

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГРЕБЕНЮК ЛАРИСА ВАСИЛІВНА

УДК: 616.21+616.321]-02:616.333-008.6-039.5]-053.4-08

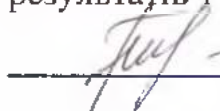
**ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
НАЗОФАРИНГЕАЛЬНИХ ПРОЯВІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ
РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ**

228 «Педіатрія»

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

 _____ Л.В. Гребенюк

Науковий керівник: **Боярська Людмила Миколаївна**, кандидат медичних наук, професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Гребенюк Л.В. Удосконалення профілактики та лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. –Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальність 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Робота виконана на базі КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради та Запорізького державного медичного університету.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з назофарингеальними проявами. Для вирішення поставленої мети обстежено 88 дітей, які при проведених клініко-анамнестичних та інструментальних дослідженнях (добовий рН-моніторинг в стравоході) були розподілені на чотири групи: 1 група (основна група) – 22 дитини (середній вік – $4,14 \pm 0,25$ років), в яких було діагностовано гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з назофарингеальними проявами, 2 група – 22 дитини (середній вік – $4,14 \pm 0,19$) з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ, 3 група – 22 дитини (середній вік – $4,8 \pm 0,25$) з ГЕРХ без проявів з боку ЛОР органів, групу контролю (4 група) склали 22 дитини без патології з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та ЛОР органів. Для дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманні специфічні для ГЕРХ скарги, а саме біль у животі та за грудиною (63,6 %), відрижка (54,5 %), симптом «мокрої плями» (86,4 %) та порушення сну (68,2 %) ($p < 0,05$), а також покашлювання після їжі та ранкова осиплість голосу, що додатково з визначенням гіперемії гортані та набряку голосових зв'язок може свідчити про ларингофарингеальний

рефлюкс (ЛФР). Діти з назофарингеальними проявами ГЕРХ мають гіпертрофію мигдаликів 3 ступеню у 81,8 % випадків, більш часті епізоди стоматиту, поширені каріозні ураження зубної емалі, географічний язик та наявність нальоту і слідів відбитків зубів на язика. До того ж, ці діти хворіють на ГРЗ достовірно частіше ніж діти з ГЕРХ без проявів з боку ЛОР органів ($p < 0,05$) та частіше потребують в лікуванні антибактеріальні препарати, ніж діти з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ ($p < 0,05$). Особливістю дітей з ГЕРХ є наявність в анамнезі частих та рясних зригувань в перші місяці життя ($p = 0,0001$). А для дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ є притаманною наявність проявів рахіту та більш пізні строки прорізування зубів (після року), що може бути пов'язано з недостатнім надходженням вітаміну D. Встановлено, що відсутність вживання вітаміну D вагітними жінками, а надалі відсутність вживання вітаміну D дитиною взагалі та після першого року життя, збільшує ризик розвитку ГЕРХ з назофарингеальними проявами в 3,51 та 3,99 рази відповідно.

Встановлено, що для всіх дітей з ГЕРХ з назофарингеальними проявами та більшості дітей з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D. В той час, як у 91,0 % дітей з ГЕРХ без назофарингеальних проявів, визначено його недостатній рівень. Визначено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та середньою тривалістю епізодів респіраторних захворювань у дітей ($R = -0,74$, $p < 0,05$). Так, у дітей з більш низькими рівнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ виявлялась довша тривалість респіраторних захворювань. До того ж, чим нижчі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$, тим діти частіше потребують для лікування антибактеріальні препарати ($R = -0,50$, $p < 0,05$) та тривалість даного лікування довша ($R = -0,62$, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про більш важкий перебіг захворювань у дітей на тлі дефіциту вітаміну D, що погоджується з даними літератури.

Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові встановив, що для дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманні найнижчі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ (13,3 (11,6; 14,9) нг/мл), ніж у дітей інших досліджуваних груп (2

група – 17,6 (16,7; 18,9) нг/мл, 3 група – 21,6 (20,3; 22,9) нг/мл, $p=0,00001$, 4 група – 24,6 (22,8; 28,2) нг/мл, $p=0,00001$).

Дослідження рівня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ встановило, що у всіх дітей досліджуваних груп показники були достовірно вищими, ніж у дітей групи контролю ($p<0,05$). А у дітей 1 групи показники були також достовірно вищими (141,9 (121,2; 164,0)) не тільки по відношенню до дітей групи контролю (48,9 (37,3; 56,1), $p=0,00001$), але й на відміну від інших досліджуваних груп (75,2 (71,9; 83,7) та 103,4 (94,3; 123,9) відповідно у 2 та 3 групах, $p=0,00001$). Визначено, що у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ спостерігається негативний кореляційний зв'язок між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($R=-0,60$, $p<0,05$). За результатами дослідження рівня вітаміну Д зв'язуючого білка (ВДЗБ) не було визначено достовірних відмінностей по групах між собою та з групою контролю. До того ж рівні метаболітів вітаміну Д в сироватці крові у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ достовірно не відрізнялись в залежності від складу рефлюксату.

За результатами проведеного дослідження вмісту дефензинів у сироватці крові було встановлено, що для дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманні найнижчі показники α дефензинів 1-3 у сироватці крові (2535,0 (1950,0; 3120,0) пг/мл, $p<0,05$) на відміну від інших груп та групи контролю ($p<0,05$). У дітей 1 групи показники в 2 рази нижчі, ніж у дітей з ГЕРХ без хронічної ЛОР патології (2535,0 (1950,0; 3120,0) пг/мл проти 4858,6 (4353,6; 5699,2) пг/мл, $p<0,05$) та майже в 4 рази нижчі ніж у дітей з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ (2535,0 (1950,0; 3120,0) пг/мл проти 8261,6 (6613,2; 13196,6) пг/мл, $p<0,05$). Дослідження вмісту LL-37 в сироватці крові дітей, які перебували під спостереженням, також показало його зниження у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ (17,9 (5,8; 33,3) нг/мл проти 36,6 (34,6; 40,9) нг/мл групи контролю, $p<0,05$). У дітей інших досліджуваних груп показники були вищими, ніж у дітей групи контролю ($p<0,05$).

Таким чином, для дітей з ГЕРХ з назофарингеальними проявами притаманні низькі рівні антимікробних пептидів, що можна пояснити не тільки впливом прямої дії рефлюксату на слизову оболонку носоглотки внаслідок патологічного ГЕР, але й може бути пов'язано зі зниженим рівнем вітаміну D, як модулятора імунних реакцій. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та рівнем α дефензинів 1-3 ($R=0,52, p<0,05$) та негативний взаємозв'язок між рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ та рівнем α дефензинів 1-3 ($R=-0,52, p<0,05$) у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Чим нижчі рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$, тим нижче рівень α дефензинів 1-3.

Рівні α дефензинів та кателіцидинів LL 37 в сироватці крові у дітей достовірно не відрізнялись в залежності від складу рефлюксату, проте встановлено кореляційний зв'язок між рівнем кателіцидинів та кількістю тривалих кислих рефлюксів. Тобто чим більша кількість кислих рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин протягом доби тим менший рівень кателіцидинів ($R=-0,45, p=0,03$). В умовах зниження рівня вітаміну D в сироватці крові повною мірою не відбувається активація адекватної імунної відповіді, що призводить до зниження запальної імунореактивності організму та є однією з причин більш важкого перебігу захворювання.

Контамінація слизових оболонок зіву та носу у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ представлена патогенною мікрофлорою (у 95,5 %) з превалюванням *Haemophilus influenzae*, а у 63,6 % дітей даної групи висівалися більше двох мікроорганізмів, що достовірно частіше ніж у дітей 2 групи (у 13,6 %, $p=0,002$) та може вказувати на значне порушення стану колонізаційної резистентності в назофарингеальній зоні. Для дітей з більшою кількістю кислих ГЕР, тривалістю більше 5 хвилин, притаманні більш низькі рівні кателіцидинів LL 37 в сироватці крові ($R=-0,45; p=0,03$), а більша кількість тривалих кислих рефлюксів реєструвалась у дітей, в яких висівали *Haemophilus influenzae* (8,0 (4,0; 12,0) проти 2,0 (0,0; 6,0), $p=0,04$). У дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ з

Haemophilus influenzae одночасно в посівах з зіву та носу відмічаються достовірно вищі показники загальної кількості кислих рефлюксів ($p=0,05$), кількості тривалих кислих рефлюксів ($p=0,04$) та відсоток кислих рефлюксів за добу ($p=0,004$). Отримані дані свідчать про агресивний вплив кислого рефлюксату на слизову оболонку назофарингеальної зони, за відсутності протизапальної дії кателіцидинів внаслідок їх підвищеної утилізації та зниженого утворення в умовах дефіциту вітаміну D, що призводить до значної колонізації грамнегативною флорою і більш важкого перебігу захворювання.

Лікування дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ з додаванням до базисної терапії вітаміну D₃ по 2000 МО/добу впродовж 30 днів призвело до більш швидкого регресу таких симптомів, як покашлювання після їжі та ранкова осиплість голосу ($p<0,05$). Профілактичний прийом вітаміну D₃ в дозі 1000 МО/добу щоденно з вересня по квітень включно з перервою на період травень-серпень, дозволив значно зменшити кількість загострень хронічної ЛОР патології ($p<0,05$), кількість та тривалість епізодів ГРЗ ($p<0,05$), кількість курсів антибактеріальної терапії при розвитку бактеріальних ускладнень ГРЗ та їх тривалість ($p<0,05$), ніж у дітей групи контролю. Періодичні скарги з боку ШКТ впродовж року відмічали лише 18,2 % дітей основної групи, що в 4 рази менше ніж у дітей контрольної групи ($p=0,03$).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено визначення вмісту ендогенних антимікробних пептидів у дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ та з урахуванням забезпеченості вітаміном D. Доповнено наукові дані стосовно взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном D та вмістом антимікробних пептидів у сироватці крові дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ у дітей, з урахуванням впливу на мікробну контамінацію носоглотки на тлі патологічного рефлюксу.

Поглиблено наукові дані стосовно патогенетичної ролі таких факторів у розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ, як характер рефлюксату, забезпеченість вітаміном D, зниження вмісту антимікробних пептидів (LL-37, HNP1-3) в сироватці крові, та порушення мікробної контамінації носоглотки.

Вперше доведено клінічну ефективність включення до базової терапії та профілактики ГЕРХ з назофарингеальними проявами вітаміну D₃.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано та обґрунтовано додаткове призначення вітаміну D до базового лікування дітей дошкільного віку з ГЕРХ та назофарингеальними проявами. Аргументовано необхідність консультування лікарем-гастроентерологом дітей з хронічною ЛОР патологією, які мають «червоні прапорці» ГЕРХ, та навпаки, необхідність консультування лікарем отоларингологом всіх дітей з ГЕРХ. Розроблено рекомендації щодо включення до базисної терапії ГЕРХ, поєднаної з хронічною назофарингеальною патологією, вітаміну D з метою покращення клінічного стану хворих.

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність педіатричного, отоларингологічного, відділення відновного лікування і у відділенні медичної допомоги підліткам та молоді «Клініка, дружня до молоді» КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, м. Запоріжжя, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради», м. Івано-Франківськ, КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», м. Полтава, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедрі педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі пропедевтики педіатрії №2 Харківського медичного університету, кафедрі педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, назофарингеальні прояви, хронічний тонзиліт, діти, дошкільний вік, патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс, Haemophilus influenzae, мукозальний імунітет, антимікробні пептиди, кателіцидин, α -дефензини 1-3, вітамін D, 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D, ВДЗБ (вітамін D зв'язуючий білок).

ABSTRACT

Hrebeniuk L.V. Improvement of the prevention and treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children. – Qualifying scientific work, manuscript copyright.

Thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 14.01.10 – «Pediatrics» (22 – Health care). Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The clinical part of the work was carried out in the Municipal Non-profit Institution «City Children's Hospital №5» Zaporizhzhia City Council and Zaporizhzhia State Medical University.

The thesis deals with the improvement of the prevention and treatment of gastroesophageal reflux diseases in children with nasopharyngeal signs. For the study, 88 children were examined; during clinical-anamnestic and instrumental studies (daily pH monitoring in the esophagus), they were divided into four groups: group 1 (main group) comprised 22 children (mean age - $4.14 \pm 0, 25$ years), diagnosed with gastroesophageal reflux disease with nasopharyngeal signs; group 2 included 22 children (mean age - 4.14 ± 0.19) with chronic ENT pathology without GERD; group 3 contained 22 children (mean age - $4, 8 \pm 0.25$) with GERD without ENT signs, the control group (group 4) consisted of 22 children without pathology of the gastrointestinal tract (GIT) and ENT organs. Children with GERD with nasopharyngeal signs have GERD-specific complaints, namely abdominal and chest pain (63.6 %), belching (54.5 %), "wet spot" symptom (86.4 %) and sleep disturbances (68.2 %) ($p < 0.05$), as well as coughing after eating and morning hoarseness, which in addition to laryngeal hyperemia and edema of the vocal cords may indicate laryngopharyngeal reflux (LFR). Children who

have GERD with nasopharyngeal signs present with grade 3 tonsil hypertrophy (81.8 %), more frequent episodes of stomatitis, common carious lesions of tooth enamel, mappy tongue, plaque and tooth marks on the tongue. In addition, these children suffer from ARI significantly more often than children with GERD without ENT signs ($p < 0.05$) and need treatment with antibacterial drugs more often than children with chronic ENT pathology without GERD ($p < 0.05$). A feature of children with GERD is a history of frequent and profuse vomiting in the first months of life ($p = 0.0001$). Besides, children with nasopharyngeal signs of GERD present with rickets and belated dentition (after a year), which may be associated with insufficient vitamin D intake. It was found that the deficiency of vitamin D in pregnant women, and subsequent deficiency of vitamin D in children in general and after the first year of life increases the risk of developing GERD with nasopharyngeal signs in 3.51 and 3.99 times, respectively.

It was found that all children with GERD with nasopharyngeal signs and most children with chronic ENT pathology without GERD have vitamin D deficiency, while 91.0 % of children with GERD without nasopharyngeal signs demonstrate insufficient vitamin D level. A strong negative correlation was found between the level of $25(\text{OH})\text{D}_3$ and the average duration of respiratory diseases in children ($R = -0.74$, $p < 0.05$). Thus, children with lower levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ have respiratory diseases of a longer duration. In addition, the lower the levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ are, the more often children need antibacterial drugs ($R = -0.50$, $p < 0.05$) and the longer the duration of this treatment is ($R = -0.62$, $p < 0.05$). The data obtained indicate a more severe course of the disease in children against the background of vitamin D deficiency, which is consistent with the academic literature.

The analysis of levels of vitamin D metabolites in blood serum demonstrated that children with nasopharyngeal signs of GERD had lower $25(\text{OH})\text{D}_3$ levels (13.3 (11.6; 14.9) ng / ml) than children in other study groups

(group 2 - 17.6 (16.7; 18.9) ng / ml, group 3 - 21.6 (20.3; 22.9), $p = 0.00001$; group 4 - 24.6 (22.8; 28.2) ng / ml, $p = 0.00001$).

The study of the level of $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ found that children from all study groups had significantly higher rates than children in the control group ($p < 0.05$). Moreover, in group 1 children the indicators were also significantly higher (141.9 (121.2; 164.0)) not only in relation to the control group children (48.9 (37.3; 56.1), $p = 0, 00001$), but also in contrast to other study groups (75.2 (71.9; 83.7) and 103.4 (94.3; 123.9) in groups 2 and 3, respectively, $p = 0.00001$). It was determined that in children with nasopharyngeal signs of GERD, there is a negative correlation between the levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ and $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ ($R = -0.60$, $p < 0.05$). The study of vitamin D-binding protein (VDBP) levels did not reveal significant differences between groups and with the control group. In addition, serum levels of vitamin D metabolites in children with nasopharyngeal signs of GERD did not differ significantly depending on the composition of the refluxate.

According to the results of the study of α defensins content in the serum, it was found that children with nasopharyngeal signs of GERD have the lowest levels of α defensins 1-3 in the blood serum (2535.0 (1950.0; 3120.0) pg / ml, $p < 0.05$) in contrast to other groups and control group ($p < 0.05$). In children of group 1, the indicators are 2 times lower, than in children with GERD without chronic ENT pathology (2535,0 (1950,0; 3120,0) pg / ml against 4858,6 (4353,6; 5699,2) pg / ml, $p < 0,05$) and almost 4 times lower than in children with chronic ENT pathology without GERD (2535,0 (1950,0; 3120,0) pg / ml against 8261,6 (6613,2; 13196, 6) pg / ml, $p < 0.05$). A study of LL-37 content in the serum of the observed children also showed its decrease in children with nasopharyngeal manifestations of GERD (17.9 (5.8; 33.3) ng / ml vs. 36.6 (34.6; 40.9) ng / ml of the control group, $p < 0.05$). In children of other study groups, the indicators were higher than in children of the control group ($p < 0.05$).

Thus, children with GERD with nasopharyngeal signs are characterized by low levels of antimicrobial peptides, which can be explained not only by the effect of direct action of refluxate on the nasopharyngeal mucosa due to pathological

GER, but may also be associated with reduced levels of vitamin D as an immune response modulator. The study has found a positive correlation between 25(OH)D₃ and α defensins 1-3 ($R = 0.52$, $p < 0.05$) levels and a negative correlation between the level of 1.25(OH)₂D and the level of α defensins 1-3 ($R = -0.52$, $p < 0.05$) in children with nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease. The lower the level of 25(OH)D₃ is, the lower the level of α defensins 1-3 is.

Serum levels of α defensins and cathelicidins LL 37 in children did not differ significantly depending on the composition of the refluxate, but a correlation between the level of cathelicidins and the amount of prolonged acid refluxes was found. That is, the acider refluxes lasting more than 5 minutes during the day there are, the lower the level of cathelicidins ($R = -0.45$, $p = 0.03$) is. Under conditions of reduced serum vitamin D levels, the adequate immune response is not fully activated, which leads to a decrease in the body's inflammatory immunoreactivity and makes one of the reasons for the more severe course of the disease.

Contamination of the faucial and nasal mucous membranes in children with nasopharyngeal signs of GERD is represented by pathogenic microflora (95.5 %) with a predominance of *Haemophilus influenzae*. Besides, more than two microorganisms were inoculated in 63.6 % of children in this group, which is significantly more common than in group 2 children (13.6 %, $p = 0.002$) and may indicate a significant violation of the colonization resistance state in the nasopharyngeal area. Children with more acidic GER, lasting more than 5 minutes demonstrate lower levels of cathelicidins LL 37 in the serum ($R = -0.45$; $p = 0.03$), and more prolonged acid reflux were registered in children in whom *Haemophilus influenzae* (8.0 (4.0; 12.0) against 2.0 (0.0; 6.0), $p = 0.04$) was inoculated. Children with nasopharyngeal signs of GERD with *Haemophilus influenzae* inoculated both in the throat and nose show significantly higher rates of total acid refluxes ($p = 0.05$), more prolonged acid refluxes ($p = 0.04$) and higher percentage of acid reflux per day ($p = 0.004$). The obtained data indicate the aggressive effect of acid refluxate on the nasopharyngeal mucosa, in the absence of anti-inflammatory action of cathelicidins due to their increased utilization and reduced formation in

conditions of vitamin D deficiency, which leads to significant colonization by gram-negative flora and more severe course of the disease.

Treatment of children with nasopharyngeal signs of GERD by adding vitamin D₃ (2,000 IU / day) to basic therapy during 30 days led to a more rapid regression of such symptoms as cough after eating and morning hoarseness ($p < 0.05$). Prophylactic intake of vitamin D₃ at a dose of 1000 IU / day daily from September to April, including a break for May – August, significantly reduced the number of exacerbations of chronic ENT pathology ($p < 0.05$), the number and duration of ARI episodes ($p < 0, 05$), the number of antibacterial therapy courses in the development of ARI bacterial complications and their duration ($p < 0.05$) than in the control group children. Periodic gastrointestinal complaints during the year were noted only in 18.2 % of the main group children, which is 4 times less than in children of the control group ($p = 0.03$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the content of endogenous antimicrobial peptides in preschool children with nasopharyngeal signs of GERD, taking into account the vitamin D sufficiency. Scientific data on the interrelation between vitamin D sufficiency and the content of antimicrobial peptides in preschoolers' with GERD with nasopharyngeal signs, taking into account the impact on microbial contamination of the nasopharynx against the background of pathological reflux.

Scientific data on the pathogenic role of such factors in the development of nasopharyngeal manifestations of GERD as the nature of reflux, vitamin D sufficiency, decreased serum antimicrobial peptides (LL-37, HNP1-3), and impaired microbial contamination of the nasopharynx were enriched.

For the first time, the clinical effectiveness of inclusion of vitamin D₃ in the basic therapy and prevention of GERD with nasopharyngeal signs has been proven.

Practical significance of the results. The additional administration of vitamin D in the basic treatment of preschool children with GERD and nasopharyngeal signs has been proposed and substantiated. The author reasons the

necessity for consulting a gastroenterologist (for children with chronic ENT pathology who have GERD "red flags"), and vice versa, the necessity for consulting an otolaryngologist (for all children with GERD). Recommendations for the inclusion of vitamin D in the basic therapy of GERD combined with chronic nasopharyngeal pathology have been developed in order to improve the clinical condition of patients.

The obtained results are practically implemented in pediatric, otolaryngology, rehabilitation departments and in the department of medical care for adolescents and youth in "Youth-friendly Clinic", CNE "City Children's Hospital #5" (Zaporizhzhia), CNCE "City Children's Clinical Hospital" (Ivano-Frankivsk), CN "Poltava Regional Children's Clinical Hospital of Poltava Regional Council" Poltava, which is confirmed by the relevant implementation acts.

The results of the dissertation are introduced into the educational process at the Department of Pediatrics of Zaporizhzhia State Medical University, the Department of Pediatrics of Ivano-Frankivsk National Medical University, the Department of Pediatric Propaedeutic №2 of Kharkiv Medical University, the Department of Pediatrics №2 of the Ukrainian Medical Dental Academy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, nasopharyngeal signs, chronic tonsillitis, children, preschool age, pathological gastroesophageal reflux, Haemophilus influenzae, mucosal immunity, antimicrobial peptides, cathelicidin, α -defensins 1-3, vitamin D, 25(OH)₂D, VDBP (vitamin D-binding protein).

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Мікробна контамінація носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою / Л. М. Боярська, Л. В. Гребенюк, К. О. Іванова, В. В. Ахтирський. *Запорізький медичний журнал*. 2019. № 21. С. 650–655. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, забір матеріалу на мікробіологічний аналіз, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив вітаміну Д на показники мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Colloquium-journal*. 2020. № 2 (54). Część 4. P. 74–82. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, забір матеріалу на мікробіологічний аналіз, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів метаболітів вітаміну D, дефензинів та кателіцидину сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Гребенюк Л. В. Огляд літератури. Сучасні уявлення про поширеність та діагностику назофагеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей (огляд літ.). *Colloquium-journal*. 2020. № 3 (55). Część 3. P. 40–43.

4. Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. № 10 (5). P. 42–62. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, забір матеріалу на мікробіологічний аналіз, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів метаболітів вітаміну D, дефензинів та кателіцидину сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Гребенюк Л. В. Забезпеченість вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Запорозький медичинський журнал*. 2020. Т. 22, № 3 (120). С. 363–370.

