

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису**

МОЖЕЙКО ТЕТЯНА ВАДИМІВНА

УДК 616.22+616.321]-002-008.6-039.35-053.3/.4-07-037(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕКУРЕНТНИХ
РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З
ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ**

спеціальність – 228 «Педіатрія»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т. В. Можейко

Науковий керівник – ІЛЬЧЕНКО Світлана Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Можейко Т. В. Прогнозування та профілактика рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (за спеціальністю 228 «Педіатрія»). Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2024.

Дисертаційна робота виконана на клінічних базах кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) (ректор – д. мед. н., академік НАМН України Перцева Т.О.). Дослідження проводилось в рамках сумісної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ державної реєстрації 0116U004962), термін виконання 01.2017– 11.2021 р.р.

Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності профілактики рекурентних респіраторних захворювань (РРЗ) у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом (ЛФР) шляхом визначення інформативних прогностичних предикторів на підставі вивчення клініко-лабораторних та функціональних показників.

Для досягнення поставленої мети були послідовно виконані наступні завдання: вивчити клініко-анамнестичні характеристики дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом та проаналізувати їх респіраторну захворюваність; провести добовий моніторинг рівня пепсину в рідині ротової порожнини та встановити циркадні ритми його концентрації для удосконалення діагностики ЛФР у дітей раннього віку; проаналізувати взаємозв'язки між клінічними проявами ЛФР у дітей раннього віку, концентрацією пепсину та інтерлейкіну-8 в секреті ротової порожнини; вивчити асоціації між лактазною недостатністю та інтенсивністю ЛФР; встановити особливості мікробіоти порожнини рота у дітей раннього віку з

ЛФР та оцінити ефективність використання профілактичних курсів препарату, що містить штам *S. salivarius K12*; визначити інформативні клініко-лабораторні та функціональні предиктори прогнозування РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР шляхом побудови логістичної регресійної моделі за результатами катамнестичного спостереження.

Актуальність вирішення поставлених завдань обґрунтована поширеністю та соціально-економічною значимістю РРЗ у дітей раннього віку. З огляду на негативний вплив РРЗ на здоров'я дітей виникає необхідність у пошуку нових предикторів, що можуть впливати на частоту і перебіг респіраторних захворювань у дітей раннього віку. В сучасних зарубіжних наукових дослідженнях дедалі більше уваги приділяється ларингофарингеальному рефлюксу як фактору ризику рекурентних та хронічних захворювань дихальних шляхів. В той же час немає точних даних про поширеність ЛФР, його клінічні прояви та асоціації з функціональними гастроінтестинальними розладами (ФГІР) у дітей раннього віку, що пов'язано з відсутністю специфічних критеріїв та алгоритму його діагностики.

Вважається, що при ЛФР ключову роль у пошкодженні слизової оболонки дихальних шляхів відіграє пепсин, що стимулює експресію багатьох прозапальних цитокінів та сприяє порушенню мікробіому ротової порожнини. Вміст пепсину в рідині ротової порожнини є потенційно неінвазивним та об'єктивним біомаркером, що може використовуватися для скринінгової діагностики ЛФР у дітей раннього віку. Але рівень інформативності та специфічності методу потребує уточнення. Невирішеними залишаються питання профілактики РРЗ та попередження їх ускладнень у дітей раннього віку з ЛФР.

Для досягнення поставленої мети на першому етапі проведено клініко-анамнестичне обстеження 620 дітей віком від 1-го місяця до 2-х років методом випадкової вибірки. На другому етапі, після визначення відповідності критеріям включення та виключення, проведено детальне клініко-анамнестичне та лабораторно-функціональне дослідження 155 дітей з

синдромом зригування, які увійшли до основної групи. В якості групи порівняння обстежено 30 дітей без синдрому зригування. На третьому етапі проведено дослідження 36 дітей з основної групи, які сформували РРЗ в катамнезі.

В роботі використовували анкетно-опитувальний метод зі шкалою оцінки інтенсивності зригування та рефлюкс-анкетною для батьків. Рівень пепсину визначали в секреті ротової порожнини тричі на добу: у дітей основної групи – натщесерце, відразу після зригування та за 1 годину після годування; у дітей групи порівняння – натщесерце, за півгодини до вживання їжі та за 1 годину після годування. В отриманих зразках визначали концентрацію пепсину методом імуноферментного аналізу. Аналіз концентрації водню (H₂) у повітрі, що видихається (КВПВ), проводилось дітям із синдромом зригування за допомогою апаратної методики та урахуванням вікових особливостей. Серед статистичних методів для визначення дискримінаційної значимості різних показників для прогнозування ризику розвитку РРЗ проводився ROC-аналіз; для побудови прогностичних моделей застосовувався метод бінарної логістичної регресії.

Основними критеріями включення в дослідження були: вік дитини від 1-го місяця до 2-х років; наявність у дитини на момент огляду або в анамнезі синдрому зригування відповідно до Римських критеріїв IV; підписання батьками інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були зокрема: наявність у дітей тяжких органічних уражень ЦНС, що супроводжувалися дисфагією; вродженої та спадкової патології травного тракту та бронхолегеневої системи, а також гострі запальні процеси травного тракту.

За поточними скаргами і анамнестичними даними синдром зригування фіксувався в усіх пацієнтів основної групи та мав різну інтенсивність. При цьому 63,2 % дітей за 5-бальною шкалою набрали 1 бал; 24,5 % – 2 бали; 3,2 % – 3 бали, 5,2 % – 4 бали та 3,9 % – 5 балів. Порівняльний аналіз анамнестичних даних щодо перенесених респіраторних захворювань показав,

що гострі респіраторні захворювання із залученням верхніх дихальних шляхів <3 разів на рік були зареєстровані як у дітей з основної групи, так і групи порівняння, та достовірно не різнились за частотою їх зустрічаємості (23,9 % проти 36,7 %; $p=0,14$). Але випадків ГРЗ із залученням верхніх дихальних шляхів ≥ 3 разів на рік було достовірно більше у дітей з основної групи, ніж в групі порівняння (24,5% проти 6,7%; $p=0,03$). Катамнестичне спостереження протягом 2 років за дітьми з ЛФР показало, що практично у кожної п'ятої дитини (23,2%) сформувались РРЗ, в структурі яких переважали рекурентні захворювання верхніх дихальних шляхів (55,6 %), рекурентні ларингіти (25,0 %) та рекурентні бронхіти (19,4 %).

В роботі вперше вивчено добові циркадні ритми активності пепсину в рідині ротової порожнини, визначено оптимальне порогове значення його рівня для діагностики ЛФР у дітей раннього віку та встановлено наявність прихованих епізодів рефлюксу. Так, середньодобове значення рівня пепсину під час моніторингу становило (Me) 446,8 (267,9–534,7) пг/мл, змінювалось протягом доби, було максимальним після зривування, але вірогідно не різнилось з пробами натщесерце та через годину після годування (439,4 (257,7–615,3) пг/мл, 514,0 (281,8–581,2) пг/мл, 422,9 (247,1–525,2) пг/мл відповідно, $p>0,05$), що свідчить про наявність прихованих епізодів рефлюксу протягом доби. Рівень пепсину натщесерце був вірогідно вищим у дітей, які мають високу інтенсивність ЛФР (≥ 7 балів за рефлюкс-анкету). Визначено, що саме натщесерце рівень пепсину у рідині ротової порожнини $\geq 443,4$ пг/мл може використовуватися для скринінгової діагностики ЛФР у дітей раннього віку з чутливістю 66,7 %, специфічністю — 80,0 %, прогностичною цінністю позитивного результату — 75,0 % та прогностичною цінністю негативного результату — 72,7%.

Рівень пепсину в рідині ротової порожнини у дітей раннього віку також був високо асоційований з такими респіраторними симптомами, як періодична закладеність носа ($R=0,48$; $p<0,05$), тривалий кашель ($R=0,77$; $p<0,05$), осиплість голосу ($R=0,61$; $p<0,05$), візинги без ознак ГРІ ($R=0,51$;

$p < 0,05$) та гранулярний фарингіт ($R = 0,76$; $p < 0,05$), що підтверджує їх притаманність до ЛФР.

Встановлено, що рівень ІІ-8 в рідині ротової порожнини був достовірно вищим у дітей з РРЗ порівняно з дітьми без них (М (SD) – 720,1 (50,1) пг/мл проти 331,2 (22,6) пг/мл, $p < 0,05$), асоційований з частотою епізодів респіраторних захворювань ($R = 0,67$, $p < 0,05$) та прямо пропорційно пов'язаний з концентрацією пепсину в рідині ротової порожнини ($R = 0,78$, $p < 0,05$).

Проведено дослідження на наявність лактазної недостатності (ЛН), як одного зі станів, що може бути причиною зригування, а також впливати на інтенсивність проявів ЛФР. При виконанні водневого дихального тесту (ВДТ) негативні результати зафіксовані у 16 (50,0 %) обстежених пацієнтів, сумнівні (КВПВ від 10 до 20 ppm) – у 10 (31,2 %) та позитивні (КВПВ > 20 ppm) – у 6 (18,8 %) дітей. Концентрація водню в повітрі, що видихається, у дітей з позитивним тестом коливалась в межах від 28 ppm до 115 ppm (45,5 (40,0–53,0) ppm) та досягала максимального значення під час дослідження вірогідно пізніше, ніж у дорослих (на 180 (150–180) хв, $p < 0,05$). Аналіз скарг та даних анамнезу в обстежених дітей показав, що синдром зригування в дітей із різним рівнем КВПВ відзначався майже з однаковою частотою, але його інтенсивність була більшою в дітей із встановленою ЛН – 4,0 (2,5–4,5) бали проти 1,0 (1,0–2,0) балу у дітей без ЛН ($p = 0,04$) і 1,0 (1,0–1,0) балу у дітей з сумнівним результатом ($p = 0,02$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між проявами ФГПР і рівнем КВПВ. Так, функціональну діарею частіше діагностували в дітей із КВПВ > 10 ppm ($R = 0,37$, $p < 0,05$).

В роботі підтверджено, що ЛФР у дітей раннього віку індукує порушення стану мікробіоти ротової порожнини, що характеризується підвищенням кількості колонієутворюючих одиниць грам-негативних штамів (зокрема, *K. pneumonia*, *E. coli*, *P. vulgaris*). Частота ідентифікації штамів *S. viridans*, як представника нормальної мікрофлори, була вірогідно нижче у дітей саме з РРЗ, що також мало взаємозв'язок з концентрацією пепсину в

рідині ротової порожнини у дітей раннього віку ($R=0,61$, $p<0,05$).

Нами проаналізовано ефективність та рекомендовано до використання на практиці лікувальних та профілактичних курсів препарату, в складі якого є штам *S. salivarius K12*, у дітей з ЛФР, що сприяє відновленню еубіотичного стану мікробіоти ротової порожнини, зменшенню епізодів респіраторних захворювань (з 3,9 (1,2) до 2,4 (1,1); $p<0,05$) та їх тривалості (з 1,5 (0,1) місяців до 1,0 (0,5) місяців, $p<0,05$).

На підставі багатофакторного підходу до оцінки ризику розвитку РРЗ найбільш вагомими прогностичними предикторами виявилися: початок зригування після 6 міс. ($I=1,76$), періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ ($I=1,58$), візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ ($I=1,36$), ІЛ-8 $>426,0$ пг/мл ($I=3,53$), лактазна недостатність ($I=2,24$) та пепсин натще > 500 пг/мл ($I=1,04$). В роботі побудовано та запропоновано зручні прогностичні шкали для різних етапів надання медичної допомоги, що дозволяють виділяти групу дітей раннього віку з ЛФР, які потребують поглибленого обстеження і проведення профілактичних заходів для зменшення частоти респіраторних інфекцій та запобігання розвитку їх рекурентного перебігу.

Ключові слова: *рекурентні респіраторні захворювання, респіраторні інфекції, бронхіти, фарингіти, ларингіти, запальні захворювання, синдром зригування, ларингофарингеальний рефлюкс, пепсин, цитокіни, інтерлейкіни, рідина ротової порожнини, функціональні гастроінтестинальні розлади, лактазна недостатність, водневий дихальний тест, мікробіом дихальних шляхів, пробіотики, пробіотична терапія, діти, діти раннього віку, фактори ризику, прогнозування, логістична модель.*

ABSTRACT

Mozheyko T.V. Prediction and prevention of recurrent respiratory diseases in young children with laryngopharyngeal reflux. Qualification scientific work on manuscript rights. Dissertation for graduation scientific degree of Doctor of Philosophy (for specialty 228 "Pediatrics"). Dnipro state medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation work was completed at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University (DSMU) (Rector - Doctor of Medicine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine T.O. Pertseva). Research was carried out as part of the joint research work of the Department of Propedeutics of children's diseases and department of microbiology, virology, immunology and epidemiology DSMU "Bronchitis in children with comorbid conditions: clinical course and their modern etiology" (state registration number 0116 U 004962), implementation period 01.2017-11.2021.

The dissertation is devoted to issues of increasing the effectiveness of prevention of recurrent respiratory diseases (RRD) in young children with laryngopharyngeal reflux (LPR) by determining informative prognostic predictors based on the study of clinical, laboratory and functional indicators.

To achieve the set goal, the following tasks were successively performed: study of clinical and anamnestic characteristics of LPR among young children with regurgitation syndrome and establishment of its association with other respiratory and gastrointestinal disorders; studying the effect of lactase deficiency (LD) on the intensity of LPR and determining the informativeness of diagnostic methods of LD in young children; conducting daily monitoring of pepsin level in oral fluid and determining circadian rhythms of its activity to improve diagnosis of LPR in young children; study of the relationships between the activity of pepsin, pro-inflammatory cytokines and oral microbiome in young children with LPR; determination of informative clinical and laboratory predictors of RRD prediction in young children with LPR by building a logistic regression model based on the

results of catamnetic observation and assessment of the feasibility of using a respiratory probiotic for the prevention of RRD.

The urgency of solving the set tasks is justified by the prevalence and socio-economic significance of RRD in young children. Given the negative impact of respiratory diseases on children's health, there is a need to find new predictors that can affect the frequency and course of respiratory diseases in young children. In modern foreign scientific research, more and more attention is paid to the laryngopharyngeal reflux as a risk factor for recurrent and chronic diseases of the respiratory tract. At the same time, there are no accurate data on the prevalence of LPR, its clinical manifestations and associations with FGID, especially in young children, which is due to the lack of specific criteria and an algorithm for its diagnosis.

It is believed that pepsin, which stimulates the expression of many pro-inflammatory cytokines and contributes to the disruption of the oral microbiome, plays a key role in the damage of the mucous membrane of the respiratory tract with LPR. The content of pepsin in oral fluid is a potentially non-invasive and objective biomarker that can be used for the screening diagnosis of LPR in young children. But the level of informativeness and specificity of the method needs clarification. The issues of prevention of RRD and prevention of their complications in young children with LPR also remain unresolved.

In order to achieve the set goal, at the first stage, a clinical and anamnestic examination of 620 children aged from 1 month to 2 years was conducted using a random sampling method. At the second stage, after determining compliance with the inclusion and exclusion criteria, a detailed clinical, anamnestic, and laboratory-functional study was conducted for 155 children with vomiting syndrome who were included in the main group. As a comparison group, 30 children without regurgitation syndrome were examined. At the third stage, a study was conducted of 36 children from the main group who developed RRD in catamnesis.

The work used a questionnaire-survey method with a scale for evaluating the intensity of regurgitation and a reflux questionnaire for parents. The level of pepsin

was determined in the secretion of the oral cavity three times a day: in children of the main group - on an empty stomach, immediately after regurgitation and 1 hour after feeding; in children of the comparison group - on an empty stomach, half an hour before eating and 1 hour after feeding. The concentration of pepsin was determined in the obtained samples by enzyme immunoassay. The concentration of hydrogen (H₂) in exhaled air was determined in children with regurgitation syndrome using hardware methods and taking into account age characteristics. Among the statistical methods for determining the discriminatory significance of various indicators for predicting the risk of developing RRD, ROC analysis was performed; the binary logistic regression method was used to build prognostic models.

The main criteria for inclusion in the study were: the age of the child from 1 month to 2 years; presence of the child regurgitation syndrome at the time of examination or in the history of regurgitation syndrome according to the Rome IV criteria; parents signing informed consent to participate in the study. The exclusion criteria from the study were, in particular: the presence of severe organic lesions of the central nervous system in children accompanied by dysphagia; congenital and hereditary pathology of the digestive tract and bronchopulmonary system, as well as acute inflammatory processes of the digestive tract.

According to the current complaints and anamnestic due to regurgitation syndrome fixed in in these patients of the main group and had different intensity. At the same time, 63.2% of children scored 1 point on a 5-point scale; 24.5% – 2 points; 3.2% – 3 points, 5.2% – 4 points and 3.9% – 5 points.

A comparative analysis of anamnestic data on past respiratory diseases showed that acute respiratory diseases (ARD) involving the upper respiratory tract <3 times a year were registered both in children from the main group and the comparison group, and did not differ significantly in terms of their frequency of occurrence (23.9 % versus 36.7 %; $p = 0.14$). But there were significantly more cases of ARD involving the upper respiratory tract ≥ 3 times a year in children from the main group than in the comparison group (24.5% vs. 6.7%; $p = 0.03$).

Catamnetic observation of children with LPR for 2 years showed that almost every fifth child (23.2%) developed RRD, the structure of which was dominated by recurrent diseases of the upper respiratory tract (55.6%), recurrent laryngitis (25.0%) and recurrent bronchitis (19.4%).

In the work, for the first time, the daily circadian rhythms of pepsin activity in the oral cavity fluid were studied and the optimal threshold value of its level was determined for the diagnosis of LPR in young children, and the presence of hidden episodes of reflux was established. Thus, the average daily value of the pepsin level during monitoring was (Me) 446.8 (267.9–534.7) pg/ml, it changed during the day, it was maximal after vomiting, but it probably did not differ with samples on an empty stomach and one hour after feeding (439.4 (257.7–615.3) pg/ml, 514.0 (281.8–581.2) pg/ml, 422.9 (247.1–525.2) pg/ml, respectively, $p>0.05$), which indicates the presence of hidden episodes of reflux during the day. The level of pepsin on an empty stomach was probably higher in children with a high intensity of LPR (≥ 7 points according to the reflux questionnaire). It was determined that the fasting pepsin level in the oral cavity fluid ≥ 443.4 pg/ml can be used for the screening diagnosis of LPR in young children with a sensitivity of 66.7%, specificity — 80.0%, predictive value of a positive result — 75.0 % and the predictive value of a negative result — 72.7%.

The level of pepsin in oral fluid in young children was also highly associated with such respiratory symptoms as periodic nasal congestion ($R=0.48$; $p<0.05$), prolonged cough ($R=0.77$; $p<0, 05$), hoarseness of voice ($R=0.61$; $p<0.05$), viscera without signs of ARD ($R=0.51$; $p<0.05$) and granular pharyngitis ($R=0.76$; $p<0,05$), which confirms their belonging to the LPR.

The work found that the level of IL-8 in oral fluid was significantly higher in children with RRD compared to children without it (M (SD) – 720.1 (50.1) pg/ml vs. 331.2 (22.6) pg/ml, $p<0.05$), associated with the frequency of episodes of respiratory diseases ($R=0.67$, $p<0.05$) and directly proportional to the concentration of pepsin in the oral fluid ($R=0.78$, $p<0, 05$).

Research was conducted on the presence of lactase deficiency (LD), as one of the conditions that can cause vomiting, as well as affect the intensity of LPR manifestations. During the hydrogen breath test (HBT), negative results were recorded in 16 (50.0%) of the examined patients, doubtful (exhaled hydrogen concentration (EHC) from 10 to 20 ppm) in 10 (31.2%) and positive (EHC >20 ppm) in 6 (18.8%) children. EHC in children with a positive test ranged from 28 ppm to 115 ppm (Me 45.5 (40.0–53.0) ppm) and reached a maximum value during the study probably later than in adults (for 180 (150–180) min, $p < 0.05$). The analysis of complaints and anamnesis data of the examined children showed that the regurgitation syndrome in children with different levels of EHC was observed with almost the same frequency, but its intensity was greater in children with established LD - 4.0 (2.5–4.5) points against 1.0 (1.0–2.0) points in children without LD ($p = 0.04$) and 1.0 (1.0–1.0) points in children with questionable results ($p = 0.02$). A direct correlation between the manifestations of FGID and the level of EHC has been established. Thus, functional diarrhea was more often diagnosed in children with EHC >10 ppm ($R=0.37$, $p < 0.05$).

The paper confirmed that LPR in young children induces a disturbance in the state of the microbiota of the oral cavity, which is characterized by an increase in the number of colony-forming units of gram-negative strains (in particular, *K. pneumonia*, *E. coli*, *P. vulgaris*). The frequency of identification of strains of *S. viridans*, as a representative of normal microflora, was probably lower in children with RRD, which also had a relationship with the concentration of pepsin in the oral fluid of young children ($R=0.61$, $p < 0.05$).

We have analyzed the effectiveness and recommended the use in practice of therapeutic and preventive courses of the drug, which contains the *S. salivarius* K12 strain, in children with LPR, which contributes to the restoration of the eubiotic state of the microbiota of the oral cavity, the reduction of episodes of respiratory diseases (from 3.9 (1, 2) to 2.4 (1.1); $p < 0.05$) and their duration (from 1.5 (0.1) months to 1.0 (0.5) months, $p < 0.05$).

Based on a multifactorial approach to assessing the risk of developing RRD, the most significant prognostic predictors were: the onset of regurgitation after 6 months (I=1.76), periodic cough and/or hoarseness without signs of ARD (I=1.58), wheezing during the first two years of life without signs of ARD (I=1.36), IL-8 >426.0 pg/ml (I=3.53), lactase deficiency (I=2.24) and fasting pepsin > 500 pg/ml (I=1.04). In the work, convenient prognostic scales for various stages of medical care have been constructed and proposed, which allow to single out a group of young children with LPR who need in-depth examination and preventive measures to reduce the frequency of respiratory infections and prevent the development of their recurrent course.

Key words: *recurrent respiratory diseases, respiratory infections, bronchitis, pharyngitis, laryngitis, inflammatory diseases, vomiting syndrome, laryngopharyngeal reflux, pepsin, cytokines, interleukins, oral fluid, functional gastrointestinal disorders, lactase deficiency, hydrogen breath test, respiratory tract microbiome , probiotics , probiotic therapy, children, young children, risk factors, prediction, logistic model.*

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Ільченко С. І., Недельська С. М., Можейко Т. В. Особливості використання та інтерпретації результатів водневого дихального тесту з навантаженням лактозою в дітей раннього віку та їхніх матерів. Патологія. 2019; 16:1(45):116-123. doi: 10.14739/2310-1237.2019.1.166470.
2. Ільченко С.І., Можейко Т.В., Крамаренко Н.М., Дупленко Н.В. Клініко-функціональний портрет дітей раннього віку з синдромом регургітації. Здоров'я дитини. 2019; 14(6):8-14. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179241.
3. Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Можейко Т.В. Про профілактику рекурентних респіраторних захворювань у дітей з мікроаспіраційним синдромом. Pediatrics. Eastern Europe. 2019; 7(4):680-687.
4. Ilchenko S.I., Mozheiko T.V., Fialkovska A.O., Mishina N.V. (). The results of daily monitoring of salivary pepsin levels in young children with regurgitation syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 2021; 7(119): 19-24. doi: 10.15574/SP.2021.119.19.5.
5. Mozheiko TV, Ilchenko SI, Fialkovska AO, Koreniuk OS. Specific features of the oral microbiome in young children with laryngopharyngeal reflux and its role the development of recurrent respiratory diseases. Wiad Lek. 2023;76(1):58-64. doi: 10.36740/WLek202301108. PMID: 36883491.
6. Ilchenko S, Mozheiko T, Fialkovska A. The prognostic significance of salivary pepsin level in the development of recurrent respiratory pathology in infants with rumination syndrome. East Ukr Med J. 2023;11(4):421-429. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):421-429](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):421-429).
7. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Можейко ТВ. Результати моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини у дітей раннього віку з синдромом регургітації. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;14(1):52-53.

8. Можейко ТВ. Проблемні питання діагностики причин регургітації у дітей раннього віку. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference. Barcelona, Spain. 27-28 January 2020. P. 108-110.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1 Частота, особливості перебігу та фактори ризику рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку на сучасному етапі	26
1.2 Ларингофарингеальний рефлюкс як фактор ризику розвитку респіраторної патології у дітей раннього віку	31
1.3 Сучасні методи діагностики ларингофарингеального рефлюкса у дітей	41
1.4 Роль респіраторних пробіотиків у профілактиці розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей з ларингофарингеальним рефлюксом	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	49
2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика груп пацієнтів	49
2.2 Методи досліджень	53
2.3 Статистичні методи обробки результатів дослідження	59
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ З СИНДРОМОМ ЗРИГУВАННЯ	61
3.1 Клініко-анамнестичні характеристики дітей раннього віку з синдромом зригування	61
3.2 Асоціації ларингофарингеального рефлюксу з ФГІР у дітей раннього віку	68
3.3 Результати водневого дихального тесту з навантаженням	

лактозою та його інтерпретація у дітей раннього віку з синдромом зривування та їх матерів	71
РОЗДІЛ 4. РІВЕНЬ ПЕПСИНУ ТА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СЕКРЕТІ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЯК ПРЕДИКТОРИ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ ЛФР	80
4.1 Результати добового моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку із ЛФР	80
4.2 Взаємозв'язки концентрації пепсину з прозапальними цитокінами у секреті ротової порожнини та особливості мікробіоти у дітей раннього віку з ЛФР	86
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕКУРЕНТНОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ З ЛФР ...	94
5.1 Моделі прогнозування розвитку рекурентної респіраторної патології у дітей раннього віку з ЛФР	93
5.2 Результати використання препарату, що містить штам <i>S. salivarius K12</i> , у дітей з ЛФР	111
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	116
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	134
ДОДАТКИ	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

ВДТ	– водневий дихальний тест;
ВДШ	– верхні дихальні шляхи;
ГЕР	– гастроєзофагеальний рефлюкс;
ГЕРХ	– гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;
ГРВІ	– гострі респіраторні вірусні інфекції;
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання;
ДІ	– довірчий інтервал;
ДШ	– дихальні шляхи;
ІІ	– інтерлейкін;
ІПП	– інгібітори протонної помпи;
КВПВ	– концентрація водню у повітрі, що видихається;
КУО	– колонієутворюючі одиниці;
ЛН	– лактазна недостатність;
ЛФР	– ларингофарингеальний рефлюкс;
ЛФРХ	– ларингофарингеальна рефлюксна хвороба;
ОША 1	– оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя;
ОША 5	– оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині життя;
РРЗ	– рекурентні респіраторні захворювання;
СНБРК	– синдром лактозозалежного надлишкового бактеріального росту;
ТТ	– травний тракт;
ФГІР	– функціональні гастроінтестинальні розлади;
ХВГП	– хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода;
ЦНС	– центральна нервова система.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ) серед дітей в усьому світі становлять значну соціально-економічну проблему для їх сімей та водночас є серйозним клінічним викликом для практикуючих лікарів. Навіть в економічно розвинутих країнах на РРЗ хворіє до 25 % дітей протягом першого року життя та близько 18 % дітей віком від 1 до 5 років [1,2]. РРЗ є основною причиною хвилювання батьків, звернення до лікарів, госпіталізації та призначення широкого спектра медикаментозних засобів. Часте невиправдане призначення антибіотиків призводить до резистентності умовнопатогенних мікроорганізмів, які входять до складу мікробіому дитини, порушує нормальний баланс мікрофлори, полегшуючи колонізацію патогенами [3].

Дитина, яка має РРЗ, становить одну з найскладніших діагностичних проблем у педіатрії, яку намагаються вирішити насамперед педіатри, імунологи та алергологи у численних наукових дослідженнях [2,4–7]. На сьогоднішній день виділено цілу низку ендо- та екзогенних чинників, що у поєднанні зумовлюють наявність дуже високих показників захворюваності на РРЗ серед дітей [8]. Відомо, що РРЗ можуть сприяти персистуванню вірусів, спричинити зниження імунорезистентності організму, порушення фізичного і психомоторного розвитку і в подальшому призвести до формування хронічної патології дихальних шляхів [5,9]. З огляду на негативний вплив РРЗ на здоров'я дітей у майбутньому виникає необхідність у пошуку нових предикторів, що можуть впливати на частоту і перебіг респіраторних інфекцій у дітей раннього віку [9]. На жаль, за останні роки стан здоров'я дитячого населення в Україні характеризується високою частотою пре- та коморбідних станів, що мають значний вплив на розвиток та перебіг РРЗ [10]. В сучасних зарубіжних наукових дослідженнях дедалі більше уваги приділяється ларингофарингеальному рефлюксу (ЛФР) як

фактору ризику рекурентних та хронічних захворювань верхніх та нижніх відділів дихальних шляхів, включаючи ларингіт, гіпертрофію лімфоглоткового кільця, середній отит, хронічний кашель, бронхіальну астму та ін. ЛФР є досить частим позастравохідним проявом гастроезофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і характеризується ретроградним надходженням шлункового вмісту в гортань і глотку [11].

В той же час у літературі немає точних даних про поширеність ЛФР, його клінічні прояви та асоціації з ФГПР, особливо у дітей раннього віку, що пов'язано з відсутністю специфічних критеріїв та алгоритму його діагностики [12]. На сьогодні цікавим із наукових і практичних позицій є дослідження вмісту пепсину в рідині ротової порожнини як потенційно неінвазивного та об'єктивного маркера ЛФР у дітей. Вважається, що при ЛФР ключову роль у пошкодженні слизової оболонки дихальних шляхів відіграє пепсин, що стимулює експресію багатьох прозапальних цитокінів та сприяє порушенню мікробіому ротової порожнини [13].

На сьогоднішній день існує недостатньо даних про рівні пепсину у секреті ротової порожнини у дітей раннього віку та його роль у розвитку рекурентної респіраторної патології у дітей з ЛФР.

Не вирішеними залишаються також питання профілактики РРЗ та попередження їх ускладнень у дітей раннього віку з ЛФР, особливо в умовах зростання антибіотикорезистентності.

Таким чином пошук нових предикторів, що викликають РРЗ в дитячому віці, може надати додаткову інформацію про механізми їх розвитку, дозволить прогнозувати розвиток цих станів та розробити тактику їхньої профілактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб і кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ державної реєстрації 0116U004962).

Мета дослідження: підвищити ефективність профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом шляхом визначення прогностичних предикторів на підставі вивчення клініко-лабораторних та функціональних показників.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-анамнестичні характеристики дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом та проаналізувати їх респіраторну захворюваність.
2. Провести добовий моніторинг рівня пепсину в рідині ротової порожнини та встановити циркадні ритми його концентрації для удосконалення діагностики ЛФР у дітей раннього віку.
3. Проаналізувати взаємозв'язки між клінічними проявами ЛФР у дітей раннього віку, концентрацією пепсину та інтерлейкіну-8 в секреті ротової порожнини.
4. Вивчити асоціації між лактазною недостатністю та інтенсивністю ЛФР.
5. Встановити особливості мікробіоти порожнини рота у дітей раннього віку з ЛФР та оцінити ефективність використання профілактичних курсів препарату, що містить штам *S. salivarius K12*.
6. Визначити інформативні клініко-лабораторні та функціональні предиктори прогнозування РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР шляхом побудови логістичної регресійної моделі за результатами катамнестичного спостереження.

Об'єкт дослідження: рекурентні респіраторні захворювання у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні, функціонально-інструментальні, лабораторні маркери ЛФР у дітей раннього віку з синдромом зригування, предиктори прогнозування рекурентних респіраторних захворювань.

Методи дослідження: анкетно-опитувальні (в т.ч. шкала оцінки інтенсивності зригування, рефлюкс-анкета для батьків), клініко-анамнестичні (в т.ч. катамнестичне спостереження); лабораторні (в т.ч. визначення добової активності пепсину та ІІ-8 у рідині ротової порожнини методом ІФА; рН-метрія рідини ротової порожнини); мікробіологічні (дослідження мікробіоти ротоглотки та кишківника), інструментальні (в т.ч. водневий дихальний тест для визначення лактазної недостатності); статистичні.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

1. В роботі вивчено клініко-анамнестичні портрети дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом, уточнено його асоціації з іншими респіраторними та гастроінтестинальними розладами, проаналізовано респіраторну захворюваність в катамнезі.
2. Вперше вивчено добові циркадні ритми концентрації пепсину в рідині ротової порожнини, визначено оптимальне порогове значення його рівня для діагностики ЛФР у дітей раннього віку та встановлено наявність прихованих епізодів рефлюксу протягом доби.
3. Вперше встановлено зв'язок між рівнем пепсину, прозапальним цитокином ІІ-8 в рідині ротової порожнини та клінічними проявами ЛФР у дітей раннього віку.
4. Визначено вплив лактазної недостатності на інтенсивність проявів ЛФР, уточнено особливості проведення ВДТ та інтерпретацію його результатів у дітей раннього віку.
5. Встановлено діагностично значущі предиктори ризику рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ЛФР та на їх основі розроблено ефективні прогностичні моделі.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані дані про розповсюдженість синдрому ЛФР серед дітей раннього віку та обґрунтована доцільність виявлення серед них дітей з

ризиком РРЗ. Визначено інформативні клінічні критерії для діагностики ЛФР у дітей раннього віку.

Доведено ефективність використання пепсин-тесту в рідині ротової порожнини, як доступного та неінвазивного методу для діагностики ЛФР у дітей раннього віку, та уточнено оптимальні діагностичні показники його концентрації.

Запропоновано моделі прогнозування ризику РРЗ для різних етапів надання медичної допомоги дітям з ЛФР.

Уточнено, що максимальний рівень КВПВ, за даними ВДТ у дітей раннього віку з лактазою недостатністю, зафіксовано на 180 (150–180) хв, що вірогідно пізніше, ніж у дорослих. Це потребує від дослідників ретельно дотримуватися техніки виконання тесту та його тривалості. Доведено недоцільність паралельного виконання ВДТ серед матерів немовлят із функціональними гастроінтестинальними розладами.

Показано ефективність та рекомендовано для використання в педіатричній практиці препарата, що містить штам *S. salivarius K12*, для профілактики РРЗ у дітей з ЛФР.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі.

Особистий внесок здобувача

Дисертація є самостійною науковою роботою, виконаною здобувачкою під керівництвом доктора медичних наук, професора Ільченко Світлани Іванівни. Автором самостійно проведено пошук та вивчення наукових літературних джерел та проаналізовано сучасний стан проблеми. Спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено її мету, напрями та методи дослідження. Дисертант особисто проводила набір, обстеження, анкетування, аналіз результатів дослідження, лікування та спостереження дітей. Автором оцінені фактори ризику РРЗ у дітей, проведено статистичну обробку отриманих результатів з розробкою прогностичних моделей

прогнозування РРЗ. Автором забезпечено впровадження у клінічну практику розробок наукових досліджень. Дисертанткою самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені виступи на конференціях, опубліковані наукові статті та тези.

Впровадження в практику

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність відділень дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», м. Київ; педіатричних відділень, відділень дитячої пульмонології обласних та міських дитячих лікарень: КНП «Криворізька міська лікарня № 16» КМР», м. Кривий Ріг; КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 6» ДМР, м. Дніпро.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації були представлені на Всеукраїнському конгресі педіатрів (2021 рік), ХХІІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) 15-17 вересня 2021 року, науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторні читання 2023» (м. Дніпро, Україна), міжнародній науково-практичній конференції “Eurasian Scientific Congress” 27-28 січня (м. Барселона, Іспанія), на 9 щорічній науково-практичній конференції молодих вчених «Проблеми сьогодення в педіатрії» 29 лютого 2024 р., (м. Харків).

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 160 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 162 посилання, 3 додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями, 26 рисунками.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 6 наукових статей, з них 4, що індексуються у системі Scopus та Web of Science, 2 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Частота, особливості перебігу та фактори ризику рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку на сучасному етапі

Рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ) є поширеним клінічним станом у дітей різних вікових груп. Так, за даними літератури, приблизно 25 % дітей віком до 1 року і 6 % дітей протягом перших 6 років життя хворіють на РРЗ [14]. Незважаючи на те, що це доволі доброякісний стан, який, частіше за все, поступово покращується до 12-річного віку, він значно впливає на самопочуття дитини та призводить до значних медичних та соціальних витрат [15]. На сьогодні існує декілька варіантів визначення поняття РРЗ, однак, деякі окремі нозології мають чіткі критерії повторюваності. До них відносять, наприклад, інфекційний риніт [16], який визнається як рекурентний, якщо він виникає більше 5 разів на рік, або гострий середній отит, який класифікується як повторюваний при 3 епізодах за 6 місяців чи 4 епізодах за 12 місяців [17].

Симптоми зазвичай включають принаймні одне з наступного: нежить, закладеність носа, біль у горлі, кашель, біль у вусі, хрипи та/або задишку, що триває щонайменше два-три дні або більше [2]. Повторні епізоди повинні бути розділені щонайменше двотижневим періодом без симптомів [2].

РРЗ можна класифікувати на ті, що вражають верхні та нижні дихальні шляхи. Більшість РРЗ вражають верхні дихальні шляхи, проявляючись у вигляді звичайної застуди, тонзиліту, фарингіту, ларингіту, риносинуситу та середнього отиту [2]. В той час, як інфекції верхніх дихальних шляхів, зазвичай, мають легкий перебіг і можуть розрішуватися самостійно, інфекції нижніх дихальних шляхів (трахеїт, бронхіоліт/бронхіт і пневмонія) можуть

мати серйозні наслідки, які можуть призвести до госпіталізації та/або смерті [18].

У 2007 році було запропоновано підрахунок клінічного балу для оцінки РРЗ у дітей, що базувався на типі інфекційного епізоду, тривалості, візитах до лікаря, терапії та відсутності у суспільстві [19]; випадки, які отримували більше 30 балів за 6 місяців, класифікувалися як РРЗ. Іншими авторами було запропоновано встановлювати РРЗ у дітей до 3 років при наявності 8 чи більше інфекцій на рік [20].

Пізніше у 2008 році було запропоноване визначення поняття РРЗ, яке включало в себе наявність більше, ніж 6 захворювань дихальних шляхів за рік, або більше, ніж 1 захворювання верхніх дихальних шляхів на місяць у період між вереснем та квітнем, або більше, ніж 3 захворювання нижніх дихальних шляхів за рік [21].

У 2021 році задля уніфікації діагностики та лікування РРЗ у дітей італійськими вченими був розроблений міжсоціальний консенсус, який включає оновлене визначення РРЗ, практичний діагностичний алгоритм та рекомендації щодо використання можливих заходів профілактики РРЗ у дітей. Цей консенсус був розроблений на основі аналізу результатів 80 досліджень, які відповідали критеріям включення, розробленими за методом GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Усі визначення РРЗ, виявлені в літературі під час дослідження, були розглянуті, і нове визначення було розроблено, поширене та прийняте за допомогою методу Delphi: критерієм для визначення дитини з РРЗ є наявність 6 чи більше інфекцій дихальних шляхів (одна з яких може бути пневмонією, включаючи важку пневмонію) на рік або 2 легкі випадки пневмонії, підтвержені клінічними критеріями та/або рентгенографією, на рік [15].

