. Детей первого года жизни относят к группе ЧБД, исходя из индекса резистентности (J), который определяется как отношение числа перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим часто болеющим можно считать ребенка, значение J которого составляет 0,33 и более. Однако М.Г. Романцов и И.Ю. Мельникова полагают, что значение J в данной группе должно быть не менее 0,5 [7]. По данным отечественных авторов, ЧБД составляют 14–18% от общей популяции детского населения, хотя называются и более высокие (до 50%) цифры. Среди дошкольников ЧБД – до 50%, младших школьников – 15%, подростков – 10% [8, 9].

Согласно мнению Всемирной организации здравоохранения и ряда зарубежных педиатрических школ (например, США, Великобритании), здоровый ребенок раннего возраста может переносить до 8 ОРИ в год. При более высоком уровне заболеваемости говорят о рекуррентных респираторных инфекциях (РРИ, recurrent respiratory tract infections (RRIs)) – повторных, рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей (ВДП) при отсутствии какого-либо основного патологического состояния. В группу РРИ предлагается включать детей, если на первом году жизни они перенесли 7 и более эпизодов ОРИ, в возрасте от 1 года до 3 лет – 8 и более, старше 3 лет – 6 и более случаев ОРИ в течение года. Дополнительными показаниями для включения в группу РРИ являются: рецидивирующий острый средний отит, риносинусит – 3 эпизода в пределах 6 мес. или 4 эпизода в течение 12 мес., рецидивирующий фаринготонзиллит – 6 заболеваний в пределах 12 мес. [10–12].

В 2021 г. был опубликован Межобщественный консенсус, в разработке которого приняли участие эксперты ряда итальянских медицинских ассоциаций в области педиатрии (SIP, FIMP, SIPPS, SICuPP), детских инфекционных заболеваний (SIMRI, SITIP), аллергологии и иммунологии (SIAIP), оториноларингологии (SIOP, SIOeChCF). В основу документа положены результаты 213 клинических исследований, опубликованных на электронных ресурсах Pubmed и Embase за период с 2009 по 2019 г. По оценке авторов, около 25% детей первого года жизни и 6% детей в возрасте до 6 лет страдают РРИ. Целью этого консенсуса является оптимизация диагностики, лечения и профилактики РРИ [13].

Согласованные критерии определения пациентов с РРИ варьируют от возраста и не распространяются на детей первого года жизни (*табл. 1*). Авторы консенсуса подчеркивают, что диагностика РРИ – это, по сути, диагноз исключения хронических состояний, таких как генетические нарушения, муковисцидоз и CFTR-патии, первичные иммунодефициты, пороки развития сердечной и дыхательной системы, нервно-мышечные расстройства и т. д. Комиссия также подготовила проекты исследований первого, второго и третьего уровня, рекомендованные на основе клинической и анамнестической картины и практического алгоритма.

ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время предложены две основные версии причин РРИ. Первая – дисфункция иммунной системы, проявляющаяся при воздействии внешних факторов (неблагоприятная экологическая обстановка, высокая антропогенная нагрузка, социально-бытовое неблагополучие и т. п.). При этом важно отметить, что иммунные сдвиги у таких детей носят транзиторный характер, следовательно, их нельзя рассматривать как проявления иммунодефицита, и более правомерен термин «иммуносупрессия» [4, 14].

Вторая причина – генетическая предрасположенность, которая также реализуется в результате воздействия перечисленных выше неблагоприятных внешних факторов. У части детей с РРИ высока вероятность наследственно обусловленного позднего старта иммунной системы, в пользу чего свидетельствует их семейный анамнез:

Таблица 1. Критерии определения ребенка с рецидивирующими респираторными инфекциями
Table 1. The criteria for defining a child with recurrent respiratory infections