6. Особливості мікробіоцинозу носоглотки у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та рекурентним тонзилітом / Л. М. Боярська, Л. В. Гребенюк, К. О. Іванова, В. В. Ахтирський. *Актуальні питання сучасної медицини 2019* : матеріали XVI Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців (м. Харків, 28-29 бер. 2019 р.). Харків, 2019. С. 49. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

7. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, як один з чинників формування хронічного тонзиліту у дітей з дефіцитом вітаміну D. *Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації 2019* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю для молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 47. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

8. Гребенюк Л. В., Іванова К. О., Дмитрякова Г. М. Характеристика мікрофлори носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених з міжнар. участю (м. Полтава, 22 листоп. 2019 р.). Полтава, 2019. С. 32. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

9. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив вітаміну D на розвиток назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку. *Медична наука в практику охорони здоров'я*: матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених з міжнар. участю (м. Полтава, 22 листоп. 2019 р.). Полтава, 2019. С. 30. *(Здобувачем*

проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Особливості мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвяч. 215-річчю Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна (м. Харків, 27 лют. 2020 р.). Харків, 2020. С 9. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

11. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив дефіциту вітаміну Д на мукозальний імунітет у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвяч. 215-річчю Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна (м. Харків, 27 лют. 2020 р.). Харків, 2020. С 8. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

12. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Обґрунтування призначення вітаміну D в комплексному лікуванні назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Modern approaches to the introduction of science into practice: abstracts of X International Scientific and Practical Conference* (San Francisco, USA, March 30-31, 2020). San Francisco, 2020. P. 350–352. URL : <http://isg-konf.com>. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

13. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Вплив дефіциту вітаміну D на мікробну колонізацію носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Modern approaches to the introduction of science into practice* : abstracts of X International Scientific and Practical Conference (San Francisco, USA, March 30-31, 2020). San Francisco, 2020. P. 347–349. URL: <http://isg->

konf.com. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

14. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Мікробна колонізація носоглотки як один із чинників формування рекурентного тонзиліту у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Actual problems of science and practice* : матеріали XIV Міжнар. наук.-практ. конф. (Стокгольм, Швеція, 27-28 квіт. 2020 р.). Стокгольм, 2020. С. 303–305. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	20
Вступ	22
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та її назофарингеальні прояви у дітей	29
1.1 Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та її назофарингеальних проявів у дітей. Сучасні погляди на етіологію та патогенез гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та її назофарингеальні прояви	29
1.2 Клінічні особливості гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з назофарингеальними проявами	36
1.3 Сучасні підходи до діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей, зокрема її назофарингеальних проявів	37
1.4 Сучасні підходи до лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей	41
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	47
2.1 Об'єм обстеження та загальноклінічні методи дослідження	47
2.2 Клінічна характеристика груп дослідження	51
2.3 Бактеріологічне дослідження	53
2.4 Імуноферментний аналіз	53
2.5 Внутрішньо стравохідний рН-моніторинг	54
2.6 Обґрунтування призначення вітаміну D ₃ в складі комплексної терапії ГЕРХ з назофарингеальними проявами	56
2.7 Методи статистичної обробки результатів дослідження	58
Розділ 3 Клініко-параклінічні особливості у дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби	60

3.1 Особливості клінічної картини ГЕРХ та її назофарингеальних проявів	60
3.2 Виявлення факторів ризику розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ	68
3.3 Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові	78
3.4 Аналіз рівня антимікробних пептидів у дітей в сироватці крові	86
Розділ 4 Вплив дефіциту вітаміну D на стан контамінації носоглотки та обґрунтування призначення вітаміну D в лікування дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби	93
4.1 Особливості мікробної контамінації носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби	93
4.2 Створення рекомендацій щодо удосконалення лікувально- профілактичних заходів у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та оцінка ефективності даних заходів	100
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	105
Висновки	121
Практичні рекомендації	124
Список використаних джерел	125
Додаток А Акти впровадження за результатами дослідження	147
Додаток Б Наукові праці, опубліковані за темою дисертації	157
Додаток В Відомості про апробацію результатів дослідження	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AB	– аденоїдні вегетації
АМП	– антимікробні пептиди
ГЕРХ	– гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ГЕР	– гастроєзофагеальний рефлюкс
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ВР	– відносний ризик
ВШ	– відношення шансів
ВДЗБ	– вітамін Д зв'язуючий білок
ЛФР	– ларингофарингеальний рефлюкс
МКХ-10	– міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
СО	– слизова оболонка
ЛОР	– ларингооторингологічні
НСС	– нижній стравохідний сфінктер
ХТ	– хронічний тонзиліт
ФЕГДС	– фіброєзофагогастродуоденоскопія
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ІПП	– інгібітори протонної помпи
AMP	– antimicrobial peptides
BALT	– bronchus-associated tissue
ESPGHAN	– European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
GALT	– gut-associated lymphoid tissue
GERD-Q	– gastroesophageal reflux disease-questionnaire
HNP	– human neutrophil peptide

- MALT – mucosa-associated lymphoid tissue
- NALT – nasopharynx-associated lymphoid tissue
- NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology,
Hepatology
and Nutrition
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence
- SALT – skin-associated lymphoid tissue
- VDR – vitamin D receptor

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Одне з провідних місць в структурі захворюваності дитячого населення України займає патологія шлунково-кишкового тракту. Відмічається чітка тенденція до зростання її поширеності [1]. В свою чергу гастроєзофагеальний рефлюкс розглядають як фактор ризику захворювань верхніх та нижніх відділів дихальних шляхів, включаючи ларингіт, гіпертрофію лімфоглоткового кільця, синусит, риніт, отит, астму, хронічний кашель та ін. [2-5]. Саме тому значна увага має приділятися вирішенню питання стосовно ймовірних механізмів, що призводять до формування назофарингеальних проявів ГЕРХ. Фізіологічні бар'єри для ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) включають нижній сфінктер стравоходу, кліренс стравоходу, на який впливають перистальтика стравоходу, слина, а також верхній сфінктер стравоходу. Коли ці бар'єри руйнуються, вміст шлунку контактує з тканиною гортані, викликаючи ушкодження епітелію, дисфункцію війок, запалення та зміну чутливості. Пошкодження глотки є результатом зниження рН і впливу компонентів рефлюксу, таких як пепсин, солі жовчних кислот і ферменти підшлункової залози [6]. Встановлено, що слизова оболонка глотки більш чутлива до дії рефлюксату, ніж слизова оболонка стравоходу [7, 8]. Відомо, що у стравоході 50 епізодів рефлюксу в день вважаються нормальним явищем, тоді як в гортані навіть три епізоди можуть викликати пошкодження [9]. Однак вплив рефлюксату, особливо залежно від його складу (кислий, лужний чи змішаний), остаточно не з'ясовано й вимагає подальшого детального дослідження [10].

Вплив вітаміну D на імунну систему є однією з найважливіших його функцій. Він регулює імунну систему через вітамін D рецептори (VDR), які присутні у більшості типів імунних клітин, особливо в антиген-презентуючих, таких як моноцити, макрофаги та дендритні клітини [11]. Він

активує VDR для експресії антимікробних пептидів (АМП), таких як кателіцидин та дефензини, які одними з перших атакують патогени [12]. АМП є ключовими компонентами системи вродженого імунітету, що діють проти грам позитивних та грам негативних бактерій, а також дріжджових грибів і деяких вірусів. Окрім цього, вони беруть безпосередню участь у підтримці нормальної мікрофлори слизових оболонок та проявляють імуномодулюючі і ад'ювантні функції, діючи як хемоатрактант для інших імунних клітин. Завдяки неспецифічності їх дії, дуже рідко формується стійкість патогенних мікроорганізмів. АМП також здатні нейтралізувати екзо- і ендотоксини [13, 14]. Доведено, що в ротовій порожнині антимікробні пептиди не тільки знищують патогенні мікроорганізми, а й беруть участь у підтримці її нормальної мікрофлори [15-17].

Мікробна контамінація носоглотки відіграє дуже важливу роль в організмі дитини. Знання того, як склад респіраторної мікробіоти може стимулювати імунну систему і забезпечувати стійкість до колонізації, обмежуючи наступний надмірний ріст патогенів, має важливе значення для профілактики й лікування респіраторних захворювань [18]. Адже відомо, що мікроорганізми, котрі в нормі заселяють слизові оболонки носоглотки можуть запобігати респіраторним захворюванням, не тільки шляхом конкуренції, заняття однієї ніші з патогенами, а й активним способом, продукуючи антимікробні пептиди, які безпосередньо впливають на їх ріст та розмноження [19, 20]. В одному з останніх масштабних досліджень аналізували зв'язок між частотою звернень дітей перших 5 років життя до лікаря з епізодами гострого респіраторного захворювання (ГРЗ) та мікробною колонізацією носоглотки. Було доведено, що присутність *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* була чітко пов'язана з частими ГРЗ у цих дітей [21]. Проте мало даних про патогенетичні впливи рефлюксату шлункового вмісту на контамінацію слизової оболонки назофарингеальної зони при ГЕРХ в умовах дефіциту вітаміну D.

Аналізуючи, наведені вище, матеріали світових та вітчизняних наукових досліджень, можна зробити висновок про значну актуальність питань вивчення клінічних особливостей перебігу та факторів ризику виникнення назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку. Окрім цього, існує велика зацікавленість у розробці диференційованих підходів до профілактики та комплексного лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку, що й обґрунтовує доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб за темою: «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста», № держреєстрації 114U001397. Автор є співвиконавцем роботи. У рамках зазначеної теми автором проведено відбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

Мета дослідження: удосконалити профілактику та лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку, шляхом включення в комплекс терапевтичних заходів вітаміну D.

Задачі дослідження:

1. Дослідити клініко-пара клінічні особливості ГЕРХ у дітей з назофарингеальними проявами хвороби.
2. Визначити забезпеченість вітаміном D дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ та встановити фактори, пов'язані з розвитком дефіциту вітаміну D у цих дітей.

3. Вивчити особливості мукозального імунітету у дітей на тлі назофарингеальних змін та дефіциту вітаміну D при ГЕРХ у дітей.

4. Дослідити мікробну контамінацію носоглотки на тлі дефіциту вітаміну D та порушень мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ.

5. Розробити алгоритм лікування, профілактики та спостереження за дітьми з ГЕРХ, які мають назофарингеальні прояви, та апробувати його ефективність.

Об'єкт дослідження: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба з назофарингеальними проявами.

Предмет дослідження: анамнез, клінічний перебіг, фактори ризику, показники кислотного стану стравоходу, мікробіологічна картина носоглотки, рівень вітаміну D та антимікробних пептидів, ефективність комбінованого лікування у хворих дітей на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу з назофарингеальними проявами.

Методи дослідження: клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; бактеріологічні – для вивчення контамінації слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, які включали посіви виділень носоглотки (мазки з зівка та носа) на поживні середовища; імуноферментні – для визначення рівнів 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D, вітамін D зв'язуючого білка та антимікробних пептидів (кателіцидинів LL-37, дефензинів HNP1-3); інструментальні – внутрішньоштравохідний рН-моніторинг для виявлення частоти, тривалості та характеристик рефлюксів; методи варіаційної статистики – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику. Статистичний аналіз проводився за допомогою пакету програм «Statistica 13».

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено визначення вмісту ендогенних антимікробних пептидів у дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ та з урахуванням забезпеченості вітаміном D. Доповнено наукові дані стосовно

взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном D та вмістом антимікробних пептидів у сироватці крові дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ у дітей, з урахуванням впливу на мікробну контамінацію носоглотки на тлі патологічного рефлюксу.