До вищенаведеного визначення дітей із РРЗ не відносяться діти із повторюваними захворюваннями лише в одній області (наприклад, рецидивуючий риносинусит, рецидивуючий отит, рецидивуючий візінг чи

рецидивуючий тонзилофарингіт), з відомими первинними чи вторинними імунодефіцитами (включаючи дефіцит IgA), муковісцидозом та/або CFTR-патіями, первинною циліарною дискинезією, бронхоектазією, генетичними розладами, відомими серцево-судинними вадами, нейром'язовими розладами та іншими наявними хронічними захворюваннями легень [15]; також, це визначення не може бути застосоване до дітей до 1 року.

В літературі описані різні фактори, що передумовлюють схильність до РРЗ у дитини, наприклад, зменшений діаметр дихальних шляхів, слабкий кашльовий рефлекс і незрілість імунної системи дихальних шляхів, а також такі зовнішні фактори, як ранній початок навчання в групах, пасивне куріння, велика кількість співмешканців і забруднення повітря [22].

РРЗ часто є вторинними по відношенню до вищезгаданих факторів схильності і зазвичай зникають у шкільному віці, однак, вбачається важливим ідентифікувати дітей, у яких РРЗ мають більш складний патогенез [22]. До червоних прапорців відносять початок симптомів на першому році життя, ураження інших систем, незвичайні збудники, уповільнення росту дитини, важкі інфекції нижніх дихальних шляхів і рецидив у тому самому місці інфекції [7,21].

У літературі висвітлено доволі широкий спектр станів, які мають потенційний вплив на розвиток РРЗ у дітей. Так, колектив італійських вчених створив так звану «дорожню карту» головних факторів ризику розвитку РРЗ у дітей, до яких віднесли [22]:

- імунодефіцит (червоні прапорці - сімейний анамнез імунодефіциту або ранньої смерті (до 30 років) серед членів сім'ї нез'ясованої причини; потреба у внутрішньовенному введенні антибіотиків та/або госпіталізації для лікування інфекції; 8 або більше нових інфекцій протягом 1 року; 2 або більше важких інфекцій пазух носа за 1 рік; 2 або більше важких інфекцій, таких як сепсис, остеомієліт або менінгіт протягом життя; необхідність лікування антибіотиками протягом 2 або більше місяців з незначним ефектом; 2 або більше пневмоній протягом 1 року; рецидивуючі абсцеси;

стійкі виразки в ротовій порожнині або виразки в інших частинах організму після першого року життя; опортуністичні інфекції) [6,22];

- порушення регулювання специфічних сигнальних шляхів (зниження захисту проти специфічних збудників через порушення секреції основних цитокінів через дисрегуляцію основних сигнальних шляхів, які включають рецептори інтерферону (IFN)- γ (R), IFN α/β -R, інтерлейкін (IL) 12/23-R, кластер диференціювання 40 (CD40), фактор некрозу пухлини (TNF)- α -R, Toll-подібний рецептор (TLR)-3 або суперродину рецепторів (IL-6R, IL-10R, TNFRs, TLRs/IL-1Rs), адаптери, такі як первинна міелоїдна відповідь диференціації 88 (MYD88), кінази, такі як кіназа 4, асоційована з рецептором IL-1 (IRAK-4) або тирозинкіназа 2 (TYK-2), перетворювачі та активатори сигналу транскрипції, такі як перетворювач сигналу та активатор транскрипції (STAT) 1 і 3, регуляторні субодиниці, такі як основний модулятор NF- κ B (NEMO), або інгібітори, такі як ядерний фактор каппа світлого поліпептиду енхансер гена в інгібіторі В-клітин α (IkB α) [23];

- алергія (може сприяти виникненню РРЗ, оскільки алергічне запалення індукує надмірну експресію молекул адгезії, що робить пацієнтів з алергією більш сприйнятливими до вірусних інфекцій, порушує вироблення інтерферону та сприяє розмноженню збудників) [24–26];

- ожиріння (жирова тканина відповідає за вивільнення прозапальних цитокінів з подальшим мінімальним запальним станом, який може призводити до розвитку РРЗ. У дітей з ожирінням було виявлено високі рівні HMGB1 у сироватці крові, який класифікується як молекула пов'язаного з пошкодженням молекулярного шаблону (DAMP), яка впливає на початок і продовження запальних процесів. У дитини з ожирінням наявна також імунна дисрегуляція, що характеризується порушенням активності комплементу та В-клітин, Т-клітин і НК-клітин, дефіцит фагоцитів, а також зниження рівня протизапальних цитокінів, таких як IL-10) [27];

- дефіцит нутрієнтів (дефіцит вітамінів D3, B12, A, E і C або мікроелементів цинку, селену і залізо можуть призвести до імунної

дисрегуляції з подальшою появою РРЗ). Також варто зазначити, що перебіг гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання у дітей раннього віку характеризується зниженням рівня вітаміну D у сироватці крові, при цьому, його рівень негативно корелює із рівнем прозапальних цитокінів [5];

- автозапальні захворювання (Сімейна середземноморська лихоманка, гіпер-IgD синдром, хронічний інфантильний неврологічний шкірно-суглобовий синдром (CINCA), синдром Макла-Веллса, сімейна холодова кропив'янка та періодичний синдром, пов'язаний з рецептором TNF (TRAPS), періодична лихоманка, афтозний стоматит, фарингіт, шийний аденіт (PFAPA) [28];

- комплексні захворювання (муковісцидоз, первинна циліарна дискінезія, імунодефіцити, пов'язані з генетичними синдромами, такими як хронічний шкірно-слизовий кандидоз, синдром Віскота-Олдріча, синдром Ді-Джорджа, синдром Дауна, синдром атаксії-телеангіектазії) [22].

За даними іншого дослідження, яке включало 7222 дітей молодшого віку, наявність астми, будь-якої алергії, перше застосування антибактеріальних препаратів до 6 місяців, тривалість грудного вигодовування менше 6 місяців, а також більш високий індекс маси тіла матері були незалежними предикторами розвитку РРЗ [29].

За результатами нещодавно проведеного дослідження в Україні, виявлено, що високий рівень іонів кадмію, свинцю та індію у секреті ротової порожнини мають вплив на формування рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій [30] у дітей віком від 5 до 7 років, а також, до факторів, що суттєво підвищують шанси на формування РРЗ у дитини було віднесено епізод гострого респіраторного захворювання в перші шість місяців життя, перенесену пневмонію та наявність хронічного вогнища інфекції у вигляді тонзиліту [4].

Також за результатами дослідження, проведеного в Україні, в яке було включено 111 дітей, було виявлено, що гіперпродукція α -дефензинів 1-3 у

дітей з рекурентними бронхітами на фоні дисбалансу про- та протизапальних цитокінів може бути однією з причин формування РРЗ [31]. Результати іншого дослідження показали, що рівень β -дефензинів корелював з клітинними маркерами запалення, і, ймовірно, їх надмірна експресія була спрямована на стимуляцію клітинного компонента вродженої імунної відповіді [32].

До основних методів профілактики РРЗ експерти віднесли вакцинацію від грипу та пневмокока, застосування синтетичних молекул (підотімод продемонстрував вірогідну ефективність і може бути рекомендований у вибраних груп населення дітей, завжди враховуючи співвідношення вартості та користі (слабка позитивна рекомендація)), серед лізатів, ОМ-85 продемонстрував імовірну ефективність та може бути рекомендований у вибраних популяціях дітей, завжди враховуючи співвідношення витрат і користі (слабка позитивна рекомендація) [15]. Ще одним зі способів запобігання розвитку РРЗ є стимуляція вродженої і адаптивної імунної відповіді та покращення природного процесу дозрівання імунної системи шляхом застосування бактеріальних лізатів [7]. Щодо застосування пробіотиків та пребіотиків для профілактики РРЗ, відзначена недостатня кількість даних, тож є необхідність у подальших дослідженнях.

1.2 Ларингофарингеальний рефлюкс як фактор ризику розвитку респіраторної патології у дітей раннього віку

Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) є поширеним у дітей, але залишається недостатньо висвітленим. Важливість діагностики ЛФР підвищується, якщо враховувати, що він часто пов'язаний із супутніми захворюваннями, але може бути не поміченим оториноларингологами та педіатрами. ЛФР визначається як ретроградна міграція гастродуоденального вмісту, який переміщується за межі верхнього стравохідного сфінктера, щоб досягти глотки та гортані [12,33]. Інші терміни, що використовуються для того самого стану, це «позастравохідний рефлюкс», «тихий рефлюкс» і

«супраезофагеальний рефлюкс» [11]. Хоча в минулому ЛФР вважався позастравохідним проявом гастроезофагального рефлюксу (ГЕР) [13], на сьогодні вони вважаються окремими станами з патофізіологічної точки зору [11]. ЛФР як нозологічна одиниця вперше був описаний *Koufman* та ін. [34] більше трьох десятиліть тому, однак ця тема залишається недостатньо висвітленою в медичній літературі. Існує достатньо клінічних доказів, які свідчать про те, що ЛРФ є по суті окремим станом від ГЕР. Причиною ГЕР вважається дисфункція нижнього сфінктера стравоходу та порушення моторики нижнього відділу стравоходу. Навпаки, первинним дефектом ЛФР є дисфункція верхнього стравохідного сфінктера [35]. Внутрішні захисні механізми стравоходу проти шлункової кислоти, як правило, здатні витримувати десятки дистальних рефлюксів. Навпаки, навіть один тимчасовий епізод проксимального рефлюксу в гортаноглотку може викликати ларингеальні або фарингеальні симптоми [36]. Пацієнти з ЛФР відчувають епізоди рефлюксу переважно вдень і у вертикальному положенні, оскільки верхній стравохідний сфінктер розслабляється саме у вертикальному положенні. Навпаки, хворі на ГЕР мають переважно нічні епізоди. Крім того, ГЕР і ЛФР по-різному відповідають на фармакологічне лікування. Ці клінічні особливості притаманні як дорослим, так і дітям старшого віку. У дітей раннього віку, однак, часто важко відрізнити ГЕР від ЛФР, оскільки у немовлят ГЕР зазвичай проявляється позастравохідними симптомами. Крім того, зригування, яке по суті є ознакою ЛФР, є найпоширенішим симптомом ГЕР у цій віковій групі, оскільки рефлюксат потрапляє аж до ротової порожнини [37]. Тому у дітей раннього віку терміни ЛФР та ГЕР часто використовуються як взаємозамінні.

ЛФР і ГЕР є фізіологічними явищами, які тимчасово виникають у здорових людей [11]. Однак, ГЕР вважається нефізіологічним і називається гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), коли рефлюкс призводить до таких симптомів, як печія та зригування, або ускладнення, такі як езофагіт і стриктури стравоходу, які впливають на щоденне життя

пацієнта [11,38]. Подібним чином ЛФР може вважатися патологічним і називатися ларингофарингеальною рефлюксною хворобою (ЛФРХ), якщо призводить до неприємних ларингофарингеальних симптомів або станів, пов'язаних із загостреннями [11]. Існують літературні дані, що випадки рефлюксу найчастіше трапляються в дитинстві, насамперед через незрілість розвитку як верхнього, так і нижнього стравохідних сфінктерів, але у більшості немовлят не виникає проблем з харчуванням або диханням, і цей стан минає до кінця першого року життя [11,39]. Однак, практично кожна п'ята дитина може мати симптоми або ускладнення ЛФР, які варіюються від легких до важких або навіть небезпечних для життя.

Серед дітей з ЛФР часто зустрічаються такі патології як ларингомаляція, підголосковий стеноз, вузлики голосових складок, ерозія зубів, дитячий хронічний синусит, парадоксальне порушення руху голосових складок, дисфункція євстахієвої труби, рецидивуючий або хронічний середній отит, аденотонзиллярна гіпертрофія, астма, рецидивуюча пневмонія, хронічний кашель, бронхоектазія та рецидиви респіраторного папіломатозу, але певного причинно-наслідкового зв'язку в педіатричній популяції ще не встановлено (40–46) із-за недостатніх досліджень. ЛФР характеризується наявністю таких хронічних ларингофарингеальних симптомів, як осиплість, голосова втома, першіння в горлі, відчуття комка в горлі, кашель, постназальне затікання, а також ларингоскопічні ознаки, такі як еритема, набряк, облітерація гортанних шлуночків, постперстнеподібна гіперплазія, і зміна псевдобороzni [47].

Спектр клінічних ознак ЛФР варіює від легких скарг, таких як часта потреба прокашлятися, до небезпечних для життя нападів апное [11]. Загальні симптоми ЛФР у дітей шкільного віку подібні до симптомів у дорослих і включають відчуття кому, дисфонію, закладеність носа та постназальний затік, постійний біль у горлі, першіння, хронічний кашель, галітоз, сиалорея, храп або апное уві сні, рецидивуючий ларинготрахеїт, ларингоспазм, парадоксальний рух голосових складок і дисфагію [12,48].

Тим часом, у дітей молодшого віку можуть спостерігатися ще більш розмиті ознаки та симптоми, включаючи вигинання під час годування, дратівливість із частим незрозумілим плачем, труднощі при годуванні, низький набір ваги, стридор, хрипи, апное, розлади сну та часті збудження, а також РРЗ [49]. Клінічні симптоми ЛФР залежно від віку дитини [11] представлені у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Перелік симптомів педіатричного ЛФР

Діти дошкільного та шкільного віку	
Нижні дихальні шляхи	Хронічний кашель Візинги, астма Рекурентні трахеобронхіти
Верхні дихальні шляхи	Осиплість голосу, дисфонія, першіння у горлі Рекурентні ларингіти Ларингоспазм Хропіння/нічне апное Закладеність носа, постназальний затік
Різні отоларингологічні захворювання	Неприємний запах з рота Гіркий присмак у роті Зригування, слинотеча, галітоз Ком у горлі, персистуючий біль у горлі Вушний біль Орофарингеальна дисфагія Біль у грудній клітці/печія
Діти раннього віку	
Гастроінтестинальні	Зригування Труднощі при годуванні Поганий набір маси або втрата маси тіла Закрепи Згинання під час годування
Респіраторні	Аспірація/персистуючий кашель Стридор, апное Рекурентний круп Візинги Рекурентні або хронічні респіраторні проблеми
Різні	Проблеми зі сном/часті пробудження Аномальна позиція шиї Слинотеча, галітоз Частий плач/роздратованість

За даними літератури ЛФР може призводити до розвитку захворювань верхніх дихальних шляхів через три механізми. Найважливішим механізмом є пряма шкідлива дія шлункового вмісту на слизову, викликаючи її набряк, гіперсекрецію слизу, циліарну дискінезію та стимуляцію виділення медіаторів запалення. Інший механізм полягає в стимуляції реакції блукаючого нерва, що підтримується надмірною вагусною реактивністю, яка спостерігається у пацієнтів з ЛФР порівняно зі здоровими людьми. Третя гіпотеза постулює зв'язок ЛФР зі змінами мікробіому слизової оболонки порожнини рота [50,51].

Є дані, які показують, що епітеліальні клітини гортані сприйнятливі до пепсину-рефлюксату навіть у некіслотному середовищі, оскільки пепсин стимулює експресію багатьох прозапальних цитокінів і рецепторів, таких як IL6, IL8, TNF- α та інші [51,52]. IL-8 є багатофункціональним цитокіном, який бере участь як у гострому запаленні, так і в хронічному запальному ураженні, пов'язаному з ЛФР [53]. Встановлено вплив шлункового рефлюксного пепсину на підвищення експресії прозапальних факторів в тканині мигдаликів та їх гіпертрофію. Ці відкриття вказують на потенційну новизну патофізіологічних механізмів, що лежать в основі гіпертрофії мигдаликів, та нові можливості нехірургічного лікування [54]. За результатами одного з досліджень, при обстеженні дітей з ЛФР у 90,9 % випадків виявив захворювання ЛОР-органів, у 92,3 % - різні патологічні зміни у порожнині рота, у 84,8 % обстежених - їх поєднання. У всіх дітей спостерігалися дисбіотичні зміни в порожнині рота, при цьому встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками мікробіоценозу порожнини рота, вираженістю карієсу і тяжкістю супровідної ЛОР-патології [55]. Секрет ротової порожнини є основним регулятором загальної кількості мікроорганізмів у ротовій порожнині. Зміни її фізичних і хімічних властивостей в результаті ЛФР можуть сприяти розвитку орального дисбактеріозу [56]. Однак, на сьогодні дані щодо впливу ЛФР на мікробний

склад ротової порожнини дітей раннього віку та його роль у розвитку РРЗ є вкрай обмеженими.

Останніми роками неабиякого розвитку отримали генетичні методики ідентифікації мікроорганізмів, які дозволили скласти уявлення про мікробіом людини [57,58]. Це складна мікробна екосистема в людському організмі, яка відіграє важливу роль у гомеостазі шляхом стимуляції імунної системи, сприянню розвитку слизової оболонки та/або епітеліальних бар'єрів та стримуванні патогенів [59,60]. У різних відділах респіраторного тракту (у тому числі, у ротоглотці і носоглотці) якісний та кількісний стан мікробіому суттєво відрізняється, що може бути пов'язано із впливом навколишнього середовища, анатомічними особливостями та характеристиками різних видів епітелію [61]. Вченими висловлюється думка, що різні зовнішні і внутрішні фактори впливають на розвиток респіраторного мікробіому, особливо протягом першого року життя. До них відносяться генетична схильність, вид пологів, вид вигодовування дитини, застосування антибактеріальних препаратів, вакцинація, прорізання зубів, географічне різноманіття та сезонні відмінності [59]. Вигодовування немовлят має вплив на склад кишкової мікробіоти щодо чисельності таких родів, як *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* [62]. Проте, вид годування немовлят також може впливати на інші мікробні середовища, в тому числі респіраторний тракт [63]. У дослідженні назофарингеальних зразків 202 дітей віком шість тижнів було виявлено домінування *Corynebacterium* і *Dolosigranulum* та невелика кількість *Staphylococcus spp.* порівняно з немовлятами, яких годували сумішшю [63]. Ці мікробні патерни також були пов'язані із зниженою сприйнятливістю до легких респіраторних інфекцій в дитинстві і надалі [63].

У той же час, дослідження, проведене в Україні, у здорових дітей віком від 3 років показало зростання у зразках зі слизових зіву *S. viridians* (53,3 %), *S. aureus* (46,7 %), *Neisseriae Spp.* (43,4 %), *S. haemolyticus* та *S. pyogenes* у 26,6 % дітей, *S. epidermidis* – 5 %, *C. pseudodiphtheribicum* та *C. xerosis* у 5 %

та 3,3 % дітей відповідно, *Candida spp.* – 5 %, *P. aeruginosae*, *Enterobacter spp.* та *E. coli* - у 1,6 % дітей кожна [64].

Саме фактори місцевого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів на відміну від механізмів специфічної імунної відповіді активуються одразу після проникнення патогену й забезпечують першу лінію протиінфекційного захисту організму [64,65]. Гуморальна ланка включає: бар'єрні білки-муцини, дефензини, кателицидини, лектини, лізоцим, лактоферин, інгібітори протеаз, цитокіни, імуноглобуліни; клітинна ланка — дендритні клітини, моноцити, макрофаги, інтраепітеліальні Т-лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, опасисті клітини, еозинофільні гранулоцити, натуральні кілери [66]. Крім того, слизова оболонка дихальних шляхів вкрита секретом, що містить речовини, які виявляють антибактеріальну активність. Завдяки моториці війкового епітелію цей секрет постійно транспортується назовні. У межах цього процесу виводяться прониклі у дихальні шляхи збудники, що запобігає їх фіксації. Мукоциліарний кліренс — важливий компонент неспецифічної резистентності слизової оболонки [66].

Деякі дослідження показують, що шлунковий сік не пошкоджує слизову оболонку сам по собі. Зазначається, що саме пепсин грає ключову роль у пошкодженні слизової оболонки, що може пояснити і механіку пошкодження ларингеальної слизової оболонки у випадку некислотного рефлюксу [67]. Вважається, що пепсин є найагресивнішою протеазою у гастродуоденальному рефлюксаті, тоді як у слизовій оболонці ротоглотки здорових індивідів пепсин не виявляється [68]. Пепсин рефлюксує до позастравохідних ділянок, де він прилипає до епітелію, його можна знайти в багатьох різних зразках тканин, таких як слизова гортані, слизова оболонка навколоносових пазух, секрет ротової порожнини, випіт із середнього вуха, виділення трахеї та рідина з бронхоальвеолярного лаважу [69,70]. Пепсин зберігає активність до рівня рН 6,5. Потім він інактивується, але залишається стабільним і може бути повторно активованим, якщо рН знижується. Останні дослідження показують, що пепсин також може бути реактивованим в

кислому внутрішньоклітинному середовищі після опосередкованого рецептором захоплення пепсину епітеліальними клітинами гортані, навіть якщо рН у горлі до 7,4. Більш того, епітеліальні клітини гортані сприйнятливі до пепсину навіть у некислотному середовищі, оскільки пепсин стимулює експресію багатьох прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-8, TNF- α та ін [51,52].

IL-8 є багатофункціональним цитокіном, який бере участь як у гострому запаленні, так і в хронічному запальному ураженні, пов'язаному з регургітацією [53]. Основною функцією IL-8 є залучення нейтрофілів і їх активація. Активація нейтрофілів IL-8 призводить до виділення ферментів, що беруть участь у дегенерації тканини і розвитку уражень. Також, IL-8 відіграє важливу роль в імунітеті ротової порожнини [71]. Секрет ротової порожнини є основним регулятором загальної кількості мікроорганізмів у ротовій порожнині. Зміни її фізичних і хімічних властивостей в результаті ЛФР можуть сприяти порушенню мікробного пейзажу ротової порожнини [33]. Поганий стан порожнини рота вже давно визнано клінічним фактором ризику розвитку легеневої інфекції. Однак, бракує даних про вплив ЛФР на склад мікробіому ротової порожнини у дітей раннього віку та його роль у розвитку РРЗ. У свою чергу, і даних щодо складу мікробіоти дихальних шляхів та особливостей місцевого імунітету у дітей раннього віку із синдромом зригування недостатньо, і ця проблема потребує подальшого поглибленого вивчення.

Синдром зригування є одним з проявів ЛФР у дітей раннього віку та є одним з найчастіших функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у перші роки життя [72,73]. Загальна поширеність ФГІР серед дітей віком 0–18 років коливається від 7 до 30 % [72–74]. Останні дослідження показали поширеність ФГІР 31,4 % серед немовлят віком 0–1 рік, які обстежуються у педіатричних клініках у африканських країнах [75], 7 % серед дітей віком 0–4 роки в Китаї [76], а у Європі поширеність ФГІР у дітей віком 0-12 місяців і 13-48 місяців становила 24,7 % і 11,3 % відповідно, серед яких

найпоширенішими порушеннями було дитяче зригування (13,8 %) у немовлят і функціональний запор (9,6 %) у дітей раннього віку [77]. Поширеність ФГПР серед немовлят і дітей раннього віку в Україні становить 14 % і має тенденцію до зростання [78], а хвороби органів травлення взагалі є одними з найпоширеніших захворювань у дітей України [79].

Асоціація синдрому зригування з іншими ФГПР може впливати на інтенсивність ЛФР та об'єм рефлюктату. Крім того, є багато факторів, що можуть провокувати саме зригування або впливати на об'єм рефлюктату.

Найчастіше виникає у «активних сосунів», які при швидкому смоктанні можуть заковтувати повітря. Часто визначається при порушенні техніки та режиму вигодовування, при невідповідності об'єму або характеру їжі віку та функціональним можливостям ТТ дитини [78]. Наприклад, дискоординацією між актами смоктання, ковтання та дихання пояснюється значне поширення аерофагії та, як наслідок, зригування серед дітей перших тижнів життя [80]. Слід зазначити, що результати деяких клінічних досліджень вказують на одну з ключових ролей метеоризму (накопичення газів у ТТ унаслідок підвищеного газоутворення та/або недостатнього виділення) у розвитку синдрому зригування [81].

Лактазна недостатність (ЛН) у дітей грудного віку може виступати одним з етіологічних чинників виникнення ФГПР [82,83], зокрема зригування, та впливати на активність ЛФР. Транзиторна недостатність ферменту лактази пов'язана з анатомо-фізіологічною особливістю дозрівання кишківника грудних дітей, у яких спостерігається функціональна незрілість ентероцитів та низька активність лактази [84]. За даними дослідження, опублікованими в 2018 році в Україні, третина малюків із ЛН мали зригування [85]. Клінічні симптоми ЛН (зригування, метеоризм, коліки, діарея) можуть виникати з народження, але частіше з'являються у дитини на 3-6 тижні життя, що пов'язано з наростанням обсягу харчування та збільшенням квоти лактози в раціоні дитини. Через декілька хвилин після початку годування у дитини виникає занепокоєння, дитина сучить ногами, кричить, відмовляється від їжі.

Метеоризм, здуття кишківника та болі в животі обумовлені утворенням великої кількості газів при ферментації лактози мікрофлорою. Підвищений внутрішньочеревний тиск, у свою чергу, може стати причиною зригування. Стілець у дітей з ЛН частий, рідкий, пінистий із кислим запахом. Приблизно у 10 % дітей спостерігаються запори внаслідок спазму кишківника [86].

Існує декілька способів діагностики ЛН: дієтодіагностика (безлактозна дієта), глікемічний навантажувальний тест із лактозою, визначення загального вмісту вуглеводів у калі, визначення *pH* калу, визначення екскреції коротколанцюгових жирних кислот, метод визначення активності лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки, генетичне дослідження – визначення поліморфізму гену *LCT* та водневий дихальний тест (ВДТ), переважна більшість з яких є або низкоспецифічними, або не адаптовані для проведення у малюків [84]. Для діагностики транзиторної ЛН у даного контингенту пацієнтів надзвичайно важливим є застосування неінвазивних лабораторних методик. У 2013 році в Україні було запатентовано спосіб діагностики транзиторної ЛН у дітей перших місяців життя, який передбачає визначення кишкових кольок та ЛН. Використовують ВДТ з навантаженням харчовою лактозою, після чого визначають рівень часток на мільйон (ppm) та при збільшенні його рівня більше ніж на 20 часток на мільйон (ppm) у порівнянні з базальним рівнем діагностують транзиторну ЛН [87]. Однак, на сьогодні проведено ще дуже мала кількість якісних досліджень, тож ефективність використання та чутливість ВДТ із навантаженням харчовою лактозою серед дітей раннього віку потребує уточнення та накопичення досвіду щодо цієї методики [88].

Ще однією з можливих причин розвитку синдрому зригування може виступати харчова алергія, зокрема, алергія на білок коров'ячого молока [89]. Вона може вражати різні органи та системи, найчастіше шкіру та ТТ, потім дихальні шляхи [90]. Гастроінтестинальні симптоми включають периоральну едему, дисфагію та порушення моторики стравоходу, блювання, зригування, диспепсію, раннє відчуття насичення та відмову від їжі,

затримку розвитку, діарею, ректальну кровотечу, біль у животі, сильні кольки та постійний запор [91]. Оскільки порушення техніки та режиму вигодовування, наявність транзиторної ЛН є факторами, що найбільше впливають на розвиток ФГІР, у тому числі, синдрому зригування, та є потенційно придатними для модифікації, надзвичайно важливим у клінічній практиці є адекватна діагностика цих патофізіологічних станів та корекція для первинної профілактики ЛФР.

1.3 Сучасні методи діагностики ларингофарингеального рефлюкса у дітей

Діагностика ЛФР в педіатричній практиці є великою проблемою із-за відсутності чіткого діагностичного алгоритма. Як уже наголошувалося, більшість симптомів ЛФР у дітей є неспецифічними, і самі по собі можуть бути недостатніми для діагнозу, тому що подібна клінічна картина може виникнути внаслідок інфекцій, алергії, впливу різних токсичних інгалянтів, навіть пасивного куріння. Клініцистам необхідно поєднати зареєстровані клініко-анамнестичні дані з даними сучасних та високоінформативних лабораторних або інструментальних досліджень.

Запропонований Індекс симптомів рефлюксу (RSI) - це оцінка симптомів, що повідомляють пацієнти, використовується у дорослих пацієнтів для клінічної діагностики ЛФР [92]. Однак ця анкета не була перевірена для використання в педіатричній віковій групі. Крім того, анкета не враховує багатьох симптомів ЛФР, що ймовірно частіше зустрічаються в молодшому віці. Діагностика ЛФР з використанням ендоскопічних симптомів ураження гортані (шкала RFS), що є інформативною і використовується у дорослих пацієнтів, була недостатньо специфічною у дітей раннього віку тому що для них більш важливими є екстраларингеальні ендоскопічні ознаки рефлюксу, які не включені в цю шкалу [93]. Диференційна діагностика в ранньому віці ускладнюється через інвазивність і малодоступність рекомендованих діагностичних лабораторно-

інструментальних методів, зокрема рН-метрії. Крім того, на думку багатьох експертів, рН-метрія недостатньо інформативна в дітей раннього віку: чутливість методу становить 54 %, а специфічність — 71 %; рН-моніторинг не чутливий у разі слабокислого або лужних рефлюксів. Вважається, що багатоканальна інтралюмінальна імпедансометрія і гіпофарингеальний багатоканальний внутрішньопроектний імпеданс-рН (НМІІ-рН) є золотим стандартом для діагностики ЛФР [47]. Однак, цей метод є інвазивним, тому у дітей раннього віку практично не використовується [13]. До того ж, на жаль, ні методологія, ні інтерпретація цих тестів не були стандартизовані [47].

Тест на пепсин у секреті ротової порожнини - це сучасний неінвазивний діагностичний тест, який містить два антитіла до пепсину людини та може швидко виявити присутність і кількісно визначити концентрацію пепсину в секреті ротової порожнини. Позитивний результат свідчить про наявність закидання рефлюксату зі шлунка в порожнину рота. Пепсин здатний пошкоджувати епітелій слизових оболонок та його було виявлено в рідині середнього вуха пацієнтів з секреторним середнім отитом [94], у слюзах [95] і в секреті ротової порожнини [96]. Пепсин, як прямий доказ рефлюксу, є більш діагностично значущим, ніж відповіді на анкету та методи непрямой оцінки з використанням ларингоскопії та рН-моніторингу, і вважається, що він є надійним діагностичним маркером ЛФР у дорослих [97].

Крім того, визначення пепсину в секреті ротової порожнини є неінвазивним методом діагностики, який є більш прийнятним, ніж амбулаторний 24-годинний рН-моніторинг подвійним зондом. Численні дослідження повідомили про діагностичну точність пепсину для визначення ЛФР у дорослих. Однак, діагностичні значення, що визначені в різних дослідженнях, помітно відрізняються. Наприклад, Wang та ін. виявили, що високі позитивні результати тесту на пепсин у секреті ротової порожнини передбачають кращу відповідь на ІПП у 74 пацієнтів із підозрою на ЛФР [98]. За результатами мета-аналізу, який мав на меті оцінити значущість

пепсину в якості біомаркери ЛФР, та включав у себе дані одинадцяти якісних досліджень, встановлено, що пепсин у секреті ротової порожнини має помірне значення в діагностиці ЛФР із загальними чутливістю і специфічністю 64 % та 68 % відповідно [13].

На сьогодні немає єдиної думки щодо найкращого часу для збору секрету ротової порожнини, так, за результатами систематичного огляду досліджень цього питання встановлено, що пепсин може бути надійним маркером у пацієнтів з ЛФР, хоча залишаються питання щодо оптимального часу, місця, природи та порогових значень для тестування пепсину [99]. Деякі автори зазначають, що пепсин необхідно вимірювати після пробудження (вранці) [100,101], але це має бути підтверджено в майбутніх дослідженнях.

Ще одним дискусійним питанням на сьогодні залишається рівень пепсину, який можна вважати критерієм для діагностики ЛФР. В нещодавньому опублікованому мета-аналізі 2023 року [102], який включає в себе дані 16 досліджень, зазначається, що сама наявність пепсину в секреті ротової порожнини має низьку діагностичну значимість, однак, граничне значення пепсину більше 50 нг/мл мало високу діагностичну точність для виявлення ЛФР. Щодо рівня пепсину, його добових циркадних ритмів у дітей дані практично відсутні. Таким чином, необхідні додаткові дослідження для вдосконалення способу ідентифікації пепсину секрету ротової порожнини та інтерпретації його рівня в діагностиці ЛФР, зокрема в віковому аспекті.

1.4 Роль респіраторних пробіотиків у профілактиці розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей з ларингофарингеальним рефлюксом

Слизова оболонка верхніх дихальних шляхів (ВДШ) є першою лінією захисту організму від різноманітних патогенних факторів навколишнього середовища, таких як вірусні, бактеріальні, грибові інфекції, хімічні та фізичні подразники та забруднення [103]. Стійкість слизових оболонок до

мікробного зараження забезпечується механізмом колонізаційної резистентності, яка обумовлена здатністю деяких представників нормальної мікрофлори перешкоджати адгезії патогенних та умовно-патогенних збудників інфекційних захворювань. Інший механізм створення колонізаційної резистентності пов'язаний із синтезом ендогенними мікроорганізмами низки речовин, що пригнічують зростання та розмноження патогенів, а також конкуренцією з патогенними мікроорганізмами за джерела живлення [104]. Бактеріальні угруповання на слизових оболонках дихальних шляхів представлені у вигляді біоплівок. Завдяки цьому вони утворюють потужний захисний бар'єр. Сучасні дослідження мікробіома носа, глотки та мигдалин лімфоїдного глоткового кільця у дітей показали присутність п'яти основних бактеріальних філумів: *Proteobacteria* (64 %), *Firmicutes* (21 %), *Bacteroidetes* (11 %), *Actinobacteria* (3 %) та *Fusobacteria* (1,4 %) [105]. Протягом перших років життя ці бактеріальні суспільства дуже динамічні та знаходяться під сильним впливом факторів навколишнього середовища, в тому числі, залежать від типу харчування, сезону, застосування антибактеріальних препаратів [106]. Крім того, анатомо-фізіологічні особливості ТТ немовляти, морфофункціональна незрілість механізмів регуляції його сфінктерного апарату, недосконалість моторики, порушення режиму та техніки вигодовування у дітей раннього віку є факторами, що призводять до зригування [104] і можуть приводити до зриву нормальних процесів дозрівання лімфоепітеліальної системи глотки. Вищевказані процеси супроводжуються порушенням імунної функції піднебінних мигдаликів та інших лімфоїдних утворень глотки, що відбивається на природній резистентності та специфічному імунному захисті насамперед дихальних шляхів, а також організму дитини в цілому, будучи фактором ризику розвитку РРЗ [107]. Мікроаспірація веде до хімічного пошкодження слизової оболонки респіраторного тракту, розмноження бактеріальної флори (нерідко кишкової), проникнення її в нижні дихальні шляхи і впливає на особливості перебігу бронхолегеневої патології, призводячи до розвитку

зтяжнього бактеріального або рецидивуючого бронхіту [108]. Це своє чергу вимагає призначення повторних курсів антибіотиків. Однак і при бактеріальних процесах повторні курси антибіотикотерапії не повністю вирішують проблему, тому що не запобігають розвитку рецидивів і часто формують антибіотикорезистентність до штамів бактерій [109]. Це обумовлює необхідність пошуку нових ефективних засобів, що розглядаються як альтернатива антибіотикотерапії у дітей.

В останні роки увагу і лікарів, і пацієнтів привертають лікарські препарати, що містять корисні живі мікроорганізми – пробіотики [110]. Пробиотики також відіграють важливу роль у зміцненні бар'єрного захисту слизової оболонки шляхом індукції антимікробних пептидів та стимулювання секреції слизу [111,112]. Більшість застосовуваних у клінічній практиці пробіотиків було розроблено для ТТ, проте з'явилися нові пробіотичні штами для інших частин організму людини.

Деякі дані вказують на те, що пробіотичні бактерії можуть зменшити частоту бактеріальних і вірусних інфекцій дихальних шляхів [113,114]. На тваринних моделях показано, що індуковані антибіотиками зміни мікробного складу кишківника підвищують схильність до респіраторних захворювань і вірусних інфекцій дихальних шляхів, тоді як деякі види *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* знижують захворюваність і покращують результати вірусної інфекції дихальних шляхів [113]. Пробиотики проявляють імуномодулюючу дію через рецептори розпізнавання патернів, такі як toll-like receptors (TLR) [115]. Рецептори TLRs, які з'єднують вроджений імунітет з адаптивним імунітетом, розпізнають асоційовані з патогенами молекулярні патерни (PAMP), що призводить до ініціації низхідних сигнальних каскадів, таких як ядерний фактор-κB (NF-κB) [116]. Після розпізнавання PAMP, пов'язаних з пробіотиками, TLR, NF-κB індукує експресію противірусного гена [116]. Антигенпрезентуючі клітини, такі як макрофаги та дендритні клітини у кишківнику, експресують TLR, після взаємодії з пробіотиками активовані антигенпрезентуючі клітини індукують активацію природних клітин-кілерів,

що призводить до експресії гамма-інтерферону та активації противірусного захисту [116].

Одним з представників групи штамів, що має еубіотичний ефект, є *S. salivarius* K12 (SsK12; Bacteriocin-Like Inhibitory Substances K12 – BLIS K12). *S. salivarius* - це мікроорганізм, який одним з перших колонізує порожнину рота людини і зберігається там як домінуючий представник нормальної мікробіоти ротової порожнини протягом усього життя. У секреті ротової порожнини *S. salivarius* зазвичай присутній у кількості до 1×10^7 КУО/мл, що відповідає щоденному надходженню в організм приблизно 1010 КУО [117]. Дія *S. salivarius* K12 здійснюється за рахунок колонізації ним ротової порожнини та носоглотки. *S. salivarius* K12 конкурує з патогенною мікрофлорою за живильні середовища та сприяє її витісненню. Причому цей ефект зберігається тривалий період після останньої дози. Крім того, *S. salivarius* K12 синтезує саліваріцини, які є природними антибактеріальними речовинами. *S. salivarius* K12 має доведену ефективність щодо *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, які є одними з основних етіологічних факторів бактеріальних інфекцій респіраторного тракту у дітей [118,119]. На сьогодні проведено значну кількість клінічних досліджень щодо безпеки та ефективності застосування штаму *S. salivarius* K12 у дітей. Було підтверджено відсутність у нього відомих факторів вірулентності стрептокока та детермінант антибіотикорезистентності; встановлена низька схильність до мутагенності; проведено дослідження гострої та підгострої токсичності у щурів; вивчено використання високих доз штаму у людини. Результати цих досліджень дозволили США привласнити штаму *S. salivarius* K12 GRAS-статус [120,121]. На даний час опубліковано результати низки досліджень, що підтверджують ефективність *S. salivarius* K12 для профілактики інфекцій ВДШ та ЛОР-органів. Так, *Di Pierro F.* та співавт. у багатоцентровому відкритому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 222 дітей віком 33–45 місяців показали, що профілактичне призначення *S. salivarius* K12 сприяє зменшенню частоти

виникнення тонзилофарингіту та гострого середнього отиту, що може призводити до зниження частоти призначення антибактеріальних препаратів та стримувати зростання антибіотикорезистентності [118]. При цьому висока профілактична ефективність *S. salivaris* K12 зберігалася протягом не менше трьох місяців після закінчення прийому пробіотика. Висока ефективність *S. salivarius* K12 для профілактики респіраторних інфекцій у дітей була продемонстрована в дослідженні з участю 124 дітей віком від 3–10 років. Під час прийому *S. salivaris* K12 і протягом періоду наступного спостереження частота інфекцій дихальних шляхів у дітей була достовірно нижчою, ніж у дітей групи порівняння [122]. У дослідженні *Ishijima S.A.* (2012) було встановлено пряму захисну дію *S. salivaris* K12 щодо *C. albicans* після перорального застосування цього штаму. Показано, що SsK12 переважно зв'язується з міцелієм *C. albicans* і запобігає прикріпленню кандид до поверхні слизової оболонки [123].