Возраст	Частота эпизодов политопной респираторной инфекции	
1–3 года	≥ 6 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую) в течение года или	
	2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
3–6 лет	≥ 5 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую) в течение года или	
	2 легких случая пневмонии, подтвержденные клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
6–12 лет	≥ 3 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую) в течение года или	
	2 легких случая пневмонии, подтвержденные клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
Частота специфических респираторных заболеваний	> 3 эпизодов острого фаринготонзиллита в течение года	
	> 3 эпизодов острого среднего отита за 6 мес. и > 4 в течение года	
	≥ 2 эпизодов тяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
	> 4 эпизодов острого синусита (вероятно, бактериального) в течение года	
Показатели тяжести пневмонии	Легкая и среднетяжелая	Тяжелая
	Температура тела < 38,5 °C Частота дыхания < 50 вдохов/мин Легкий респираторный стресс Нет рвоты	Температура тела > 38,5 °C Частота дыхания > 50 вдохов/мин Тяжелый респираторный дистресс Напряжение крыльев носа Цианоз Кряхтение Признаки обезвоживания Тахикардия Время наполнения капилляров > 2”

у одного или обоих родителей в детском возрасте есть указание на наличие высокой заболеваемости ОРИ, частота которой снижалась по мере их взросления [15, 16].

На современном этапе акцент формирования резистентности растущего организма делается на микробиом, который у детей, особенно раннего возраста, находится в процессе становления. Выявлено, что доминирующему штамму микробиоты принадлежит ведущая роль в метаболическом программировании спектра заболеваний в течение всей жизни [17]. Важнейшая роль микрофлоры слизистых оболочек организма состоит в поддержании нормальной активности иммунной системы [18, 19]. Известно, что микроорганизмы имеют способность модулировать местный (например, в респираторном тракте и кишечнике) и системный иммунитет [20–22].

Опубликован обзор отечественных и зарубежных исследований микробиома ВДП у детей раннего и дошкольного возраста [23]. Методом генетического секвенирования установлено, что слизистые оболочки ВДП заселены широким спектром бактерий, принадлежащих к типам Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria и Fusobacteria с преобладающими родами *Moraxella*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Flavobacterium*, *Corynebacterium* и *Neisseria*. Нормальная микробиота обладает колонизационной резистентностью, препятствует заселению патогенной флоры, а также конкурирует с патогенами. Доказано, что профили микробиоты у детей раннего и дошкольного возраста варьируют в зависимости от сезона. В то же время в отдельных работах было показано, что даже у практически здоровых детей выявляются изменения в микробиоте ротоглотки, характеризующиеся снижением количества нормофлоры и повышением уровня условно-патогенных бактерий [24–26]. Хотя РРИ не являются нозологическим состоянием, микробиом ВДП у детей с частыми ОРИ имеет свои особенности. Приведенные в *табл. 2* данные подтверждают, что в этиологии РРИ у детей может играть роль условно-патогенная флора ВДП [27–33].

В последние годы значительное внимание уделяется кишечному микробиому как экстракорпоральному органу, оказывающему влияние на все системы организма человека [34, 35]. Перспективное научное направление – изучение оси «кишечник – легкие», которая является двунаправленной и представляет собой перекрестные взаимосвязи дыхательной и пищеварительной системы [36, 37]. Наличие этой оси обосновано структурной гомологией кишечника и легких с точки гистологии и эмбриологии и подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях [38, 39]. Авторы выделили следующие ключевые положения:

- кишечная флора и ее метаболиты имеют решающее значение для поддержания нормальной иммунной функции слизистых оболочек;
- слизистый барьер кишечника богат лимфоцитами, которые могут мигрировать в легкие для участия в воспалительном процессе;
- респираторный иммунный ответ относится к категории иммунного ответа слизистых оболочек;
- комменсальная микробиота способствует активации иммунных клеток человека после заражения бактериями, вирусами или другими патогенными микроорганизмами;
- короткоцепочечные жирные кислоты и другие метаболиты кишечной микробиоты играют важную роль в предотвращении аллергической реакции и ингибировании воспаления в дыхательных путях;
- инфламмасомы играют роль в регуляции воспаления кишечника и легких.