Поглиблено наукові дані стосовно патогенетичної ролі таких факторів у розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ, як характер рефлюксату, забезпеченість вітаміном D, зниження вмісту антимікробних пептидів (LL-37, HNP1-3) в сироватці крові, та порушення мікробної контамінації носоглотки.

Вперше доведено клінічну ефективність включення до базової терапії та профілактики ГЕРХ з назофарингеальними проявами вітаміну D₃.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано та обґрунтовано додаткове призначення вітаміну D до базового лікування дітей дошкільного віку з ГЕРХ та назофарингеальними проявами. Аргументовано необхідність консультування лікарем-гастроентерологом дітей з хронічною ЛОР патологією, які мають «червоні прапорці» ГЕРХ, та навпаки, необхідність консультування лікарем отоларингологом всіх дітей з ГЕРХ. Створено рекомендації стосовно включення до базисної терапії ГЕРХ поєднаної з хронічною назофарингеальною патологією вітаміну D, з метою покращення клінічного стану хворих.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність педіатричного, отоларингологічного, відділення відновного лікування і у відділенні медичної допомоги підліткам та молоді «Клініка, дружня до молоді» КНП «Міська дитяча лікарня №5»ЗМР, м. Запоріжжя, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня Івано-франківської міської ради», м. Івано-Франківськ, КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради» ,м. Полтава, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Отримані результати дослідження впроваджені у навчальний процес наступних навчальних закладів: кафедра педіатрії №2 Української медичної

стоматологічної академії, кафедра пропедевтики педіатрії №2 Харківського медичного університету, кафедра педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедра дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота представляє собою власне дослідження та є завершеною науковою працею. Дисертантом особисто виконано патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення даних літератури. Складено план проведення наукового дослідження. Автором одноосібно здійснено відбір пацієнтів, їх клініко-параклінічне та інструментальне обстеження, забір крові для імуноферментних досліджень. Імуноферментний аналіз біологічного матеріалу проводився на базі Навчального медиколабораторного центру ЗДМУ при безпосередній участі дисертанта. Здобувачем самостійно призначалась терапія та безпосередньо контролювалась її ефективність. Автором було створено базу даних та проведено статистичну обробку отриманих показників, а також проаналізувано та інтерпретовано результати проведених досліджень. Дисертантом особисто написано всі розділи дисертації, сформульовано її основні положення й висновки, а також проведено повне оформлення дисертаційної праці. Наукові матеріали для публікацій було підготовано автором самостійно та забезпечено впровадження отриманих наукових розробок у лікувальну та практичну діяльність закладів охорони здоров'я. Ідеї та матеріали співавторів здобувачем не використовувались.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XVI міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Харків, Україна, 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації 2019» (м. Запоріжжя, Україна, 2019р.), всеукраїнській науково-практичній конференції

молодих учених з міжнародною участю «Медична наука в практиці охорони здоров'я» (м. Полтава, Україна, 2019р.), X International Scientific and Practical Conference «Modern approaches to the introduction of science into practice» (San Francisco, USA, 2020), V науково-практичні конференції молодих вчених «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, Україна, 2020р.), XIV міжнародній науково-практичній конференції «Actual problems of science and practice» (м. Стокгольм, Швеція, 2020 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр дитячих хвороб, факультетської педіатрії, госпітальної педіатрії, пропедевтики дитячих хвороб, дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 14 друкованих робіт, з яких 5 статей, з них 2 в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science та 9 тез, 2 роботи без співавторів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 161 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 28 таблицями, 13 рисунками та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 192 джерела (з них 36 кирилицею, 156 латиницею) та додатків.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ
ХВОРОБУ ТА ЇЇ НАЗОФАРИНГЕАЛЬНІ ПРОЯВИ У ДІТЕЙ

1.1 Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та її назофарингеальних проявів у дітей. Сучасні погляди на етіологію та патогенез гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та її назофарингеальні прояви

Зростання захворюваності на ГЕРХ (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба) відмічають дослідники в усьому світі. Так великі метааналізи та систематичні огляди вказують, що поширеність ГЕРХ у світі становить 14 % й сильно варіює в різних регіонах: 13 % у Латинській Америці та Карибському басейні, 20 % у Північній Америці, 16 % у Китаї та до 22 % в Туреччині. Щодо поширеності ГЕРХ у дітей в Україні, не виявлено масштабних наукових досліджень. В той час, як світові великі систематичні огляди показують, що у немовлят симптоми ГЕРХ відмічаються більш ніж у 20 % щодня і поступово знижуються, до майже повного зникнення у віці 12 місяців. Надалі, після 18 місяців, поширеність симптомів ГЕРХ виявляють у дітей від 0 до 38 % [22]. Вже до 10 річного віку поширеність симптомів ГЕРХ становить 3,2 %, а після 10 років – від 0,2 % до 18,8 % [23].

Гастроєзофагеальний рефлюкс вважається вагомою причиною багатьох респіраторних захворювань, включаючи тонзиліт, аденотонзиллярну гіпертрофію, риніт, фарингіт, отит, синусит, ларингіт, а також окремих симптомів з боку верхніх дихальних шляхів у дітей (кашель, осиплість голосу, пост назальне затікання слизу, відчуття клубка в горлі, ларингоспазм, апное та ін.) [24-36].

Gautam Bir Singh et al. (2020) виявили, що 9 % дітей від 6-18 років при рецидивуючому тонзиліті мають ЛФР (ларингофарингеальний рефлюкс) [37]. Elżbieta Włodarczyk et al. (2019) виявили, що у 63 % дітей набряк голосових зв'язок був тісно пов'язаний із зареєстрованими епізодами гастроєзофагеального рефлюксу [38]. Враховуючи географічні особливості, дієту та спосіб життя населення світу в останні роки, передбачається, що симптоми ЛФР можуть бути виявлені у 5-30 % людей (Jerome R. Lechien, 2019) [39]. Ці дані співпадають з даними інших досліджень, згідно яких поширеність симптомів, пов'язаних з ЛФР, в загальній популяції варіює від 5 до 30 % випадків [40].

Поширеність кашлю, пов'язаного з ГЕРХ, коливається від 10 % до 40 %, залежно від популяції пацієнтів та згідно використаних діагностичних тестів. Епідеміологічний зв'язок між ГЕРХ та хронічним кашлем було відзначено у пацієнтів всіх вікових груп [41]. Навіть у пацієнтів без симптомів рефлюксу, але з аномальними значеннями рН-моніторингу в 72 % випадки кашлю були пов'язані з закиданням кислоти вище стравохідного сфінктера. У дітей поширеність ГЕРХ, як причина хронічного кашлю становить від 4 % до 15 % [42].

Чисельні дослідження вказують на те, що саме екстраєзофагеальні, а саме назофарингеальні прояви ГЕРХ часто ігноруються лікарями різних спеціальностей [43, 44, 45]. Взаємозв'язок та механізми впливу ГЕРХ на респіраторну систему часто намагаються дослідити, але отримані дані в більшості своїй суперечать один одному й не дають можливості зробити однозначні висновки щодо патогенезу цього процесу [46-50].

Отже, в Україні дані щодо поширеності назофарингеальних проявів ГЕРХ недостатні та суперечливі. Проте аналіз світових літературних джерел вказує на чисельність та різноманіття позастравохідних проявів ГЕРХ у дітей, в тому числі назофарингеальних. Розробка алгоритму лікування, профілактики та спостереження за дітьми з назофарингеальними проявами

ГЕРХ дозволить попередити чи зменшити ризик розвитку ускладнень та загострень.

За даними NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) і ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), 2018 та NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2015, гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) – це нормальний фізіологічний процес, який зазвичай виникає після прийому їжі у здорових немовлят, дітей, молоді та дорослих. Навпаки, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) виникає тоді, коли ГЕР призводить до симптомів, які погіршують якість життя та потребують лікування. [51, 52].

ГЕРХ – мультифакторне захворювання, його основною причиною є гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР – мимовільний закид шлункового чи шлунково-кишкового вмісту в стравохід, що може призводити до ушкодження слизової оболонки стравоходу). Патогенез ГЕРХ можна наглядно показати у вигляді своєрідних «терезів», на одній чаші яких розташовані агресивні чинники (гіперсекреція соляної кислоти; агресивна дія лізолецитину, жовчних кислот, панкреатичного соку, при дуодено-гастральному рефлюксі; деякі лікарські препарати і деякі продукти харчування), а на іншій – захисні фактори (антирефлюксна функція кардії; резистентність слизової оболонки стравоходу, ефективний кліренс, своєчасна евакуація шлункового вмісту). В тому разі, коли агресивні фактори переважають над захисними, чи рівень захисту з будь-яких причин знижений, фактори агресії при нормальному рівні все ж призводять до розвитку ГЕРХ [53].

Особлива увага приділяється виявленню ймовірних механізмів, що стимулюють формування екстраєзофагеальних проявів ГЕРХ. Основна частка дослідників вважають, що безпосередньою причиною є контакт шлункового рефлюксату зі структурами, що розташовані вище стравоходу, призводячи до уражень гортані, бронхіального дерева, носоглотки та

середнього вуха . Проте науковці висловлюють різні думки щодо впливу та необхідної кількості кислоти, що призводить до травматизації, а також стосовно ролі некіслотних факторів (пепсину та жовчі) на слизові оболонки верхніх дихальних шляхів [54-60]. Ще одна теорія виникла після дослідження хворих з діагнозом гіпертрофія мигдаликів та хронічний тонзиліт, яке показало, що лімфоцити і моноцити знаходяться в значно проліферованому стані, через посилення експресії прозапальних медіаторів під впливом пепсину з рефлюксату. За цією теорією спершу пепсин контактує з епітелієм слизових оболонок носоглотки та надходить в інтраепітеліальні, субепітеліальні, міжфолікулярні та внутрішньо фолікулярні лімфоцити. Потім лімфоцити проліферують відповідаючи на дію пепсину, як антигену, та фолікули мигдаликів гіпертрофуються. Макрофаги ж мигдаликів сприймають пепсин як чужорідне тіло й також активуються, викликаючи гіперсекрецію прозапальних цитокінів, додатково стимулюючи лімфоцити, що також веде до гіпертрофії мигдаликів [61-62].

Наукові дослідження вказують на ГЕРХ як фактор ризику неінфекційного риніту (риносинуситу) та хронічного риносинуситу у дітей. За одним із припущень причиною є пряма пошкоджуюча дія рефлюксату на слизову оболонку носа, як і в гортані [63, 64].

Аналізуючи причини, що призводять до формування хронічного тонзиліту та повторних захворювань мигдаликів, клініцисти Європи та Америки прийшли до висновку, що одним із факторів може бути ГЕРХ, враховуючи близьке анатомічне розташування ротоглотки із шлунково-кишковим трактом [23]. Окрім цього доведено, що наявність високого кислотного чи лужного рефлюксу впливає на умови формування біоплівки мигдаликів. Це також може підтримувати формування та хронізацію запального процесу [65].

Однак знайти докази причинно-наслідкового зв'язку між рефлюксом і проявами отоларингологічного захворювання часто складно. Це являє собою ще більшу проблему для педіатрії, враховуючи притаманну їй ненадійність

при отриманні суб'єктивних даних від дітей молодшого віку чи їх батьків [66].

Чисельні дослідження вказують на роль вітаміну D в формуванні захворювань респіраторного тракту у дітей через його імуномодулюючі властивості. У зв'язку з цим дуже важливо розуміти визначення дефіциту і недостатності вітаміну D, а також коли і як лікувати цей стан [67]. Встановлене його місце в збільшенні ризику розвитку різних захворювань, окрім доведеного впливу на метаболізм кісткової тканини та гомеостазі кальцію [68]. Саме він може попередити чи затримувати розвиток хронічних захворювань [69-73]. Через це дуже важливо забезпечити достатнє надходження вітаміну D₃ під час вагітності, а в подальшому й дитині після народження. Аналізуючи рандомізовані дослідження підтверджено, що прийом вітаміну D₃ під час вагітності зменшуються ризик розвитку інфекцій дихальних шляхів у дітей [74].