Також, за результатами дослідження, проведеного в Україні, у дітей, які одержували *S. salivaris* K12 двічі впродовж 30 днів з інтервалом в 3 місяці, епізоди фаринготонзиллярної інфекції, пов'язані з бета-гемолітичним стрептококом групи А або з іншими інфекціями, виникали на 80 % рідше в після профілактичного застосування препарату, а також зменшилась частота епізодів вірусних фарингітів, ринітів, трахеїтів, ларингітів, стоматитів і гострих середніх отитів [124].

За даними мета-аналізу, який було проведено у 2022 році та який включав в себе 23 рандомізованих клінічних дослідження ефективності пробіотиків для профілактики гострих інфекцій ВДШ встановлено, що пробіотики були краще за плацебо, а також краще за відсутність терапії для профілактики гострих інфекцій ВДШ [125]. У більшості досліджень використовувався один або два штами (наприклад, *Lactobacillus plantarum* HEAL9, *Lactobacillus paracasei* (8700:2 або N1115)) і 10^9 або 10^{11} колонієутворюючих одиниць (КУО)/день пробіотиків протягом більше трьох місяців. Було виявлено, що пробіотики можуть зменшити кількість

учасників, які мають принаймні один епізод ГРЗ за рік (ВШ 0,76, 95% ДІ 0,67–0,87; $p < 0,001$; 16 досліджень, 4798 учасників; докази з низькою достовірністю); вірогідно зменшити кількість учасників, які мають три епізоди ГРЗ за рік (ВШ 0,59, 95% ДІ 0,38–0,91; $p = 0,02$; 4 дослідження, 763 учасники; докази середньої достовірності); може знизити рівень захворюваності (кількість випадків/людино-рік) ГРЗ (ВШ 0,82, 95% ДІ від 0,73 до 0,92, $p = 0,001$; 12 досліджень, 4364 учасники; докази з низькою достовірністю); може зменшити середню тривалість епізоду ГРЗ (середня тривалість -1,22 дня, 95% ДІ -2,12 до -0,33; $p = 0,007$; 6 досліджень, 2406 учасників; докази з низьким рівнем достовірності); ймовірно зменшити кількість учасників, які застосовували призначені антибіотики при ГРЗ (ВШ 0,58, 95% ДІ 0,42–0,81; $p = 0,001$; 6 досліджень, 1548 учасників; докази середньої достовірності); і не збільшують кількість учасників, які мали принаймні одну побічну реакцію (ВШ 1,02, 95% ДІ від 0,90 до 1,15; $p = 0,79$; 8 досліджень, 2456 учасників; докази з низьким рівнем достовірності).

Також, було вивчено ефект пробіотиків у лікуванні інфекції SARS-CoV-2: клінічне дослідження показало, що *L. plantarum* має імуномодулюючу дію та імітує цитокінові реакції крові, які розвиваються в результаті початкової імунної відповіді на вірусну інфекцію. Результати випробувань підтвердили, що *L. plantarum* може бути потенційною альтернативою для лікування COVID-19 [126]. Таким чином, використання штамів, що мають властивості респіраторні пробіотики є перспективним методом профілактики та лікування бактеріальних і вірусних інфекцій дихальних шляхів та потребують подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика груп пацієнтів

Дисертаційна робота виконана на кафедрі пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) (ректор – д. мед. н., академік НАМН України Перцева Т.О.). Дослідження проводилось в рамках сумісної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ державної реєстрації 0116U004962). Обстеження пацієнтів проводилося на базі поліклінічного та педіатричного відділень Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня № 6 «Дніпровської міської ради». Проведення дослідження було ухвалено комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 4 від 25.12.2017 р.)

Усі учасники (батьки) дали інформовану згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних та були ознайомлені з метою та задачами дослідження. Для кожного пацієнта було оформлено протокол дослідження із переліком клінічних показників та лабораторних характеристик, а також даними функціональних досліджень.

На першому етапі роботи методом випадкової вибірки амбулаторно оглянуто 620 дітей віком від 1-го місяця до 2-х років. Батьки, які приходили на амбулаторний прийом до вищезазначеного закладу, проходили анкетне опитування щодо наявності у їх дітей ознак ФГІР (рис. 2.1).

У подальше дослідження включали дітей, які відповідали наступним критеріям включення: вік дитини від 1-го місяця до 2-х років; наявність у дитини на момент огляду або в анамнезі синдрому зригування відповідно до

Римських критеріїв IV; підписання батьками інформованої згоди на участь у дослідженні.

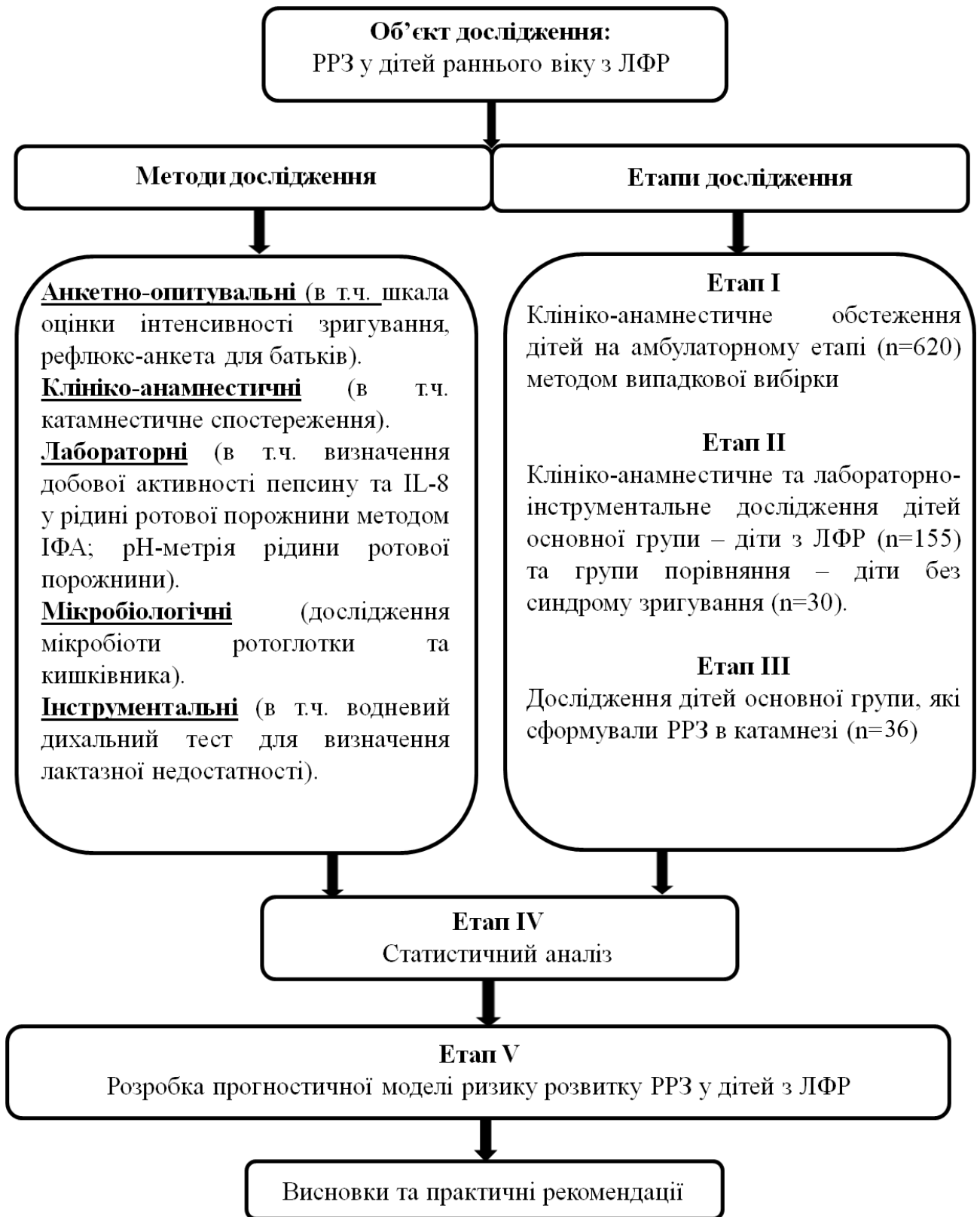


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

На другому етапі роботи проведено клініко-анамнестичне та лабораторно-функціональне дослідження 155 дітей основної групи, серед яких були діти з синдромом зригування на момент огляду (107 дітей), діти з синдромом зригування в анамнезі (48 дітей). У групу порівняння увійшли 30 дітей без синдрому зригування.

Критеріями виключення з дослідження були: вік дитини старше 2-х років, наявність у дітей тяжких органічних уражень центральної нервової системи (ЦНС), що супроводжувалися дисфагією; вродженої та спадкової патології травного тракту (пілоростеноз, целиакія); харчової алергії; гострих запальних процесів травного тракту; прийом антибіотиків протягом останніх чотирьох тижнів напередодні дослідження; вроджена та спадкова патологія бронхів або легень (муковісцидоз, первинна цилиарна дискінезія, вроджені вади розвитку бронхів та легень); відмова батьків від участі в дослідженні.

Синдром зригування встановлювали на підставі Римських критеріїв IV, а саме, наявності у здорової дитини у віці від 3 тижнів до 12 місяців зригування (витікання їжі з рота або носа) два або більше разів на день протягом 3 тижнів і більше та відсутності блювання, домішок крові у блювотних масах, аспірації, апное, порушень загального стану, труднощів при годуванні і ковтанні або неправильного положення під час і/або після годування [73].

Вірогідність ЛФР у дітей раннього віку визначали при наявності таких симптомів, як: періодична осиплість голосу, стридор, закладеність носа, тривалий кашель, рекурентні ларингіти, отити, візинги без ознак ГРЗ, рекурентні бронхіти та пневмонії [11].

У дітей основної групи та групи порівняння також вивчали наявність інших ФГІР, а саме: малюкових кольок, функціональної діареї та функціонального закрепку.

Діти із синдромом зригування на момент включення у дослідження були достовірно молодші за дітей, які мали синдром зригування у анамнезі та дітей з групи порівняння (табл. 2.1). Медіана віку в підгрупі дітей з

синдромом зригування на момент огляду склала 5 (4-7) місяців, у підгрупі дітей з синдромом зригування в анамнезі на першому році життя - 9 (6-11,5) міс. ($p<0,001$), у групі порівняння – 7 (5-10) міс. ($p<0,01$). Пацієнти усіх трьох груп статистично не відрізнялися за статтю ($p>0,05$).

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів груп дослідження за віком та статтю

Характеристика пацієнтів		Групи дослідження		
		Підгрупа дітей з синдромом зригування на момент огляду (n=107)	Підгрупа дітей з синдромом зригування в анамнезі на першому році життя (n=48)	Група порівняння (n=30)
Медіана віку, місяці, Ме (25%-75%)		5 (4-7)	9 (6-11,5)**	7 (5-10)*
дівчата	Кількість, абс.(%)	49 (45,8)	21 (43,7)	17 (56,7)
	Медіана віку, місяці, Ме (25%-75%)	5 (4-7)	10 (6-12)**	6 (5-10)
хлопці	Кількість, абс.(%)	58 (54,2)	27 (56,3)	13 (43,3)
	Медіана віку, місяці, Ме (25%-75%)	5 (4-7)	8 (6-11)**	7 (5-10)*

Примітки: * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$ порівняно з підгрупою дітей з синдромом зригування на момент огляду

На третьому етапі проведено дослідження дітей з основної групи, які сформували РРЗ в катанезі (36 дітей). Для діагностики РРЗ дотримувалися рекомендацій імунологічної групи Італійського педіатричного товариства з визначенням наявності одного з наступних критеріїв: ≥ 6 ГРЗ на рік; ≥ 1 ГРЗ на місяць за період із вересня по квітень із залученням верхніх дихальних шляхів; ≥ 3 ГРЗ на рік із залученням нижніх дихальних шляхів.

2.2 Методи досліджень

Усім пацієнтам, які були включеними у дослідження, проведено комплексне загальноклінічне обстеження, що включало в себе збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження (огляд, оцінка фізичного розвитку, пальпація, перкусія, аускультация) та лабораторно-інструментальне обстеження.

Під час загальноклінічного дослідження дітей звертали увагу на інтенсивність зригувань, яку оцінювали за 5-бальною шкалою, що відображає як частоту даного симптому, так і об'єм їжі, що зригує дитина (табл. 2.2) [127,128].

Таблиця 2.2

Шкала оцінки інтенсивності зригувань

Бали	Характеристика прояву (ознаки) симптому
0	Відсутність зригування
1	Менше 5 зригувань на добу об'ємом не більше 3 мл
2	Більше 5 зригувань на добу об'ємом понад 3 мл
3	Більше 5 зригувань на добу об'ємом $\frac{1}{2}$ молока, висмоктаного за 1 годування; менше, ніж у половині зригувань
4	Зригування невеликими порціями протягом 30 та більше хвилин після кожного годування
5	Зригування від $\frac{1}{2}$ до повного об'єму молока, висмоктаного за 1 годування; не менше, ніж у половині годувань

Також було проведено опитування та аналіз отриманих даних щодо перебігу вагітності у матерів (n=92) - наявність токсикозу, анемії, набряків, перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) під час вагітності, загрози переривання вагітності, уrogenітальної патології, нефропатії, носійства уrogenітальних інфекцій, гіпоксії плоду, прийому вітамінів, раціонального харчування під час вагітності та перебіг пологів – вид родорозршення, ускладнення пологів, стимуляція родової діяльності,

термін гестації при народженні (доношений/недоношений/ переношений), антропометричні показники при народженні; та перебіг неонатального періода – оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя (ОША 1), оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині життя (ОША 5), чи була дитина на кисневій терапії після народження, чи була дитина прикладена до грудей, чи давали суміш у пологовому будинку, прийом антибіотиків у перший місяць життя. Аналізували вид (природне, штучне або змішане), режими та техніку вигодовування, наявність інших ФГПР, окрім зригування, на момент огляду або в анамнезі. Звертали увагу на наявність супутнього обтяженого алергологічного анамнезу (атопічний дерматит, алергічний риніт), неврологічної та респіраторної патології в анамнезі.

Для скринінгової діагностики ймовірного ЛФР у дітей застосовано рефлюкс-анкету з доведеною високою чутливістю і специфічністю (табл. 2.3) [129].

Таблиця 2.3

Рефлюкс-анкета

№	Запитання	Відповідь/Бал
1.	Як часто Ваша дитина зригує?	Від 1 до 3 разів на день – 1 бал
		Від 3 до 5 разів на день – 2 бали
		Більше 5 разів на день – 3 бали
2.	Яку кількість зригує Ваша дитина?	Від чайної до столової ложки – 1 бал
		Від 1 до 2 столових ложок – 2 бали
		Більше 2 столових ложок – 3 бали
3.	Чи турбують зригування Вашу дитину?	Так – 2 бали
		Ні – 0 балів
4.	Чи відмовляється Ваша дитина від годування, навіть якщо голодна?	Так – 2 бали
		Ні – 0 балів
5.	Чи важко Вашій дитині набирати	Так – 1 бали

№	Запитання	Відповідь/Бал
	вагу?	Ні – 0 балів
6.	Чи плаче Ваше дитина під час або після годування?	Так – 3 бали
		Ні – 0 балів
7.	Чи вважаєте Ви, що Ваша дитина стурбована більше, ніж зазвичай?	Так – 1 бал
		Ні – 0 балів
8.	Скільки годин на день Ваша дитина стурбована?	Від 1 до 3 годин – 1 бал
		Більше 3 годин – 2 бали
9.	Чи вважаєте Ви, що Ваша дитина ікає більше, ніж більшість дітей?	Так – 1 бали
		Ні – 0 балів
10.	Ваша дитина під час прийому їжі стурбована?	Так – 2 бали
		Ні – 0 балів
11.	Чи зупинялося у Вашої дитини коли-небудь дихання під час неспання? При цьому спостерігалася зміна кольору обличчя?	Так – 6 балів
		Ні – 0 балів

Результати анкетування оцінювали наступним чином: патологічний рефлюкс є вірогідним, якщо сума балів > 9 ; патологічний рефлюкс можливий, якщо сума балів > 7 ; відсутність патологічного рефлюкса, якщо сума балів ≤ 6 .

Наявність задокументованої супутньої патології встановлювалася за результатами опитування та аналізу медичних карток амбулаторних або стаціонарних хворих. При цьому враховувалися тільки такі діагнози, що були верифіковані і зафіксовані в медичній документації пацієнтів на підставі клініко-анамнестичних характеристик та даних лабораторно-інструментальних досліджень відповідно до критеріїв, що викладені в

існуючих сучасних протоколах надання медичної допомоги в нашій країні [130–134].

Також обстеженим дітям виконувалося лабораторне обстеження, що включало визначення рівня пепсину та ІЛ-8 у секреті ротової порожнини, дослідження мікробіоти ротоглотки та кишківника.

Рівень пепсину визначено в секреті ротової порожнини тричі на добу: у дітей основної групи – натщесерце, відразу після зригування та за 1 годину після годування; у дітей групи порівняння – натщесерце, за півгодини до вживання їжі та за 1 годину після годування. В отриманих зразках об'ємом 1 мл визначено рівень пепсину методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів «Human Pepsin Elisa Kit» (виробництво «Elabscience», США). Чутливість методу: мінімальна концентрація пепсину, що визначається — 37,50 пг/мл, діапазон виявлення — 62,50–4000 пг/мл. Специфічність методу: визначає природний і рекомбінантний пепсин людини. Одночасно з моніторингом пепсину визначено рН слини, для чого використано індикаторні тест-смужки для визначення рН в діапазоні 0–14 з точністю (шагом вимірювання) рН 0,5.

Рівень ІЛ-8 у секреті ротової порожнини вимірювали за допомогою набору для твердофазного імуноферментного аналізу (Human IL-8 ELISA Kit, Elabscience, США). Чутливість методу 4,69 нг/мл, розмах виявлення – 7,81–500 нг/мл.

Мікробіологічне дослідження якісного та кількісного складу мікробного профілю верхніх дихальних шляхів проводилося на кафедрі мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ в рамках сумісної науково-дослідної роботи «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ держреєстрації 0116U004962). В якості основних клінічних зразків брали біоматеріал зі слизової оболонки задньої стінки глотки, отриманого шляхом глибокого мазка. Забір біоматеріалу проводили зранку натщесерце після проведення туалету ротової порожнини у спеціальний стерильний контейнер. Клінічні

зразки доставляли до лабораторії протягом однієї години після забору матеріалу. Отриманий біологічний матеріал висівали на стандартний набір живильних середовищ.

Для вивчення стану мікробіоцинозу кишківника проводилося бактеріологічне дослідження калу стандартним методом. Визначали кількість бактерій у фекаліях шляхом засіву серійних розведень на диференційно-діагностичні середовища. Підраховували кількість мікроорганізмів кожного виду окремо.

Для діагностики вродженої непереносимості лактози проводилося молекулярне-генетичне дослідження, матеріалом для якого був букальний зішкріб. Поліморфізм 13910 T>C гену LCT виявляли методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у лабораторії «Сінево» (ліцензія МОЗ України АГ №599651 від 26.12.11). Результати інтерпретували наступним чином: генотип С/С-13910 асоційований зі зниженням продукції лактази; С/Т-13910 – з помірним збереженням продукції лактази та Т/Т-13910 – з тривалим збереженням продукції лактази.

Визначення концентрації водню (H₂) у повітрі, що видихається (КВПВ), проводилось дітям із синдромом зригування та їх мамам за допомогою апаратної методики, яка має високу чутливість та специфічність згідно даних світових досліджень [135–137].

Для проведення ВДТ використовували портативний апарат для визначення водню в повітрі, що видихається, Gastro + Gastrolyzer (Gastro + Gastrolyzer Breath hydrogen (H₂) monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (Велика Британія), свідоцтво про державну реєстрацію № 9455/2010 від 25.06.2010 р. Вимірювання рівня водню в повітрі, що видихається, виконували натщесерце, до навантаження (базальний рівень) і через кожні 30 хв протягом 3 годин дослідження після перорального навантаження розчином лактози. Для навантаження використовували звичайну харчову лактозу з розрахунку 1,5 г/кг маси тіла (але не більше ніж 25 г), розведену у 10 мл/кг теплої води. Для ВДТ у грудних дітей використовували методику з

патенту на корисну модель № 83552 «Спосіб діагностики транзиторної лактазної недостатності у дітей перших місяців життя» [87]. Застосовували маски для обличчя певного розміру, які треба було щільно прикладати до рота та носа пацієнта, щоб не було витoku повітря. Процедура не переривала та не утруднювала дихання дитини і тривала 1 хвилину. Під час підготовки до теста дорослому необхідно було за 12 годин не вживати їжу, напої, крім негазованої води, а також напередодні дотримуватися рекомендованої дієти. Для немовлят тест починали мінімум через 3 години після годування залежно від віку, також треба було виключити приймання антибактеріальних препаратів мінімум за 2 тижні, пробіотиків, вітамінів, ферментів і послаблювальних засобів.

Тест вважали позитивним при підвищенні H_2 на 20 ppm і більше від базального рівня – в такому випадку діагностували ЛН [136]. При збільшенні рівня H_2 від 10 до 20 ppm результати тесту розцінювали як сумнівні, що свідчило про наявність синдрому лактозозалежного надлишкового бактеріального росту у тонкому кишківнику (СНБРК). При різниці менше ніж 10 ppm від базального рівня H_2 результат вважали негативним [138]. За даними *Abramowitz A., Granot E.* (2012), максимальний ріст КВПВ повинен реєструватися не раніше, ніж через 60 або 90 хвилин після проведеного навантаження, тому що такий час необхідний незасвоєній частині лактози для того, щоб потрапити до товстого кишківнику [135].

Оскільки, за даними літератури, хибно негативний результат можливий при низькій кишковій колонізації (наприклад після прийому антибіотиків), швидкому кишковому транзиті (після оперативних втручань), в критеріях виключення дітей із нашого дослідження, були враховані і рекомендації щодо підвищення діагностичної точності ВДТ [139]. Крім того, в процесі проведення тесту ретельно відстежували зміни у загальному стані дитини, в тому числі появу неспокою, крику, здуття живота та інших клінічних та об'єктивних симптомів ЛН.

2.3 Статистичні методи обробки результатів дослідження

Статистична обробка отриманих результатів дослідження була проведена за допомогою персонального комп'ютера з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v. 6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний номер – AGAR909E415822FA) і MedCalc (безкоштовна пробна версія v. 22.003; [https:// www.medcalc.org](https://www.medcalc.org); 2023)) та включала описові та аналітичні статистичні методи [140–142].

Перевірка гіпотези про нормальність розподілу кількісних даних проводилася за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. В залежності від характеру розподілу використовували параметричні та непараметричні методи з визначенням кількості спостережень (n), середньої величини (M), стандартного відхилення (SD), медіани (Me) з міжквартильним інтервалом (25–75%). Визначення вірогідності відмінностей середніх величин для двох незв'язаних груп проводилось за відповідними закону розподілу критеріями Стьюдента (t) і Манна-Уїтні (U), для зв'язаних – за критерієм Вілкоксона (W); множинне порівняння незалежних вибірок – за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса (H) із застосуванням критерію Данна при попарному порівнянні; відносних величин – за критерієм Хі-квадрат (χ^2), двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ) та критерієм Мак-Немара. Пропущені дані були виключені з аналізу при обчисленні медіан та квартилів, при проведенні кореляційного аналізу та при порівнянні груп. При обчисленні частки пацієнтів у групі, що мали певну ознаку (у відсотках), попередньо виключали пропущені дані. Таким чином, отримували валідну частку пацієнтів з ознакою.

Для визначення зв'язку між безперервним кількісним показником та порядковим показником, та між двома кількісними показниками, що мали ненормальний розподіл, використовували ранговий кореляційний аналіз Спірмена (R). Напрямок кореляційного зв'язку оцінювався як прямий при позитивному значенні R та зворотній – при негативному значенні R . Зв'язок

вважався сильним при значенні коефіцієнту кореляції $\geq 0,7$, середнім – 0,3-0,69, слабким – 0-0,29 [143].

Дослідження предикторів розвитку РРЗ у дітей раннього віку із синдромом зригування проводили за допомогою уніваріантної логістичної регресії з обчисленням відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Для визначення дискримінаційної значимості різних показників для прогнозування ризику розвитку РРЗ проводився ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) з визначенням оптимальної точки відсікання (cut off), розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) з 95 % ДІ та операційних характеристик критерію (чутливість і специфічність). Порівняння ROC-кривих проводили за методикою *DeLonghi* та ін. [144]. Значення предиктору з найвищим індексом Йодена (сума специфічності та чутливості) були вибрані як точки відсікання (значення предиктору, що дозволяє правильно класифікувати максимальний відсоток спостережень) [140].

Для побудови прогностичних моделей застосовувався метод бінарної логістичної регресії, що дозволяє кількісно оцінити ймовірність розвитку РРЗ при сумарній оцінці кількох предикторів; метод Вальда і Кульбака – для обчислення «ваги» кожного предиктора у прогнозі (у балах) та оцінки його інформативності [142].

Критичним значенням p при перевірці статистичних гіпотез було прийнято $\leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З СИНДРОМОМ ЗРИГУВАННЯ

3.1. Клініко-анамнестичні характеристики дітей раннього віку з синдромом зригування

Проведено аналіз клініко-анамнестичних даних дітей з синдромом зригування (n=155). За поточними скаргами і анамнестичними даними синдром зригування фіксувався в усіх пацієнтів, включених у дослідження. При цьому 63,2 % дітей мали 1 бал, 24,5 % – 2 бали, 3,2 % – 3 бали, 5,2 % – 4 бали та 3,9 % – 5 балів. При порівняльному аналізі підгрупи дітей з синдромом зригування на момент огляду (I підгрупа) з підгрупою дітей з синдромом зригування в анамнезі (II підгрупа) вірогідних відмінностей між ними не виявлено (рис. 3.1), а ступінь вираженості синдрому за 5-бальною шкалою становив 1,0 (1,0; 2,0) бали ($p=0,72$ за U-критерієм Манна-Уїтні).

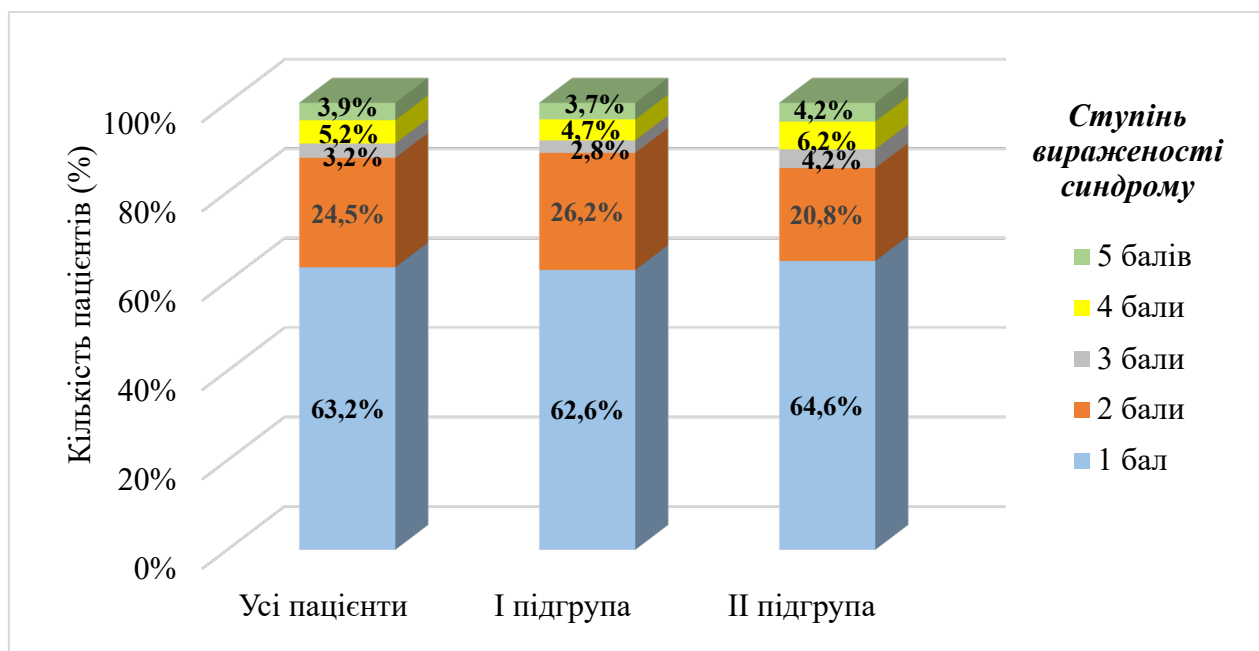


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів груп дослідження за ступенем вираженості синдрому зригування

Примітка. $p=0,94$ між підгрупами за критерієм хі-квадрат

Проведено докладний аналіз клініко-анамнестичних даних дітей з синдромом зригування (n=92). Матері обстежених дітей на момент пологів були у віці від 16 до 39 років, медіана віку – 29 (27-32) роки. Аналіз даних акушерського анамнезу показав, що першу вагітність мали 50,0 % жінок, токсикоз I триместру вагітності відзначався у 34,8 % випадків, анемія – у 37,0 %, загроза переривання вагітності – у 29,3 %, набряки – у 14,1 %, урогенітальна патологія – у 13,0 %, нефропатія вагітних – у 7,6 % матерів. ГРВІ під час вагітності перенесли половина жінок (50,0 %), переважно у другому та третьому триместрах вагітності – 44,6 %, носійство хронічних інфекцій відзначено у 18,5 % матерів, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода (ХВГП) – у 9,8 % випадків. Під час вагітності всі матері були проінформовані про раціональне харчування вагітної жінки та стверджують, що дотримувалися рекомендацій. Комплексні полівітаміни приймали майже всі майбутні матері (95,7 %).

Пологи у більшості випадків були фізіологічними – 69,6 %, методом кесарева розтину – 30,4 % випадків. Ускладнення під час пологів мали місце в 22,8 % випадках. Більшість малюків (83,7 %) народилися у терміні 38-40 тижнів, передчасно народилося 7,6 %, у терміні 41 тиждень та більше – 8,7 % дітей. Середня ОША на 1 хвилині життя складала 7 (7-7) балів, на 5 хвилині – 8 (7-8) балів. Маса тіла новонароджених коливалась в межах від 2600 г до 4350 г і в середньому становила 3360 (2850-3580) г; середній зріст дітей при народженні склав 52 (50-54) см. Більшість новонароджених дітей (81,5 %) були прикладені до грудей відразу, 13,0 % – у першу добу, 5,5 % – пізніше першої доби. Догодовування дітей штучними замінниками грудного молока під час перебування у пологовому будинку мало місце в 65,2 % випадків.

Перебіг раннього неонатального періоду характеризувався наявністю фізіологічної жовтяниці у 52,2 % новонароджених, ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу – в 75,0 % випадків, застосування кисневої терапії – у 5,4 % випадків.

За даними кореляційного аналізу встановлений вірогідний зв'язок між характером синдрому зригування і перенесеним матір'ю дитини токсикозом ($R=-0,39$, $p<0,05$), а також пологами шляхом кесаревого розтину ($R=-0,34$, $p<0,05$).

У табл. 3.1 представлені дані щодо видів і техніки вигодовування дітей у залежності від групи дослідження. Аналіз характеру вигодовування обстежених дітей показав, що в кожній підгрупі дослідження переважало грудне вигодовування. Однак, у I підгрупі частка дітей на грудному вигодовуванні виявилася достовірно нижчою порівняно з II підгрупою ($p=0,007$). В I підгрупі на грудному вигодовуванні знаходилося 42 дитини (39,3 %), на частково грудному – 28 дітей (26,2 %), на штучному – 37 дітей (34,6 %), що вірогідно не відрізнялося від групи порівняння ($p>0,05$).

Таблиця 3.1

Характеристика вигодовування дітей досліджуваних груп, n (%)

Показник	Підгрупа дітей з синдромом зригування на момент огляду (n=107)	Підгрупа дітей з синдромом зригування в анамнезі (n=48)	Група порівняння (n=30)	p між 3-мя групами в цілому
Вид вигодовування				
Грудне	42 (39,3) ^a	30 (62,5) ^a	16 (53,3)	0,02
Частково грудне	28 (26,2)	10 (20,8)	3 (10,0)	0,17
Штучне	37 (34,6) ^a	8 (16,7) ^{ab}	11 (36,7) ^b	0,06
Тривалість грудного вигодовування				
До 1 місяця	18 (16,8) ^a	2 (4,2) ^a	2 (6,7)	0,05
До 3-х місяців	13 (12,1)	6 (12,5)	1 (3,3)	0,35
До 6 місяців	5 (4,7)	3 (6,3)	1 (3,3)	0,83
До 1 року	0 (0) ^{a,b}	5 (10,4) ^a	2 (6,7) ^b	0,005
Тривалість вільного режиму годування				
До 1 місяця	50 (46,7)	26 (54,2)	12 (40,0)	0,46

Показник	Підгрупа дітей з синдромом зригування на момент огляду (n=107)	Підгрупа дітей з синдромом зригування в анамнезі (n=48)	Група порівняння (n=30)	p між 3-ма групами в цілому
До 2-х місяців	36 (33,6) ^b	14 (29,2)	4 (13,3) ^b	0,09
Більше 2-х місяців	11 (10,3) ^b	6 (12,5)	9 (30,0) ^b	0,02

Примітки: ^{a,b} – $p < 0,05$ при попарному порівнянні груп (за критерієм хі-квадрат або ТКФ).

Встановлено, що діти групи порівняння достовірно довше знаходилися на вільному режимі вигодовування, ніж діти першої підгрупи ($p=0,007$).

Частота порушень техніки вигодовування достовірно не відрізнялась між підгрупами та групою порівняння (44,9 % та 37,5 % проти 30,0 %, $p=0,3$) (рис. 3.2).

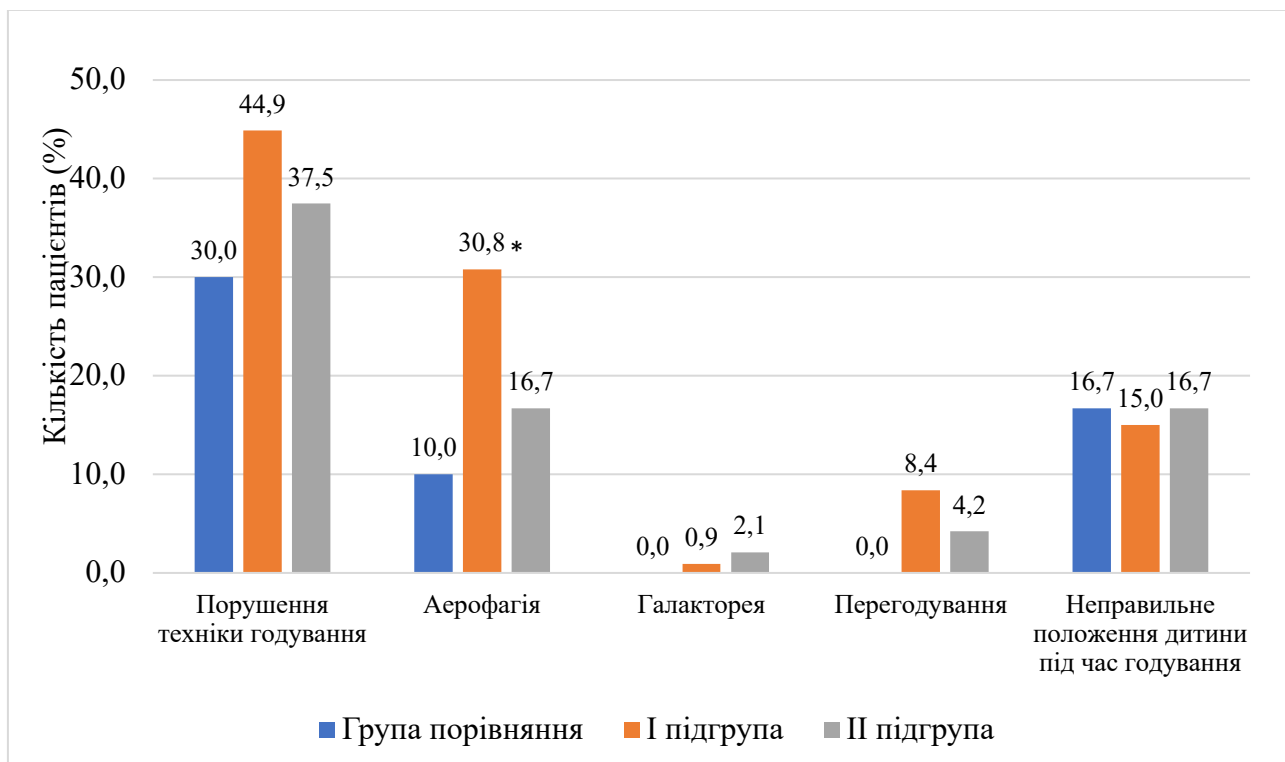


Рис. 3.2. Частота виявлення порушень у техніці годування обстежених дітей

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння (за критерієм хі-квадрат)

При цьому, серед дітей основної групи порівняно з групою порівняння переважав такий вид порушення техніки вигодовування, як аерофагія. І статистично достовірно більша поширеність аерофагії була саме серед дітей, які мали синдром зригування на момент включення у дослідження (30,8 % проти 10,0 %, $p=0,02$).

Прикорм отримували 103 (66,5 %) дітей з основної групи, причому лише 33,0 % з них отримали перший прикорм на 6-му місяці життя, раніше цього терміну – 58,3 % дітей, пізніше – 8,7 % дітей. В структурі першого прикорму переважав овочевий прикорм – 58,3 % випадків, у 28,1 % – злаковий, у 13,6 % – фруктовий прикорм. Не виявлено статистично значущих асоціацій між вираженістю синдрому зригування і характером вигодовування, проте виявлена тенденція до скорочення термінів введення першого прикорму.

В ході дослідження встановлено, що обтяжений алергоанамнез зустрічався в 36,4 % випадків (39 дітей) серед дітей першої підгрупи, 37,5 % випадків (18 дітей) серед дітей другої підгрупи та в 23,3 % випадків (7 дітей) серед дітей з групи порівняння, що достовірно не різнилося ($p=0,36$).