Изменение микробиоты кишечника, например, во время инфекции или использования антибиотиков и антисептиков, ее сигналы также изменяются, что закономерно приводит к изменениям в иммунном ответе на патогены [17, 40]. Существование оси кишки и легких увековечивает этот порочный круг. В легких изменение состава микробиоты вызывает измененный иммунный ответ против патогенных микроорганизмов. В *табл. 3* приведены данные исследования микробиоты кишечника у пациентов с РРИ [40–44]. Несмотря на ограничения некоторых представленных в таблице исследований (небольшое число наблюдений, использование культурального метода, отсутствие группы сравнения), все авторы

● ***Таблица 2.*** Сравнительный состав микробиома верхних дыхательных путей у здоровых детей и пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями
● ***Table 2.*** Comparative composition of the microbiome of the upper respiratory tract in healthy children and patients with recurrent respiratory infections

Исследование и метод определения флоры	Результаты
Россия, 2011 [27]; культуральный	Интенсивная микробная колонизация слизистых оболочек грибами рода *Candida* и бактериальной флорой (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, стафилококки и грамотрицательные микроорганизмы)
Россия, 2011 [28]; газовой хроматографии – масс-спектрометрии	У пациентов снижение титра *Streptococcus*, *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus megaterium*, *Eubacterium*, *Actinomyces*, *Pseudonocardia*, *Rhodococcus*, *Flavobacterium*, *Eubacterium Lentum*, *Campylobacter mucosalis*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium perfringens* и *Propionibacterium jensenii* при увеличении числа *Streptococcus mutans*, *Moraxella*, *Clostridium coccoides*, *Propionibacterium*, *Nocardia asteroides*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae, *Propionibacterium acnes*, грибов рода *Candida*. Значительно выше по сравнению со здоровыми детьми была общая микробная нагрузка
Россия, 2011 [29]; культуральный	У всех пациентов с РРИ установлены нарушения микробной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ротоглотки, которые проявлялись снижением показателей экологической значимости и доминирования нормальных симбионтов
США, 2016 [30]; генетическое секвенирование *16S* рРНК	РСВ-инфекции у детей с РРИ были положительно связаны с *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus* и отрицательно ассоциировались с численностью *Streptococcus aureus*
Россия, 2019 [31]; культуральный	Наиболее часто высеваемыми представителями патологической микробиоты ротоносоглотки у пациентов с РРИ были *Streptococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Streptococcus pneumoniea*
Россия, 2023 [32]; генетическое секвенирование региона V_3–V_4 гена *16S* рРНК	Повышенное содержания Proteobacteria у детей с РРИ в микробиоте орофарингеальной зоны
Украина, 2023 [33]; культуральный	У пациентов с РРИ увеличено количество *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteu ssp.* и *Candida albicans* и резко снижено количество *Streptococcus viridans* по сравнению со здоровыми детьми

Примечание. РСВ – респираторно-синцитиальный вирус; РРИ – рекуррентные респираторные инфекции.

● ***Таблица 3.*** Сравнительный состав микробиома кишечника у здоровых детей и пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями
● ***Table 3.*** Comparative composition of the intestinal microbiome in healthy children and patients with recurrent respiratory infections

Исследование и метод определения флоры	Результаты
Китай, 2016 [41]; генетическое секвенирование *16S* рРНК (FQ-PCR)	У пациентов с рецидивирующей пневмонией уменьшается количество *Bifidobacterium*, увеличивается количество *Escherichia coli* и проницаемость слизистой оболочки кишечника по сравнению со здоровыми детьми
Китай, 2019 [42]; ПЦР	Количество кишечных *Bifidobacterium* и *Lactobacterium* у пациентов с РРИ было достоверно снижено, а количество *Escherichia coli* увеличено по сравнению со здоровыми детьми
Китай, 2019 [43]; генетическое секвенирование с помощью платформы IlluminaMiSeq	У пациентов с РРИ более низкое альфа-разнообразие микробиоты, чем в группе здоровых. Таксономический анализ показал, что 6 типов (Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Tenericutes) и 4 рода (*Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*) различались между этими двумя группами. В группе РРИ была увеличена численность *Enterococcus* и снижена численность *Eubacterium*, *Faecalibacterium* и *Bifidobacterium* по сравнению с контрольной группой
Россия, 2021 [44]; культуральный	Выявлен дисбаланс микробиоты в виде сниженного роста микроорганизмов родов *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* и *Escherichia coli* на фоне активной пролиферации родов *Klebsiella*, *Protey*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli gemolyticus*, *Escherichia coli lactosoneg*, *Clostridium*, *Streptococcus aureus* и *S. saprophyticus*

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; РРИ – рекуррентные респираторные инфекции.