В усьому світі добре вивчено рівні забезпеченості населення вітаміном D₃ та зроблено чіткі висновки щодо існування повномасштабної пандемії гіповітамінозу D₃ [75]. Відомо, що при низькому рівні вітаміну D₃ послаблюється його протекторна роль проти окисного стресу та порушується регуляція між апоптозом та процесами збереження клітин організму людини [76, 77].

Ji-HyeonShin (2018) та співавтори припускають, що знижені рівні вітаміну D₃ можуть бути не причиною, а результатом запального процесу, за рахунок перетворення 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂D бактеріальною інфекцією внутрішньоклітинно, що знижує рівні 25(OH)D₃ та підвищує показники 1,25(OH)₂D в сироватці крові. Тому доцільніше аналізувати й рівні 25(OH)D₃, і 1,25(OH)₂D [78].

Циркуляція в організмі 25(OH)D₃ і 1,25(OH)₂D відбувається за участю білків-переносників. Відомо, що 85-90 % циркулюючих 25(OH)D₃ й 1,25(OH)₂D тісно пов'язані з вітаміном D₃ зв'язуючим білком (ВДЗБ), а 10-15 %

зв'язується з альбуміном. Також встановлено, що тільки до 1% циркулюючого в організмі вітаміну D₃ знаходиться у вільній формі [79].

Anders H Berg, Ishir Bhan at all з'ясували, що, активація ВДЗБ може виступати механізмом регуляції, котра запобігає надмірній активації рецептора вітаміну D₃ [80]. Встановлено, що ВДЗБ, окрім функцій білка-носія та регулятора вільних фракцій вітаміну D₃, володіє плеiotропною дією та вносить великий вклад в ниркову і поза ниркову продукцію кальцитріолу та приймає участь в реабсорбції молекули вітаміну D₃ в нирках, що попереджує втрату вітаміну D₃ з сечею [79].

Доведено, що запальні процеси зменшують концентрацію ВДЗБ та призводять до зростання кількості його вільних метаболітів [80, 81]. Тому деякі дослідження (Зелінська Н. Б., 2017) виявили необхідність визначення додатково й рівня ВДЗБ у хворих із захворюваннями, що супроводжуються запаленням. Усі гострі та хронічні захворювання нирок з канальцевими ураженнями пов'язані з втратою комплексів вітаміну D₃ та ВДЗБ з сечею. Це потрібно враховувати при визначенні забезпеченості організму вітаміном D₃ та аналізувати не лише рівні 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D, але й показники ВДЗБ [82].

Зниження показників вітаміну D, в свою чергу, веде до зниження експресії антимікробних пептидів, в тому числі кателіцидинів та дефензинів [78].

Імунна система людського організму складається з багатьох ланок, одна з яких – це слизові оболонки. Лімфоїдна тканина є їх основою (MALT - Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). Найтісніша взаємодія відмічається й між верхніми відділами дихальної системи та ШКТ [83].

Саме слизові оболонки є першим бар'єром на шляху переважної більшості інфекційних агентів, тому в ході еволюції вони сформували імунобіологічний комплекс ефективних механізмів захисту, які спрямовані на забезпечення цілісності макроорганізму. На слизових оболонках формуються захисні реакції вроджених і адаптивних відповідей на патогенні

мікроорганізми, толерантність до непатогенних організмів (коменсали) і харчових антигенів, а також відбуваються різні патологічні реакції. Залежно від анатомічного розташування лімфоїдної тканини слизових, розрізняють NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue), BALT (bronchus-associated lymphoid tissue), GALT (gut-associated lymphoid tissue) і SALT (skin-associated lymphoid tissue) [84]. Носоглотка людини представляє собою передову лінію механічного та імунологічного захисту проти інфекційних агентів та пилових частинок, що потрапляють з повітрям. Патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми безперервно взаємодіють зі слизовими оболонками верхніх відділів дихальних шляхів [85, 86]. Дякуючи цьому бар'єру регулюється мікробна колонізація і забезпечується потужний імунологічний захист проти патогенних мікроорганізмів [87]. Серед захисних факторів слизової оболонки носоглотки людини значуще місце відведено антимікробним пептидам (АМП). Вони є головними компонентами вродженого імунітету та відіграють важливу роль в боротьбі з мікробними інфекціями. АМП діють як проти грам позитивних, так і проти грам негативних бактерій, а також дріжджових грибів і ряду вірусів. Встановлено що АМП слизових оболонок не тільки знищують патогенні мікроорганізми, а й беруть участь у її нормальній колонізації. Вони також показали свої імуномодуючі та ад'ювантні функції, в якості хемоатрактанту для інших клітин імунної системи та стимулюючи секрецію цитокінів та хемокінів. Цікавим та важливим є факт, що АМП мають також низьку схильність викликати мікробну адаптацію, більш за все, через їх неспецифічний механізм дії, а також вони мають здатність нейтралізувати екзотоксини та ендотоксини. [88, 89].

Цікаво, що хронізація патологічного процесу при захворюваннях верхніх дихальних шляхів є свідченням того, що імунна система, як правило місцева, не справляється зі своїми функціями [90-94]. А загострення захворювання може виникнути як під впливом патогенних мікроорганізмів, так і внаслідок дії неспецифічних факторів. Наприклад, дія рефлюксату при високих ГЕР. Безперервна, але недостатня активація неспецифічного захисту

часто може призводити до запальної реакції, але цього в значній мірі недостатньо для остаточного пригнічення інфекційних агентів. Таким чином, реалізується хронічна запальна патологія верхніх дихальних шляхів, а формування хронічного запалення лімфоглоткового кільця можливо пов'язане зі зниженням рівня вітаміну D₃, як активатора імунної відповіді організму та впливом кислого чи лужного рефлюксату при ГЕРХ на мікробну контамінацію слизових оболонок.

Отже, на сьогодні остаточно не з'ясовано патогенез взаємозв'язку між ГЕРХ і респіраторними симптомами. Однозначно не доведена роль рефлюксату у формуванні назофарингеальних проявів ГЕРХ. Також суперечливі дані щодо впливу вітаміну D₃ на імунний захист слизових оболонок ВДШ та на моторику ШКТ. Таким чином, дослідження особливостей патогенезу ГЕРХ з назофарингеальними проявами, визначення забезпеченості вітаміном D₃, рівнів показників мукозального імунітету та мікробної контамінації носоглотки у дітей з даною патологією є перспективним напрямком наукових досліджень.

1.2 Клінічні особливості гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з назофарингеальними проявами

Збір анамнезу для діагностики ГЕРХ у дітей викликає труднощі, порівняно з дорослими пацієнтами, тому що діти не можуть достовірно описати свої скарги.

Типовими для дітей першого року життя вважають наступні скарги та симптоми: відрижка, дратівливість, надмірний плач, поганий апетит, відмова від годування, блювота, затримка росту, порушення сну, хронічний кашель, хрипи, стридор, гримаси, опістотонус і кривошия [95-98]. Діти молодшого віку також часто не можуть чітко описати відчуття дискомфорту при печії і можуть описувати її як симптом генералізованого болю в животі або навколо пупкової ділянці. Звертає на себе увагу, що діти старшого віку, як і

немовлята, також можуть уникати продуктів, які посилюють симптоми ГЕРХ, відмовляючись від них [99].

Необхідно виявити тривожні симптоми для проведення відповідного обстеження та, якщо є показання, направити пацієнта до лікаря-гастроентеролога. Згідно з оновленими рекомендаціями 2018 року NASPGHAN і ESPGHAN (2018) та NICE (2015) виділяють симптоми та захворювання, які можуть бути пов'язані з гастроезофагеальної рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у немовлят і дітей віком 0-18 років: дратівливість, затримка розвитку, відмова від годування, синдром Сандіфера, ерозія зубів, повторні зригування з або без блювоти у старших дітей, печія або біль в грудях, біль в епігастрії, гематемезис, дисфагія чи одиофагія. Симптоми зі сторони дихальних шляхів: хрипи, стридор, кашель, охриплість, апное. До позастравохідних проявів ГЕРХ відносять наступні захворювання: астма, рецидивуюча пневмонія, пов'язана з аспірацією, рецидивуючий середній отит. Окрім цього, до можливих екстраезофагеальних проявів ГЕРХ відносять назоларингофарингеальні: хронічне прочищення горла, відчуття кому у горлі, біль у горлі, дисфонія, синдром постназального затікання, синусит [51]. Згідно клінічних рекомендацій МОЗ Російської Федерації, симптоми ГЕРХ дуже різноманітні та численні. За їх даними ГЕРХ частіше проявляється: повторною блювотою; хропінням, ранковим кашлем, ураженням зубної емалі, відчуттям гіркоти у роті; дисфагією, відрижкою; печією; гикавкою, болями за грудиною, нічним нападами утрудненого дихання [53].

Таким чином, діти з ГЕРХ мають свої клінічні особливості, залежно від віку. Це, в свою чергу, викликає труднощі та несвоєчасне діагностування ГЕРХ у дітей, особливо молодшого віку. Щодо симптоматики, характерної для назофарингеальних проявів ГЕРХ у дітей, літературних даних недостатньо та вони часто суперечливі. Все вище вказане свідчить про необхідність подальшого вивчення цього питання.

1.3 Сучасні підходи до діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей, зокрема її назофарингеальних проявів

Наукові огляди рекомендацій щодо діагностики ГЕРХ у дітей вказують наступне: підходи дуже різняться і вимагають подальшого дослідження, з метою удосконалення та покращення допомоги хворим дітям та поліпшенням клінічних результатів їх лікування [100-102].

Для діагностики ГЕРХ у дітей молодшого віку потрібно враховувати, що ключова скарга для дорослих пацієнтів з ГЕРХ - печія, в дитячій практиці може бути взагалі відсутньою, чи зустрічається рідко. Окрім цього, більшість дітей, особливо у дошкільному та молодшому шкільному віці, навіть маючи печію, далеко не завжди можуть її озвучити. Найбільш частим та характерним симптомом ГЕРХ у дітей раннього віку є симптом «мокрої плями». Поява ж симптому «мокрої плями» у дітей шкільного віку практично однозначно означає наявність серйозних моторних порушень у ділянці езофагогастрального переходу. Періодичний біль за грудиною, одінофагія у дітей відзначається не часто, хоча у дорослих больовий синдром слідує за печією та займає друге місце. У частини пацієнтів можуть не спостерігатися будь-які з клінічних ознак ГЕРХ, а діагноз останнього підтверджується після проведення додаткових методів обстеження, наприклад, ФЕГДС (фіброезофагогастродуоденоскопії), проведеної з причини патології шлунка чи дванадцятипалої кишки. У певної частини пацієнтів з вираженою клінічною картиною ГЕРХ, може спостерігатись зворотня ситуація, коли відсутні ендоскопічні ознаки патологічного процесу, а клінічна картина яскраво розгорнута. Це так званий ендоскопічно негативний варіант ГЕРХ [51].

Враховуючи все вище вказане, діагноз ГЕРХ у дітей клінічно оснований на комбінації симптомів чи ознак, котрі можуть бути результатом ГЕР. Суб'єктивні симптоми та скарги не можуть бути достовірними у немовлят і дітей до 12 років. Основна частина симптомів ГЕР є

неспецифічними. Діагноз ГЕРХ встановлюється лише при високій частоті або тривалості епізодів рефлюксу, при діагностованому при проведенні ФЕГДС езофагіту або за умови чіткого зв'язку симптомів і ознак з епізодами рефлюксу, при виключенні альтернативних діагнозів [51, 52].