Порівняльний аналіз анамнестичних даних щодо перенесених респіраторних захворювань (табл. 3.2) показав, що гострі респіраторні захворювання із залученням верхніх дихальних шляхів <3 разів на рік були зареєстровані як у дітей з основної групи, так і групи порівняння, та достовірно не різнилися за частотою зустрічаємості (23,9 % (37 дитини) проти 36,7 % (11 дітей) відповідно, $p=0,14$). Але випадків ГРЗ із залученням верхніх дихальних шляхів ≥ 3 разів на рік було достовірно більше у дітей з основної групи, ніж в групі порівняння (24,5% (38 дітей) проти 6,7% (2 дитини) відповідно, $p=0,03$). Достовірно частіше також спостерігались: гострий обструктивний бронхіт (17,4% (27 дітей) проти 3,3% (1 дитина) відповідно, $p=0,049$); гострий бронхіт із затяжним перебігом (18,1 % (28 дітей) проти 3,3 % (1 дитина) відповідно, $p=0,04$); гострий ларингіт (21,9 % (34 дитина) проти 6,7 % (2 дитина) відповідно, $p=0,05$). За частотою епізодів

перенесених пневмоній достовірних відмінностей не виявлено (2,6 % (4 дитини) проти 3,3 % (1 дитина) відповідно, $p=0,82$).

Таблиця 3.2

**Респіраторні захворювання серед дітей досліджуваних груп
за даними анамнезу, n (%)**

Показник, одиниця вимірювання	Основна група (n=155)	Група порівняння (n=30)	p
Гострі респіраторні захворювання із залученням верхніх дихальних шляхів <3 разів на рік	37 (23,9)	11 (36,7)	0,14
Гострі респіраторні захворювання із залученням верхніх дихальних шляхів ≥ 3 разів на рік	38 (24,5)	2 (6,7)	0,03
Гострий обструктивний бронхіт	27 (17,4)	1 (3,3)	0,049
Гострий бронхіт, затяжний перебіг	28 (18,1)	1 (3,3)	0,04
Гострий ларингіт	34 (21,9)	2 (6,7)	0,05
Пневмонія в анамнезі	4 (2,6)	1 (3,3)	0,82

Вірогідність ЛФР у дітей раннього віку визначали при наявності таких симптомів, як: періодична осиплість голосу, стридор, закладеність носа, тривалий кашель, рекурентні ларингіти, отити, візинги без ознак ГРВІ, рекурентні бронхіти та пневмонії.

Аналіз симптомів, що можуть бути віднесеними до клінічних проявів ЛФР у дітей раннього віку показав, що скарги на закладеність носа та тривалий кашель були в 34,8 % дітей з основної групи (54 дитини), осиплість голосу – в 18,7 % (29 дітей), епізоди стридорозного дихання – в 14,8 % (23 дитини) (рис. 3.3).

Візинги без ознак ГРІ було зафіксовано в 31,0 % випадків (48 дітей), гранулярний фарингіт за даними огляду отоларинголога зустрічався в 14,8 % випадків (23 дитини).

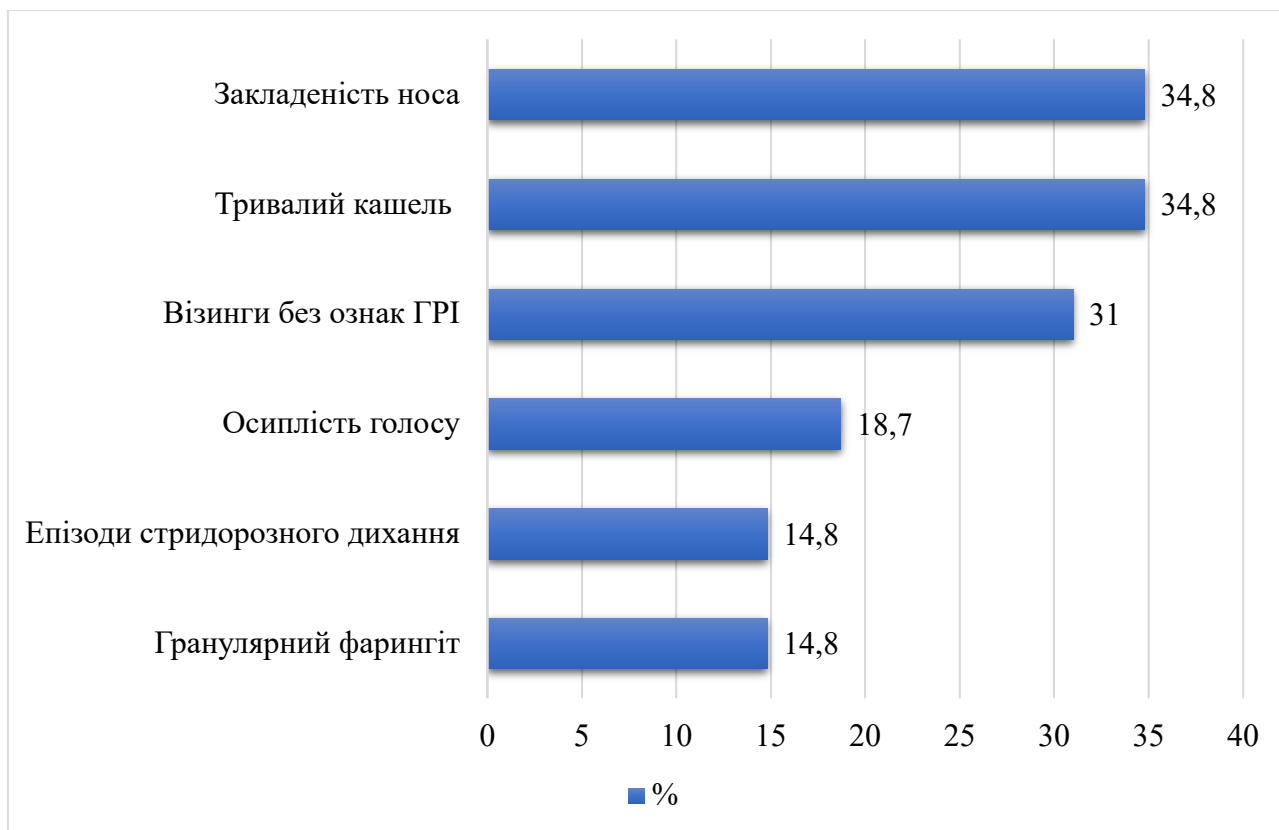


Рис. 3.3. Клінічні прояви ЛФР у дітей з основної групи

Катамнестичне спостереження протягом 2 років за дітьми з ЛФР показало, що практично у кожній п'ятій дитини (n=36; 23,2%) сформувались РРЗ, в структурі яких переважали рекурентні захворювання верхніх дихальних шляхів (n=20; 55,6 %), рекурентні ларингіти (n=9; 25,0 %), рекурентні бронхіти (n=7; 19,4 %) (рис. 3.4). Рекурентні захворювання верхніх дихальних шляхів реєструвалися з середньою частотою 4,5 (0,2), а рекурентні бронхіти та ларингіти – 3,6 (0,2) епізодів на рік.

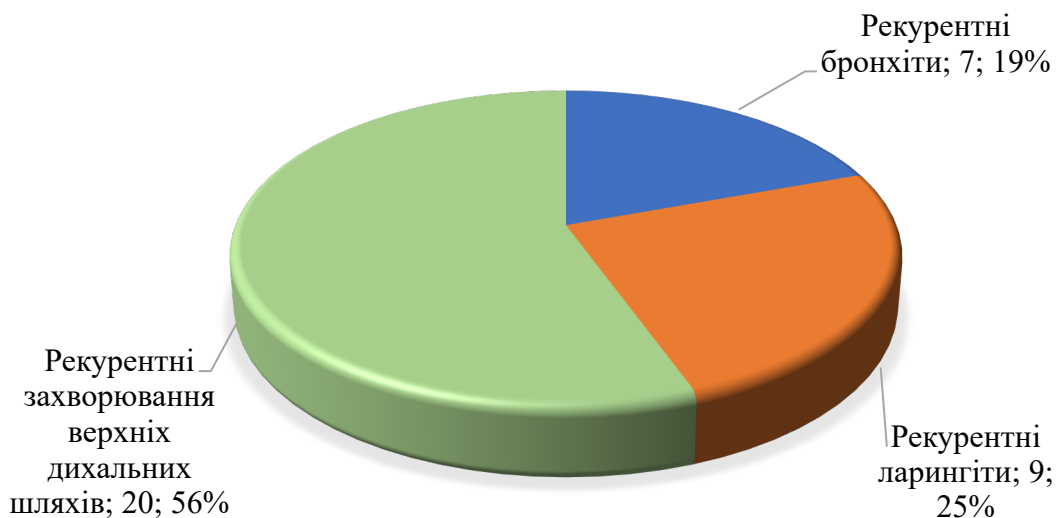


Рис. 3.4. Структура РРЗ у дітей з ЛФР в катамнезі

3.2. Асоціації ларингофарингеального рефлюксу з ФГІР у дітей раннього віку

Синдром зригування у дітей раннього віку може бути як ізольованим, так і в комбінації з іншими ФГІР, супроводжуватися ЛН, порушеннями фізичного розвитку дитини, atopічним ураженням шкіри, а також призводити до розвитку таких ускладнень, як езофагіт, гастродуоденіти, залізодефіцитна анемія, отити, синусити, аспіраційна пневмонія і, навіть, стати причиною раптової смерті дитини [78,145,146].

Переважає більшість дітей в кожній з досліджених підгруп, окрім синдрому зригування мали в анамнезі та на момент огляду також інші ФГІР. Структура інших ФГІР, окрім синдрому зригування, представлена на рис. 3.5.

В усіх трьох групах найбільш поширеним ФГІР виявився функціональний закріп. Варто зазначити, що серед дітей, які ніколи не мали синдрому зригування, ФГІР на момент дослідження спостерігалися тільки у

дев'яти дітей (30 %), при цьому у структурі ФГП функціональний закреп складав аж 67 %.

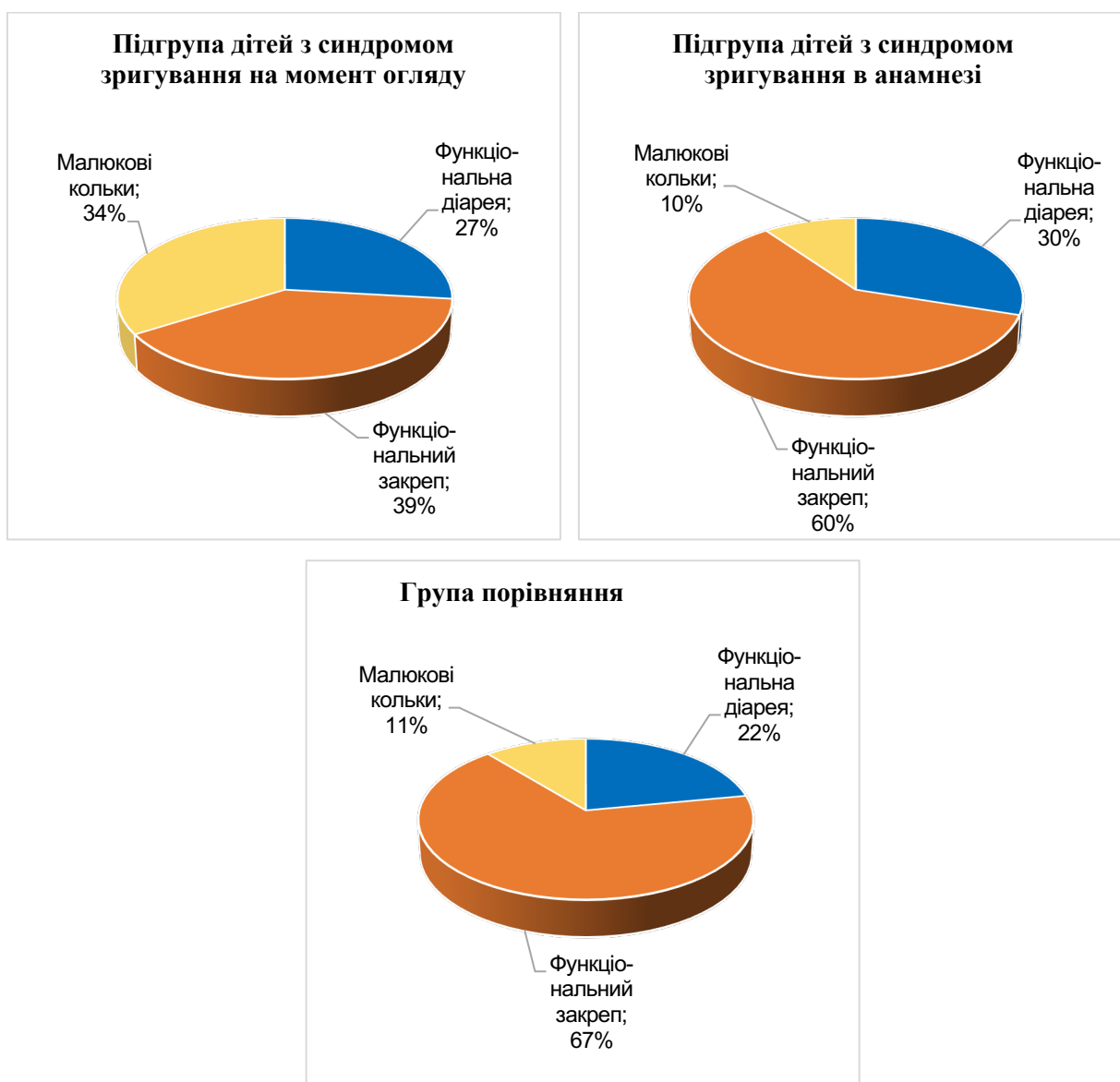


Рис. 3.5. Структура інших ФГП (окрім синдрому зригування) у дітей досліджуваних груп на момент включення у дослідження

З метою оцінки особливостей перебігу синдрому зригування на тлі інших ФГП проведений аналіз серед 54 пацієнтів основної групи, які були розподілені на дві клінічні підгрупи: перша підгрупа – 10 дітей з наявністю скарг тільки на синдром зригування (медіана віку – 6,7 (5,0-8,0) місяців),

друга підгрупа – 44 дитини з поєднаними проявами зригування (чинного або в анамнезі) та інших ФГПР (діарея, малюкові кольки, закреп), медіана віку – 6,0 (3,5-10,0 місяців). Виділені підгрупи були статистично еквівалентними за статтю ($p=0,15$ за критерієм хі-квадрат) і віком ($p=0,57$ за U-критерієм Манна-Уїтні) дітей.

Поєднання зригування з іншими ФГПР фіксувалося у 44 дітей, в тому числі з кишковими кольками – у 14 (31,8 %) дітей, функціональними закрепами – у 18 (40,9 %) дітей, функціональною діареєю – у 12 (27,3 %) дітей. В половині випадків (57,1 %) кольки виникали лише у вечірній час (1 бал), а у п'яти (35,7 %) випадках вони непокоїли дитину протягом всієї доби (3 бали), медіана бальної оцінки – 1 (1-3). Рідкий стілець до шести разів на добу відзначався у семи з 12 дітей (58,3 %), середній ступінь виразності діареї – 2 (1-2) бали. Функціональні закрепи у дітей в 11 з 18 випадків (61,1 %) спостерігались не частіше 1-2 разів на тиждень (1 бал), медіана бальної оцінки – 1 (1-2) бали. Скарги на метеоризм у дітей висловлювали майже половина батьків – 21 (47,7 %). Метеоризм в 52,4 % (11 дітей) випадках спостерігався після кожного годування, а в інших випадках (47,6 %) непокоїв протягом всієї доби.

За даними анамнезу, середній час виникнення ФГПР становив: зригування з'являлися одразу після народження – 0 (0-1,0) тижнів, кольки починалися в середньому з 2 (1,5-3,5) тижнів, функціональна діарея – з 6 тижня (4,0-12,0), функціональний закреп непокоїв у середньому з 1,8 (1,0-3,0) тижнів. Достовірну негативну залежність виразності проявів ФГПР з віком дитини підтверджують і вірогідні коефіцієнти кореляції: з появою малюкових кольок – $R=-0,68$ ($p<0,001$), метеоризмом – $R=-0,41$, $p<0,05$, зригуванням – $R=-0,37$ ($p<0,05$). Відзначено вірогідну асоціацію між характером вигодовування, термінами введення першого прикорму і ФГПР: синдром зригування частіше та інтенсивніше проявлявся у дітей з ранніми строками припинення грудного вигодовування ($R=-0,49$; $p<0,01$); функціональна діарея – при переважно грудному вигодовуванні ($R=+0,44$;

$p < 0,05$) та ранніми термінами введення першого прикорму ($R = -0,35$; $p < 0,05$); функціональний закреп – при вигодовуванні штучними замінниками грудного молока, в тому числі під час перебування у пологовому будинку ($R = +0,42$; $p < 0,05$).

Батьки обстежених дітей скаржилися на порушення сну у 29 з 54 дітей (53,7 %) і занепокоєння – у 23 (42,6 %) дітей. Причому, серед дітей з наявністю скарг тільки на синдром зригування порушення сну відзначалися тільки в одному випадку, а на роздратованість дитини скарг не було. За бальною оцінкою порушення сну у дітей з поєднанням зригування з іншими ФГІР оцінювалось в 1 (1-2) бал, занепокоєння – в 2 (2-2) бали. Отже, поведінка дітей (занепокоєння, порушення сну) тісно асоціювалась з поєднанням синдрому зригування та іншими ФГІР ($R = +0,43$ і $R = +0,41$, $p < 0,05$), а також з виразністю їх проявів, а саме: малякових кольок ($R = +0,57$ і $R = +0,69$, $p < 0,001$), метеоризму ($R = +0,62$ і $R = +0,71$, $p < 0,001$), функціональної діареї ($R = +0,36$ і $R = +0,35$, $p < 0,05$).

Визначено особливості мікробіоти кишківника у 32 дітей з синдромом зригування та іншими ФГІР, в тому числі у 7 пацієнтів першої підгрупи і 25 дітей з другої підгрупи дослідження. У більшості обстежених дітей виявлено асоціації різної умовно-патогенної флори, в тому числі *S. aureus* (53,1 %), *K. pneumoniae* (46,9 %), *E. coli* (31,3 %), *K. oxytoca* (18,8 %) на фоні зниженого вмісту лактобактерій (31,3 %) і біфідобактерій (15,6 %). Причому, знижений рівень останніх мікроорганізмів частіше відзначено у пацієнтів зі скаргами тільки на синдром зригування порівняно з підгрупою дітей з поєднанням зригування та інших ФГІР – 57,1 % проти 24,0 % зниженого вмісту лактобактерій ($p = 0,17$ за критерієм хі-квадрат), 42,9 % проти 8,0 % – недостатність *Bifidobacterium* ($p = 0,06$).

3.3. Результати водневого дихального тесту з навантаженням лактозою та його інтерпретація у дітей раннього віку з синдромом зригування та їх матерів

ЛН у дітей грудного віку може впливати на інтенсивність зригування та формування ЛФР [82]. В залежності від рівня активності ферменту лактази, кількості лактози у продуктах харчування, індивідуальної чутливості кишківника, а також особливостей кишкового мікробіому виразність клінічних симптомів при ЛН може бути різною. На сьогодні з метою виявлення ЛН в розвинутих країнах все частіше використовують ВДТ із навантаженням харчовою лактозою. В основі цього методу діагностики лежить факт, що водень не утворюється в тканинах людини в нормі. Єдиним механізмом його появи в організмі є продукція водню анаеробними бактеріями кишківника, які продукують його у процесі ферментації вуглеводів з їжі. Потім цей водень абсорбується у кров, транспортується в легені та виділяється з повітрям, що видихається [88]. Дослідження ефективності використання ВДТ із навантаженням харчовою лактозою серед дітей раннього віку малочисельні [80,137]. Специфічність та чутливість методу проведення ВДТ із навантаженням харчовою лактозою серед дітей раннього віку з метою діагностики ЛН потребує поглибленого вивчення та накопичення досвіду. До того ж, наукову і практичну значимість має паралельне тестування дітей із ФГПР та їхніх матерів, оскільки існує гіпотеза успадкування даного виду порушення.

Метою цього етапу роботи було оцінити інформативність використання ВДТ з навантаженням харчовою лактозою серед дітей раннього віку та їхніх матерів для діагностики ЛН, а також визначити взаємозв'язок результатів тесту з клінічними проявами ЛФР у дітей.

У цей етап дослідження було включено 32 дитини з ЛФР віком від 1 місяця до 2 років, які мали різні варіанти ФГПР та отримували амбулаторне лікування, а також 32 матері обстежених дітей. Усім дітям, включеним у дослідження, проведено букальний зішкріб для визначення генетичного поліморфізму 13910 T>C гену LCT та ВДТ із навантаженням харчовою лактозою (в тому числі, матерям) та бактеріологічне дослідження калу для вивчення стану мікробіоцинозу кишківника. Детальна методологія

інтерпретації генетичного дослідження та проведення і оцінювання результатів ВДТ з навантаженням харчовою лактозою наведені у Розділі 2 даної дисертаційної роботи.

Серед 32 пацієнтів, включених у дослідження, було 17 (53,1 %) дівчат і 15 (46,9 %) хлопців. Медіана віку дітей становила 6,8 (4,0–10,0) місяців. 15 (46,9 %) дітей були віком до шести місяців, від шести місяців до одного року – 14 (48,3 %) дітей.

За даними генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази виявили, що майже всі діти (30 з 32 – 93,8 %) були носіями основного алеля С, що характеризує зниження лактазної активності в дорослому віці, зокрема генотип С/С мали 15 (46,9 %) дітей, генотип С/Т – 15 (46,9 %) пацієнтів. Гомозиготне носійство Т/Т виявили тільки у двох (6,2 %) дітей.

За результатами ВДТ у обстежених пацієнтів отримали наступні дані: негативні результати тесту – у 16 (50,0 %) дітей, сумнівні (СНБРК) – у 10 (31,2 %) осіб, позитивні (ЛН) – у шести (18,8 %) випадках. Динаміка показників КВПВ у дітей протягом трьох годинного дослідження відповідно до підсумкових результатів ВДТ наведена на рис. 3.6.

Згідно з результатами, представленими на рис. 3.6, у пацієнтів із негативним результатом тесту концентрація Н₂ протягом дослідження мала незначні коливання та не перевищувала 10 ppm. Максимальне значення КВПВ у цій групі становило 4,5 (3,0–7,5) ppm і зафіксовано на 30 (0–90) хвилині. При сумнівному результаті ВДТ (СНБРК) базальний рівень водню достовірно перевищував показники в дітей попередньої групи – 4,0 (4,0–11,0) ppm проти 2,0 (1,0–2,0) ppm ($p < 0,01$).

Максимальні значення КВПВ коливались в межах від 14 ppm до 32 ppm і становили 17,5 (14,0–26,0) ppm. Час, коли зафіксовано максимальне значення в цій групі, – 90 (30–180) хвилин.

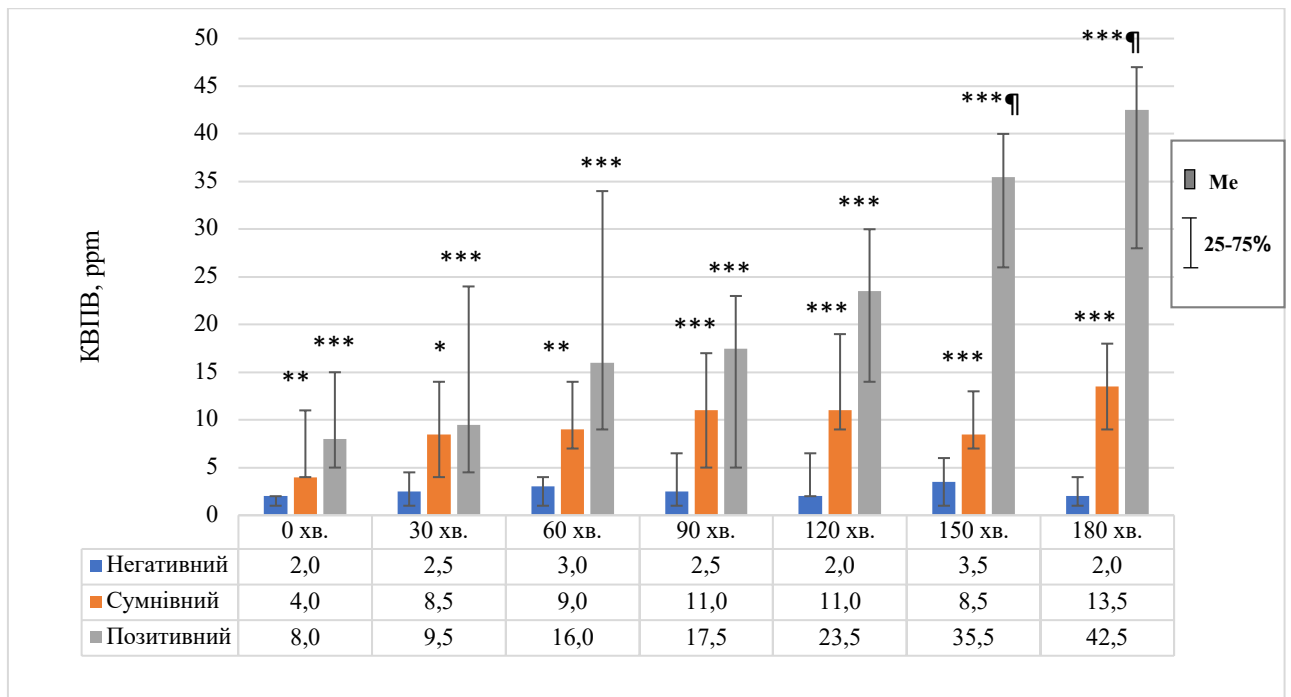


Рис. 3.6. Динаміка КВПВ у дітей протягом трьох годинного дослідження при різних результатах ВДТ

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – значущість відмінностей порівняно з негативним тестом; ¶ - $p < 0,01$ – значущість відмінностей порівняно з сумнівним тестом.

Динаміка показника КВПВ у 6 обстежених дітей із позитивним результатом тесту (ЛН) впродовж усього дослідження мала стійку тенденцію до підвищення, сягаючи максимальних значень переважно в останні періоди спостереження – 180 (150–180) хвилин (рис. 3.7).

Максимальні значення КВПВ коливались у межах від 28 ppm до 115 ppm і становили 45,5 (40,0–53,0) ppm.

Серед обстежених було 16 дітей (50,0 %) без ЛН, 10 дітей (31,3 %) з СНБРК та 6 дітей (18,7 %) з підтвердженою ЛН.

Аналіз скарг та даних анамнезу в обстежених дітей показав, що синдром зригування в дітей із різним рівнем лактазної активності відзначався майже з однаковою частотою (у дітей без ЛН – 75,0 %, у дітей з СНБРК – 80,0 %, у дітей з ЛН – 66,7 %, $p > 0,05$, $\chi^2 = 0,36$), але його інтенсивність була більшою в дітей із ЛН – 4,0 (2,5–4,5) бали проти 1,0 (1,0–2,0) балу у дітей без

ЛН ($p=0,04$ за критерієм U) і 1,0 (1,0–1,0) балу у дітей з СНБРК ($p=0,02$ за критерієм U).

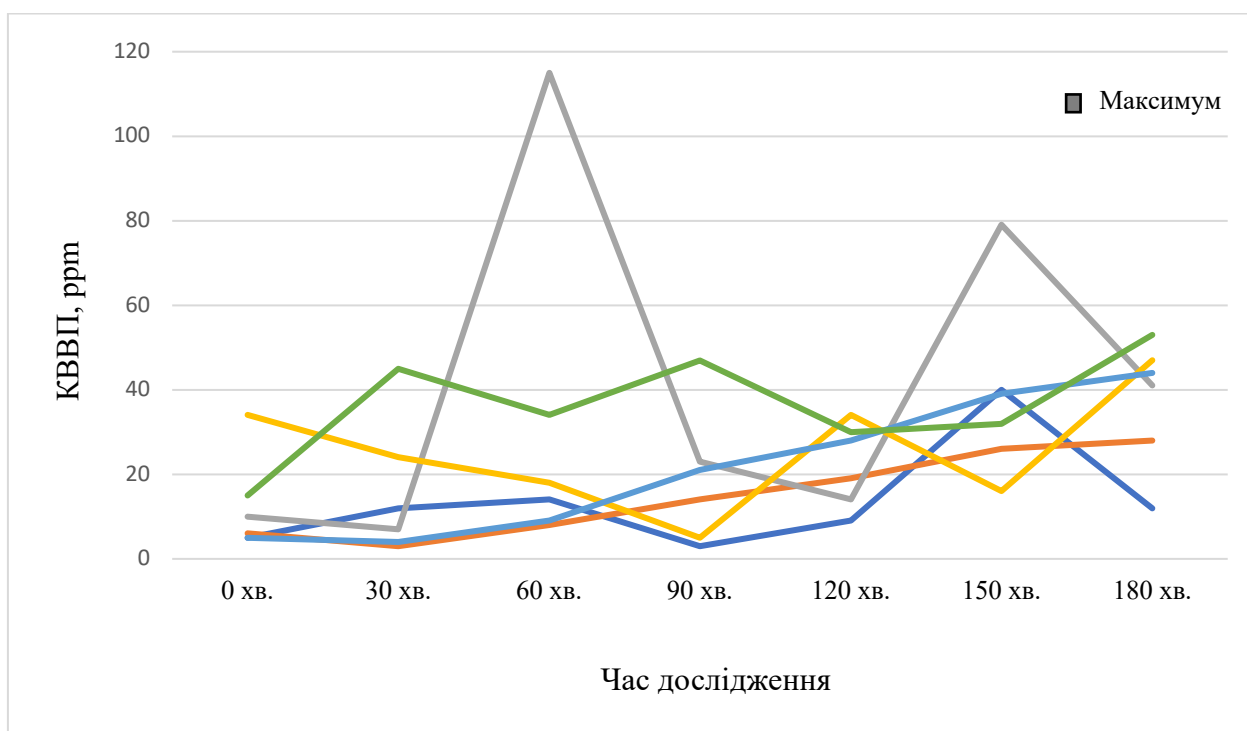


Рис. 3.7. Динаміка показників КВПВ у дітей із ЛН у часі

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між проявами ФГІР і станом лактазної активності. Так, функціональну діарею частіше діагностували в дітей із СНБРК і ЛН ($R=0,37$, $p<0,05$) – 9 із 16 пацієнтів з СНБРК та ЛН (56,3 %) проти 2 із 16 дітей без ЛН (12,5 %), $p<0,05$ ($\chi^2 =6,8$).

На функціональний закреп в анамнезі частіше скаржилися батьки дітей без ЛН порівняно з дітьми з ЛН ($R=0,34$, $p<0,05$) – 11 (68,8 %) проти одного (16,7 %), $p<0,05$ ($\chi^2 =4,8$) (рис. 3.8).

Оцінка вигодовування показала, що у дітей без ЛН переважав природний (62,5 %) та змішаний (31,3 %) види з дотриманням рекомендованих термінів введення першого прикорму (7 із 9 випадків – 77,8 %).

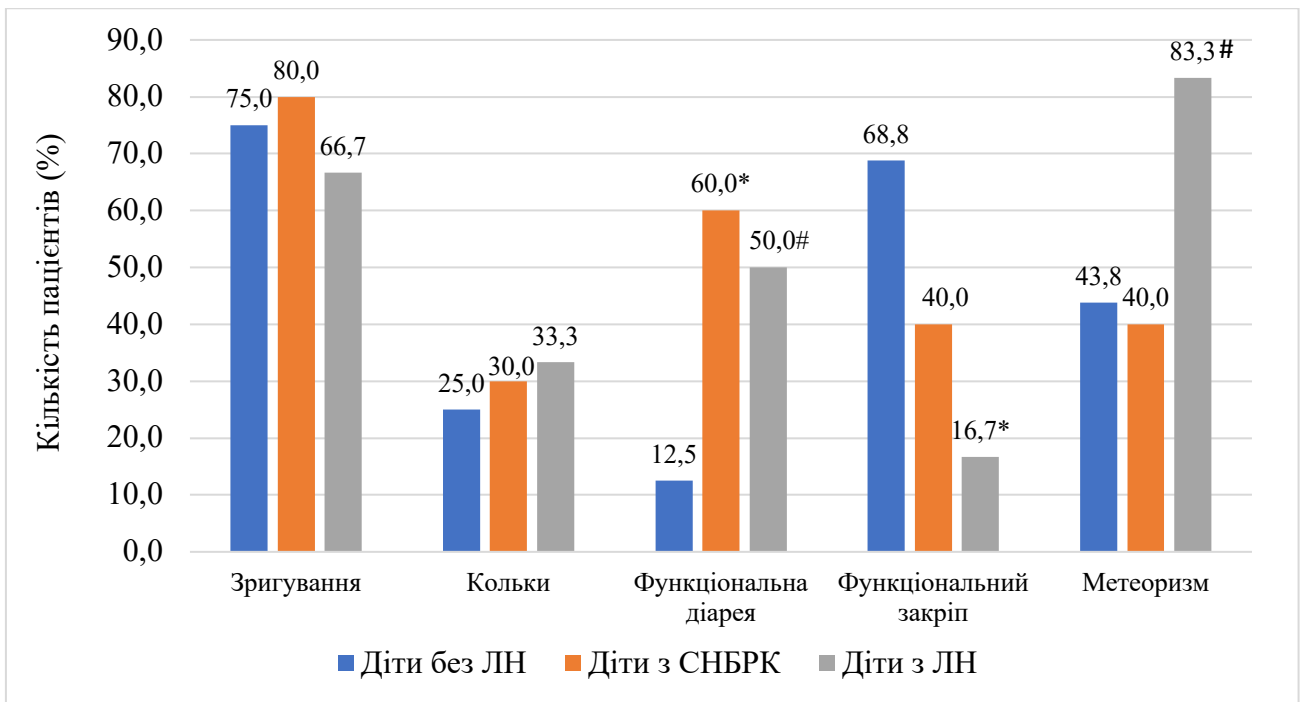


Рис. 3.8. Асоціації ЛФР з іншими ФГІР серед обстежених дітей в залежності від рівня лактазної активності за ВДТ

Примітки: * – $p < 0,05$; # – $p < 0,1$ порівняно з групою без ЛН (за критерієм хі-квадрат).

Серед 10 дітей із СНБРК тільки половина (50,0 %) отримували грудне молоко довше шести місяців життя, інші 50,0 % дітей були на штучному вигодовуванні майже з періоду новонародженості ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,6$) порівняно з дітьми без ЛН. Раннє введення прикорму (до шести місяців) у дітей цієї групи також встановили в чотирьох із восьми випадків (50,0 %). У групі дітей з позитивним результатом ВДТ (ЛН) на грудному вигодовуванні були чотири (66,7 %), на штучному – двоє (33,3 %), перший прикорм на шостому місяці життя отримали троє з чотирьох дітей.

Мікробний пейзаж кишківника у дітей із різним рівнем лактазної активності мав певні відмінності: знижений рівень *Bifidobacterium*, збільшення кількості *K. oxytoca* і *Clostridia* спостерігали тільки в пацієнтів без ЛН – 31,3 %, 37,5 % і 18,8 % випадків відповідно (рис. 3.9).

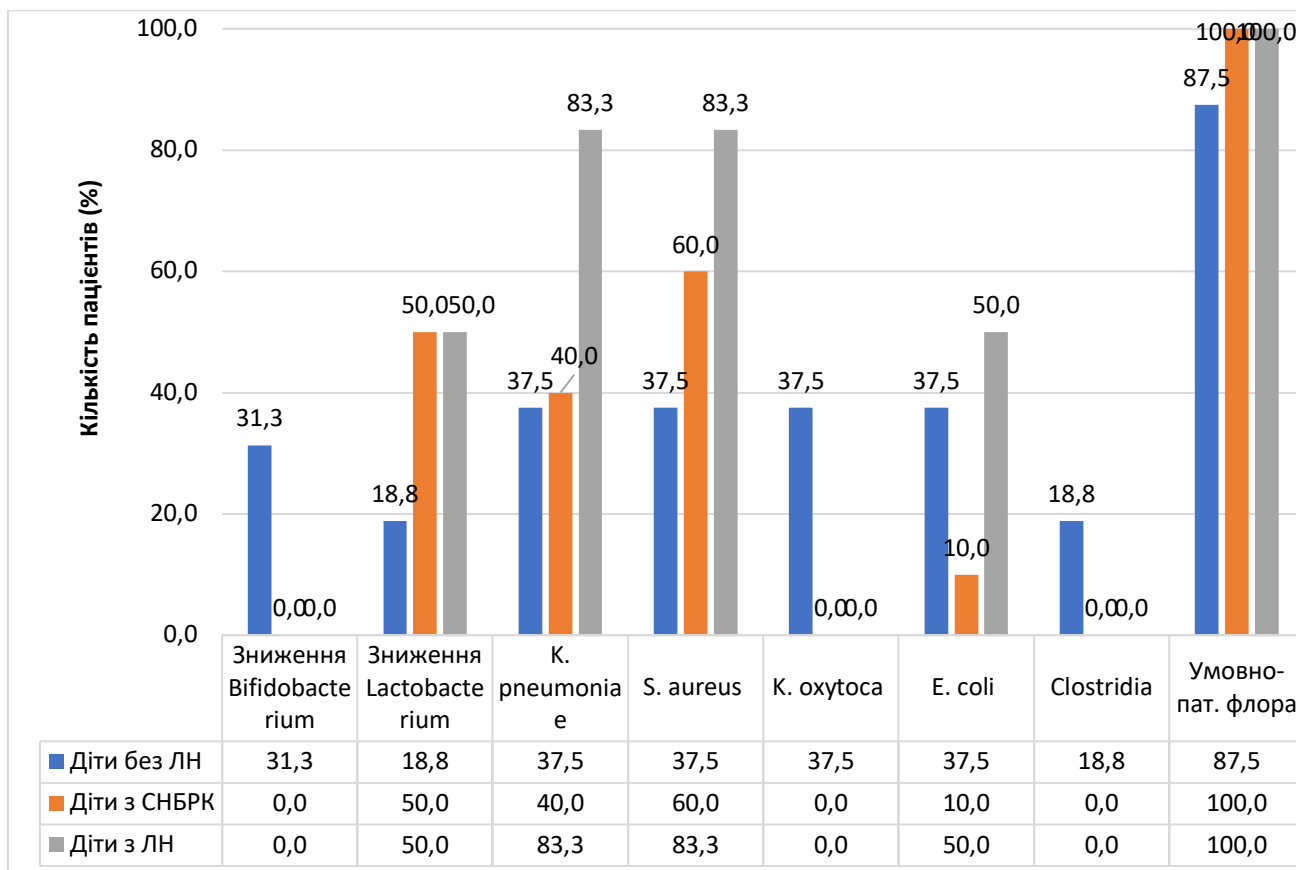


Рис. 3.9. Мікробний пейзаж слизової оболонки кишківника обстежених дітей із різним рівнем лактазної активності за ВДТ

У більшості дітей із СНБРК (80,0 %) і ЛН (83,3 %) виявили асоціації різних умовно-патогенних бактерій, зокрема *S. aureus* і *K. pneumoniae*, на тлі зниженого вмісту лактобактерій (50,0 %).

Порівняння результатів ВДТ і генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази у дітей показало відсутність статистично значущих асоціацій, що узгоджується з даними *D. Enko et al.* (147) (табл. 3.3).

Відповідно до мети дослідження, виконали ВДТ матерям обстежених дітей. Негативні результати отримали в 15 (46,9 %) жінок, сумнівні (СНБРК) – у трьох (9,4 %), позитивні (ЛН) – в 14 (43,7 %) випадках. Подібно до результатів ВДТ у дітей варіабельність показника КВПВ у матерів із негативним результатом тесту протягом дослідження незначна: з

максимальним значенням 5,0 (3,0–8,0) ppm, що зафіксоване на 90 (30–120) хвилині.