единодушно сообщают о наличии серьезных дисбиотических сдвигов в кишечной микробиоте у детей с РРИ.

Как в отечественных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ОРИ, так и в Межобщественном консенсусе указано, что недостаточно доказательств эффективности применения пробиотиков у пациентов с РРИ. Однако в систематическом Кокрейновском обзоре, опубликованном в 2022 г. [45], на основании метаанализа 23 исследований приведены результаты, позволяющие посмотреть на проблему с другой стороны. В большинстве исследований использовали один или два пробиотических штамма (например, *Lactobacillus plantarum HEAL9*, *Lactobacillus paracasei* 8700:2 или N1115) в дозе 10^9–10^{11} колониеобразующих единиц в день в течение 3 мес. и более. Выявлено, что прием пробиотиков уменьшает среднюю продолжительность эпизода ОРИ, снижает показатель заболеваемости (число случаев на человека в год). В целом авторы обнаружили, что коррекция микробиоты с помощью пробиотиков эффективнее, чем плацебо или отсутствие лечения, в предотвращении острых ОРИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РРИ у детей являются одной из наиболее частых причин обращения к педиатру. Несмотря на то что РРИ в большинстве случаев имеют доброкачественное течение, а частота эпизодов ОРИ снижается к 12 годам, они существенно ухудшают благополучие ребенка и влекут за собой значительные медицинские и социальные затраты. Учитывая высокую социально-экономическую значимость РРИ и широкий спектр предрасполагающих факторов, необходим поиск методов профилактики заболеваний и реабилитации ЧБД. Целесообразно включить в комплекс профилактических мероприятий нормализацию состава микробиома слизистых оболочек ВДП и кишечника.

Поступила / Received 19.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024
Принята в печать / Accepted 19.08.2024