Для діагностики ГЕРХ у дорослих та підлітків використовують анкету для самооцінки, GERD-Questionnaire (GERD-Q) (DianArtanti,2019). Однак для дітей молодшого віку вони не мають діагностичної цінності [103].

Патогномонічних для ГЕРХ фізикальних симптомів немає. Патогномонічних для ГЕРХ лабораторних ознак немає. Протягом багатьох років «золотим стандартом» визначення патологічного ГЕР вважається добове рН-моніторування, що дозволяє не тільки зафіксувати рефлюкс, а й визначити ступінь його вираженості, а також з'ясувати вплив різних провокуючих моментів на його виникнення і підібрати адекватну терапію. Дослідження проводиться спеціальним надтонким зондом, який вводиться інтраназально і не ускладнює хворому прийом їжі, не впливає на сон і інші фізіологічні потреби. При оцінці отриманих результатів використовуються прийняті в усьому світі нормативні показники, розроблені T.R. DeMeester. З метою максимальної стандартизації оцінки отриманих результатів слід користуватися нормативами T.R. DeMeester при обстеженні дітей, вік яких більше 1 року. Необхідно також підкреслити, що рН-моніторування стравоходу корисно в оцінці ступеня лікувального впливу антисекреторної терапії. Воно може бути корисно в співвіднесенні симптомів (наприклад, кашель, біль за грудиною) з епізодами кислотного рефлюксу, а також у виявленні дітей з свистячим диханням та іншими респіраторними симптомами, для яких рефлюкс може бути обтяжливим фактором. У більшості випадків діагностичні дослідження не потрібні для діагностики ГЕРХ і лише в тому випадку, коли діагноз неоднозначний або підозрюються ускладнення, можуть знадобитися додаткові клінічні, лабораторні чи інструментальні методи обстеження [51, 52, 57].

Огляд останніх розробок в області позастравохідних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби надає клінічно значущі рекомендації, засновані на думці експертів і відповідних публікаціях PubMed і EMbase. А саме комітет з оновлення клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації пропонує наступні рекомендації: по перше, оцінка ЛОР, легеневої і/або алергічної патології має важливе значення і часто повинна проводитися відразу у більшості пацієнтів, так як причина появи позастравохідних симптомів зазвичай багатofакторна або не стравохідна за походженням. По друге, емпірична терапія з агресивним пригніченням кислотності протягом 6-8 тижнів, з особливим акцентом на реакцію позастравохідних симптомів, може допомогти в оцінці зв'язку між ГЕРХ та позастравохідними симптомами. По третє, не існує єдиної методології тестування, що дозволяє однозначно визначити рефлюкс як етіологію позастравохідної симптоматики. Та наголошують, що при визначенні гастроєзофагеального рефлюксу, в якості можливої етіології при позастравохідних симптомах, слід використовувати сукупність скарг пацієнта, результатів інструментальних обстежень і його реакції на терапію [51, 52, 57].

Керівництва для дитячих отоларингологів вказують, що хронічна патологія назофарингеальної зони часто спричинена гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою і вимагає комплексного міждисциплінарного підходу. Для виключення факторів впливу з боку шлунково-кишкового тракту, необхідна консультація гастроентеролога, а при остаточному підтвердженні рефлюксу– спільне спостереження й лікування таких пацієнтів [104].

Неоднозначність в думках науковців та практичних лікарів стосується також і питання методів діагностики позастравохідних проявів ГЕРХ, особливо щодо ролі рН-моніторингу без та з додатковим визначенням імпедансу різних відділів стравоходу та гортаноглотки, чутливості та специфічності визначення пепсину слини та імпедансу слизової оболонки. Так, новітня методика з використанням двох зондів, що встановлюються в

проксимальному та дистальному відділах стравоходу, має на практиці деякі технічні обмеження, такі як вплив ковтання, неточність вибору зони встановлення датчика, через відсутність його візуалізації, відсутність єдиної думки щодо норм показників кислотності у верхніх відділах стравоходу та гортаноглотки. Дослідження рН стравоходу та глотки у 90 % здорових людей виявило епізоди зниження рН до 4 та 5, що може трактуватися як патологічний рефлюкс, а насправді це має прямий зв'язок з актом ковтання [105].

З огляду на ці обмеження, нещодавній консенсус міжнародної групи експертів прийшов до висновку, що немає чітких доказів того, що моніторинг рН за допомогою двох зондів має додаткове значення в порівнянні тільки з вимірюванням за допомогою дистального зонда рН, і що вимір рН в дихальних шляхах і глотці не може бути рекомендованим для діагностування епізодів ГЕРХ, що поширюються на глотку. Комбінований моніторинг рН і імпедансу вважається найкращим інструментом для характеристики рефлюксу, тому що він може виявити всі типи рефлюксних подій (кислий, слабо кислий, слабо лужний) і визначити проксимальний ступінь поширення рефлюксу в стравоході. Однак, роль цього пристрою у встановленні зв'язку між екстраезофагеальними симптомами і рефлюксними подіями остаточно невизначена [106].

Згідно з рекомендаціями експертів, заснованих на публікаціях PubMed та Embase, які в 2018 році провели огляд останніх розробок в сфері діагностики позастравохідних проявів ГЕРХ, моніторинг рН/імпедансу і моніторинг рН глотки мають обмежену здатність діагностувати екстраезофагеальні прояви ГЕРХ [51].

Визначення пепсину слини та імпедансу слизової оболонки – багатообіцяючі та неінвазивні новітні методики діагностування ГЕРХ. Згідно ряду досліджень визначення пепсину слини має достатньо високу чутливість та специфічність [107-110], але існують і зворотні докази, що вказують на слабкий чи відсутній зв'язок назофарингеальних проявів ГЕР та рівнів

пепсину в слині [111-115]. Імпеданс слизової оболонки (Mucosal impedance–MI) – це нова технологія, яка вимірює зміни швидкості проведення струму по слизовій оболонці, як оцінку цілісності епітелію. Порушення цілісності слизової оболонки добре описано при ГЕРХ [116, 117]. Детальний систематичний огляд методик діагностики екстраезофагеальних проявів ГЕРХ, вказує на відсутність даних за діагностичну цінність вимірювання імпедансу слизової оболонки для даної патології [57].

З огляду на все вище вказане, на сьогодні не існує «золотого стандарту» діагностики екстраезофагеальних проявів ГЕРХ та стандартів лікування і ці питання залишаються актуальними та відкритими. Міжнародні рекомендації вказують, що ГЕРХ насамперед є клінічним діагнозом, а детальний збір анамнезу та деталізація скарг, які направлені на виявлення основних симптомів стравохідного рефлюксу, є головним критерієм для встановлення діагнозу. Це в свою чергу ускладнює діагностику ГЕРХ у дітей раннього віку, так як вони не мають специфічних скарг.

1.4 Сучасні підходи до лікування назофарингеальних проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей

Оптимальна терапія ГЕРХ остаточно не встановлена (ESPGHAN, 2018), але вважається що пацієнтам дитячого віку з ГЕР без ускладнень фармакологічна терапія не показана і в основному призначається для дітей з підтвердженим діагнозом ГЕРХ.

В першу чергу треба приділити увагу останнім тенденціям ефективності нефармакологічного лікування. Розглядаючи оновлені рекомендації NASPGHAN і ESPGHAN (2018) та NICE (2015), рекомендовано використовувати підняття головного краю ліжка або позиція на лівому боці для зменшення симптомів ГЕРХ у дітей. Потрібно надавати інформацію батькам та дітям про те, що зайва вага збільшує ризик розвитку ГЕРХ. Не рекомендується призначення пребіотиків, пробіотиків або гомеопатичних

препаратів для лікування ГЕРХ. Основним же фармакологічним препаратом для лікування немовлят та дітей з ГЕРХ є ІПП (інгібітори протонної помпи) [51, 52]. Є припущення, що тривалий прийом ІПП може змінити мікробну колонізацію кишківника, за рахунок пригнічення кислотного бар'єр шлункового соку, і може викликати діарею. Застосування пробіотиків у даному дослідженні знизило частоту дисбактеріозу у дітей, які отримували ІПП. А в наступному дослідженні отримали зворотні результати і показали, що прийом пробіотиків не знижував ризик ІПП-асоційованих шлунково-кишкових або респіраторних інфекцій у дітей [118, 119].

Не рекомендують використовувати антациди (альгінати) для довготривалого лікування немовлят і дітей із ГЕРХ. Перевага надається ІПП, як терапії першої лінії у разі підтвердження ерозивного рефлюкс-езофагіту у немовлят і дітей з ГЕРХ [51].

Лікування ГЕРХ засновано на терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП). Однак альгінати є альтернативним терапевтичним підходом або у вигляді монотерапії, або в поєднанні з ІПП, які відіграють важливу роль в лікуванні [120, 121].

Рекомендації щодо застосування альгінату у немовлят з персистуючим гастроезофагеальним рефлюксом (ГЕР) суперечливі. У той час як в рекомендаціях Британського національного інституту охорони здоров'я та догляду (NICE) альгінат розглядається як варіант лікування, в рекомендаціях Європейського та Північно-Американського товариств дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN, NASPGHAN) альгінати не рекомендуються [51, 52].

Не рекомендується включати в терапію блокатори H₂-рецепторів або ІПП у пацієнтів, що мають позастравохідні симптоми (наприклад, кашель, астма), за винятком діагностованих типових симптомів ГЕРХ і/або ГЕРХ, котра була остаточно підтверджена додатковими діагностичними методами [51, 52].

Лікування ІПП є стандартом у пацієнтів з підозрою на позастравохідні прояви ГЕРХ. Однак терапевтичний ефект ІПП при позастравохідних симптомах менш виражений, ніж при типовій формі ГЕРХ. Крім того, в недавньому огляді повідомляється, що у значного відсотка пацієнтів з респіраторними симптомами, пов'язаними з ГЕРХ, не відбувається поліпшення, незважаючи на агресивну терапію, направлену на пригнічення кислото утворення [124, 125], що підтверджує гіпотезу про те, що респіраторні симптоми у меншій мірі пов'язані з кислотністю, ніж симптоми з боку шлунково-кишкового тракту. Отже лікування позастравохідних проявів ГЕРХ залишається складним завданням.

Щодо блокаторів H₂-рецепторів для лікування немовлят і дітей, їх використовують у тому випадку, коли ІПП протипоказані чинне є доступними. Рекомендовано 4-8-тижневий курс лікування блокаторами H₂-рецепторів чи ІПП за наявності патогномонічних симптомів (печія, за груди́нний або епігастральний біль) у пацієнтів з ГЕРХ. У базі даних PubMed, EMBASE і Cochrane був проведений пошук рандомізованих клінічних випробувань, які вивчають ефективність і безпеку H₂RA при ГЕРХ у дітей. Отримано наступні результати: антагоністи рецепторів гістаміну-2 (H₂RA) часто використовуються при лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей; проте їх ефективність і безпека сумнівні [126]. Ще один мета аналіз, що оцінював інгібітори протонної помпи і/або антагоністи гістамінових рецепторів H₂ для лікування ГЕРХ у дітей, показав, що інгібітори протонної помпи або антагоністи гістамінових H₂-рецепторів можна використовувати для лікування дітей з гастроєзофагеальної рефлюксною хворобою, але не для лікування астми або неспецифічних симптомів [127].

Застосовувати домперидону та метоклопраміду не рекомендується для лікування немовлят та дітей із ГЕРХ [128, 129]. Не бажано застосовувати будь-які інші прокінетики (наприклад, еритроміцин, бетанохелол) як першочергову терапію у немовлят та дітей із ГЕРХ. Прокінетики відіграють

обмежену роль в дитячому віці, оскільки ризик побічних ефектів зазвичай переважає користь. Сучасні рекомендації не підтримують рутинне використання прокінетиків для лікування ГЕРХ у немовлят або дітей старшого віку [51, 52]. Найбільш відомим прокінетичним препаратом є цизаприд, який широко застосовувався до 2000 року. Відтоді він був заборонений через токсичність, яка збільшувала ризик раптової смерті [130].