Таблиця 3.3

Порівняння результатів ВДТ у дітей і генетичного дослідження С/Т поліморфізму алеля 13910 LCT-гена лактази, n (%)

Генотип	Діти без ЛН (n=16)	Діти з СНБРК (n=10)	Діти з ЛН (n=6)	Усі пацієнти (n=32)
C/C	9 (56,2)	4 (40,0)	2 (33,3)	15 (46,9)
C/T	7 (43,8)	5 (50,0)	3 (50,0)	15 (46,9)
T/T	–	1 (10,0)	1 (16,7)	2 (6,2)

Примітка. Відмінності між групами статистично не значущі ($p > 0,05$)

При позитивних результатах тесту (ЛН) максимальні значення КВПВ коливались у межах від 30 ppm до 136 ppm і становили 70,5 (56,0–88,0) ppm. Порівняно з групою дітей з ЛН середні показники матерів були майже в 1,5 рази вищі ($p = 0,05$ за критерієм U), але час досягнення максимального значення КВПВ у матерів був коротшим – 120 (120–150) хвилин проти 180 (150–180) хвилин у дітей ($p = 0,03$ за U). Співставлення результатів ВДТ у дітей та їхніх матерів не показало статистично значущого взаємозв'язку між ними (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Порівняння результатів ВДТ у дітей та їхніх матерів, n (%)

Результати ВДТ матері	Результати ВДТ у дітей			
	Діти без ЛН (n=16)	Діти з СНБРК (n=10)	Діти з ЛН (n=6)	Всі пацієнти (n=32)
Негативний	8 (50,0)	3 (30,0)	4 (66,7)	15 (46,9)
Сумнівний	1 (6,3)	1 (10,0)	1 (16,7)	3 (9,4)
Позитивний	7 (43,8)	6 (60,0)	1 (16,7)	14 (43,7)

Примітка. Відмінності між групами статистично не значущі ($p > 0,05$)

Відсутність ЛН у дитини тільки в половині випадків відповідала такому ж самому результату в матері. Наявність ЛН у дитини, здебільшого (83,3 %), не відповідала стану лактазної активності в матері. Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що проведення ВДТ серед матерів грудних дітей із ФГПР є недоцільним.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Ільченко С.І., Можейко Т.В., Крамаренко Н.М. та ін. Клініко-функціональний портрет дітей раннього віку з синдромом регургітації. Здоров'я дитини. 2019; 14(6):8-14. DOI: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179241.
2. Ільченко С. І., Недельська С. М., Можейко Т. В. Особливості використання та інтерпретації результатів водневого дихального тесту з навантаженням лактозою в дітей раннього віку та їхніх матерів. Патологія. 2019; 16:1(45):116-123. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166470.

РОЗДІЛ 4

**РІВЕНЬ ПЕПСИНУ ТА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ
У СЕКРЕТІ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЯК ПРЕДИКТОРИ
РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ З ЛФР**

4.1 Результати добового моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку із ЛФР

Диференційна діагностика ЛФР у дітей раннього віку ускладнюється через інвазивність і низьку специфічність рекомендованих діагностичних методів. Тож пошук нових неінвазивних і доступних, при цьому чутливих і специфічних методів діагностики ЛФР у педіатричній практиці є актуальним та перспективним. На сьогодні цікавим як з наукової, так і з практичної точки зору є дослідження вмісту пепсину в слині як потенційно неінвазивного маркера рефлюкс-аспірації у дітей з ЛФР. Через те, що фермент пепсин у нормі утворюється головними клітинами шлунку, його наявність у слині є безперечним доказом того, що відбувся рефлюкс, і вміст шлунку досяг ротоглотки [148,149]. Тому задачею даного етапу дослідження було визначити динамічні закономірності рівня пепсину в рідині ротової порожнини дітей раннього віку в рамках добового моніторингу та залежно від клінічних проявів.

У межах добового моніторингу рідини ротової порожнини на наявність пепсину у дітей проаналізовано 165 проб біоматеріалу. Тест був позитивним в 102 (89,5 %) із 114 проб в основній групі та тільки в 10 (19,6 %) із 51 проби в групі порівняння (рис. 4.1).

Рівень пепсину був достовірно вищим ($p < 0,001$) у дітей основної групи, ніж у групі порівняння, як за середньодобовими значеннями, так і за проміжними показниками (табл. 4.1).

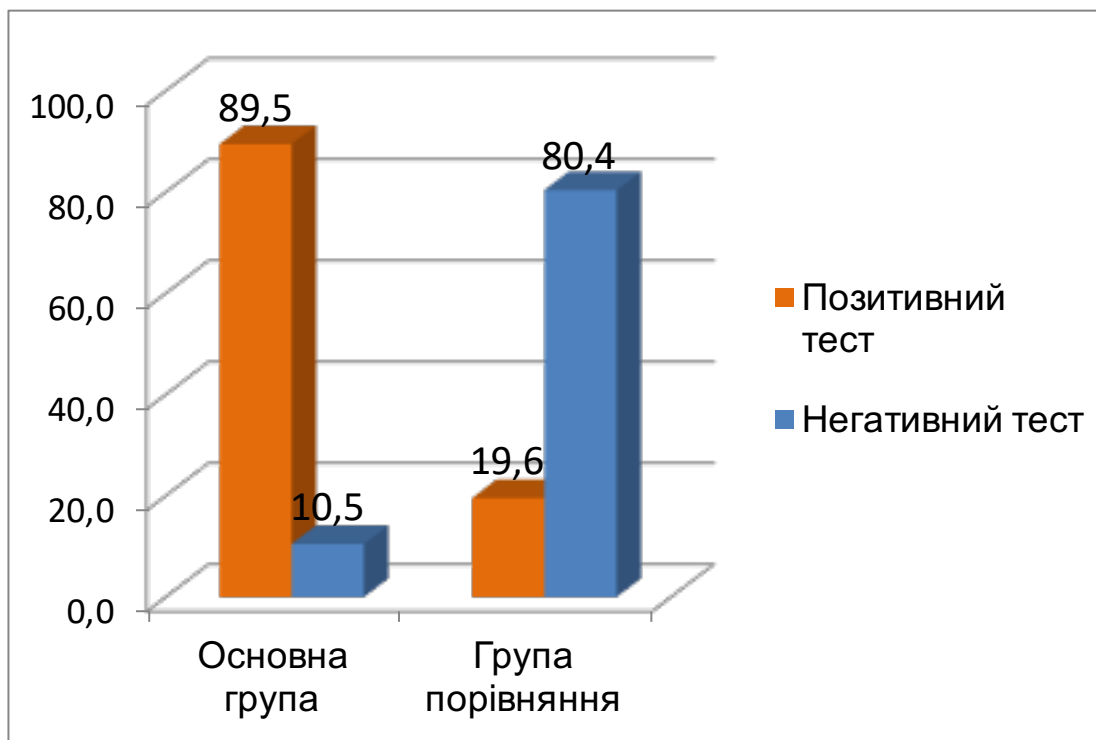


Рис. 4.1. Результати (%) пепсин-тестування в групах дослідження

Виявлено, що максимальний рівень пепсину у дітей з ЛФР був відразу після зригування та в середньому становив 446,8 (267,9–534,7) пг/мл. Статистично значущих відмінностей між трьома зразками рідини ротової порожнини та середньодобовим показником пепсину у дітей з ЛФР не було виявлено, що може свідчити про приховані епізоди рефлюксу (так званого “тихого рефлюксу”) протягом доби. За даними кореляційного аналізу знайдено достовірну асоціацію між рівнем пепсину після зригування та віком дитини ($R=0,49$, $p=0,04$).

Також встановлено взаємозв'язок між рівнем пепсину після вживання їжі із симптомами інших функціональних розладів харчування ($R=0,59$, $p=0,02$) та пасивного куріння ($R=0,49$; $p=0,05$).

**Середні значення рівнів пепсину рідини ротової порожнини в дітей
основної групи та групи порівняння**

Рівень пепсину, пг/мл		Діти з групи ЛФР (n=38)	Діти з групи порівняння (n=17)	<i>P</i>
I порція	Min-Max	139,4–968,1	0,0–359,4	<0,001
	Me	439,4	0,0	
	25–75%	257,7–615,3	0,0–0,0	
II порція	Min-Max	169,9–2542,8	0,0–342,4	<0,001
	Me	514,0	0,0	
	25–75%	281,8–581,2	0,0–0,0	
III порція	Min-Max	172,9–807,7	0,0–356,4	<0,001
	Me	422,9	0,0	
	25–75%	247,1–525,2	0,0–0,0	
Середньодобовий рівень	Min-Max	139,4–1183,8	0,0–141,7	<0,001
	Me	446,8	0,0	
	25–75%	267,9–534,7	0,0–28,7	

Серед обстежених дітей з ЛФР були ті, хто за рефлюкс-анкетой набрав шість та менше балів (20 дітей), та ті, хто набрав сім і більше балів (18 дітей). При порівнянні рівнів пепсину (рис. 4.2) виявлено, що діти з клінічно більш вираженим ЛФР (≥ 7 балів) мали достовірно вищу концентрацію пепсину натщесерце (606,4 (367,0–909,8) пг/мл проти 257,7 (178,6–420,0) пг/мл; $p < 0,001$) і середньодобовий його рівень (608,3 (463,5–653,3) пг/мл проти 360,7 (197,4–398,1) пг/мл; $p < 0,001$). Серед них зустрічалися діти з дуже високим рівнем пепсину (>1000 пг/мл) в окремих порціях слини.

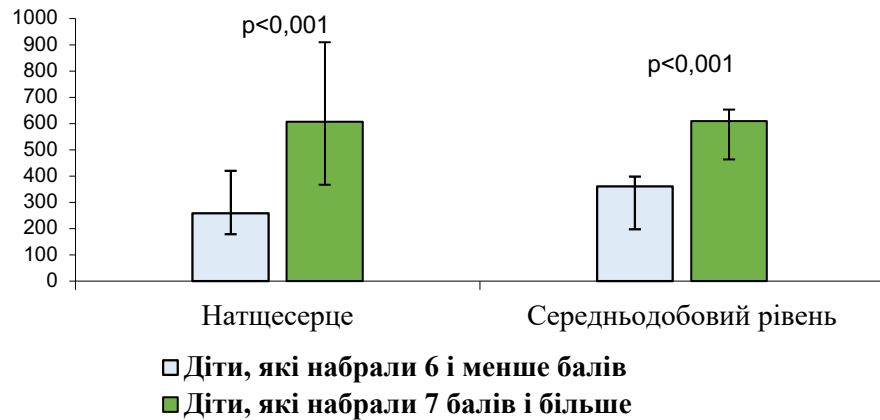


Рис. 4.2. Середні рівні (медіана, кватили) пепсину (пг/мл) у дітей в залежності від інтенсивності ЛФР

Серед дітей з ЛФР, які мали позитивні тести, були виділені ті, хто мав низький рівень пепсину (< 300 пг/мл), середній рівень ($300\text{--}500$ пг/мл) та високий рівень (> 500 пг/мл). Встановлено асоціації між рівнем пепсину та проявами ЛФР за даними рефлюкс – анкети. Так, рівень пепсину в секреті ротової порожнини < 300 пг/мл достовірно частіше зустрічався в дітей, які набрали 6 і менше балів, одразу після зригування (60 % проти 11,1 %; $\chi^2=9,73$, $p<0,01$) та через одну годину після вживання їжі (60 % проти 22,2 %; $\chi^2=5,55$, $p<0,05$). Рівень пепсину > 500 пг/мл достовірно частіше зустрічався в дітей з клінічно більш вираженим ЛФР (≥ 7 балів) в усіх трьох пробах рідини із ротоглотки (натщесерце — 55,6 % проти 10,0%; $\chi^2=9,10$, $p<0,01$; після зригування — 66,7 % проти 20 %, $\chi^2=8,46$, $p<0,01$; за годину після вживання їжі — 44,4 % проти 10,0 %; $\chi^2=5,8$, $p<0,05$), (табл. 4.2).

Під час визначення рН слини встановлено, що середньодобові показники були в межах 8,1 (0,4) у дітей з ЛФР. Не виявлено статистично значущих відмінностей за середніми показниками рН між дітьми, які набрали ≤ 6 балів, та тими, хто набрав ≥ 7 балів (8,2 (0,2) проти 8,0 (0,9) відповідно; $p>0,05$ за t-критерієм), і це віддзеркалює дані інших дослідників щодо

низької інформативності рН-метрії в дітей раннього віку та переважання в них лужного характеру рефлюксату.

Таблиця 4.2

Розподіл дітей в залежності від рівня пепсину та інтенсивності ЛФР

Рівень пепсину, пг/мл	Діти, які набрали ≤ 6 балів			Діти, які набрали ≥ 7 балів		
	<300 пг/мл	300–500 пг/мл	>500 пг/мл	<300 пг/мл	300–500 пг/мл	>500 пг/мл
I порція	50,0	40,0	10,0*	22,2	22,2	55,6
II порція	60,0*	20,0	20,0*	11,1	22,2	66,7
III порція	60,0*	30,0	10,0*	22,2	33,3	44,4

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками в групі дітей, які набрали ≥ 7 балів

Не встановлено статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнем пепсину та рН слини ($p > 0,05$). Але у 27,8 % дітей з клінічно більш вираженим ЛФР (≥ 7 балів) зафіксовано значення рН $< 6,0$ під час добового моніторингу, що дає обґрунтування відносити їх до групи ризику, враховуючи факт активації пепсину в таких умовах за його накопичення в епітеліальних клітинах під час повторних ЛФР.

Виявлено достовірні позитивні взаємозв'язки між рівнем пепсину та такими респіраторними симптомами, як закладеність носа ($R=0,48$; $p < 0,05$), тривалий кашель ($R=0,77$; $p < 0,05$), осиплість голосу ($R=0,61$; $p < 0,05$), візинги без ознак ГРІ ($R=0,51$; $p < 0,05$) та гранулярний фарингіт ($R=0,76$; $p < 0,05$) (Рис. 4.3).

За допомогою ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення рівня пепсину натщесерце у слині дітей для діагностики ЛФР — 443,4 пг/мл. Отримано такі показники діагностичної цінності: чутливість — 66,7 %, специфічність — 80,0 %, прогностична цінність позитивного результату — 75,0 %, прогностична цінність негативного результату — 72,7%, площа під кривою (AUC) — 0,844 (95% ДІ 0,670–1,00) (рис. 4.4).



Рис. 4.3. Кореляційні зв'язки між рівнем пепсину і респіраторними симптомами

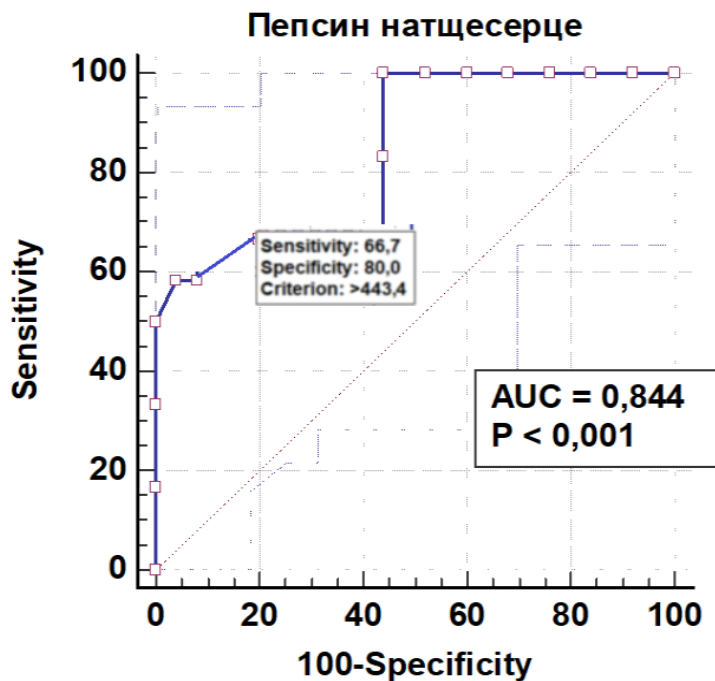


Рис. 4.4. ROC-крива прогностичної значущості рівнів пепсину в рідині ротової порожнини натщесерце

4.2. Взаємозв'язки концентрації пепсину з прозапальними цитокінами у секреті ротової порожнини та особливості мікробіоти у дітей раннього віку з ЛФР

Оскільки ІЛ-8 слини є цитокіном, який відіграє важливу роль у патогенезі запальних і аутоімунних захворювань, що ґрунтується на позитивному взаємозв'язку між ІЛ-8 і нейтрофілами у хворих на патологію легень, однією з задач цього дослідження також було дослідження рівня ІЛ-8 у рідині ротової порожнини. Рівень ІЛ-8 був достовірно вищим у дітей з ЛФР та РРЗ порівняно з дітьми без РРЗ (720,1 (50,1) пг/мл проти 331,2 (22,6) пг/мл, $p < 0,05$) (рис. 4.5).

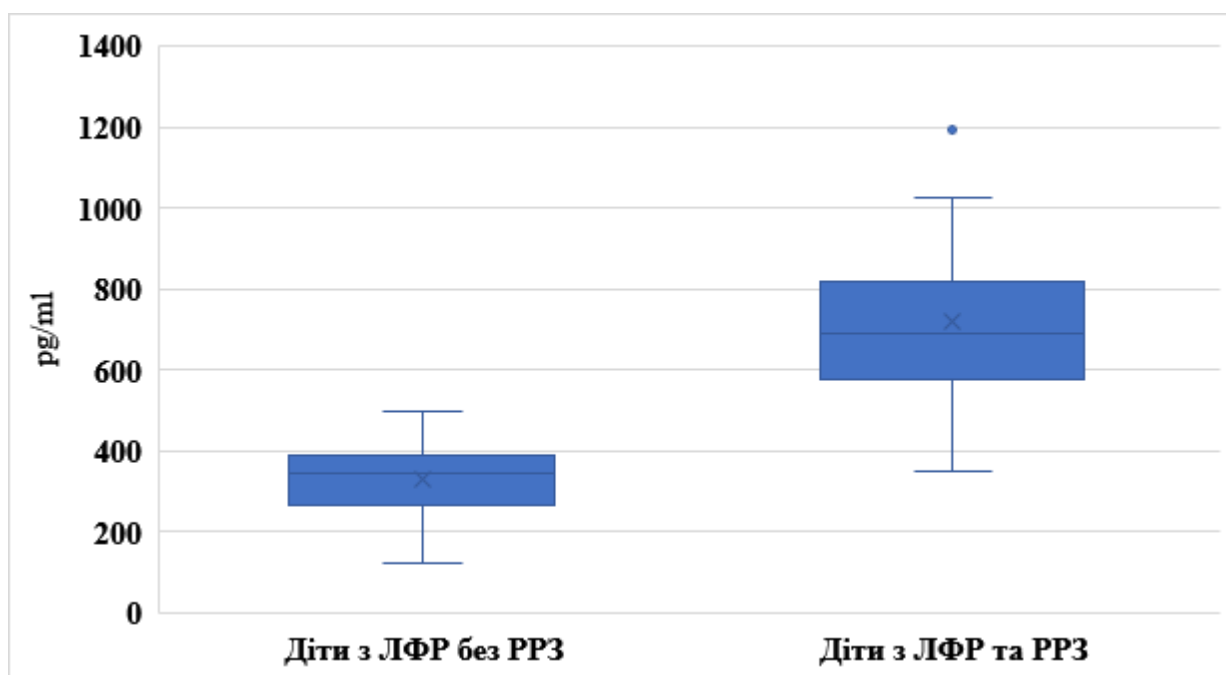


Рис. 4.5. Середній рівень ІЛ-8 рідини ротової порожнини у дітей з ЛФР

Було виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-8 рідини ротової порожнини та рівнем пепсину у дітей з РРЗ ($R=0,78$, $p < 0,05$) (рис. 4.6).

Також було виявлено позитивні взаємозв'язки між рівнем ІЛ-8 та частотою гострих ларингітів та бронхітів у дітей з ЛФР та РРЗ ($R=0,67$ та $R=0,73$, $p < 0,05$ відповідно).

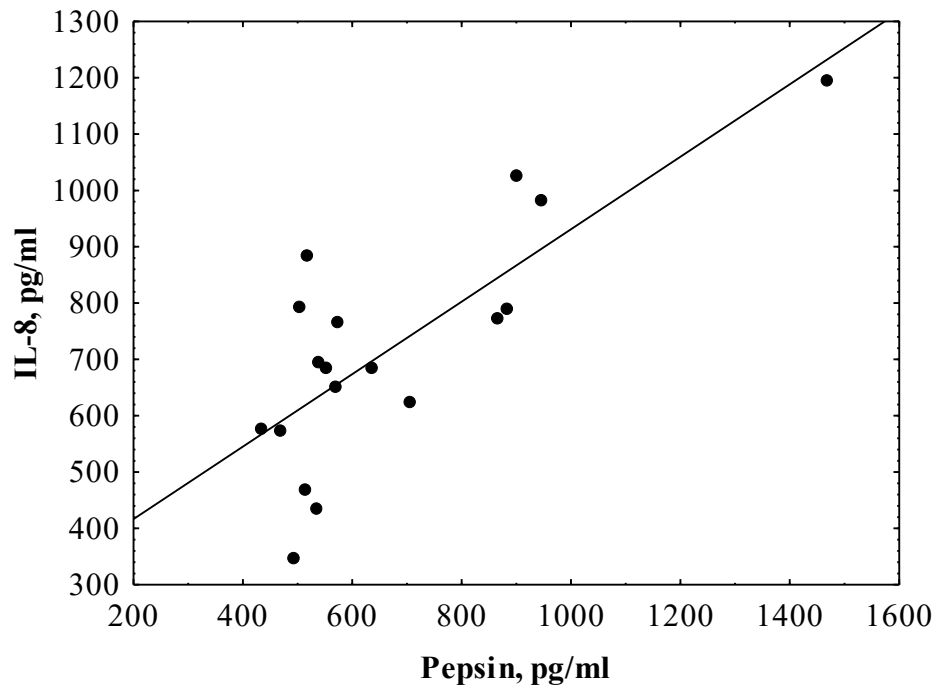


Рис. 4.6. Кореляція між рівнем пепсину і IL-8 рідини ротової порожнини у дітей з РРЗ

У дітей з ЛФР без РРЗ рівень IL-8 слини мав позитивний взаємозв'язок середньої сили з рівнем пепсину ($R=0,43$, $p<0,05$), що підтверджує вплив інтенсивності ЛФР на прозапальні фактори та мукозальний імунітет.

При вивченні здатності рівню пепсину рідини ротової порожнини прогнозувати розвиток рекурентної респіраторної патології у дітей молодшого віку із ЛФР визначили, що серед досліджених показників статистичної значущості набули такі параметри, як «рівень пепсину після зригування»: ВШ (95% ДІ) – 1,005 (1,0-1,009), $p=0,004$; «рівень пепсину натще»: ВШ (95% ДІ) – 1,01 (1,004-1,02), $p=0,0001$; «рівень пепсину за 1 годину після їжі»: ВШ (95% ДІ) – 1,01 (1,004-1,02), $p=0,0001$ (рис. 4.7).

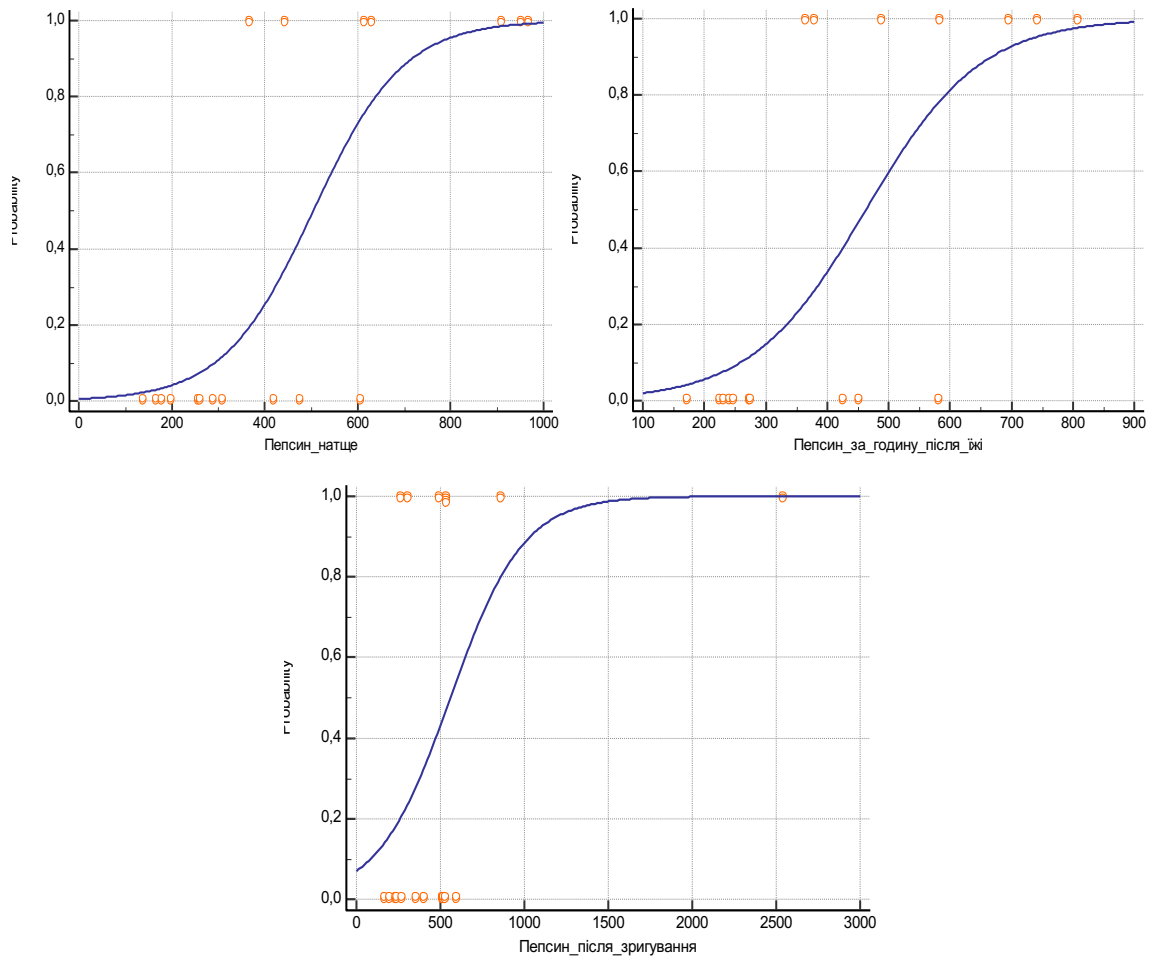


Рис. 4.7. Рівень пепсину як предиктор рекурентної респіраторної патології в уніваріантній логістичній регресійній моделі

На наступному етапі за допомогою ROC-аналізу визначали оптимальні значення рівнів пепсину, які б дозволяли найбільш точно прогнозувати ризик розвитку рекурентної респіраторної патології. Для показника «рівень пепсину натще» точка відсікання була на рівні $> 309,27$ пг/мл (чутливість 100 %, специфічність 72,7 %, площа під кривою 0,935, $p < 0,0001$); для показника «рівень пепсину за годину після їжі» точка відсікання була на рівні $> 275,73$ пг/мл (чутливість 100 %, специфічність 70 %, площа під кривою 0,9, $p = 0,001$); для показника «рівень пепсину після зригування» точка відсікання була на рівні $> 532,31$ пг/мл (чутливість 57,1 %, специфічність 90,9 %, площа під кривою 0,753, $p = 0,003$) (рис. 4.8).

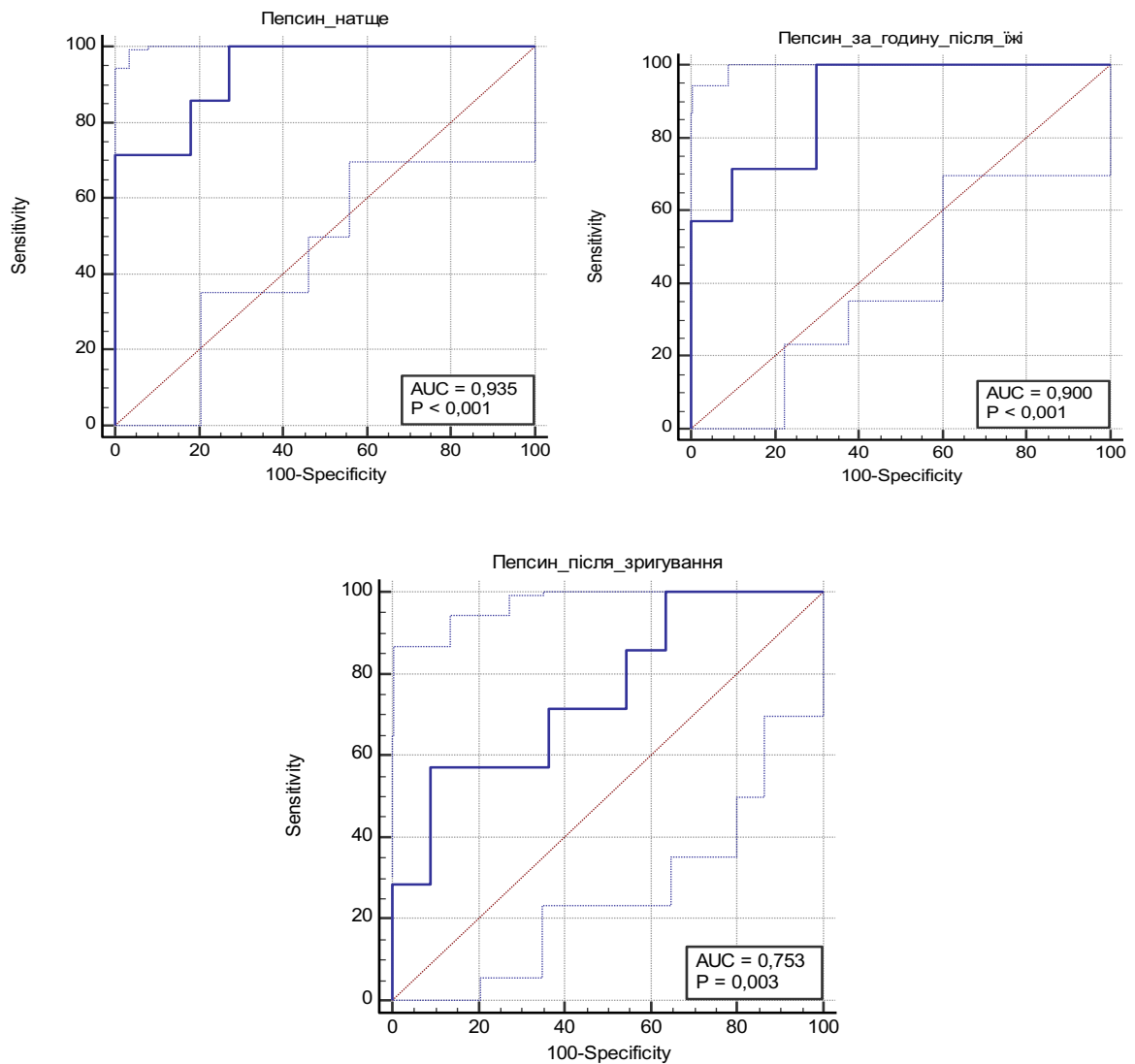


Рис. 4.8. ROC-криві прогностичної значущості рівнів пепсину в рідині ротової порожнини а) натщесерце; б) за годину після їжі; в) після зригування для прогнозування розвитку рекурентної респіраторної патології у дітей молодшого віку із ЛФР

Далі ми порівняли прогностичну значущість пепсину, визначеного у різні часові точки за допомогою аналізу порівняння ROC-кривих (рис. 4.9) та виявили, що показник «пепсин натщесерце» мав найкращі операційні характеристики, однак, ця різниця не була статистично значущою, але була тенденція до статистичної достовірності різниці між прогностичною значущістю пепсину натщесерце та пепсину після зригування ($p=0,08$).

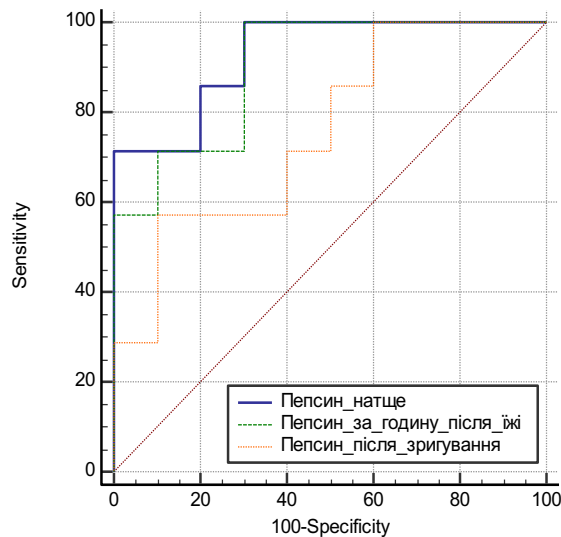


Рис. 4.9. Порівняння ROC-кривих прогностичної значущості рівнів пепсину, визначених у різні часові проміжки, у якості предиктора розвитку респіраторної рекурентної патології

Мікробіологічне дослідження (табл. 4.3) показало, що у дітей з встановленим ЛФР у порівнянні із дітьми без цього синдрому переважала грам-негативна та змішана мікробіота. Грам-негативна мікробіота виявлена достовірно частіше у дітей з ЛФР, які мали РРЗ (44,5 % проти 26,3 %, $p < 0,01$).

Таблиця 4.3

Особливості мікробіоти ротової порожнини дітей з ЛФР, n (%)

Вид мікробіоти	Діти з ЛФР (n=38)	Діти з ЛФР та РРЗ (n=18)	Діти з групи порівняння (n=17)
Грам-позитивна	22 (57,9) *	16 (88,9)	17 (100,0)
Грам-негативна	10 (26,3) *	8 (44,5) *	0,0
Змішана	8 (21,1) *	10 (55,6) *	0,0

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно групи порівняння (за критерієм ТКФ).

У дітей з ЛФР було виявлено *K. pneumoniae* у 6 випадках (15,8 %) та *E. coli* у 4 випадках (10,5 %) (рис. 4.10). Серед дітей, які мали РРЗ, було виявлено *K. pneumoniae* у 4 зразках (22,2 %), *Proteus vulgaris* у 2 зразках (11,1 %), *Proteus spp.* та *E. coli* по одному зразку (5,6 %).

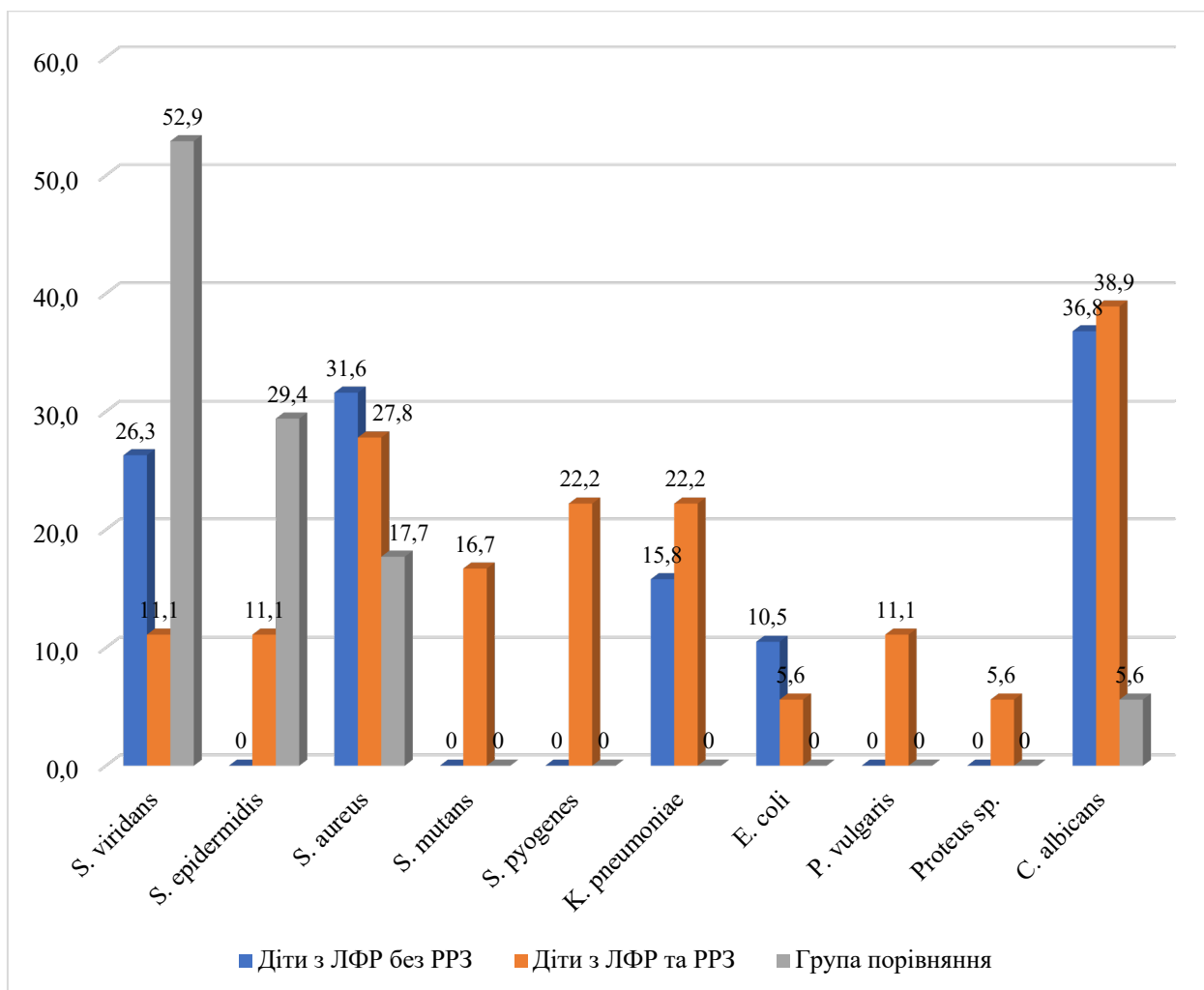


Рис. 4.10. Мікробіота порожнини рота у дітей з ЛФР та групи порівняння

Змішана мікробіота була виявлена у 8 (21,1 %) зразках дітей з ЛФР без РРЗ та у 10 зразках (55,6 %) дітей з ЛФР та РРЗ і не виявлено у жодному із зразків у групі порівняння.

S. aureus був найбільш поширеним серед представників грам-позитивних умовно-патогенних мікроорганізмів. У дітей з ЛФР він був виявлений у 12 (31,6 %) зразках, а серед дітей з ЛФР та РРЗ - у 5 (27,8 %)

зразках та у трьох дітей групи порівняння (17,7 %), але різниця між групами була статистично незначущою. Представника нормальної мікробіоти *S. viridans* виявляли значно рідше у дітей з ЛФР та РРЗ (у 2 випадках - 11,1 %), порівняно з групою дітей з ЛФР без РРЗ (10 випадків - 26,3 %; $p > 0,05$) та контрольною групою (9 випадків - 52,9 %; $p < 0,01$), що також прямо корелювало з активністю пепсину ($R = 0,61$, $p < 0,05$).