Список литературы / References

1. Моисеева ИЕ. Острые респираторные вирусные инфекции у детей. *Российский семейный врач.* 2019;23(3):19–22. https://doi.org/10.17816/RFD2019319-22.
Moiseeva IE. Acute respiratory viral infections in children. *Russian Family Doctor.* 2019;23(3):19–22. https://doi.org/10.17816/RFD2019319-22.
2. Денисова АР, Максимов МЛ. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;1(2):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review.* 2018;1(2):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
3. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA (ed.). Red Book (2018): Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. American Academy of Pediatrics; 2018. https://doi.org/10.1542/9781610021470.
4. Заплатников АЛ, Гирина АА, Бурцева ЕИ, Лепесева ИВ, Майкова ИД, Свинцицкая ВИ и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(1):50–59. https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.
Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI, Lepiseva IV, Maykova ID, Svintsitskaya VI et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(1):50–59. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.
5. Самсыгина ГА. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2015;94(1):167–169. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4228.pdf.
Samsygina GA. The issues of frequently ill children in pediatrics. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2015;94(1):167–169. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4228.pdf.
6. Альбицкий ВЮ, Баранов АА. *Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления.* Саратов: Саратовский университет; 1986. 184 с.
7. Романцов МГ, Мельникова ИЮ. *Респираторные заболевания у часто болеющих детей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 160 с.
8. Косенко ИМ. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2018;(1):51–56. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/efc/efcc95261ad1dac9eedf2b960f6e1cf7.pdf.
Kosenko IM. Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2018;(1):51–56. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/efc/efcc95261ad1dac9eedf2b960f6e1cf7.pdf.
9. Заплатников АЛ, Гирина АА, Локшина ЭЭ, Лепесева ИВ, Майкова ИД, Кузнецова ОА и др. Часто болеющие дети: все ли решено? *Медицинский совет.* 2018;(17):206–215. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
Zaplatnikov AL, Girina AA, Lokshina EE, Lepiseva IV, Maikova ID, Kuznetsova OA et al. Frequently ill children: has everything been resolved? *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(17):206–215. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
10. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J et al. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(12):e362–e369. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001304.
11. Trandafir LM, Boiculese LV, Dimitriu G, Moscalu M. Recurrent respiratory tract infections in children. In: *2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Sinaia, Romania, 22–24 June 2017.* Sinaia; 2017, pp. 741–744. https://doi.org/10.1109/EHB.2017.7995530.
12. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;49(286):260–266. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827422/.
13. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):211. https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0.
14. Великорецкая МД. Рекуррентные респираторные инфекции у детей причины, своевременная диагностика, эффективное лечение и предотвращение рецидивирования. *Медицинский совет.* 2017;(9):124–130. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-124-130.
Velikoretskaya MD. RECURRENT respiratory infections in children: causes, modern diagnostics, effective treatment and prevention of recurrence. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(9):124–130. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-124-130.
15. Левчин АМ, Лебеденко АА, Порутчикова ЮА. Предикторы развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(4):25. Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24896.
Levchin AM, Lebedenko AA, Porutchikova YaA. Predictors of recurrent respiratory diseases in preschool children. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(4):25. (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24896.
16. Козловский АА. Рекуррентные респираторные инфекции. *Медицинские новости.* 2018;(5):52–59. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/xruayh.
Kozlovsky AA. Recurrent respiratory infections in children. *Meditsinskie Novosti.* 2018;(5):52–59. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/xruayh.
17. Сурнина ЗВ, Аверич ВВ. Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз по результатам конфокальной микроскопии. *Медицинский совет.* 2023;(6):214–219. https://doi.org/10.21518/ms2022-027.
Surnina ZV, Averich VV. Quantitative assessment of structural changes in the cornea against the background of long-term wearing of contact lenses according to the results of confocal microscopy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(6):214–219. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-027.
18. Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr.* 2021;126(2):219–227. https://doi.org/10.1017/S0007114520003980.
19. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4509. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004509.
20. Хавкин АИ. Микрофлора и развитие иммунной системы. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;11(5):86–89. https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433.
Khavkin AI. Microflora and the development of the immune system. Current Pediatrics. 2012;11(5):86–89. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433.
21. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ и др. *Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция.* 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2020. 472 с.
22. Новикова ВП, Гурова ММ, Хавкин АИ (ред.). *Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 352 с.
23. Курдюкова ТИ, Красноруцкая ОН. Микробиом верхних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2023;102(1):98–105. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105.
Kurdyukova TI, Krasnorutskaya ON. Microbiome of the upper respiratory tract in infants and preschool children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2023;102(1):98–105. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105.
24. Man WH, van Houten MA, Mérelle ME, Vlieger AM, Chu MLJN, Jansen NJG et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):417–426. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30449-1.
25. Савлевич ЕЛ, Симбирцев АС, Чистякова ГН, Терехина КГ, Бацкалевич НА. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия.* 2021;7(4):57–63. https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63.