Баклофен є агоністом рецепторів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), який, як було показано, знижує як кислотний, так і некислотний рефлюкс у дорослих, ймовірно, за рахунок пригнічення короткочасної релаксації нижніх сфінктерів стравоходу (TLESR) [131]. Було показано, що у дітей баклофен прискорює спорожнення шлунка протягом 2 годин після прийому, зменшуючи частоту блювоти. Незважаючи на багатообіцяючі ефекти, багато побічних ефектів, такі як симптоми диспепсії, сонливість, запаморочення і судоми, перешкоджають його рутинному використанню [132, 133]. Отже, недостатньо доказів, щоб виправдати рутинне використання цизаприда, метоклопраміду, домперидону або Баклофену при ГЕРХ у дітей. Згідно з оновленими рекомендаціями 2018 року NASPGHAN і ESPGHAN не слід застосовувати інгібітори протонної помпи (ІПП) для діагностики ГЕРХ у немовлят, проте може проводитися 4-8-тижневе призначення ІПП, як діагностичного тесту, у пацієнтів, що мають типові ознаки ГЕРХ (біль в епігастральній ділянці, печія чи біль за грудиною), за виключенням тих пацієнтів, що мають серцево-судинні захворювання [51, 52, 57].

Згідно діючого наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. лікування ГЕРХ включає антациди та препарати альгінової кислоти, прокінетики, блокатори H₂-гістамінорецепторів або інгібітори протонної помпи, цитопротектори. Тривалість медикаментозної терапії визначається індивідуально, проте за наявності позастравохідних клінічних проявів ГЕРХ антирефлюксні заходи повинні бути більш «агресивними» та довгочасними. Комплексна терапія ГЕРХ у дітей повинна включати вегетотропні препарати, що коригують вегетативний дисбаланс з урахуванням спрямованості

вегетативних змін. Важливими принципами лікування ГЕРХ є систематичність, достатня тривалість курсу, призначення підтримуючої терапії. Мета первинної профілактики ГЕРХ згідно цього наказу полягає в запобіганні розвитку захворювання. Первинна профілактика включає дотримання таких рекомендацій: здоровий спосіб життя; раціональне харчування; прийом ліків, що викликають рефлюкс, лише за суворими показаннями. Вторинна профілактика ГЕРХ сприяє зниженню частоти рецидивів та запобігає прогресуванню захворювання. Обов'язковим компонентом вторинної профілактики є повторні курси лікування, прийом препаратів «за вимогою» [1, 134].

Існують наукові дослідження, котрі виявили, що терапія ГЕРХ при наявності ЛФР має позитивний вплив на клінічний перебіг хронічного тонзиліту. Вважається, що проста форма хронічного тонзиліту може бути не лише результатом впливу інфекційного запального процесу, а й ЛФР. [135].

Таким чином, ГЕРХ є досить поширеним полісистемним захворюванням, що характеризується не тільки стравохідними, але й різноманітними позастравохідними проявами. Вплив на патогенетичні механізми розвитку ГЕРХ, зокрема її назофарингеальних проявів дозволить попередити розвиток ускладнень, рецидивів та прогресування хвороби.

Отже, аналіз поширеності ГЕРХ у світі, вивчення проблем патогенезу, діагностики, лікування та профілактики її назофарингеальних проявів у дітей, за даними світової літератури, показав:

- ГЕРХ широко розповсюджена і її частота зростає з кожним роком, а дані щодо епідеміології ГЕРХ серед дітей малочисельні та неоднозначні, а в Україні практично відсутні;
- назофарингеальні прояви ГЕРХ привертають все більше уваги дослідників у всьому світі;
- встановлено, що ГЕРХ є багатофакторним захворюванням, проте вплив різних факторів суперечливий, а формування її назофарингеальних проявів у дітей недостатньо вивчене;

- діагностика GERX у дітей викликає низку труднощів, але в першу чергу перевага віддається клінічним та неінвазивним методам дослідження, «золотим стандартом» залишається рН-моніторування стравоходу;
- в лікуванні GERX у дітей перевага надається ІПП, як терапії першої лінії;
- блокатори H₂-рецепторів чи ІПП у дітей із екстраезофагеальними симптомами не рекомендовані, за винятком таких ситуацій, коли мають місце типові симптоми GERX і/або GERX, котрі були діагностовані додатковими методами.

Однак думки науковців щодо лікування GERX та її назофарингеальних проявів дуже різняться та потребують подальшого вивчення.

На підставі вирішення поставлених в роботі завдань, стає можливою оптимізація способів лікування та профілактики назофарингеальних проявів GERX у дітей, шляхом визначення патогенетичних факторів її формування, зокрема впливу дефіциту вітаміну D. Це повинно призвести до покращення самопочуття пацієнтів в більш ранні строки та зменшити навантаження ліками, а також знизити частоту хірургічних отоларингологічних утручань та зберегти важливі лімфоїдні органи носоглотки у дітей. Проведення профілактичних заходів, в свою чергу дозволить попередити розвиток рецидивів та ускладнень захворювання.

Матеріали даного розділу опубліковані в науковій праці: [181].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єм обстеження та загальноклінічні методи дослідження

Робота виконана на кафедрі дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (ректор – професор, д.м.н. Колесник Ю.М, завідувач кафедри – професор, к.м.н. Боярська Л.М.), в гастроентерологічному, оториноларингологічному та хірургічному відділеннях комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради (головний лікар – Запорожченко А. Г.). Інструментальні дослідження проводили в ендоскопічному відділенні комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, визначення імунологічних маркерів – на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Дане дослідження проводили з урахуванням основних положень ІСН GCP та принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень із дотриманням етичних принципів та рекомендацій щодо залучення людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та у законодавстві України. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини як особи, нездатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

Відповідно до задач дослідження, після підписання інформованої згоди, за період з 14.03.2018 по 21.07.2018 року в дослідження було включено 88 дітей, віком від 3 до 6 років 11 місяців 29 днів: 44 дитини (1 та 2 група) оториноларингологічного відділення, 22 дитини з ГЕРХ (3 група), які знаходились на лікуванні в гастроентерологічному відділенні та 22 дитини,

які склали групу контролю без патології з боку ЛОР органів та шлунково-кишкового тракту, що знаходилися на плановому обстеженні в хірургічному відділенні.

Вибірка дітей була поточною та складалась з пацієнтів оториноларингологічного та гастроентерологічного відділень КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР. Діти потрапляли до гастроентерологічного відділення з больовим та/або диспепсичним синдромом. До оториноларингологічного відділення діти потрапляли зі скаргами на часті рецидиви хронічного тонзиліту і назофарингіту та з гіпертрофією мигдаликів 2-3 ступеню для проведення планового оперативного втручання. Обстеження дітей починали зі збору анамнезу. Опитування дітей та/або батьків проводили за загальноприйнятою схемою. Для реєстрації отриманих даних використовували спеціально розроблені карти дослідження (анкети), з урахуванням питань, які включали наявність чи відсутність основних клінічних симптомів ГЕРХ та її назофарингеальних проявів, притаманних дітям даного віку. ГЕРХ діагностували на підставі наявності відповідних стравохідних симптомів для дітей дошкільного віку: відрижка, симптом «мокрої плями», дратівливість, важкість при засинанні та часті пробудження, зниження апетиту. В свою чергу, про високий рефлюкс можуть свідчити такі скарги як покашлювання, особливо після їжі та в горизонтальному положенні, осиплість голосу зранку.

Наступним етапом проводили фарингоскопію та непрямую ларингоскопію, під наглядом оториноларинголога, для виявлення змін характерних для проявів ЛФР при ГЕРХ, а саме визначали набряк голосових зв'язок та гіперемію слизової оболонки гортані. Після наступного проведення внутрішньо стравохідного рН-моніторингу, відбирались усі діти з патологічними гастроєзофагеальними рефлюксами для включення у подальше дослідження.

Таким чином, 1 групу дослідження склали 22 дитини ЛОР відділення, яким діагностували ГЕРХ з назофарингеальними проявами на підставі

наявності специфічних скарг, змін при проведенні фарингоскопії, непрямой ларингоскопії та наявності патологічних GER при рН-моніторингу у стравоході. 2 групу дослідження склали 22 дитини ЛОР відділення без скарг з боку ШКТ та з відсутністю патологічних змін при проведенні фарингоскопії та непрямой ларингоскопії й без патологічних GER при проведенні рН-моніторингу у стравоході. 3 групу склали 22 дитини гастроентерологічного відділення без скарг з боку ЛОР органів та без змін при проведенні фарингоскопії та непрямой ларингоскопії та за наявності патологічних GER при проведенні рН моніторингу у стравоході. 4 групу склали 22 дитини без патології з боку ШКТ та ЛОР органів.

Враховуючи, що при гастроентерологічних захворюваннях може мати значення спадкова схильність (наявність у родині патології ШКТ, зокрема GERX (або її клінічних симптомів)), особливості перинатального розвитку та перебіг перших років життя, вивчали особливості перебігу пре- та постнатального періоду, характер вигодовування на першому році життя дитини, наявність проявів рахіту та таких скарг, як часті зригування, періодичні покашлювання після їжі та в горизонтальному положенні, осиплість голосу, також визначали характер та режим харчування дитини (дотримання дієти, кількість прийомів та склад їжі) на етапі спостереження.

Для визначення особливостей перебігу назофарингеальних проявів GERX у дітей враховували частоту та тривалість захворювань дихальної системи, наявність хронічної ЛОР патології та її загострень, необхідність призначення та тривалість антибактеріальної терапії.

Усім дітям проводили клінічне обстеження за загальноприйнятими методиками та спеціальне обстеження з метою виявлення супутньої патології. Для повної клінічної характеристики пацієнтів враховували супутні захворювання: патологію нервової, сечовивідної, ендокринної, серцево-судинної систем, опорно-рухового апарату.

Дизайн дослідження погоджено з комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України. Дизайн дослідження наведений на рисунку 2.1.