C. albicans частіше ($p < 0,05$) виявляли у дітей з ЛФР без РРЗ (14 випадків - 36,8 %) та ЛФР з РРЗ (7 випадків - 38,9 %), ніж у групи порівняння (один випадок - 5,6 %). Встановлено сильний позитивний взаємозв'язок між наявністю грам-негативної мікробіоти верхніх дихальних шляхів та СНБРК у дітей з ЛФР без РРЗ ($R = 0,73$; $p < 0,05$) та у дітей з ЛФР та РРЗ ($R = 0,89$; $p < 0,05$).

Таким чином, в даному розділі представлено результати аналізу добових циркадних ритмів концентрації пепсину в рідині ротової порожнини, визначено оптимальне порогове значення його рівня для діагностики ЛФР у дітей раннього віку та встановлено наявність прихованих епізодів рефлюксу протягом доби. Також встановлено зв'язок між рівнем пепсину, прозапальним цитокином ІЛ-8 в рідині ротової порожнини та клінічними проявами ЛФР у дітей раннього віку. Визначено вплив лактазної недостатності на інтенсивність проявів ЛФР. Підтверджено наявність вірогідних респіраторних проявів, що притаманні ЛФР саме у дітей раннього віку.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Можейко Т.В. Про профілактику рекурентних респіраторних захворювань у дітей з мікроаспіраційним синдромом. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2019; 7(4):680-687.
2. Ilchenko S.I., Mozheiko T.V., Fialkovska A.O., Mishina N.V. (). The results of daily monitoring of salivary pepsin levels in young children with regurgitation

syndrome. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2021; 7(119): 19-24. doi: 10.15574/SP.2021.119.19.5.

3. Mozheiko TV, Ilchenko SI, Fialkovska AO, Koreniuk OS. Specific features of the oral microbiome in young children with laryngopharyngeal reflux and its role the development of recurrent respiratory diseases. *Wiad Lek.* 2023;76(1):58-64. doi: 10.36740/WLek202301108. PMID: 36883491.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ЛФР

5.1 Моделі прогнозування розвитку рекурентної респіраторної патології у дітей раннього віку з ЛФР

Метою даного розділу роботи було створення зручної для застосування у практичній медицині прогностичної шкали, що дозволяла б прогнозувати ризик розвитку РРЗ у дітей із синдромом зригування на підставі клініко-анамнестичних даних та результатів лабораторно-інструментальних досліджень для подальшої розробки тактики їх профілактики.

Алгоритм створення прогностичної шкали був наступним:

1) визначення на підставі кореляційного аналізу переліку потенціальних предикторів;

2) проведення ROC-аналізу для оцінки прогностичної значимості кожного предиктора і вибору оптимальних порогових значень для його рівнів (точка відсікання), що забезпечують найкращі операційні характеристики однофакторної моделі (площа під ROC-кривою – AUC, показники чутливості – ЧТ, специфічності – СП);

3) багатофакторний підхід до оцінки ймовірності РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР, що враховує сукупну дію кількох факторів. З цією метою спочатку для кожного предиктора (за умови досягнення порогового рівня) обчислено прогностичний коефіцієнт (ПК) за методикою Вальда, заснованою на формулі Байеса, та міра інформативності Кульбака;

4) для визначення критичних рівнів ймовірності РРЗ, що враховує сукупну дію кількох предикторів, обчислювали суму балів (Σ ПК) для кожного спостереження (пацієнта), яка, в свою чергу, виступала в якості

предиктора для рівняння логістичної регресії, а залежна змінна залишалась тією ж (PPЗ є, PPЗ – немає):

$$P = \exp(B_0 + B_1 \times x) / (1 + \exp(B_0 + B_1 \times x)), \quad (5.1)$$

де P – теоретична ймовірність PPЗ,

B_0 , B_1 – розраховані за методом максимальної правдоподібності коефіцієнти рівняння регресії,

x - сума ПК, у балах, у пацієнта.

5) визначення порогових значень сумарного балу (за побудованою регресією) для класифікації ймовірності PPЗ за 4 градаціями (від низької до дуже високої). Критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику PPЗ вважали значення обчисленої ймовірності P понад 0,50 або 50 %;

б) перевірка ефективності моделі шляхом порівняння фактичної і прогнозованої частоти PPЗ в групах пацієнтів з сумарним балом менше або більше порогового за показниками чутливості, специфічності і діагностичної ефективності.

Визначення предикторів і побудова прогностичних моделей оцінки ймовірності розвитку PPЗ у дітей з синдромом зригування проведено на двох вибірках: група 1 – діти, в яких не виявлено ознак PPЗ ($n=19$) і група 2 – діти з ознаками наявної PPЗ ($n=18$). В 1-ій групі було 9 (47,4%) хлопчиків і 10 (52,6%) дівчаток; у 2-ій групі – 7 (38,9%) і 11 (61,1%) хлопчиків і дівчаток відповідно ($p=0,6$ між групами).

Попередньо було проаналізовано 48 прогностичних показників, що можуть призводити до PPЗ у дітей раннього віку з синдромом зригування. Надалі на підставі проведеного кореляційного та ROC - аналізу малоінформативні ознаки було виключено з роботи, а найбільш вагомими предикторами формування PPЗ увійшли до прогностичної таблиці (табл. 5.1).

Як видно з табл. 5.1. діагностично значущими клініко-анамнестичними предикторами PPЗ у дітей раннього віку з синдромом зригування виявилися: початок зригування після 6 міс.; більше 9 балів за рефлюкс-анкету, недоношеність в анамнезі; періодичний кашель та/або

осиплість голосу без ознак ГРЗ; гранулярний фарингіт та візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ.

Таблиця 5.1

Вибір предикторів для прогнозування розвитку рекурентних респіраторних захворювань (РРЗ) у дітей (за даними кореляційного і ROC-аналізу)

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена, R (p)	ROC-аналіз				
		AUC (95% ДІ)	p	Оптимальна точка відсікання	Індекс Йодена (j)	ЧТ/СП, %
<i>Клініко-анамнестичні предиктори</i>						
Початок зригування	0,46 (0,005)	0,696 (0,523 – 0,836)	0,003	після 6 міс.	0,392	44,4/ 94,7
Рефлюкс –анкета	0,37 (0,026)	0,671 (0,497 – 0,816)	0,021	> 9 балів	0,342	50,0/ 84,2
Недоношеність	0,36 (0,031)	0,673 (0,499 – 0,817)	0,025	так	0,345	55,6/ 78,9
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ	0,48 (0,003)	0,725 (0,554 – 0,859)	0,001	є	0,450	55,6/ 89,5
Гранулярний фарингіт	0,30 (0,073)	0,649 (0,475 – 0,798)	0,064	так	0,298	66,7/ 63,2
Візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ	0,47 (0,004)	0,727 (0,555 – 0,860)	0,002	є	0,453	61,1/ 84,2
<i>Лабораторні предиктори</i>						
Пепсин натще	0,52 (<0,001)	0,759 (0,590 – 0,884)	<0,001	> 500	0,518	83,3/ 68,4
ІЛ-8	0,78 (<0,001)	0,959 (0,837 - 0,997)	<0,001	> 426,0	0,836	88,9/ 94,7
Лактазна	0,50	0,724	<0,001	є	0,447	50,0/

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена, R (p)	ROC-аналіз				
		AUC (95% ДІ)	p	Оптимальна точка відсікання	Індекс Йодена (j)	ЧТ/СП, %
недостатність	(0,001)	(0,552 - 0,857)				94,7
СНБРК	0,37 (0,026)	0,671 (0,497 – 0,816)	0,021	так	0,342	50,0/ 84,2
<i>Мікробіологічні пре диктори</i>						
Відсутність <i>S.viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	0,35 (0,034)	0,655 (0,481 – 0,803)	0,026	так	0,310	88,9/ 42,1
Переважання грамнегативної умовно-патогенної флори в мікробіомі порожнини рота	0,30 (0,068)	0,645 (0,471 – 0,795)	0,061	так	0,289	50,0/ 78,9

Примітки: AUC – середня площа під ROC-кривою з 95% ДІ; p – рівень статистичної значущості AUC; ЧТ – чутливість, СП – специфічність прогнозування РРЗ за рівнем показника, що відповідає точці відсікання.

Серед лабораторно-інструментальних даних діагностично значущими були: рівень пепсину натще > 500 пг/мл; наявність сумнівного тесту за результатами ВДТ ; рівень ІЛ-8 >426,0 пг/мл, наявність лактазної недостатності за даними ВДТ; наявність грамнегативної умовно-патогенної флори та відсутність *S.viridans* в мікробіомі порожнини рота за даними мікробіологічного дослідження.

На рис. 5.1 та 5.2 представлені ROC-криві прогностичної значимості клініко-анамнестичних та лабораторних предикторів ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР відповідно.

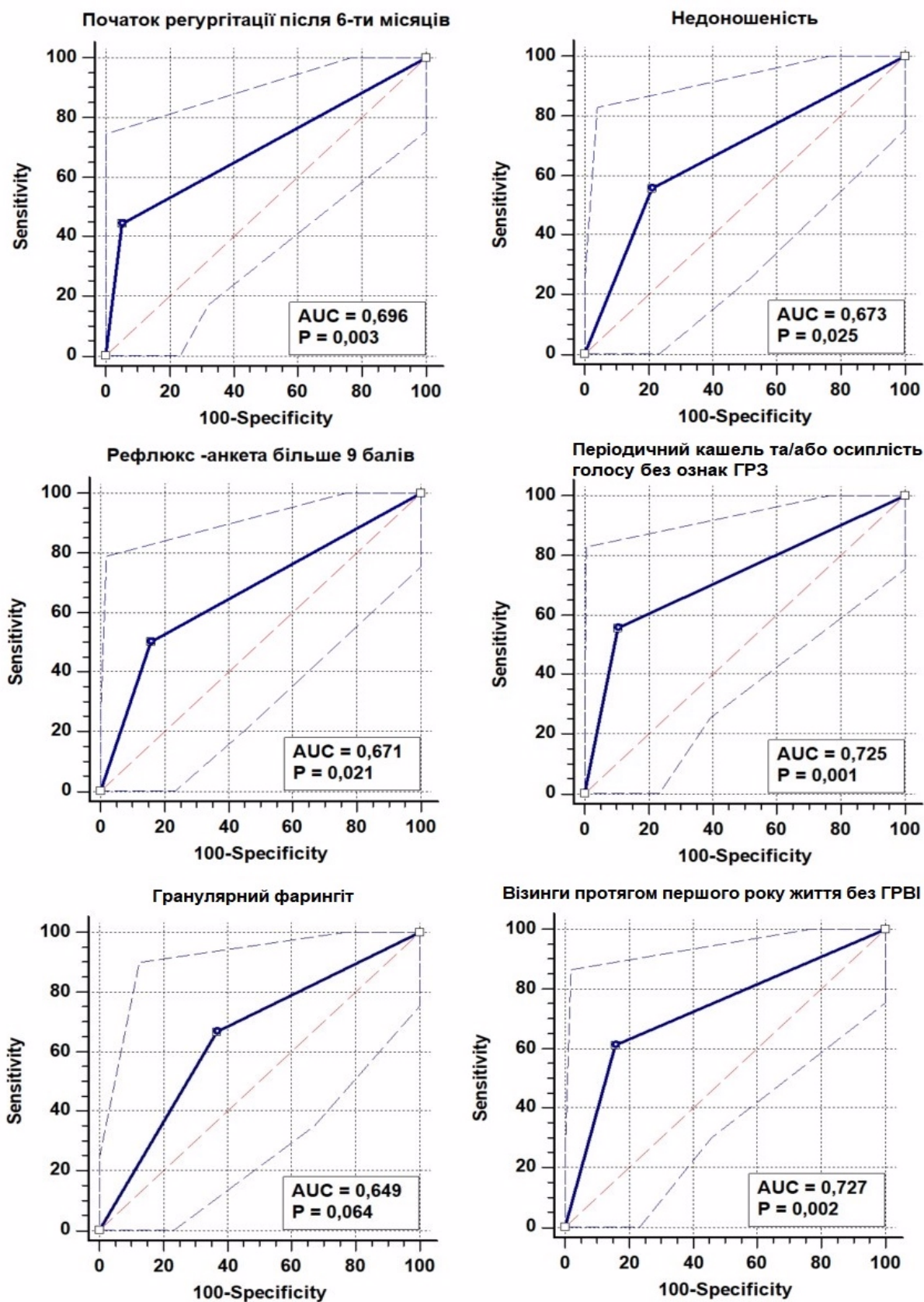


Рис. 5.1. ROC-криві прогностичної значимості клініко-анамнестичних предикторів ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку з синдромом зригування

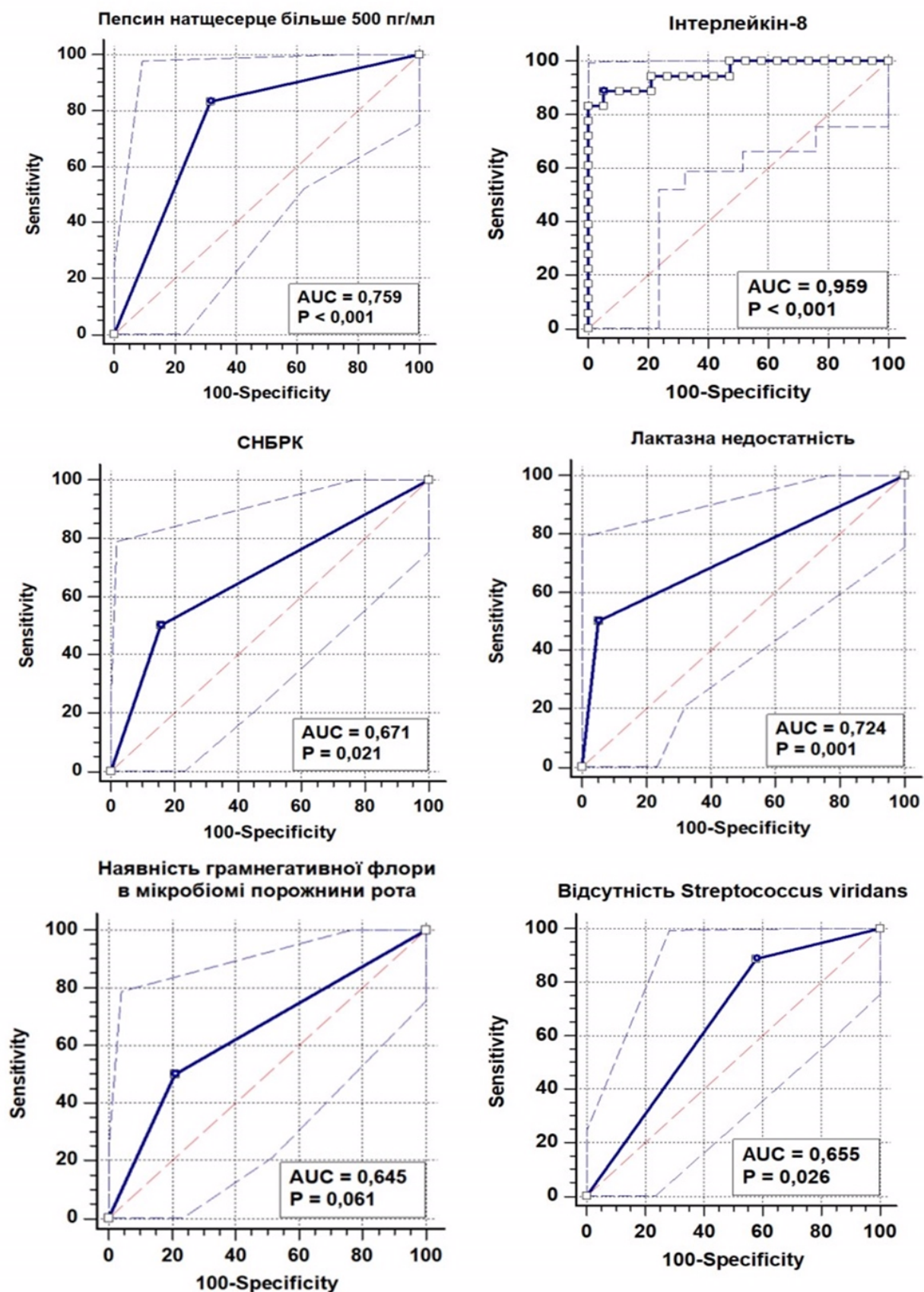


Рис. 5.2. ROC-криві прогностичної значимості лабораторних предикторів ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР

Проведено порівняльний аналіз характеристик предикторів РРЗ у дітей з ЛФР (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Порівняльний аналіз характеристик предикторів рекурентних респіраторних захворювань у дітей, n (%)

Характеристика	Точка відсікання	Діти з ЛФР без РРЗ (n=19)	Діти з ЛФР та РРЗ (n=18)	χ^2	p	ВШ (95 % ДІ)
<i>Клініко-анамнестичні предиктори</i>						
Початок зригування	після 6 міс.	1 (5,3%)	8 (44,4%)	7,71	0,006	14,4 (1,57 - 132,3)
Рефлюкс –анкета	> 9 балів	3 (15,8%)	9 (50,0%)	4,94	0,026	5,33 (1,14 - 24,9)
Недоношеність	так	4 (21,1%)	10 (55,6%)	4,68	0,031	4,69 (1,11 - 19,83)
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ	є	2 (10,5%)	10 (55,6%)	8,55	0,003	10,62 (1,87 - 60,25)
Гранулярний фарингіт	так	7 (36,8%)	12 (66,7%)	3,29	0,070	3,43 (0,89 – 13,26)
Візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ	є	3 (15,8%)	11 (61,1%)	8,07	0,005	8,38 (1,77 – 39,69)
<i>Лабораторні предиктори</i>						
Пепсин натще	> 500	6 (31,6%)	15 (83,3%)	10,09	0,001	10,83 (2,25 - 52,2)
ІІ-8	> 426,0	2 (10,5%)	16 (88,9%)	22,72	<0,001	68,0 (8,53 – 541,9)
Лактазна недостатність	є	1 (5,3%)	9 (50,0%)	9,38	0,002	18,0 (1,96 - 165)

Характеристика	Точка відсікання	Діти з ЛФР без РРЗ (n=19)	Діти з ЛФР та РРЗ (n=18)	χ^2	<i>p</i>	ВШ (95 % ДІ)
Наявність сумнівного результату за ВДТ	так	3 (15,8%)	9 (50,0%)	4,94	0,026	5,33 (1,14 - 24,9)
<i>Мікробіологічні предиктори</i>						
Відсутність <i>S. viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	так	11 (57,9%)	16 (88,9%)	4,50	0,034	5,82 (1,03 - 32,79)
Домінування грамнегативної умовно-патогенної флори (<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>) в мікробіоті порожнини рота	так	4 (21,1%)	9 (50,0%)	3,40	0,065	3,75 (0,89 - 15,81)

Примітка. ВШ (95 % ДІ) – показник відношення шансів з 95% ДІ.

На підставі багатофакторного підходу до оцінки ризику розвитку РРЗ обчислено ПК для кожного предиктора. Найвищу інформативність для прогнозування ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку мали наступні вищеописані показники: початок зригування після 6 міс. (I=1,76), інтенсивність зригування за даними рефлюкс-анкети > 9 балів (I=0,86), періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ (I=1,58), візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ (I=1,36), ІЛ-8 >426,0 пг/мл (I=3,53), лактазна недостатність (I=2,24) та пепсин натще > 500 пг/мл (I=1,04) (табл 5.3).

Враховуючи існуючі на практиці обмеження в доступності деяких лабораторно-інструментальних методів діагностики на різних етапах надання медичної допомоги, було розраховано декілька варіантів моделей

прогнозування ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку з синдромом зригування.

Таблиця 5.3

Прогностичні коефіцієнти та інформативність предикторів рекурентних респіраторних захворювань у дітей

Характеристика	Точка відсікання	ПК	Інформативність (I)	Ранг
<i>Клініко-анамнестичні предиктори</i>				
Початок зригування	після 6 міс.	9	1,76	3
Рефлюкс –анкета	> 9 балів	5	0,86	7/8
Недоношеність	так	4	0,69	9
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ	є	7	1,58	4
Гранулярний фарингіт	так	3	0,45	11
Візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ	є	6	1,36	5
<i>Лабораторні предиктори</i>				
Пепсин натще	> 500 пг/мл	4	1,04	6
ІІ-8	> 426,0 пг/мл	9	3,53	1
Лактазна недостатність (позитивний результат за даними ВДТ – КВВП >20 ppm)	є	10	2,24	2
Сумнівний результат за даними ВДТ (КВВП 10-20 ppm)	так	5	0,86	7/8
<i>Мікробіологічні предиктори</i>				
Відсутність <i>S. viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	так	2	0,31	12
Домінування грамнегативної умовно- патогенної флори (<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>) в мікробіоті порожнини рота	так	4	0,58	10

Примітка. 1) ПК – прогностичний коефіцієнт; 2) I – коефіцієнт інформативності фактору ризику (за Кульбаком).

Модель 1 – оцінка ймовірності РРЗ у дітей раннього віку за сумою балів ПК клініко-анамнестичних та мікробіологічних даних (СНБРК, відсутність *S. viridans* в мікробіомі порожнини рота та наявність грамнегативної умовно-патогенної флори в мікробіомі порожнини рота) з коефіцієнтами $B_0 = -2,3494$; $B_1 = 0,1593$, значущість коефіцієнтів за критерієм Вальда – $\chi^2 = 8,55$ ($p = 0,003$) і $\chi^2 = 9,13$ ($p = 0,003$) відповідно. Адекватність моделі логістичної регресії фактичним даним у цілому оцінювалась за критерієм Пірсона $\chi^2 = 18,71$ ($p < 0,001$), прогностичний потенціал – за характеристиками ROC-кривої (AUC – 0,868 (0,717 – 0,957), $p < 0,001$) (табл. 4). За коефіцієнтом Nagelkerke $R^2 = 0,53$, сукупний вплив предикторів, що увійшли до моделі, на ймовірність розвитку РРЗ у дітей становить 53 %.

Таблиця 5.4

Показники моделі 1 логістичної регресії для оцінки імовірності РРЗ у дітей за сумарним балом ПК (амбулаторний етап)

Показник	Характеристики
Коефіцієнти рівняння логістичної регресії	$B_0 = -2,3494$ ($p = 0,003$); $B_1 = 0,1593$ ($p = 0,003$)
Адекватність рівняння за критерієм Пірсона χ^2	$\chi^2 = 18,71$ ($p < 0,001$)
Коефіцієнт детермінації Nagelkerke	$R^2 = 0,53$
Прогностична точність моделі за ROC-аналізом	AUC (95% ДІ) = 0,868 (0,717 – 0,957), $p < 0,001$, точка відсікання: сума ПК ≥ 15 балів, ЧТ = 72,2%, СП = 78,9%, ПТ = 75,7%
Ймовірність розвитку РРЗ (Р) залежно від сумарного балу ПК:	Сума балів ПК:
- низька ($< 0,25$)	0 - 8
- помірна ($\leq 0,50$)	9 - 14
- висока ($> 0,50$)	15 - 28
- дуже висока ($\geq 0,90$)	≥ 29

Примітки: 1) AUC (95% ДІ) – площа під ROC-кривою; 2) ЧТ – чутливість, 3) СП – специфічність, 4) ПТ – прогностична точність.

Аналіз розподілу розрахованих теоретичних ймовірностей РРЗ для кожного пацієнта за моделлю 1 показав, що високий ризик ($P > 0,50$ або $> 50\%$) прогнозується, якщо сумарний бал ПК за 9 клініко-анамнестичними та мікробіологічними показниками дорівнює або перевищує 15 балів. При мінімальній сумі балів, рівної 0, ймовірність РРЗ дорівнює $P = 0,087$, при максимальній (45 балів) – $P = 0,992$. Відповідна класифікація дітей на групи ризику щодо ймовірного розвитку РРЗ була наступною: при сумарному балі $\Sigma\text{ПК} \leq 8$ ризик РРЗ низький ($P < 0,25$), якщо сумарний бал знаходиться у діапазоні від 9 до 14, то ризик помірний ($P \leq 0,50$), при $\Sigma\text{ПК} \geq 15$ балів – ризик високий ($P > 0,50$) (табл. 5.4). За таких критеріїв чутливість методу прогнозування РРЗ становить 72,2%, специфічність – 78,9%, точність прогнозу – 75,7% ($p < 0,001$). Залежність теоретичної ймовірності РРЗ від сумарного балу ПК, розрахованого за 9 клініко-анамнестичними та мікробіологічними даними, представлена на рис. 5.3.

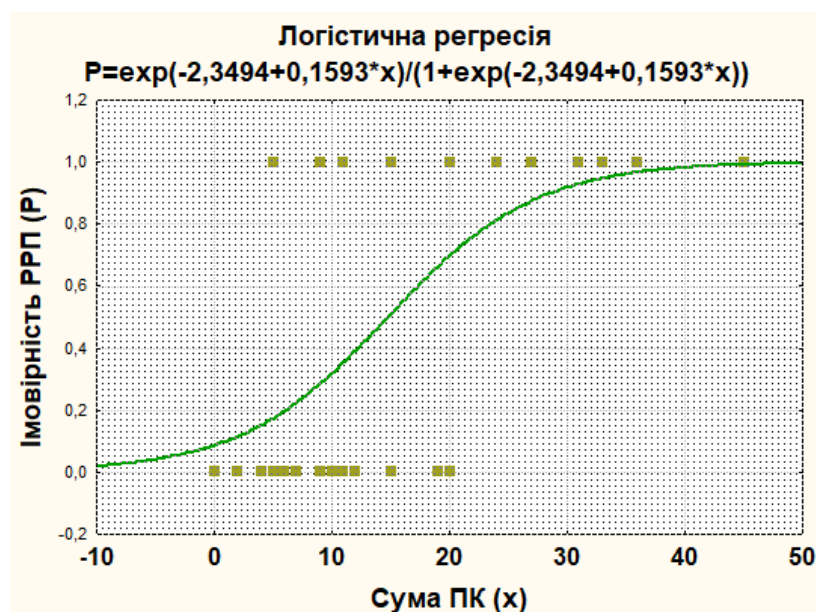


Рис. 5.3. Залежність теоретичної ймовірності РРЗ від сумарного балу ПК, розрахованого за клініко-анамнестичними даними (модель 1).

Модель 2 передбачала додавання до попередніх клініко-анамнестичних та мікробіологічних показників у пацієнтів з синдромом зригування (модель

1) лабораторних даних (рівень пепсину натще, ІІ-8 та лактазної недостатності за даними ВДТ) (табл. 5.5).

Модель логістичної регресії за сумою балів ПК 12 параметрів була адекватною – $\chi^2=32,79$ ($p<0,001$), значущість коефіцієнтів регресії B_0 і B_1 за критерієм Вальда – $p=0,004$ і $p=0,003$. Коефіцієнти рівняння регресії – $B_0= -4,7993$; $B_1=0,1986$.

Таблиця 5.5

Показники моделі логістичної регресії для оцінки ймовірності РРЗ у дітей за сумарним балом ПК клініко-анамнестичних, мікробіологічних та лабораторних даних

Показник	Характеристики
Коефіцієнти рівняння логістичної регресії	$B_0 = -4,7993$ ($p = 0,004$), $B_1 = 0,1986$ ($p = 0,003$)
Адекватність рівняння за критерієм Пірсона χ^2	$\chi^2=32,79$ ($p < 0,001$)
Коефіцієнт детермінації Nagelkerke	$R^2 = 0,78$
Прогностична точність моделі за ROC-аналізом	AUC (95% ДІ) = 0,962 (0,841 – 0,998), $p < 0,001$, точка відсікання: сума ПК ≥ 24 бали, ЧТ = 94,4%, СП = 89,5%, ПТ = 91,9%
Ймовірність розвитку РРЗ (Р) залежно від сумарного балу ПК:	Сума балів ПК:
- низька ($< 0,25$)	0 - 19
- помірна ($\leq 0,50$)	20 - 23
- висока ($> 0,50$)	24 - 34
- дуже висока ($\geq 0,90$)	≥ 35

Примітки: 1) AUC (95% ДІ) – площа під ROC-кривою; 2) ЧТ – чутливість, 3) СП – специфічність, 4) ПТ – прогностична точність.

Оцінка ефективності прогнозування РРЗ за моделлю 2 показала, що показник чутливості збільшився до 94,4 %, специфічності – до 89,5 %, прогностична точність – до 91,9%. Площа під ROC-кривою – AUC=0,962 (95% ДІ 0,841-0,998) при $p<0,001$ (табл. 5.4).

Залежність теоретичної ймовірності РРЗ від сумарного балу ПК, розрахованого за 12 клініко-анамнестичними, мікробіологічними та лабораторними даними, представлена на рис. 5.4. При мінімальній сумі балів, рівної 0, ймовірність РРЗ дорівнює $P = 0,008$, при максимальній (68 балів) – $P = 1,0$. Класифікація на групи ризику наступна: при $\Sigma ПК \leq 19$ балів – ризик низький ($P \leq 0,25$), при $20 \leq \Sigma ПК \leq 23$ балів – помірний ($P \leq 0,50$), при $24 \leq \Sigma ПК \leq 34$ балів – високий ($P > 0,50$), при $\Sigma ПК \geq 35$ балів – дуже високий ($P > 0,90$).

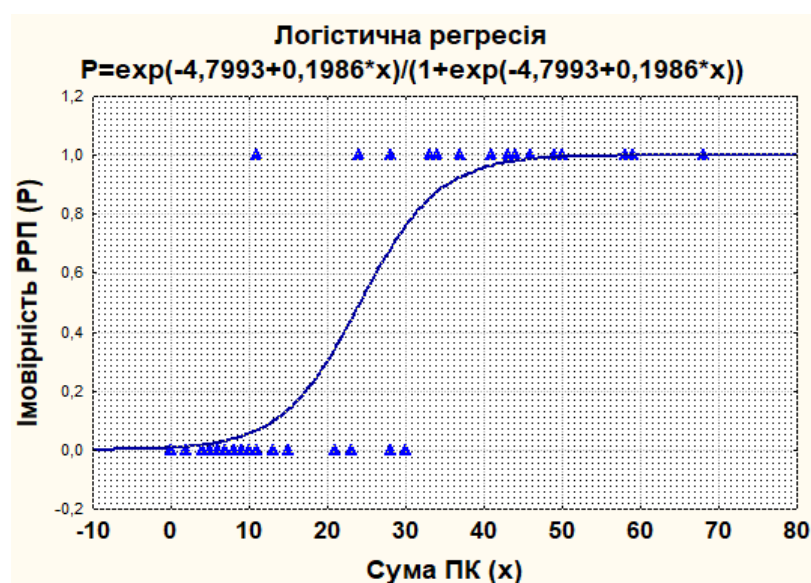


Рис. 5.4. Залежність теоретичної ймовірності РРЗ від сумарного балу ПК, розрахованого за 12 показниками

Таким чином нами розроблені зручні для застосування у практичній медицині прогностичні шкали, що дозволяють прогнозувати розвиток РРЗ у дітей раннього віку з синдромом зригування та можуть використовуватися на різних етапах надання медичної допомоги.

Модель 1, що враховує клініко-анамнестичні та мікробіологічні дані, рекомендовано використовувати як на амбулаторному, так і на госпітальному етапі надання медичної допомоги (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Прогнозування РРЗ у дітей раннього віку за клініко-анамнестичними та мікробіологічними даними (модель 1)

Характеристика	Точка відсікання	ПК
Початок зригування	після 6 міс.	9
Рефлюкс –анкета	> 9 балів	5
Недоношеність	Так	4
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ	Так	7
Гранулярний фарингіт	Так	3
Візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ	Так	6
Відсутність <i>S. viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	Так	2
Домінування грамнегативної умовно- патогенної флори (<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>) в мікробіоті порожнини рота	Так	4

Модель 2 пропонується для використання на етапі спеціалізованої медичної допомоги, а також дітям, які не мають достатньо даних для аналізу за моделлю 1 (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Прогнозування РРЗ у дітей раннього віку за клініко-анамнестичними, мікробіологічними та лабораторними даними (модель 2)

Характеристика	Точка відсікання	ПК
Початок зригування	після 6 міс.	9
Рефлюкс –анкета	> 9 балів	5
Недоношеність	Так	4
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без	Так	7

Характеристика	Точка відсікання	ПК
ознак ГРЗ		
Гранулярний фарингіт	Так	3
Візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ	Так	6
Пепсин натще	> 500 пг/мл	4
Наявність сумнівного результату за ВДТ	Так	5
ІЛ-8	> 426,0 пг/мл	9
Лактазна недостатність	Так	10
Відсутність <i>S. viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	Так	2
Домінування грамнегативної умовно- патогенної флори (<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>) в мікробіоті порожнини рота	Так	4

Прогнозування ступеню ризику розвитку РРЗ здійснюється за підрахунком суми балів (табл. 5.8), після чого лікар приймає рішення щодо профілактики даної патології.

Таблиця 5.8

Оцінка ступеня ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку з синдромом зригування

Модель	Ступінь ризику при сумарному балі ПК			
	Низький (<0,25)	Помірний (≤0,50)	Високий (>0,50)	Дуже високий (≥0,90)
Модель 1	0-8	9-14	15-28	≥29
Модель 2	0-19	20-23	24-34	≥35

Таким чином, запропонований нами алгоритм прогнозування розвитку РРЗ дозволяє виділяти групу дітей раннього віку з ЛФР, які потребують поглибленого обстеження і проведення профілактичних заходів для зменшення частоти респіраторних інфекцій та запобігання розвитку їх рекурентного перебігу.

Для демонстрації використання прогностичної Моделі 1 наводимо наступний **клінічний приклад**.

Пацієнтка, 11 місяців, має періодичний малопродуктивний кашель та осиплість голосу протягом останніх 2 місяців без лихоманки та інших катаральних явищ. З анамнезу відомо, що дівчинка народилася у терміні гестації 38 тижнів, до 6-ти місяців перебувала на грудному вигодовуванні.

При ретельному опитуванні батьки зазначили, що дитина почала зригувати у віці 7 місяців. При підрахунку балів за рефлюкс-анкетой пацієнтка набрала 6 балів.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан дитини задовільний, активна. Інтоксикаційний синдром відсутній. Носове дихання вільне. Слизові оболонки ротоглотки рожеві, задня стінка глотки зерниста. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, периферичні лімфовузли не збільшені. Кашель нечастий, малопродуктивний.

Аускультативно в легенях жорстке дихання, хрипи відсутні. Тони серця гучні, ритмічні, частота серцевих скорочень –124 на хвилину. Ознак функціональних гастроінтестинальних розладів не встановлено.

Дослідження мікробіому верхніх дихальних шляхів виявило наявність *K. pneumoniae* 10^3 КУО/мл та відсутність *S. viridans*. Дитина була оглянута отоларингологом, який зафіксував наявність гранулярного фарингіту.

При складанні діагностичних коефіцієнтів прогностично значущих ознак (табл. 5.9) отримуємо 25 балів, що свідчить про високий ризик розвитку РРЗ у даного пацієнта.

Приклад визначення ризику РРЗ у пацієнтки по сумі діагностичних коефіцієнтів прогностично значущих ознак

Характеристика	Точка відсікання	ПК
Початок зригування	після 6 міс.	9
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ	Так	7
Гранулярний фарингіт	Так	3
Відсутність <i>S. viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	Так	2
Домінування грамнегативної умовно- патогенної флори (<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>) в мікробіоті порожнини рота	Так	4
Сума балів		25

Таким чином, аналізуючи кореляційну плеяду та значущість вивчаємих прогностичних предикторів ризику РРЗ у дітей з ЛФР, можна схематично представити реалізацію формування РРЗ у дітей з досліджуваної групи (рис. 5.5).

Встановлено, що інтенсивність ЛФР (яка залежить від декількох факторів, в т.ч. наявності порушення техніки вигодовування, лактазної недостатності, поєднання з іншими ФГІР) впливає на рівень пепсину в рідині ротової порожнини. Пепсин є ушкоджуючим фактором, що напряму, а також через повторні респіраторні запальні прояви впливає на нормальну мікробіоту ротової порожнини, що призводить до напруження мукозального імунітету та формування умов для РРЗ.

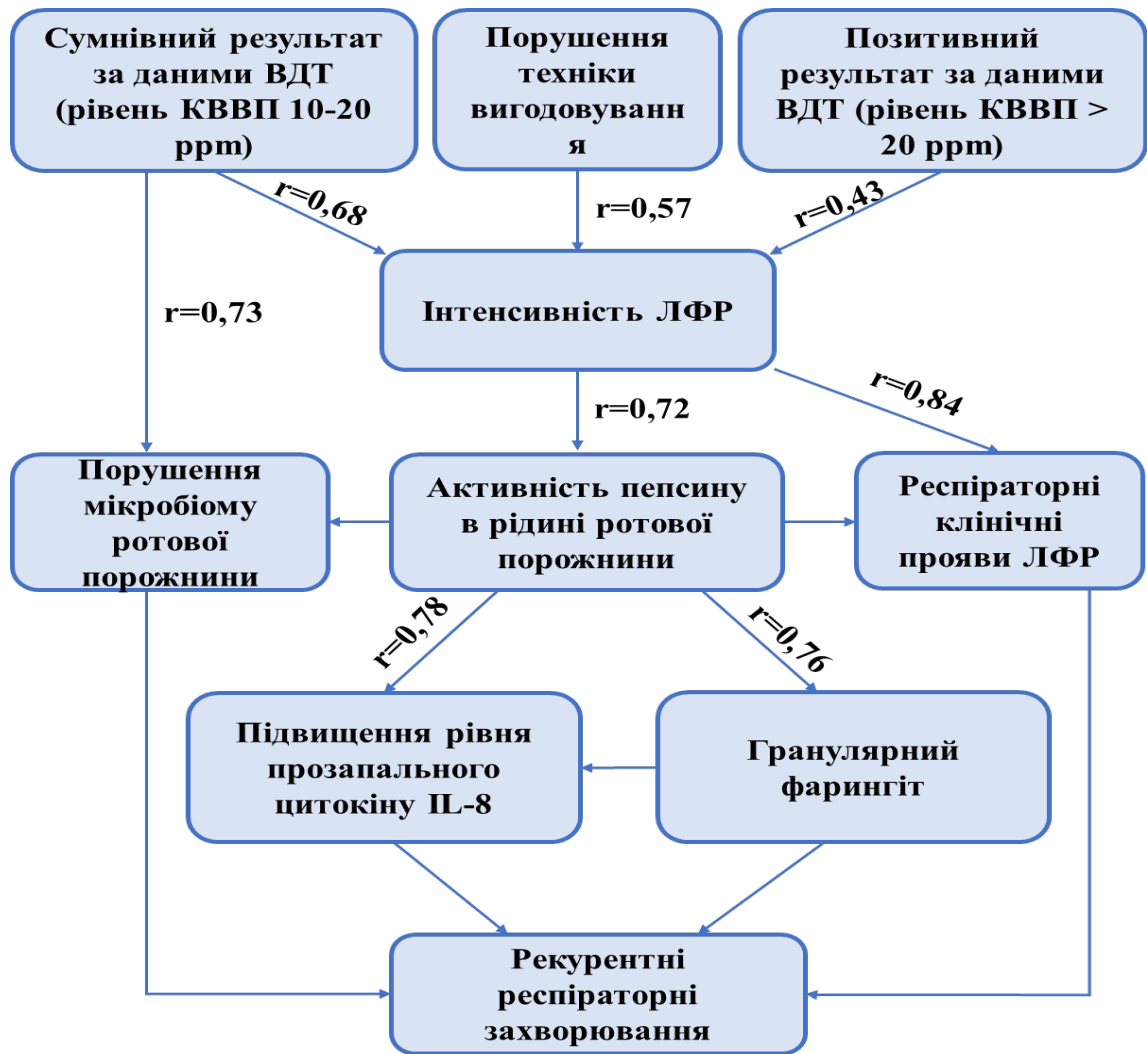


Рис. 5.5. Кореляційна плеяда прогностичних предикторів ризику РРЗ у дітей з ЛФР

Пепсин може самостійно призводити до асептичного запалення через ураження епітелію ротової порожнини, набряку слизової, гіперсекреції слизу, цилиарній дискінезії та стимуляції виділення медіаторів запалення [50,51]. Це підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між активністю пепсину та скаргами пацієнтів з групи дослідження на закладеність носа, тривалий кашель, осиплість голосу, епізоди стридорозного дихання або візинги без ознак ГРІ. Гранулярний фарингіт може бути результатом дії пепсину та його накопичення в епітеліальних клітинах, що підтверджується експериментальними та патоморфологічними дослідженнями [11].