Savlevich EL, Simbirtsev AS, Chistyakova GN, Terekhina KG, Batskalevich NA. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis with ARVI. *Therapy*. 2021;7(4):57–63. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63.
26. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019–2040. https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7.
27. Камашева ГТ, Белухина ЕГ, Шарипова ГК, Кариполлин БК. Характеристика микробиоценоза верхних дыхательных путей у часто болеющих детей г. Семей. *Наука и здравоохранение*. 2011;(1):69–71. Режим доступа: https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/c43/2011_1.pdf.
Kamasheva GT, Belukhina EG, Sharipova GK, Karipollin BK. Characteristics of the microbiocenosis of the upper tracts in frequently sick children of Semey. *Science and Healthcare*. 2011;(1):69–71. (In Russ.) Available at: https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/c43/2011_1.pdf.
28. Новикова ВП, Власова ТМ, Воронцова ЛВ. Микрофлора полости рта у часто болеющих детей раннего возраста. *Медицинский академический журнал*. 2014;14(S):13–16. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/vrsrus.
Novikova, VP, Vlasova TM, Vorontsova LV. Oral microflora in frequently ill young children. *Medical Academic Journal*. 2014;14(S):13–16. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/vrsrus.
29. Крамарь ЛВ, Хлынина ЮО. Микроэкологическая характеристика слизистых оболочек верхних дыхательных путей у часто болеющих детей. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2014;(1):35–38. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/snuddh.
Kramar LV, Chlynina YuO. Micrpecological characteristics of upper airway mucosa in recurrent respiratory infection children. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2014;(1):35–38. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/snuddh.
30. De Steenhuijsen Piters WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et al. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1104–1115. https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0220OC.
31. Егорова ВБ, Черкашин МП, Колмакова АЮ. Часто болеющие дети: клинические особенности и микробиоценоз верхних дыхательных путей. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2019;(2):43–47. https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2(15).31311.
Egorova VB, Cherkashin MP, Kolmakova AYu. Children who get sick often: clinical features and microbiological characteristics of upper respiratory ways. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019;(2):43–47. (In Russ.) https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2(15).31311.
32. Курдюкова ТИ, Красноруцкая ОН, Бугримов ДЮ, Шевцов АН. Изменения микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника при лечении острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2023;23(2):95–101. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-2-95-101.
Kurdyukova TI, Krasnorutskaya ON, Bugrimov DYu, Shevtsov AN. Changes in the microbiota of the upper airways and intestine in the treatment of acute respiratory infections in preschool children. *Russian Pediatric Journal*. 2023;23(2):95–101. (In Russ.) https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-2-95-101.
33. Mozheiko TV, Ilchenko SI, Fialkovska AO, Koreniuk OS. Specific features of the oral microbiome in young children with aryngopharyngeal reflux and its role the development of recurrent respiratory diseases. *Wiad Lek*. 2023;76(1):58–64. https://doi.org/10.36740/WLek202301108.
34. Новикова ВП, Хавкин АИ, Горелов АВ, Полунина АВ. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91–96. https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-91-96.
Novikova VP, Khavkin AI, Gorelov AV, Polunina AV. The lung-gut axis and COVID infection. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):91–96. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-91-96.
35. Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N et al. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*. 2023;164(2):272–288. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.09.024.
36. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43(1):81–95. https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1176988.
37. Wang Z, Bai C, Hu T, Luo C, Yu H, Ma X et al. Emerging trends and hotspot in gut-lung axis research from 2011 to 2021: a bibliometrics analysis. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):27. https://doi.org/10.1186/s12938-022-00987-8.
38. Liu P, Wang P, Tian D, Liu J, Chen G, Liu S. Study on traditional Chinese medicine theory of lung being connected with large intestine. *J Tradit Chin Med*. 2012;32(3):482–487. https://doi.org/10.1016/s0254-6272(13)60059-x.
39. Wang Y, Zhou D, Feng Y, Chen G, Li N. T-UCRs with digestive and respiratory diseases. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(16):127306. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127306.
40. Хавкин АИ. Микрофлора и развитие иммунной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):86–89. https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433.
Khavkin AI. Microflora and the development of the immune system. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):86–89. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433.
41. Peng S, Du TH, Zhang M. Changes in gut microbiota and serum D-lactate level and correlation analysis in children with recurrent pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(2):113–116. (In Chinese) https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2016.02.004.
42. Li KL, Wang BZ, Li ZP, Li YL, Liang JJ. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World J Pediatr*. 2019;15(3):255–261. https://doi.org/10.1007/s12519-019-00248-0.
43. Li L, Wang F, Liu Y, Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microb Pathog*. 2019;136:103709. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709.
44. Богданова НМ, Хавкин АИ, Пеньков ДГ, Новикова ВП. Состояние кишечной микробиоты и местного иммунного ответа желудочно-кишечного тракта у часто болеющих детей, находящихся в трудной жизненной ситуации. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(4):125–134. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-125-134.
Bogdanova NM, Khavkin AI, Penkov DG, Novikova VP. Intestinal microbiota and local immune response in the gastrointestinal tract among young children with frequent respiratory infections who are in a difficult life situation. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):125–134. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-125-134.
45. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006895. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Грицинская Вера Людвиговна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии» Научно-исследовательского центра, профессор кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; SPIN-код: 7966-9470; tryfive@mail.ru

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии» Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; SPIN-код: 1875-8137; novikova-vp@mail.ru

Information about the authors:

Vera L. Gritsinskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center, Professor of the Department of General Medical Practice, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; tryfive@mail.ru

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; novikova-vp@mail.ru