5.2 Результати використання препарату, що містить штам *S. salivarius* K12, у дітей з ЛФР

Метою даного етапу дослідження було вивчення ефективності застосування препарату, що містить штам *S. salivarius* K12 для профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ЛФР. Вибірку склали 18 дітей з основної групи з ЛФР, що в анамнезі сформували РРЗ, (середній вік – 2,6 (0,04) роки). Мікробіологічне дослідження проводилося всім дітям до та після місячного курсу застосування препарату, що містить штам *S. salivarius* K12, який приймався за схемою, вказаною в інструкції (розсмоктування по 1 саше 1 раз на день безпосередньо перед сном) протягом 30 днів (два курси з інтервалом) у 3 місяці). До складу 1 пакетика-саше (1,5 г) входить штам *S. salivarius* K12 (не менше 1 млрд КУО), а також вітамін Д3 – 8 мкг (320 МО). Дана форма випуску дозволяє застосовувати його у дітей, починаючи з 6-місячного віку, а наявність вітаміну Д3 сприяє активації антибактеріального та противірусного захисту. Катамнестичне спостереження тривало протягом 6 місяців. Ефективність профілактичного курсу визначали за частотою епізодів та тривалістю гострих респіраторних інфекцій у обстежених пацієнтів.

Респіраторна патологія у пацієнтів групи дослідження характеризувалася повторними гострими бронхітами, середня частота яких протягом року становила 3,9 (1,2), та їх затяжним перебігом (середня тривалість бронхітів 1,5 (0,1) місяців). Серед причин мікроаспірації у дітей цієї групи були зригування (38,9 %), постназальне затікання слизу (22,2 %), а також порушення техніки вигодовування (27,7 %). До ятрогенних причин розвитку мікроаспірації відносилися порушення техніки інгаляцій та промивання носа (11,1 %).

Результати бактеріологічного дослідження (рис. 5.6) показали, що у дітей у мікробіомі ротоглотки переважали грамнегативні мікроорганізми (44,5 %). При цьому найчастіше зустрічалися представники кишкової умовно-патогенної мікрофлори: *K. pneumoniae* (22,2%), *P. vulgaris* та *Proteus*

spp. (16,7 %), рідше – *E. coli* (5,6 %). У 38,9 % пацієнтів були виділені дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Застосування препарату, що містить штам *S. salivarius* K12, протягом двох повторних курсів по 30 днів з інтервалом у 3 місяці у дітей з ЛФР та РРЗ мало позитивний ефект на склад мікробіома слизової оболонки ВДШ (рис. 5.6), який характеризувався елімінацією її колонізації *S. aureus*, *S. pyogenes*, *P. vulgaris*, *Proteus spp* та *C. albicans*, а також зниженням *K. pneumoniae* (з 22,2 % до 5,6 %, $p < 0,05$ за критерієм Мак-Немара).

При аналізі отриманих даних із профілактики повторних епізодів респіраторних захворювань було встановлено, що у дітей з ЛФР, які отримували штам *S. salivarius* K12, у 1,6 раза зменшилася їх частота (з 3,9 (1,2) до 2,4 (1,1); $p < 0,05$) та в 1,5 рази їх тривалість (з 1,5 (0,1) місяців до 1,0 (0,5) місяців, $p < 0,05$ за W-критерієм Вілкоксона).

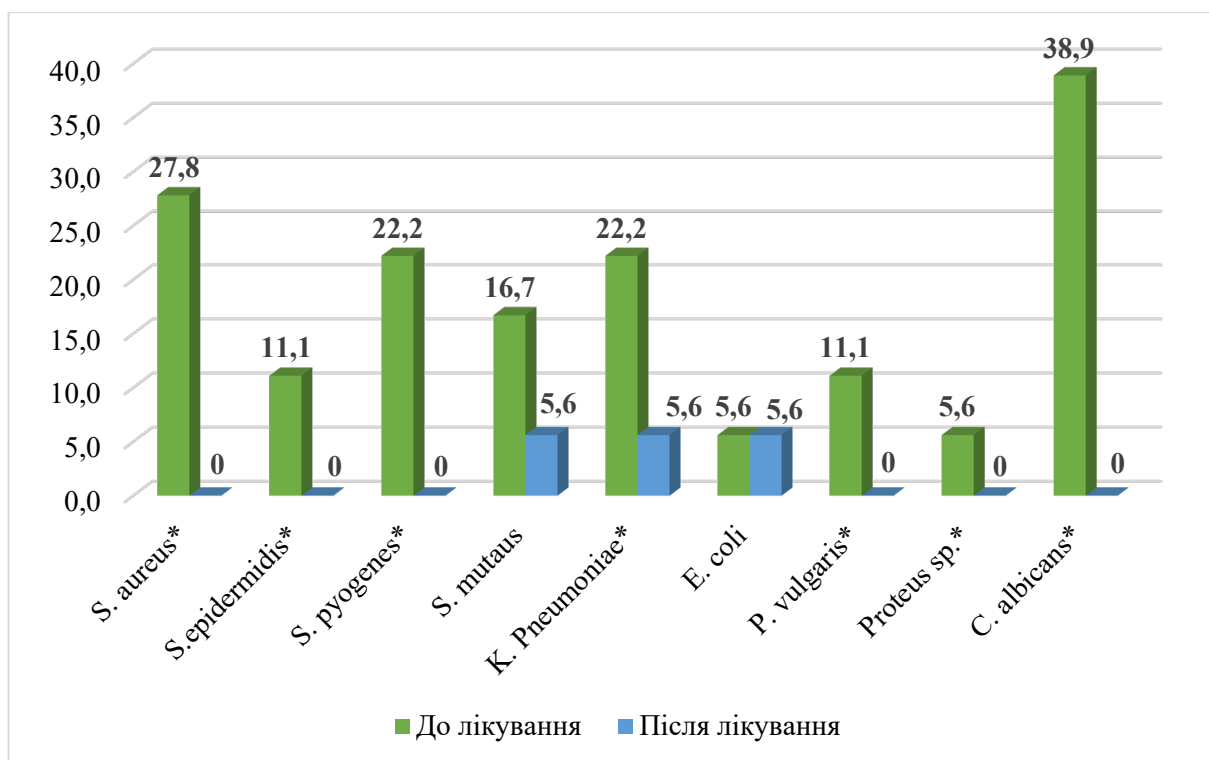


Рис. 5.6. Мікробіологічний профіль слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей з ЛФР та РРЗ до і після профілактичного курсу застосування препарату, що містить штам *S. salivarius* K12

Примітка. * відмінності до і після лікування достовірні ($p < 0,05$).

Оцінюючи переносимість препарату, слід зазначити, що побічні реакції при його призначенні були відсутні, що характеризує його високий профіль безпеки. Однократне застосування та хороші органолептичні властивості препарату сприяють високому комплаєнсу дітей до терапії.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у дітей із ЛФР спостерігаються порушення мікробіоти слизових оболонок ВДШ, що, ймовірно, підвищує ризик розвитку та погіршує клінічний перебіг рекурентних респіраторних захворювань. За результатами мікробіологічного дослідження у таких пацієнтів в мікробіологічній картині слизових оболонок ВДШ домінуючими є кишкові умовно-патогенні мікроорганізми (*K. pneumoniae*, *P. vulgaris* та *Proteus spp.*), а також дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Враховуючи те, що зригування є провідним симптомом ларинго-фарінгеального рефлюксу, а також зміни спектра мікробіоти ВДШ у цих дітей, доцільним є їх профілактика. У зв'язку з цим рекомендується застосування препарату, що містить штам *S. salivarius* K12, у дітей для відновлення колонізаційної резистентності біотопу та зменшення частоти та тривалості епізодів респіраторних захворювань.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Ilchenko SI, Mozheiko TV, Fialkovska AO, Mishina NV. (2021). The results of daily monitoring of salivary pepsin levels in young children with regurgitation syndrome. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7(119): 19-24. doi 10.15574/SP.2021.119.19.
2. Ilchenko S., Fialkovska A., Mozheiko T. Prevention of recurrent respiratory diseases in children with microaspiration syndrome. *Pediatrics. Eastern Europe.* 2019;7(4):680-687.
3. Mozheiko TV, Ilchenko SI, Fialkovska AO, Koreniuk OS. Specific features of the oral microbiome in young children with laryngopharyngeal reflux and its role

the development of recurrent respiratory diseases. *Wiad Lek.* 2023;76(1):58-64. doi: 10.36740/WLek202301108. PMID: 36883491.

4. Ilchenko S, Mozheiko T, Fialkovska A. The prognostic significance of salivary pepsin level in the development of recurrent respiratory pathology in infants with rumination syndrome. *East Ukr Med J.* 2023;11(4):421-429. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):421-429](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):421-429).

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рекурентні респіраторні захворювання серед дітей є соціально-економічною та клінічною проблемою практичної педіатрії, враховуючи вплив РРЗ на якість життя пацієнта та всієї сім'ї, ризики формування хронічних захворювань органів дихання в подальшому. Однією з причин повторних респіраторних розладів є ларингофарингеальний рефлюкс, що поширений серед дітей, але залишається недостатньо вивченим. Це стосується як патогномонічних клінічних діагностичних критеріїв ЛФР, так і інформативних лабораторно-інструментальних показників. Для дітей раннього віку пріоритетними є малоінвазивні або неінвазивні методи дослідження.

На сьогодні цікавим із наукових і практичних позицій є дослідження вмісту пепсину в рідині ротової порожнини як потенційно неінвазивного та об'єктивного маркера ЛФР у дітей. Вважається, що при ЛФР ключову роль у пошкодженні слизової оболонки дихальних шляхів відіграє саме пепсин, що стимулює експресію багатьох прозапальних цитокінів та сприяє порушенню мікробіому ротової порожнини, але на сьогодні недостатньо даних про рівні пепсину у секреті ротової порожнини у дітей раннього віку та його роль у розвитку рекурентної респіраторної патології у дітей з ЛФР.

Пошук нових предикторів, що викликають РРЗ в дитячому віці, може надати додаткову інформацію про механізми їх розвитку, дозволить прогнозувати розвиток цих станів та розробити тактику їхньої профілактики.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом шляхом визначення прогностичних предикторів на підставі вивчення клініко-лабораторних та функціональних показників.

Серед завдань дослідження були:

1. Вивчити клініко-анамнестичні характеристики дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом та проаналізувати їх респіраторну захворюваність.
2. Провести добовий моніторинг рівня пепсину в рідині ротової порожнини та встановити циркадні ритми його концентрації для удосконалення діагностики ЛФР у дітей раннього віку.
3. Проаналізувати взаємозв'язки між клінічними проявами ЛФР у дітей раннього віку, концентрацією пепсину та інтерлейкіну-8 в секреті ротової порожнини.
4. Вивчити асоціації між лактазною недостатністю та інтенсивністю ЛФР .
5. Встановити особливості мікробіоти порожнини рота у дітей раннього віку з ЛФР та оцінити ефективність використання профілактичних курсів штаму *S. salivarius K12*.
6. Визначити інформативні клініко-лабораторні та функціональні предиктори прогнозування РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР шляхом побудови логістичної регресійної моделі за результатами катамнестичного спостереження.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) (ректор – д. мед. н., академік НАМН України Перцева Т.О.). Дослідження проводилось в рамках сумісної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія» (№ державної реєстрації 0116U004962).

Усі учасники (батьки) дали інформовану згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних та були ознайомлені з метою та задачами дослідження. Для кожного пацієнта було оформлено протокол

дослідження із переліком клінічних показників та лабораторних характеристик, а також даними функціональних досліджень.

На першому етапі роботи методом випадкової вибірки амбулаторно оглянуто 620 дітей віком від 1-го місяця до 2-х років. Батьки, які приходили на амбулаторний прийом до вищезазначеного закладу, проходили анкетне опитування. У подальше дослідження включали дітей, які відповідали критеріям включення та не мали причин для виключення.

На другому етапі роботи проведено клініко-анамнестичне та лабораторно-функціональне дослідження 155 дітей основної групи, серед яких були діти з синдромом зригування на момент огляду (I підгрупа – 107 дітей) та діти з синдромом зригування в анамнезі (II підгрупа – 48 дітей). У групу порівняння увійшли 30 дітей без синдрому зригування. Усім пацієнтам, включеним у дослідження, було проведено комплексне загальноклінічне обстеження, що включало в себе збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження (огляд, оцінка фізичного розвитку, пальпація, перкусія, аускультация) та лабораторно-інструментальне обстеження.

Вірогідність ЛФР у дітей раннього віку визначали при наявності таких симптомів, як: періодична осиплість голосу, стридор, закладеність носа, тривалий кашель, рекурентні ларингіти, отити, візинги без ознак ГРІ, рекурентні бронхіти та пневмонії.

Для скринінгової діагностики активності зригування, як провідного симптома ЛФР, в основній групі дослідження застосовано рефлюкс-анкету з доведеною високою чутливістю і специфічністю. Обстеженим дітям виконувалося лабораторне обстеження, що включало визначення рівня пепсину та ІІ-8 у секреті ротової порожнини, дослідження мікробіоти ротоглотки та кишківника.

Рівень пепсину визначено в секреті ротової порожнини тричі на добу: у дітей основної групи – натщесерце, відразу після зригування та за 1 годину після годування; у дітей групи порівняння – натщесерце, за півгодини до

вживання їжі та за 1 годину після годування. В отриманих зразках об'ємом 1 мл визначено активність пепсину методом імуноферментного аналізу. Це дозволило визначити добові циркадні ритми концентрації пепсину.

Визначення концентрації водню (H_2) у повітрі, що видихається (КВПВ), проводилось 32 дітям із синдромом зригування та їх мамам за допомогою апаратної методики, яка має високу чутливість та специфічність згідно даних світових досліджень [135–137].

Статистична обробка отриманих результатів дослідження була проведена за допомогою персонального комп'ютера з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v. 6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний номер – AGAR909E415822FA) і MedCalc (безкоштовна пробна версія v. 22.003) та включала описові та аналітичні статистичні методи [140–142]. Для побудови прогностичних моделей застосовувався метод бінарної логістичної регресії, що дозволяє кількісно оцінити ймовірність розвитку РРЗ при сумарній оцінці кількох предикторів; метод Вальда і Кульбака – для обчислення «ваги» кожного предиктора у прогнозі (у балах) та оцінки його інформативності [142].

В ході дослідження проведено аналіз клініко-анамнестичних даних дітей з синдромом зригування ($n=155$). За поточними скаргами і анамнестичними даними синдром зригування фіксувався в усіх пацієнтів, включених у дослідження. При цьому 63,2 % дітей мали 1 бал, 24,5 % - 2 бали, 3,2 % – 3 бали, 5,2 % – 4 бали та 3,9 % – 5 балів.

Встановлено, що діти групи порівняння достовірно довше знаходилися на вільному режимі вигодовування, ніж діти першої підгрупи (30,0 % проти 10,3 %; $p=0,007$). Частота порушень техніки вигодовування достовірно не відрізнялась між підгрупами та групою порівняння (44,9 % та 37,5 % проти 30,0 %, $p=0,3$),

Порівняльний аналіз анамнестичних даних щодо перенесених респіраторних захворювань показав, що гострі респіраторні захворювання із залученням верхніх дихальних шляхів <3 разів на рік були зареєстровані як у

дітей з основної групи, так і групи порівняння, та вірогідно не різнилися за частотою зустрічаємості (23,9 % проти 36,7 % відповідно, $p=0,14$). Але випадків ГРЗ із залученням верхніх дихальних шляхів ≥ 3 разів на рік було достовірно більше у дітей з основної групи, ніж в групі порівняння (24,5 % проти 6,7 % відповідно, $p=0,03$). Достовірно частіше також спостерігались: гострий обструктивний бронхіт (17,4% проти 3,3% відповідно, $p =0,05$); гострий бронхіт із затяжним перебігом (18,1 % проти 3,3 % відповідно, $p=0,04$); гострий ларингіт (21,9 % проти 6,7 % відповідно, $p=0,05$). За частотою епізодів перенесених пневмоній достовірних відмінностей не виявлено (2,6 % проти 3,3 % відповідно, $p =0,82$).

Катамнестичне спостереження протягом 2 років за дітьми з ЛФР показало, що практично у кожній п'ятій дитини ($n=36$; 23,2%) сформувались РРЗ, в структурі яких переважали рекурентні захворювання верхніх дихальних шляхів ($n=20$; 55,6 %), рекурентні ларингіти ($n=9$; 25,0 %), рекурентні бронхіти ($n=7$; 19,4 %) Рекурентні захворювання верхніх дихальних шляхів реєструвалися з середньою частотою 4,5 (0,2), а рекурентні бронхіти та ларингіти – 3,6 (0,2) епізодів на рік.

Аналіз симптомів, що можуть бути віднесеними до клінічних проявів ЛФР у дітей раннього віку показав, що скарги на закладеність носа та тривалий кашель були в 34,8 % дітей з основної групи, осиплість голосу – в 18,7 %, епізоди стридорозного дихання – в 14,8 %. Візинги без ознак ГРІ було зафіксовано в 31,0 % випадків, гранулярний фарингіт за даними огляду отоларинголога зустрічався в 14,8 % випадків. Важливо відмітити, що в літературі вкрай обмежені дані щодо симптоматики дітей з ЛФР саме раннього віку (*Sofokleous V* та ін., 2023 р) [11], а дані щодо частоти зустрічальності тих симптомів взагалі не вдалося знайти, що підтверджує наукову новизну отриманих нами даних.

Переважає більшість дітей в кожній з досліджених підгруп, окрім синдрому зригування, мали в анамнезі та на момент огляду також інші ФГР. Найбільш поширеним ФГР виявився функціональний закреп. Варто

зазначити, що серед дітей, які ніколи не мали синдрому зригування, ФГІР на момент дослідження спостерігалися тільки у дев'яти дітей (30 %), при цьому у структурі ФГІР функціональний закреп складав аж 67 %. Таким чином, в роботі отримані дані про розповсюдженість синдрому ЛФР серед дітей раннього віку, визначені інформативні клінічні критерії для його діагностики, вивчено клінічні та анамнестичні портрети дітей раннього віку з ЛФР, а також уточнені його асоціації з іншими респіраторними та гастроінтестинальними розладами і обґрунтована доцільність виявлення серед дітей з ЛФР осіб із ризиком розвитку РРЗ.

Проведено дослідження на наявність лактазної недостатності (ЛН), як одного зі станів, що може бути причиною зригування, а також впливати на інтенсивність проявів ЛФР. При проведенні водневого дихального тесту (ВДТ) негативні результати зафіксовані у 16 (50,0 %) обстежених пацієнтів, сумнівні (КВПВ від 10 до 20 ppm) – у 10 (31,2 %) та позитивні (КВПВ >20 ppm) – у 6 (18,8 %) дітей. Концентрація водню в повітрі, що видихається, у дітей з позитивним тестом коливалась в межах від 28 ppm до 115 ppm (Me 45,5 (40,0–53,0) ppm) та досягала максимального значення під час дослідження вірогідно пізніше, ніж у дорослих (на 180 (150–180) хв, $p < 0,05$). Аналіз скарг та даних анамнезу в обстежених дітей показав, що синдром зригування в дітей із різним рівнем КВПВ відзначався майже з однаковою частотою, але його інтенсивність була більшою в дітей із встановленою ЛН – 4,0 (2,5–4,5) бали проти 1,0 (1,0–2,0) балу у дітей без ЛН ($p = 0,04$) і 1,0 (1,0–1,0) балу у дітей з сумнівним результатом ($p = 0,02$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між проявами ФГІР і рівнем КВПВ. Так, функціональну діарею частіше діагностували в дітей із КВПВ >10 ppm ($R = 0,37$, $p < 0,05$).

Враховуючи вищевказане, в ході цієї роботи був визначений вплив ЛН на інтенсивність проявів ЛФР, а також уточнено особливості проведення ВДТ та інтерпретацію його результатів у дітей раннього віку. Так, за результатами проведеного дослідження було виявлено, що час досягнення

максимального КВПВ у дітей був довшим за дорослих, що не визначалося у проведених раніше дослідженнях на цю тему вітчизняними (Марушко ЮВ, Іовіца ТВ, 2013 р.) [87] та іноземними (Yao СК, 2017; Houben E, 2015; Rezaie A, 2017) вченими [150-152].

У межах добового моніторингу рідини ротової порожнини на наявність пепсину у дітей проаналізовано 165 проб біоматеріалу. Тест був позитивним в 102 (89,5 %) із 114 проб в основній групі та тільки в 10 (19,6 %) із 51 проби в групі порівняння. Рівень пепсину був достовірно вищим ($p < 0,001$) у дітей основної групи, ніж у групі порівняння, як за середньодобовими значеннями, так і за проміжними показниками.

Виявлено, що максимальна рівень пепсину у дітей з ЛФР був відразу після зригування та в середньому становив 446,8 (267,9–534,7) пг/мл. Статистично значущих відмінностей між трьома зразками рідини ротової порожнини та середньодобовим показником пепсину у дітей з ЛФР не було виявлено, що може свідчити про приховані епізоди рефлюксу (так званого «тихого рефлюксу») протягом доби. Крім того в 19,6 % проб біоматеріалу у дітей з групи порівняння (без синдрому зригування) тест на пепсин виявився також позитивним, але за кількістю не перевищував діагностично значущий рівень. Варто відзначити, що за даними літератури (Dettmar Peter W та ін., 2021; Weitzendorfer M та ін., 2018), також пепсин рідини ротової порожнини може мати накопичувальний ефект та пролонговану пошкоджуючу дію на слизову оболонку [155-156], тож доведено необхідність визначення рівня пепсину декілька разів протягом доби задля унеможливлення втрати даних щодо «тихого рефлюкса», який може бути єдиним проявом ЛФР.

Серед дітей з ЛФР, які мали позитивні тести, були виділені ті, хто мав низький рівень пепсину (< 300 пг/мл), середній рівень (300–500 пг/мл) та високий рівень (> 500 пг/мл). Встановлено асоціації між рівнем пепсину та проявами ЛФР за даними рефлюкс-анкети. Так, рівень пепсину в секреті ротової порожнини < 300 пг/мл достовірно частіше зустрічався в дітей, які набрали 6 і менше балів, одразу після зригування (60 % проти 11,1 %;

$\chi^2=9,73$, $p<0,01$) та через одну годину після вживання їжі (60 % проти 22,2 %; $\chi^2=5,55$, $p<0,05$). Рівень пепсину >500 пг/мл достовірно частіше зустрічався в дітей з клінічно більш вираженим ЛФР (≥ 7 балів) в усіх трьох пробах рідини із ротоглотки (натщесерце — 55,6 % проти 10,0%; $\chi^2=9,1$, $p<0,01$; після зригування — 66,7 % проти 20 %, $\chi^2=8,46$, $p<0,01$; за годину після вживання їжі — 44,4 % проти 10,0 %; $\chi^2=5,80$, $p<0,05$).

Виявлено достовірні позитивні взаємозв'язки між рівнем пепсину та такими респіраторними симптомами як закладеність носа ($R=0,48$; $p<0,05$), тривалий кашель ($R=0,77$; $p<0,05$), осиплість голосу ($R=0,61$; $p<0,05$), візинги без ознак ГРІ ($R=0,51$; $p<0,05$) та гранулярний фарингіт ($R=0,76$; $p<0,05$).

Важливо підкреслити, що, зазвичай, дані симптоми практичними лікарями пов'язуються лише із респіраторними інфекціями, однак, в ході нашої роботи доведено, що закладеність носа, тривалий кашель, осиплість голосу, візинги без ознак ГРЗ та гранулярний фарингіт можуть використовуватися як клінічні маркери ЛФР.

За даними літератури, у дітей спостерігається циркадний ритм рівня пепсину у рідині ротової порожнини, що означає, що його концентрація змінюється впродовж доби залежно від часу. Зазвичай рівень пепсину може зростати під час періодів активності травлення після прийому їжі та знижуватися в періоди спокою або нічного відпочинку. Однак, немає опублікованих даних щодо конкретних рівнів пепсину рідини ротової порожнини у дітей раннього віку, які спостерігаються протягом доби. Отже, у ході роботи вперше вивчено добові циркадні ритми концентрації пепсину в рідині ротової порожнини.

За допомогою ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення рівня пепсину натщесерце у слині дітей для діагностики ЛФР - 443,4 пг/мл. Отримано такі показники діагностичної цінності: чутливість - 66,7 %, специфічність - 80,0 %, прогностична цінність позитивного результату - 75,0 %, прогностична цінність негативного результату - 72,7%, площа під кривою (AUC) - 0,844 (95% ДІ 0,670–1,00). Хоча й різні дослідники (*Bobin F*

та ін., 2020; *Formanek M* та ін., 2015) наводять різні порогові значення пепсину як діагностично значущі для виявлення ЛФР [40,100], але також це питання залишається дискусійним, в тому числі, і після проведеного систематичного огляду результатів дванадцяти наймасштабніших досліджень на цю тематику (*Calvo-Henriquez C*, 2017) [99] та проведеного у 2022 році мета-аналізу даних шістнадцяти досліджень (*Jing W* та ін.) [102], під час вивчення нашої когорти дітей раннього віку саме рівень пепсину 443,4 пг/мл мав найвищі операційні характеристики (чутливість та специфічність) і може бути рекомендованим до використання в якості практичного діагностичного критерія наявності ЛФР у дітей раннього віку в нашій популяції.

Отже, за результатами роботи визначено оптимальне порогове значення його рівня для діагностики ЛФР у дітей раннього віку та доведено ефективність використання пепсин-тесту в рідині ротової порожнини, як доступного та неінвазивного методу для діагностики ЛФР у дітей раннього віку. Були виділені три рівні рівня пепсину: низький рівень – <300 пг/мл, середній рівень – 300–500 пг/мл та високий рівень – > 500 пг/мл, які відповідають виразності ЛФР. Група вчених на чолі з *Wang CP* у 2018 році також проводили виділення рівнів пепсину рідини ротової порожнини та було виділено 4 рівні активності [98]. Однак, порівняти граничні значення не виявляється можливим, оскільки в нашому дослідженні та дослідженні *Wang CP* та ін. були використані різні методики визначення рівня пепсину рідини ротової порожнини [98].

Оскільки ІЛ-8 слини є цитокином, який відіграє важливу роль у патогенезі запальних і аутоімунних захворювань, що ґрунтується на позитивному взаємозв'язку між ІЛ-8 і нейтрофілами у хворих з запаленням органів дихання, однією з задач цього дослідження також було дослідження рівня ІЛ-8 у рідині ротової порожнини. Рівень ІЛ-8 був достовірно вищим у дітей з ЛФР та РРЗ порівняно з дітьми без РРЗ (720,1 (50,1) пг/мл проти 331,2 (22,6) пг/мл, $p < 0,05$).

Було виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-8 рідини ротової порожнини та рівнем пепсину у дітей з РРЗ ($R=0,78$, $p<0,05$). Також було виявлено позитивні взаємозв'язки між рівнем ІЛ-8 та частотою гострих ларингітів та бронхітів у дітей з ЛФР та РРЗ ($R=0,67$ та $R=0,73$, $p<0,05$ відповідно). Отримані дані підтверджують, що рівень ІЛ-8 може бути маркером напруження мукозального імунітету, що вивчалось і у дослідженнях вітчизняних та зарубіжних авторів (Леженко ГО, 2016; Тап JJ, 2019; Gornowicz A, 2012) [53,71,157].

У дітей з ЛФР без РРЗ рівень ІЛ-8 слини мав позитивний взаємозв'язок середньої сили з рівнем пепсину ($R=0,43$, $p<0,05$), що ще раз підтверджує вплив активності ЛФР на прозапальні фактори та мукозальний імунітет, та співпадає з результатами досліджень інших авторів (Perez-Lopez A, 2016; Liu D, 2021) [33,103].

Тож, за результатами проведеної роботи, вперше встановлено зв'язок між рівнем пепсину, прозапальним цитокином ІЛ-8 в рідині ротової порожнини та клінічними симптомами ЛФР у дітей раннього віку.

При вивченні здатності рівню пепсину рідини ротової порожнини прогнозувати розвиток рекурентної респіраторної патології у дітей молодшого віку із ЛФР визначили, що серед досліджених показників статистичної значущості набули такі параметри, як «рівень пепсину після зригування»: ВШ (95% ДІ) – 1,005 (1,0-1,009), $p=0,004$; «рівень пепсину натще»: ВШ (95% ДІ) – 1,01 (1,004-1,02), $p=0,0001$; «рівень пепсину за 1 годину після їжі»: ВШ (95% ДІ) – 1,01 (1,004-1,02), $p=0,0001$

На наступному етапі за допомогою ROC-аналізу визначали оптимальні значення рівнів пепсину, які б дозволяли найбільш точно прогнозувати ризик розвитку рекурентної респіраторної патології. Для показника «рівень пепсину натще» точка відсікання була на рівні $> 309,27$ пг/мл (чутливість 100 %, специфічність 72,7 %, площа під кривою 0,935, $p<0,0001$); для показника «рівень пепсину за годину після їжі» точка відсікання була на рівні $> 275,73$ пг/мл (чутливість 100 %, специфічність 70 %, площа під

кривою 0,9, $p=0,001$); для показника «рівень пепсину після зригування» точка відсікання була на рівні $> 532,31$ пг/мл (чутливість 57,1 %, специфічність 90,9 %, площа під кривою 0,753, $p=0,003$). За результатами нашого пошуку, подібних досліджень у дітей раннього віку проведено не було, тож, це підтверджує наукову новизну роботи.

Встановлено сильний позитивний взаємозв'язок між наявністю грам-негативної мікробіоти верхніх дихальних шляхів та сумнівним результатом за ВДТ у дітей з ЛФР без РРЗ ($R=0,73$; $p<0,05$) та у дітей з ЛФР та РРЗ ($R=0,89$; $p<0,05$).

Мікробіологічне дослідження показало, що у дітей з встановленим ЛФР у порівнянні із дітьми без цього синдрому переважала грам-негативна та змішана мікробіота. Грам-негативна мікробіота виявлена достовірно частіше у дітей з ЛФР, які мали РРЗ (44,5 % проти 26,3 %, $p <0,01$). Представника нормальної мікробіоти *S. viridans* виявляли значно рідше у дітей з ЛФР та РРЗ (у 2 випадках - 11,1 %), порівняно з групою дітей з ЛФР без РРЗ (10 випадків - 26,3 %; $p>0,05$) та контрольною групою (9 випадків - 52,9 %; $p<0,01$). Отримані нами дані свідчать на користь теорії взаємозв'язку мікробіоти кишківника та мікробіоти дихальних шляхів, про що є достатньо інформації в інших джерелах (Gokulan K, 2022; Hufnagl K, 2020; Дука К.Д, Ільченко СІ, 2013) [158-160], а зниження кількості каталаза-негативних коків, в тому числі, *S. viridans* є фактором ризику формування РРЗ і навіть хронічного запалення органів дихання, що співпадає з раніше проведеними дослідженнями (Дука КД, Ільченко СІ, 2013; Bernstein JM, 2006; Степанський ДО, 2015 р.) [160-162].

Таким чином, встановлено, що інтенсивність ЛФР (яка залежить від декількох факторів, в т.ч. наявності порушення техніки вигодовування, лактазної недостатності, поєднання з іншими ФГП) впливає на активність пепсину в рідині ротової порожнини. Пепсин є пошкоджуючим фактором, що напряму, а також через респіраторні запальні прояви, призводить до напруження мукозального імунітету та формування умов для РРЗ.

Пепсин може самостійно призводити до асептичного запалання через ураження епітелію ротової порожнини та набряку слизової. За даними літератури ЛФР може призводити до розвитку захворювань верхніх дихальних шляхів через три механізми. Найважливішим механізмом є пряма шкідлива дія шлункового вмісту на слизову, викликаючи її набряк, гіперсекрецію слизу, цилиарну дискінезію та стимуляцію виділення медіаторів запалення. Інший механізм полягає в стимуляції реакції блукаючого нерва, що підтримується надмірною вагусною реактивністю, яка спостерігається у пацієнтів з ЛФР порівняно зі здоровими людьми. Третя гіпотеза постулює зв'язок ЛФР зі змінами мікробіому слизової оболонки порожнини рота [50,51]. Це підтверджується наявністю скарг пацієнтів з групи дослідження на закладеність носа, тривалий кашель, осиплість голосу, епізоди стридорозного дихання або візинги без ознак ГРІ. Гранулярний фарингіт може бути результатом дії пепсину та його накопичення в епітеліальних клітинах, що підтверджується експериментальними та патоморфологічними дослідженнями [11].

Для створення зручної та практично орієнтовної прогностичної шкали, що дозволяла б прогнозувати ризик розвитку РРЗ у дітей з ЛФР, було проаналізовано 48 прогностичних показника, що можуть призводити до РРЗ у дітей раннього віку з симптомом зригування. Надалі на підставі проведеного кореляційного та ROC - аналізу малоінформативні ознаки було виключено з роботи, а найбільш вагомими предикторами формування РРЗ увійшли до прогностичної таблиці.

Визначення предикторів і побудова прогностичних моделей оцінки ймовірності розвитку РРЗ у дітей з ЛФР проведено на двох вибірках: діти, в яких не виявлено ознак РРЗ (n=19) і група з ознаками наявної РРЗ (n=18).

Діагностично значущими клініко-анамнестичними предикторами РРЗ у дітей раннього з ЛФР виявилися: початок зригування після 6 міс.; більше 9 балів за рефлюкс-анкету, недоношеність в анамнезі; періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ; гранулярний фарингіт та візинги

протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ.

Серед лабораторно-інструментальних даних діагностично значущими були: рівень пепсину натще > 500 пг/мл; рівень ІІ-8 $>426,0$ пг/мл, наявність лактазної недостатності за даними ВДТ; наявність грамнегативної умовно-патогенної флори та відсутність *S. viridans* в мікробіоті порожнини рота за даними мікробіологічного дослідження.

На підставі багатофакторного підходу до оцінки ризику розвитку РРЗ обчислено ПК для кожного предиктора. Найвищу інформативність для прогнозування ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку мали наступні вищеописані показники: початок зригування після 6 міс. ($I=1,76$), періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ ($I=1,58$), візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ ($I=1,36$), ІІ-8 $>426,0$ пг/мл ($I=3,53$), лактазна недостатність ($I=2,24$) та рівень пепсину натще > 500 пг/мл ($I=1,04$).

Таким чином, встановлено діагностично значущі предиктори розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ЛФР та розроблені ефективні прогностичні моделі для різних етапів надання медичної допомоги дітям з ЛФР, які можуть бути застосовані у клінічній практиці.

В роботі було проаналізовано ефективність застосування препарату, що містить штам *S. salivarius K12*, для профілактики РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР. Вибірку склали 18 дітей з основної групи з ЛФР, що в катамнезі сформували РРЗ, (середній вік – 2,6 (0,04) роки). Мікробіологічне дослідження проводилося всім дітям до та після місячного курсу застосування штаму *S. salivarius K12*, який приймався за схемою, вказаною в інструкції. Катамнестичне спостереження тривало протягом 6 місяців. Ефективність профілактичного курсу визначали за частотою епізодів та тривалістю гострих респіраторних інфекцій у обстежених пацієнтів.

Встановлено, що застосування штаму *S. salivarius K12* протягом двох повторних курсів по 30 днів з інтервалом у 3 місяці у дітей з ЛФР та РРЗ

мало позитивний ефект на склад мікробіома слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, який характеризувався елімінацією її колонізації *S. aureus*, *S. pyogenes*, *P. vulgaris*, *Proteus spp* та *C. albicans*, а також зниженням *K. pneumoniae* (з 22,2 % до 5,6 %, $p < 0,05$). При аналізі отриманих даних із профілактики повторних епізодів респіраторних захворювань було встановлено, що у дітей з ЛФР, які отримували препарат, що містить штам *S. salivarius* K12, у 1,6 раза зменшилася їх частота (з 3,9 (1,2) до 2,4 (1,1); $p < 0,05$) та в 1,5 рази їх тривалість (з 1,5 (0,1) місяців до 1,0 (0,5) місяців, $p < 0,05$). Оцінюючи переносимість препарату, слід зазначити, що побічні реакції при його призначенні були відсутні, що характеризує його високий профіль безпеки. Однократне застосування на добу та хороші органолептичні властивості препарату сприяють високому комплаєнсу дітей до терапії. Тож, доведена ефективність використання в педіатричній практиці респіраторного пробіотика для профілактики РРЗ у дітей з ЛФР. Наші дані щодо результативності застосування даного штаму співпадають із результатами досліджень вітчизняних (Абатуров ОЄ, Крючко ТО, 2017; Крючко ТО, Ткаченко ОЯ, 2018) [124] та іноземних (DI Pierro F та ін., 2018) вчених [118].

Підсумовуючи, можна зазначити, що аналіз даних, отриманих в результаті проведеної роботи, дозволив підвищити ефективність профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом шляхом визначення прогностичних предикторів на підставі вивчення клініко-лабораторних та функціональних показників.

ВИСНОВКИ

1. Ларингофарингеальний рефлюкс є одним з ключових факторів ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку, що пов'язано як з прямою ушкоджуючою дією пепсину на слизові оболонки дихальних шляхів так і з активацією персистуючого запалення, порушенням мікробіоти ротової порожнини. В анамнезі у дітей з ЛФР вірогідно частіше реєструються випадки гострих респіраторних захворювань, а катамнестичне спостереження протягом 2 років показує, що практично у кожній п'ятій дитині (23,2%) виникають рекурентні респіраторні захворювання, в структурі яких переважають захворювання верхніх дихальних шляхів (55,6 %), ларингіти (25,0 %) та бронхіти (19,4 %).
2. Одним з інформативних та малоінвазивних маркерів ЛФР у дітей раннього віку є концентрація рівня пепсину в рідині ротової порожнини, середньодобове значення якого під час моніторингу становить 446,8 (267,9–534,7) пг/мл, змінюється протягом доби, є максимальним після зригування, але вірогідно не різниться з пробами натщесерце та через годину після годування (439,4 (257,7–615,3) пг/мл, 514,0 (281,8–581,2) пг/мл, 422,9 (247,1–525,2) пг/мл відповідно, $p > 0,05$), що свідчить про наявність прихованих епізодів рефлюксу. Рівень пепсину саме натщесерце є вірогідно вищим у дітей, які мають високу інтенсивність ЛФР (≥ 7 балів за рефлюкс-анкету).
3. Для скринінгової діагностики ЛФР у дітей раннього віку може використовуватись рівень пепсину у рідині ротової порожнини натщесерце $\geq 443,4$ пг/мл, що має чутливість 66,7 %, специфічність — 80,0 %, прогностичну цінність позитивного результату — 75,0 % та прогностичну цінність негативного результату — 72,7%.

4. Рівень пепсину в рідині ротової порожнини у дітей раннього віку високо асоційований з такими респіраторними симптомами як закладеність носа ($R=0,48$; $p<0,05$), тривалий кашель ($R=0,77$; $p<0,05$), осиплість голосу ($R=0,61$; $p<0,05$), візинги без ознак ГРІ ($R=0,51$; $p<0,05$) та гранулярний фарингіт ($R=0,76$; $p<0,05$), що підтверджує їх притаманність до ЛФР.
5. Рекурентні респіраторні захворювання супроводжуються лабораторними ознаками запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Так, рівень IL-8 в рідині ротової порожнини достовірно вищий у дітей з РРЗ на тлі ЛФР порівняно з дітьми без них (720,1 (50,1) пг/мл проти 331,2 (22,6) пг/мл, $p<0,05$), асоційований з частотою епізодів респіраторних захворювань ($R=0,67$, $p<0,05$) та прямо пропорційно пов'язаний з концентрацією пепсину в рідині ротової порожнини ($R=0,78$, $p<0,05$).
6. Інтенсивність ЛФР асоційована з наявністю лактазної недостатності у дітей раннього віку, що за даними ВДТ зустрічається в 18,8 % випадків. Концентрація водню в повітрі, що видихається, у дітей з позитивним результатом коливається в межах від 28 ppm до 115 ppm (Me 45,5 (40,0–53,0) ppm) та досягає максимального значення під час дослідження вірогідно пізніше, ніж у дорослих (на 180 (150–180) хв, $p<0,05$).
7. Ларингофарингеальний рефлюкс у дітей раннього віку індукує порушення стану мікробіоти ротової порожнини, що характеризується підвищенням кількості колонієутворюючих одиниць грам-негативних штамів (зокрема *K. pneumonia*, *E. coli*, *P. vulgaris*). Частота ідентифікації штамів *S. viridans* вірогідно нижче у дітей саме з РРЗ, що також має асоціацію з концентрацією пепсину в рідині ротової порожнини у дітей раннього віку ($R=0,61$, $p<0,05$). Використання лікувальних та профілактичних курсів препарату, що містить штам *S. salivarius K12*, у дітей з ЛФР сприяє відновленню еубіотичного стану мікробіоти ротової порожнини та зменшенню епізодів респіраторних захворювань (з 3,9 (1,2)

до 2,4 (1,1); $p < 0,05$) і їх тривалості (з 1,5 (0,1) місяців до 1,0 (0,5) місяців, $p < 0,05$).

8. Найбільш вагомими прогностичними предикторами РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР є: активність ЛФР за даними рефлюкс-анкети > 9 балів ($I=0,86$), періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРІ ($I=1,58$), візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРІ ($I=1,36$), ІЛ-8 в рідині ротової порожнини $> 426,0$ пг/мл ($I=3,53$), позитивні результати за ВДТ ($I=2,24$) та концентрація пепсину натщесерце > 500 пг/мл ($I=1,04$). Розроблені математичні моделі для різних етапів надання медичної допомоги дітям раннього віку з ЛФР дозволяють з високою вірогідністю розрахувати ризик розвитку РРЗ та своєчасно проводити профілактику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей раннього віку для діагностики ларингофарингеального рефлюксу та формування груп ризику по РРЗ рекомендується проводити визначення концентрації пепсину в рідині ротової порожнини, що є доступним та неінвазивним методом. При концентрації пепсину натщесерце $> 443,4$ пг/мл результат дослідження можна вважати позитивним (чутливість — 66,7 %, специфічність — 80,0 %, прогностична цінність позитивного результату — 75,0 %).
2. Рекомендовано використовувати прогностичні моделі, що є зручними для застосування у практичній медицині, для прогнозування ризику рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом (додаток Б). Модель 1 враховує клініко-анамнестичні та мікробіологічні дані та може бути скринінговою для виділення групи ризику. Модель 2 може використовуватись на наступному етапі спостереження та передбачає додавання лабораторних даних (рівень пепсину натще та рівень ІЛ-8 в рідині ротової порожнини, наявність позитивного результату за даними ВДТ) та має показник чутливості 94,4 %, специфічності – до 89,5 %, прогностична точність – 91,9%. Класифікація на групи ризику наступна: при $\Sigma\text{ПК} \leq 19$ балів – ризик низький, при $20 \leq \Sigma\text{ПК} \leq 23$ балів – помірний, при $24 \leq \Sigma\text{ПК} \leq 34$ балів – високий, при $\Sigma\text{ПК} \geq 35$ балів – дуже високий.
3. У дітей раннього віку з частими респіраторними захворюваннями на тлі ЛФР рекомендовано застосування препарату, що містить штам *S. salivarius K12*, протягом двох повторних курсів по 30 днів з інтервалом у 3 місяці для зменшення частоти та тривалості епізодів захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Voloshyn OM, Marushko YuV. Retrospective analysis of predictor of recurrent respiratory infections in preschool children. *Акт. пробл. сучас. медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії.* 2021;21(2):28-33. DOI: 10.31718/2077-1096.21.2.28
2. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039
3. Чернишова ЛІ. Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). *Современная педиатрия.* 2018;3(91):92-7. DOI: 10.15574/SP.2018.91.92
4. Kramarchuk VV, Vysochina IL. Risk factors of recurrent respiratory infections in early school-age children. *Буков. мед. вісник.* 2023;27(3,107):25-9. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.5
5. Lezhenko HO, Pogribna AO. The role of vitamin d3 and interleukin-6 in the pathogenesis of the development of anemia of inflammation in children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract. *Здоров'я дитини.* 2021;16(2):111-5.
6. Абатуров ОЄ, Гашинова КЮ, Волоха АП, Агафонова ОО, Русакова ОО, Токарева НМ. Важкі комбіновані імунodefіцитні стани в дітей раннього віку. Дніпро: Ліра; 2020. 180 с.
7. Шадрін ОГ. Проблема зростаючих контактів та рекурентні респіраторні захворювання у дітей: шляхи вирішення. *Здоров'я України.* 2021;1(57):21.
8. Voloshin OM, Marushko YV, Dontsova KM. Recurrent respiratory diseases and humoral immune status in preschool children. *East Ukr Med J.* 2020;8(4):393-401. DOI: 10.21272/eumj.2020;8(4):393-401
9. Марушко ЮВ, Єсипова СІ, Гищак ТВ. Вплив саплементції вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у

дітей. Здоров'я дитини. 2023;18(5):345-51. DOI: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1612

10. Дуфинець ВА, Брецько П. Особливості перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей. Освіта і наука. 2022;33(2):109-13.

11. Sofokleous V, Papadopoulou AM, Giotakis E, Delides A, Kyrodimos E, Maragoudakis P, et al. Pediatric Laryngopharyngeal Reflux in the Last Decade: What Is New and Where to Next? J Clin Med. 2023;12(4):1436. DOI: 10.3390/jcm12041436

12. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2019;160(5):762-82. DOI: 10.1177/0194599819827488

13. Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. 2018;275(3):671-8. DOI: 10.1007/s00405-017-4845-8

14. 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):e362-9. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304

15. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. Ital J Pediatr. 2021;47:211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0

16. Brook I, Gober AE. Dynamics of nasopharyngitis in children. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2000;122(5):696-700. DOI: 10.1067/mhn.2000.105417

17. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis.* 1989;160(1):83-94. DOI: 10.1093/infdis/160.1.83
18. de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ.* 2018;362:k2698. DOI: 10.1136/bmj.k2698
19. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(18):13-8. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x
20. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P, Jesenak M, et al. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. In: *Bronchitis.* IntechOpen; 2011. DOI: 10.5772/19422
21. Terracciano L. Le infezioni respiratorie ricorrenti: vale ancora la Pena parlarne? *RIAP.* 2008;22(2):12-9.
22. Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Chimenz R, Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(S24):19-21. DOI: 10.1111/pai.13160
23. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):129-43. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
24. Brambilla I, Pusateri A, Pagella F, Caimmi D, Caimmi S, Licari A, et al. Adenoids in children: Advances in immunology, diagnosis, and surgery. *Clin Anat N Y N.* 2014;27(3):346-52. DOI: 10.1002/ca.22373
25. Kostova P, Papochieva V, Miteva D, Georgieva B, Mileva S, Shahid M, et al. Elevated IgE Levels-An Allergy or an Underlying Inborn Error of Immunity in Children with Recurrent Infections? *Antibodies Basel Switz.* 2023;12(4):70. DOI: 10.3390/antib12040070
26. Lewandowicz-Uszyńska A, Pasternak G, Pentoś K. Immunoglobulin G Deficiency in Children with Recurrent Respiratory Infections with and Without

History of Allergy. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1289:63-70. DOI: 10.1007/5584_2020_541

27. Arrigo T, Chirico V, Salpietro V, Munafò C, Ferrau V, Gitto E, et al. High-mobility group protein B1 (HMGB1): a new biomarker of metabolic syndrome in obese children. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2013;168(4):631-8. DOI: 10.1530/EJE-13-0037

28. Ahmadinejad Z, Mansori S, Ziaee V, Alijani N, Aghighi Y, Parvaneh N, et al. Periodic Fever: A Review on Clinical, Management and Guideline for Iranian Patients - Part I. *Iran J Pediatr.* 2014;24(1):1-13.

29. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J, et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatr Res.* 2021;90(1):223-31. DOI: 10.1038/s41390-020-01233-4

30. Vysochyna IL, Kramarchuk VV. Salivary toxic metals and local immunity in younger school-age children with recurrent respiratory infections. *Perspectives and innovations of science.* 2023;11(29):669-79. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-11(29)-669-679

31. Lezhenko GA, Abaturov AE, Pashkova EYe, Gladun KV. The content of antimicrobial proteins in children with respiratory tract inflammatory diseases. *Zdorov'e Rebenka.* 2017;12(3):9-14.

32. Ishchenko O, Koshevaya I, Zhernosekova I, Garets V, Stepanskyi D. The Levels of the Human- β -Defensin-2 and LL-37 in the Sputum of Children with Cystic Fibrosis: A Case-control Study and Literature Review. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(B):2367-73. DOI: 10.3889/oamjms.2022.10835

33. Liu D, Qian T, Sun S, Jiang JJ. <p>Laryngopharyngeal Reflux and Inflammatory Responses in Mucosal Barrier Dysfunction of the Upper Aerodigestive Tract</p>. *J Inflamm Res.* 2021;13:1291304. DOI: 10.2147/JIR.S282809

34. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and

pepsin in the development of laryngeal injury. *The Laryngoscope*. 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78. DOI: 10.1002/lary.1991.101.s53.1

35. Babaei A, Venu M, Naini SR, Gonzaga J, Lang IM, Massey BT, et al. Impaired upper esophageal sphincter reflexes in patients with supraesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1381-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.007

36. Cumpston EC, Blumin JH, Bock JM. Dual pH with Multichannel Intraluminal Impedance Testing in the Evaluation of Subjective Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016;155(6):1014-20. DOI: 10.1177/0194599816665819

37. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs*. 2013;15(1):19-27. DOI: 10.1007/s40272-012-0004-2

38. Крючко ТО, Несіна ІМ, Пода ОА, Бубир ЛМ. Сучасна стратегія ведення дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою відповідно до міжнародних і національних настанов. *Сучас. гастроентерологія*. 2023;(6):75-85.

39. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516-54. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889

40. Formánek M, Zeleník K, Komínek P, Matoušek P. Diagnosis of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion using Peptest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(5):677-9. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.02.013

41. Zhu GC, Gao X, Wang ZG, Hu ZW, Zhang CC, Lai YG, et al. Experimental study for the mechanism of gastroesophageal-reflux-associated

asthma. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2014;27(4):318-24. DOI: 10.1111/dote.12108

42. Decalmer S, Stovold R, Houghton LA, Pearson J, Ward C, Kelsall A, et al. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest*. 2012;142(4):958-64. DOI: 10.1378/chest.12-0044

43. Maldhure S, Chandrasekharan R, Dutta AK, Chacko A, Kurien M. Role of PH Monitoring in Laryngopharyngeal Reflux Patients with Voice Disorders. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28(89):377-83. DOI:

44. Lechien JR, Hans S, Simon F, Horoi M, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, et al. Association Between Laryngopharyngeal Reflux and Media Otitis: A Systematic Review. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2021;42(7):e801-14. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003123

45. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Calvo Henriquez C, Mouawad F, Ristagno C, Barillari MR, et al. Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: A systematic review. *PloS One*. 2020;15(8):e0237581. DOI: 10.1371/journal.pone.0237581

46. Nation J, Kaufman M, Allen M, Sheyn A, Coticchia J. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(2):218-22. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.10.057

47. Lien HC, Lee PH, Wang CC. Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux: Past, Present, and Future—A Mini-Review. *Diagnostics*. 2023;13(9):1643. DOI: 10.3390/diagnostics13091643

48. Baudoin T, Kosec A, Cor IS, Zaja O. Clinical features and diagnostic reliability in paediatric laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(7):1101-6. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.04.024

49. Galli J, Meucci D, Salonna G, Anzivino R, Giorgio V, Trozzi M, et al. Use OF NBI for the assessment of clinical signs of rhino-pharyngo-laryngeal

reflux in pediatric age: Preliminary results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;128:109733. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109733

50. Lechien JR, De Vos N, Everard A, Saussez S. Laryngopharyngeal reflux: The microbiota theory. *Med Hypotheses.* 2021;146:110460. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110460

51. Górecka-Tuteja A, Jastrzębska I, Składzień J, Fyderek K. Laryngopharyngeal Reflux in Children with Chronic Otitis Media with Effusion. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(3):452-8. DOI: 10.5056/jnm16013

52. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2009;141(5):559-63. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.08.022

53. Tan JJ, Wang L, Mo TT, et al. Pepsin promotes IL-8 signaling-induced epithelial–mesenchymal transition in laryngeal carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2019;19:64. DOI: 10.1186/s12935-019-0772-7

54. Kim JH, Jeong HS, Kim KM, Lee YJ, Jung MH, Park JJ, et al. Extra-Esophageal Pepsin from Stomach Refluxate Promoted Tonsil Hypertrophy. *PloS One.* 2016;11(4):e0152336. DOI: 10.1371/journal.pone.0152336

55. Зубаренко ОВ, Кравченко ТЮ. Сучасний погляд на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей. *Перинатологія і педіатрія.* 2013;1(53):114-22.

56. Lin S, Mukherjee S, Li J, Hou W, Pan C, Liu J. Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches. *Sci Adv.* 2021;7(20):eabf0677. DOI: 10.1126/sciadv.abf0677

57. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70:S38-44. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x

58. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400. DOI: 10.1038/nm.4517

59. Koppen IJN, Bosch AATM, Sanders EAM, van Houten MA, Bogaert D. The respiratory microbiota during health and disease: a paediatric perspective. *Pneumonia Nathan Qld.* 2015;6:90-100. DOI: 10.15172/pneu.2015.6/656
60. Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *J Infect.* 2017;74:S84-8. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30196-2
61. de Steenhuijsen Piters WA, Sanders EA, Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Aug 19;370(1675):20140294. DOI: 10.1098/rstb.2014.0294.
62. Kumbhare SV, Patangia DV, Patil RH, et al. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci.*2019;44(2):49. DOI: 10.1007/s12038-019-9860-z
63. Biesbroek G, Bosch AA, Wang X, Keijser BJ, Veenhoven RH, Sanders EA, et al. The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(3):298-308. DOI: 10.1164/rccm.201401-0073OC
64. Височина ІЛ. Особливості стану місцевого імунітету слизових верхніх дихальних шляхів у дітей – вихованців дитячих будинків та ефективність сезонної профілактики ГРВІ з використанням багатокомпонентного рослинного препарату. *Мед. перспективи.* 2013;18(3):77-83.
65. Марушко ЮВ, Зелена НА, Мельніков ОФ, Мовчан ОС. Стан місцевого імунітету в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції. *Актуальна інфектологія.* 2013;1:65-7. DOI: 10.22141/2312-413x.1.01.2013.82609
66. Марушко ЮВ. Функціонування системи місцевого імунітету та її особливості в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції. *Укр. мед. часопис.* 2014;1:41-5. DOI: 10.22141/2312-413x.1.01.2013.82609

67. Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, Dettmar PW, Pearson JP. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. *The Laryngoscope*. 2010;120(4):777-82. DOI: 10.1002/lary.20665
68. Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, Zeleník K. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study). *Clin Otolaryngol*. 2017;42(3):597-601. DOI: 10.1111/coa.12779
69. Ocak E, Kubat G, Yorulmaz İ. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux. *Balk Med J*. 2015;32(1):46-50. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15824
70. Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:646901. DOI: 10.1155/2012/646901
71. Gornowicz A, Bielawska A, Bielawski K, Grabowska SZ, Wójcicka A, Zalewska M, et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2012;19(4):7116.
72. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531-7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000949
73. Zeevenhooven J, Koppen IJN, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(1):1-13. DOI: 10.5223/pghn.2017.20.1.1
74. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, et al. Prevalence of Functional Defecation Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2018;198:121-130.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.02.029
75. Bellaiche M, Ategbo S, Krumholz F, Ludwig T, Miqdady M, Abkari A, et al. A large-scale study to describe the prevalence, characteristics and

management of functional gastrointestinal disorders in African infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2020;109(11):2366-73. DOI: 10.1111/apa.15248

76. Huang Y, Tan SY, Parikh P, Buthmanaban V, Rajindrajith S, Benninga MA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and young children in China. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):131. DOI: 10.1186/s12887-021-02610-6

77. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in European Infants and Toddlers. *J Pediatr*. 2020;221:107-14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.02.076

78. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з функціональними розладами травної системи. Методичні рекомендації Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. *Дитячий лікар*. 2017;1(52):15-36.

79. Волосовець ОП, Крючко ТО, Марушко ЮВ, Шадрін ОГ, Волосовець ТМ, Починок ТВ, et al. Патоморфоз хвороб органів травлення алергічного та неалергічного генезу у дітей України в динаміці 25-річного спостереження. 2022;3(81):40-5.

80. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Радущинська ТЮ, Марушко РВ, Фисун ВМ, Ковальчук АА, et al. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування. *Перинатологія і педіатрія*. 2016;(1):104-11.

81. de Moraes MB, Toporovski MS, Tofoli MHC, Barros KV, Silva LR, Ferreira CHT. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Brazilian Infants Seen in Private Pediatric Practices and Their Associated Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(1):17-23. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003469

82. Ткач РВ, Няньковський СЛ, Няньковська ОС, Яцула МС. Частота функціональних розладів і клінічних симптомів, що можуть бути пов'язані з лактазною недостатністю в дітей раннього віку м. Львова. Здоров'я дитини. 2016;5(1):60-4. DOI: 10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78942
83. Марушко ЮВ, Іовіца ТВ. Підходи до терапії транзиторної лактазної недостатності у дітей грудного віку. Сучасна педіатрія. 2016;2(74):26-30. DOI: 10.15574/SP.2016.74.26
84. Марушко ЮВ, Іовіца ТВ, Тодика ЮІ. Діагностичне значення клінічних симптомів транзиторної лактазної недостатності у дітей першого півріччя життя. Дитячий лікар. 2017;3(54):5-8.
85. Сорокман ТВ, Попелюк НО, Швигар ЛВ. Клінічні форми лактазної недостатності в дітей. Гастроентерологія. 2018;52(2):93-7. DOI: 10.22141/2308-2097.52.2.2018.132615
86. Temel MT, Temel L, Coskun ME, Demiryurek AT. Lactose intolerance in the differential diagnosis of uneasy infants. Ann Med Res. 2019;26(10):2277-80. DOI: 10.5455/annalsmedres.2019.07.395
87. Іовіца ТВ, Марушко ЮВ, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб діагностики транзиторної лактазної недостатності у дітей перших місяців життя. Патент України № 83552. 2013 Вер 10.
88. Ільченко СІ, Недельська СМ, Можейко ТВ. Особливості використання та інтерпретації результатів водневого дихального тесту з навантаженням лактозою в дітей раннього віку та їхніх матерів. Патологія. 2019;16(1,45):116-23.
89. Качалова ОС. Особливості діагностики синдрому зригування у дітей молодшого віку. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(2):4-8.
90. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in

infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482

91. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):383-91. DOI: 10.1002/j.1536-4801.2004.tb00871.x

92. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice Off J Voice Found.* 2002;16(2):274-7. DOI: 10.1016/S0892-1997(02)00097-8

93. Rosen R, Mitchell PD, Amirault J, Amin M, Watters K, Rahbar R. The Edematous and Erythematous Airway Does Not Denote Pathologic Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr.* 2017;183:127-31. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.035

94. Doğru M, Kuran G, Haytoğlu S, Dengiz R, Arıkan OK. Role of Laryngopharyngeal Reflux in the Pathogenesis of Otitis Media with Effusion. *J Int Adv Otol.* 2015;11(1):66-71. DOI: 10.5152/iao.2015.642

95. Iannella G, Di Nardo G, Plateroti R, Rossi P, Plateroti AM, Mariani P, et al. Investigation of pepsin in tears of children with laryngopharyngeal reflux disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2312-5. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.10.034

96. Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, Stabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux - a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* 2015;40(3):234-9. DOI: 10.1111/coa.12358

97. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(3):203-8. DOI: 10.1177/000348941011900310

98. Wang CP, Wang CC, Lien HC, Lin WJ, Wu SH, Liang KL, et al. Saliva Pepsin Detection and Proton Pump Inhibitor Response in Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *The Laryngoscope*. 2019;129(3):709-14. DOI: 10.1002/lary.27502
99. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2017;157(3):385-91. DOI: 10.1177/0194599817709430
100. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, Thill MP, Dequanter D, et al. Saliva Pepsin Concentration of Laryngopharyngeal Reflux Patients Is Influenced by Meals Consumed Before the Samples. *The Laryngoscope*. 2021;131(2):350-9. DOI: 10.1002/lary.28756
101. Na SY, Kwon OE, Lee YC, Eun YG. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux. *The Laryngoscope*. 2016;126(12):2770-3. DOI: 10.1002/lary.26018
102. Jing W, Luo W, Lou L. Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;89(2):339-47. DOI: 10.1016/j.bjorl.2022.10.050
103. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(3):135-48. DOI: 10.1038/nri.2015.17
104. Коренюк ЄС. Порушення мікробіоти дихальних шляхів у дітей з респіраторними захворюваннями. *Здоров'я дитини*. 2018;13(5):506-15. DOI: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141569
105. Ballarini S, Rossi GA, Principi N, Esposito S. Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms*. 2021;9(2):448. DOI: 10.3390/microorganisms9020448
106. Bosch AATM, de Steenhuijsen Piters WAA, van Houten MA, Chu MLJN, Biesbroek G, Kool J, et al. Maturation of the Infant Respiratory

Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(12):1582-90. DOI: 10.1164/rccm.201703-0554OC

107. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* 2019;44(4):502-10. DOI: 10.1111/coa.13335

108. Ільченко СІ, Дука КД, Жукова ЛА. Мікроаспіраційний синдром у практиці педіатра: сучасні особливості і роль у формуванні бронхообструктивного синдрому. *Здоров'я дитини.* 2021;(7.75):90-4. DOI: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86731

109. Охотнікова ОН, Руденко СН, Коломієць ОН. Рекурентні інфекції респіраторного тракта у дітей і їх імунопрофілактика в світлі сучасних уявлень про імуномодулюючу активність імунотропних препаратів. *Сучасна педіатрія.* 2013;(1):42-50.

110. Beketova G, Savinova E, Bolshakova G. Microbiome and Probiotics: What Is New? Antimicrobial Activity of Multicomponent Synbiotic (Results of Comparative Experimental Research). *Pediatrics Eastern Europe.* 2019;7(2):243-51.

111. Zhang S, Chen DC. Facing a new challenge: the adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(10):1135-8. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000245

112. Yahfoufi N, Mallet J, Graham E, Matar C. Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. *Curr Opin Food Sci.* 2018;20:82-91. DOI: 10.1016/j.cofs.2018.04.006

113. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142

114. Forsythe P. Probiotics and lung immune responses. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(Suppl 1):S33-37. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-156MG
115. Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol.* 2018;9:2147. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02147
116. Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: A hint for COVID-19 treatment? *Microb Pathog.* 2020;148:104452. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104452
117. Andreeva I, Stetsiouk O. New probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 in clinical practice. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):92-9. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.92-99
118. Di Pierro F, Risso P, Poggi E, Timitilli A, Bolloli S, Bruno M, et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr.* 2018;70(3):240-5. DOI: 10.23736/S0026-4946.18.05182-4
119. Ilchenko S, Fialkovska A, Ivanus S. Effectiveness of respiratory probiotic *streptococcus salivarius* K12 in dysbiotic disorders of oral cavity in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2019;3(116):30-4.
120. Burton JP, Chilcott CN, Wescombe PA, Tagg JR. Extended Safety Data for the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2010;2(3):135-44. DOI: 10.1007/s12602-010-9045-4
121. Burton JP, Cowley S, Simon RR, McKinney J, Wescombe PA, Tagg JR. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2011;49(9):2356-64. DOI: 10.1016/j.fct.2011.06.038
122. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Rottoli AS. Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent

streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016;8:77-81. DOI: 10.2147/DHPS.S117214

123. Ishijima SA, Hayama K, Burton JP, Reid G, Okada M, Matsushita Y, et al. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(7):2190-9. DOI: 10.1128/AEM.07055-11

124. Крючко ТО, Ткаченко ОЯ. Клінічний досвід застосування *Streptococcus salivarius* K12 у профілактиці фаринготонзилітів і респіраторних інфекцій у дітей. *Здоров'я дитини.* 2018;13(7):629-34. DOI: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915

125. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub4

126. Kageyama Y, Nishizaki Y, Aida K, Yayama K, Ebisui T, Akiyama T, et al. *Lactobacillus plantarum* induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an in vitro cytokine response assay. *Exp Ther Med.* 2022;23:20. DOI: 10.3892/etm.2021.10942

127. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Полковниченко ЛМ. Сучасні підходи до лікування синдрому регургітації у дітей раннього віку. *Здоров'я дитини.* 2012;6(41):73-8.

128. Gottrand F. The occurrence and nutritional management of gastro-oesophageal reflux in infants. *Nutricia Baby Food Symposium, ESPGHAN.* 2005;3-4.

129. Starets EA, Truhalskaya VV. Using reflux screening questionnaire for screening diagnosis of pathological gastroesophageal reflux in children. *Perinatologiya i pediatriya.* 2014;4(60):54-6.

130. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013. (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства

охорони здоров'я № 233 від 02.04.2014). [Інтернет]. 2014 [цитовано 2024 Лют 25]. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/117384__531299

131. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Атопічний дерматит. Наказ Міністерства охорони, здоров'я України від 04.07.2016 № 670 [Інтернет]. 2016 [цитовано 2024 Лют 25]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0670282-16#n24>

132. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 грудня 2021 року № 2856 [Інтернет]. 2021 [цитовано 2024 Лют 25]. Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33340>

133. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 липня 2014 р. № 499, (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85). [Інтернет]. 2016 [цитовано 2024 Лют 25]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_499ukpmd_gri.pdf

134. Кольки у дітей грудного віку. Клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. Держ. експерт. центр МОЗ України, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Нац. акад. мед. наук України», Одес. нац. мед. ун-т, Укр. асоц. сімейної медицини. 2016 [цитовано 2024 Лют 25]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_kolky.pdf

135. Däbritz J, Mühlbauer M, Domagk D. et al. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. BMC Pediatr. 2014;14:59. DOI: 10.1186/1471-2431-14-59

136. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. J Neurogastroenterol Motil. 2011;17(3):312-7. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.312

137. Ruzsanyi V, Heinz-Erian P, Entenmann A, Karall D, Müller T, Schimkowitsch A, et al. Diagnosing lactose malabsorption in children: difficulties in interpreting hydrogen breath test results. *J Breath Res.* 2016;10(1):016015. DOI: 10.1088/1752-7155/10/1/016015
138. de Lacy Costello BPJ, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *J Breath Res.* 2013;7(2):024001. DOI: 10.1088/1752-7155/7/2/024001
139. Corazza GR, Sorge M, Strocchi A, Lattanzi MC, Benati G, Gasbarrini G. Methodology of the H₂ breath test. II. Importance of the test duration in the diagnosis of carbohydrate malabsorption. *The Italian journal of gastroenterology.* 1990;22(5):303-5. PMID: 2134331.
140. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. *Principles of Biostatistics.* CRC Press; 2022. 735 p.
141. Glantz SA. *Primer of biostatistics.* 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1997. 473 p.
142. Antomonov M. *Mathematical processing and analysis of medical and biological data.* 2-nd ed. Kyiv: MITS “Medinform”; 2018. 579 p.
143. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Голубчиков МВ. *Біостатистика.* Київ: Книга Плюс; 2009. 184с.
144. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45. DOI: 10.2307/2531595
145. ESPGHAN, guidelines [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 25]. Available from: <http://www.espghan.org/guidelines/>
146. Абатуров АЕ, Волосовец АП, Худяков АЕ. Антиоксидантная система респираторного тракта. Антиоксидантные эффекторы в надэпителиальном и экстрацеллюлярном пространстве (Ч. 2). *Здоровье ребёнка.* 2016;4(72):92-9. DOI: 10.22141/2224-0551.4.72.2016.76597
147. Enko D, Rezanka E, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and

comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:464382. DOI: 10.1155/2014/464382

148. Zub RI, Bychkova SV, Bychkov MA. Content of sialic acid and pepsin in saliva and gastric juice of patients with diseases of stomach and esophagus. *Fiziologichnyĭ Zhurnal.* 2017;63(6):99-105. DOI: 10.15407/fz63.06.099

149. Fortunato JE, D'Agostino RB Jr, Lively MO. Pepsin in saliva as a biomarker for oropharyngeal reflux compared with 24-hour esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(2). DOI: 10.1111/nmo.12936

150. Yao CK, Tuck CJ. The clinical value of breath hydrogen testing. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;32 Suppl 1:20-22. doi: 10.1111/jgh.13689

151. Houben E, De Preter V, Billen J, Van Ranst M, Verbeke K. Additional Value of CH₄ Measurement in a Combined (13)C/H₂ Lactose Malabsorption Breath Test: A Retrospective Analysis. *Nutrients.* 2015 Sep 7;7(9):7469-85. doi: 10.3390/nu7095348

152. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46

153. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 4:30-37. doi: 10.1159/000493669

154. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;2(10):738-746. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1

155. Dettmar PW, Boulton KHA, Woodcock AD, Lenham RK, Watson M. Pepsin as a biomarker of reflux in patients presenting at a UK ENT voice clinic. *Ann Esophagus* 2021;4:14.
156. Weitzendorfer M, Antoniou SA, Schredl P, Witzel K, Weitzendorfer IC, Majerus A, Emmanuel K, Koch OO. Pepsin and oropharyngeal pH monitoring to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2020 Jul;130(7):1780-1786. doi: 10.1002/lary.28320
157. Леженко ГО, Абатуров ОЄ, Пашкова ОЄ. Роль ендогенних антимікробних пептидів у бактеріальній колонізації носоглотки в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини. *Здоров'я дитини*. 2016;2(74):74-79.
158. Gokulan K, Joshi M, Khare S, Bartter T. Lung microbiome, gut-lung axis and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2022 Mar 1;28(2):134-138. doi: 10.1097/MCP.0000000000000853
159. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):75-93. doi: 10.1007/s00281-019-00775-y
160. Дука КД, Ільченко СІ, Іванусь СГ. Хронічний бронхіт у дітей та підлітків: минуле, сучасне та майбутнє. Дніпропетровськ 2013. С. 211.
161. Bernstein JM, Haase E, Scannapieco F, Dryja D, Wolf J, Briles D, King J, Wilding GE. Bacterial interference of penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* by *Streptococcus oralis* in an adenoid organ culture: implications for the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 May;115(5):350-6. doi: 10.1177/000348940611500506
162. Степанський ДО. Антагоністична активність аутосимбіонтів *A. viridans*, *B. subtilis* та їх пробіотичної асоціації до умовно-патогенної мікрофлори. *Медичні перспективи*. 2015;20(1):14-21.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ільченко С. І., Недельська С. М., Можейко Т. В. Особливості використання та інтерпретації результатів водневого дихального тесту з навантаженням лактозою в дітей раннього віку та їхніх матерів. Патологія. 2019; 16:1(45):116-123. doi: 10.14739/2310-1237.2019.1.166470.
2. Ільченко С.І., Можейко Т.В., Крамаренко Н.М., Дупленко Н.В. Клініко-функціональний портрет дітей раннього віку з синдромом регургітації. Здоров'я дитини. 2019; 14(6):8-14. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179241.
3. Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Можейко Т.В. Про профілактику рекурентних респіраторних захворювань у дітей з мікроаспіраційним синдромом. Pediatrics. Eastern Europe. 2019; 7(4):680-687.
4. Ilchenko S.I., Mozheiko T.V., Fialkovska A.O., Mishina N.V. (). The results of daily monitoring of salivary pepsin levels in young children with regurgitation syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 2021; 7(119): 19-24. doi: 10.15574/SP.2021.119.19.5.
5. Mozheiko TV, Ilchenko SI, Fialkovska AO, Koreniuk OS. Specific features of the oral microbiome in young children with laryngopharyngeal reflux and its role the development of recurrent respiratory diseases. Wiad Lek. 2023;76(1):58-64. doi: 10.36740/WLek202301108. PMID: 36883491.
6. Ilchenko S, Mozheiko T, Fialkovska A. The prognostic significance of salivary pepsin level in the development of recurrent respiratory pathology in infants with rumination syndrome. East Ukr Med J. 2023;11(4):421-429. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):421-429](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):421-429).
7. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Можейко ТВ. Результати моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини у дітей раннього віку з синдромом

регургітації. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;14(1):52-53.

8. Можейко ТВ. Проблемні питання діагностики причин регургітації у дітей раннього віку. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference. Barcelona, Spain. 27-28 January 2020. P. 108-110.

ДОДАТОК Б

Прогнозування РРЗ у дітей раннього віку за клініко-анамнестичними та мікробіологічними даними (модель 1)

Характеристика	Точка відсікання	ПК
Початок зригування	після 6 міс.	9
Рефлюкс –анкета	> 9 балів	5
Недоношеність	так	4
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ	так	7
Гранулярний фарингіт	так	3
Візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРЗ	так	6
Відсутність <i>S. viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	так	2
Домінування грамнегативної умовно- патогенної флори (<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>) в мікробіоті порожнини рота	так	4

Прогнозування РРЗ у дітей раннього віку за клініко-анамнестичними, мікробіологічними та лабораторними даними (модель 2)

Характеристика	Точка відсікання	ПК
Початок зригування	після 6 міс.	9
Рефлюкс –анкета	> 9 балів	5
Недоношеність	так	4
Періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ	так	7
Гранулярний фарингіт	так	3
Візинги протягом перших двох років життя без	так	6

ознак ГРВІ		
Пепсин натще	> 500 пг/мл	4
Сумнівний результат за даними ВДТ (КВПВ10-20 ppm)	Так	5
ІЛ-8	> 426,0 пг/мл	9
Лактазна недостатність (позитивний результат за даними ВДТ – КВПВ >20 ppm)	Так	10
Відсутність <i>S. viridans</i> в мікробіомі порожнини рота	Так	2
Домінування грамнегативної умовно- патогенної флори (<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>) в мікробіоті порожнини рота	Так	4

Оцінка ступеня ризику розвитку РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР

Модель	Ступінь ризику при сумарному балі ПК			
	Низький (<0,25)	Помірний (≤0,50)	Високий (>0,50)	Дуже високий (≥0,90)
Модель 1	0-8	9-14	15-28	≥29
Модель 2	0-19	20-23	24-34	≥35

ДОДАТОК В1
Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор структурного підрозділу
КНП «МЛ №16»



В. В. Мельниченко

12 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)

«Удосконалення профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з синдромом регургітації»

2. Ким і коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії та педіатрії №2, 2023 рік
Укладачі: Ільченко С.І., Можейко Т.В..

Джерело інформації: Результати добового моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку із синдромом регургітації

С. І. Ільченко, Т. В. Можейко, АО Фіалковська, 2021 Сучасна педіатрія. Україна. 7 (119) С. 19-24

Де і коли впроваджено: КНП «МЛ№16» КМР

3. Результати застосування методу за період з 01.12. 2022 по 30.11. 2023 рр.

4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: - зниження рекурентних респіраторних захворювань у 20 % дітей з ларинго-фарингеальним рефлюксом.

5. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження: Литвинова Т.В.

24.12.2023р.
(дата)

ДОДАТОК В2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор
Комунального некомерційного підприємства
«Міська дитяча клінічна лікарня № 6
Дніпровської міської ради»

Н.В. Фоменкова

2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)

«Удосконалення профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з синдромом регургітації»

2. Ким і коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії та педіатрії №2, 2023 рік
Укладачі: Ільченко С.І., Можейко Т.В..

Джерело інформації: Результати добового моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку із синдромом регургітації
С. І. Ільченко, Т. В. Можейко, АО Фіалковська, 2021 Сучасна педіатрія. Україна. 7 (119) С. 19-24

Де і коли введено: КНП “МДКЛ № 6” ДМР, педіатричне відділення за період: листопад–грудень 2023 р.

Результати застосування методу за період з 01.12. 2022 по 30.11. 2023 рр.

3. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: - зниження рекурентних респіраторних захворювань у 20 % дітей з ларинго-фарингеальним рефлюксом.

4. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження:

доц. кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії2
Фіалковська А.О.

29.11.2023
(дата)

[Підпис]
(підпис)

ДОДАТОК ВЗ

Акти впровадження

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Державної установи
“Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук
України” д-р мед. наук, професор

Микола ОПАНАСЕНКО
“ ” 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ УСТАНОВИ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: Удосконалення профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з синдромом регургітації

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2.

Укладачі: Ільченко С.І., Можейко Т.В., А.О. Фіалковська

3. Джерело інформації: Результати добового моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку із синдромом регургітації / С. І. Ільченко, Т. В. Можейко, А.О. Фіалковська // Сучасна педіатрія. Україна. 2021. 7 (119). С. 19-24

4. Де і коли впроваджено: НІФП НАМНУ, відділення дитячої пульмонології та алергології у дітей, інфікованих та хворих на туберкульоз
за період: 01 грудня 2022 р. по 30 листопада 2023 р.

5. Ефективність впровадження: зниження рекурентних респіраторних захворювань у 20 % дітей з ларинго-фарингеальним рефлюксом

6. Зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням дитячої пульмонології
та алергології у дітей, інфікованих та хворих
на туберкульоз

Дата 11.12. 2023 р.

 Наталія ПРОМСЬКА