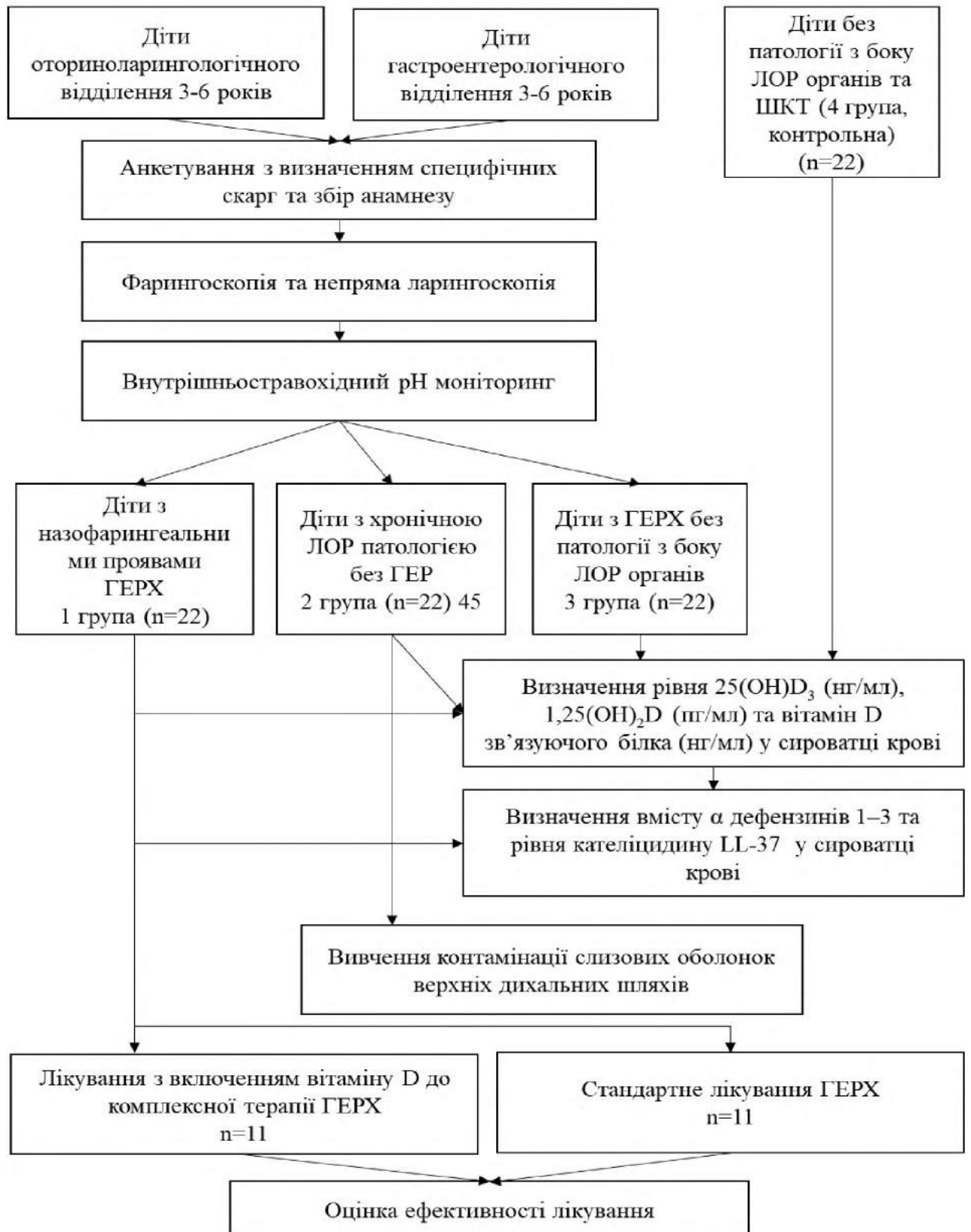


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Верифікацію діагнозу проводили згідно із загальноприйнятими стандартами: накази МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» та Керівництво з лікування гастроєзофагеального рефлюксу у дітей: спільні рекомендації Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) та Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN, 2018 р.). Та згідно наказу МОЗ України від 24.03.2009 № 181 із змінами і доповненнями, від 11 лютого 2016 року № 85 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча отоларингологія».

Дизайн дослідження погоджено з локальним етичним комітетом (протокол №1 від 25 січня 2018 р.) із висновком про відповідність роботи вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Хельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України. Дослідження було заплановане як проспективне, контрольоване, рандомізоване, відкрите клінічне випробування.

2.2 Клінічна характеристика груп дослідження

Згідно з результатами загально-клінічних, анамнестичних та інструментальних досліджень (добовий рН-моніторинг в стравоході) пацієнтів було розподілені на такі групи (табл. 2.1): 1 група – 22 дитини (54,5 % хлопчиків та 45,5 % дівчат, середній вік – $4,14 \pm 0,25$ років), в яких було діагностовано гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з назофарингеальними проявами, 2 група – 22 дитини (50 % хлопчиків та 50 % дівчат, середній вік – $4,14 \pm 0,19$) з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ, 3 група – 22 дитини (50 % хлопчиків та 50 % дівчат, середній вік – $4,8 \pm 0,25$) з ГЕРХ без проявів з боку ЛОР органів. Групу контролю (4 група) склали 22

дитини без патології з боку ШКТ та ЛОР органів. Статистично достовірної різниці за віком та статтю між основною групою, групами порівняння та групою контролю виявлено не було. Проте встановлені деякі особливості. Так, назофарингеальні прояви ГЕРХ достовірно частіше реєструвались у дівчат 3-4 років, ніж у хлопчиків цієї групи (90,0 % проти 41,7%, $p=0,03$), в той час як ГЕРХ без проявів з боку ЛОР органів, достовірно частіше реєструвалась у дівчат 5-6 років на відміну від дівчат 1 групи (63,6 % проти 10,0%, $p=0,02$).

Таблиця 2.1 – Розподіл дітей груп дослідження за віком та статтю

		Дівчатка			Хлопчики		
		Всього, абс.(%)	3-4 роки, абс.(%)	5-6 років, абс.(%)	Всього, абс.(%)	3-4 роки, абс.(%)	5-6 років, абс.(%)
Група спостереження (n=66)	I група (n=22)	10 (45,5)	9 [^] (90,0)	1 (10,0)	12 (54,5)	5 (41,7)	7 (58,3)
	II група (n=22)	11 (50,0)	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (50,0)	6 (54,5)	5 (45,5)
	III група (n=22)	11 (50,0)	4 (36,4)	7 (63,6)*	11 (50,0)	5 (45,5)	6 (54,5)
Група порівняння (n=22)		12 (54,5)	6 (50,0)	6 (50,0)	10 (45,5)	3 (30,0)	7 (70,0)
Примітка 1. * – статистично достовірна різниця $p<0,05$ між дівчатками 1 та 3 групою за віком.							
Примітка 2. ^ – статистично достовірна різниця $p<0,05$ між дівчатками та хлопчиками 1 групи за віком.							

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- наявність документованої (верифікованої) ГЕРХ;
- наявність документованого хронічного тонзиліту та гіпертрофії лімфоноглоткового кільця;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- вік дитини до 3 років і більше 7 років;
- хронічні захворювання внутрішніх органів у період загострення в стадії декомпенсації;
- інфекційні захворювання в гострому періоді;
- прийом антибактеріальних препаратів у останні 30 днів;
- прийом будь-яких вітамінних препаратів у останні 6 місяців.

На момент вступу в дослідження усі пацієнти не мали загострення хронічної ЛОР патології.

2.3 Бактеріологічне дослідження

Вивчення контамінації слизових оболонок верхніх дихальних шляхів проводили за допомогою загальноприйнятого бактеріологічного дослідження, яке включало посіви виділень носоглотки (мазки з зів та носа) на поживні середовища.

2.4 Імуноферментний аналіз

Визначення рівня метаболітів вітаміну D та антимікробних пептидів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія).

Всі пробірки одночасно піддавалися пасивному розморожуванню при $t = 20^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин. Потім за особистої присутності автора в підготовленому матеріалі фахівцем лабораторії визначався вміст $25(\text{OH})\text{D}_3$ (нг/мл), $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (пг/мл) та вітамін D зв'язуючого білка (нг/мл), Human HNP1-3 (пг/мл) та Human LL-37 (нг/мл) за стандартними методиками у суворій відповідності з інструкціями виробника. Вказані показники у сироватці крові досліджували за допомогою набору реактивів «25 ОН

Vitamin Total ELISA» виробництва фірми DIA source Immuno Assays S.A. (Бельгія), «1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA» виробництва фірми Immunodiagnostic Systems Limited (Великобританія), «Vitamin-D-Bindungsprotein ELISA kit» виробництва фірми Immunodiagnostik AG (Німеччина), «Human LL-37 ELISA kit» виробництва фірми Elabscience Biotechnology Co.,Ltd (США), «Human HNP1-3 ELISA kit» виробництва фірми Hycult Biotech (Нідерланди).

Оцінку вітамін-D статусу здійснено згідно з класифікацією, яка прийнята Міжнародним інститутом медицини й Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, а також методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи, відповідно до яких дефіцит вітаміну D діагностують при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче від 20 нг/мл виключно, недостатній рівень – від 20 до 29 нг/мл, оптимальним рівнем вітаміну D вважають показник 25(OH)D у сироватці крові вище від 30 нг/мл. Показник 25(OH)D₃, який дорівнює або нижче 10 нг/мл, вказує на важкий дефіцит даного вітаміну [136].

2.5 Внутрішньо стравохідний рН-моніторинг

Добовий внутрішньо стравохідний рН-моніторинг проводили в клінічних умовах на базі КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР в ендоскопічному відділенні за допомогою апарата ацидогастрограф АГ-1рН-М (виробник ТОВ «Старт», Україна). Перед початком проведення ацидометрії підтверджувалось задане градування мікрозондів. Градування здійснювали в буферних розчинах, виготовлених зі стандарт-титрів, які мають фіксовані значення рН, а саме: 1,68; 4,01; 6,86. Для внутрішньо стравохідного рН-моніторингу використовували трансназальне розташування мікрозонду протягом 16-24 годин на проксимальному рівні 5см від шлунково-стравохідного переходу, зважаючи на те, що довжина

стравоходу у дітей 5 років складає 16 см. Під час введення зонду зверталась увага на показники рН і у разі фіксації кислого значення, що вказує на потрапляння зонду до шлунку, його підтягували на 5 сантиметрів. При аналізі внутрішньо стравохідної рН-грами виділяють такі показники (в абсолютних одиницях рН): мінімальний (min) рН, максимальний (max) рН, різниця між min рН та max рН (Δ рН), швидкість зміни рН за добу чи певний проміжок часу (V_t), середньоарифметичне значення рН – X з його середньоквадратичним відхиленням (σ) та похибкою (m_x), а також медіану (Me) та моду (Mo). Крім того, за заданим порогом хвиль рН (W_{pH}), для діагностики кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів по W_{\uparrow} рН (<4,0 од. рН), констатують загальну кількість таких рефлюксів (nW_{\uparrow}), у тому числі тривалістю 5 хвилин та більше ($n1W_{\uparrow}$). Для діагностики лужних гастроєзофагеальних рефлюксів W_{\downarrow} рН ($\geq 7,0$ од. рН) відповідно враховують загальну кількість лужних гастроєзофагеальних рефлюксів (nW_{\downarrow}) та кількість таких рефлюксів тривалістю 5 хвилин та більше ($n1W_{\downarrow}$).

За нормальні вважали рефлюкси згідно з класифікацією DeMeester T.R., (1993) (табл.2.2, табл.2.3).

Таблиця 2.2 – Показники рН моніторингу в стравоході в нормі (кислий рефлюкс)

№	Показник рН моніторингу у стравоході	Норма
1.	Загальна кількість рефлюксів рН<4	46,9
2.	Найбільш тривалий епізод, (хв.)	19,8
3.	Кількість рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин	3,45
4.	IP, %	4,45

Таблиця 2.3 – Показники рН моніторингу в стравоході в нормі (лужний рефлюкс)

№	Показник рН моніторингу у стравоході	Норма
1.	Загальна кількість рефлюксів рН>7	27
2.	Найбільш тривалий епізод, (хв.)	93,41
3.	Кількість рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин	13,8
4.	ІР, %	16,54

2.6 Обґрунтування призначення вітаміну D₃ в складі комплексної терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з назофарингеальними проявами

Значною проблемою лікування ГЕРХ є його довго тривалість та виникнення рецидивів протягом декількох місяців після досягнення ремісії, тому терапія ГЕРХ повинна бути направлена на основні ланки патогенезу захворювання. Існуючі способи лікування не враховують особливості окремих проявів ГЕРХ, зокрема назофарингеальних, котрі ведуть до формування хронічної ЛОР патології та її рецидивів. Обґрунтовано необхідність призначення та вивчено клінічну ефективність вітаміну D₃ у комплексному лікуванні ГЕРХ з назофарингеальними проявами у дітей дошкільного віку.

Одним з ключових завдань дослідження був підбір лікувальної, а в подальшому профілактичної дози вітаміну D₃ дітям за назофарингеальними проявами ГЕРХ. З цією метою було проаналізовано останні світові рекомендації щодо призначення вітаміну D₃. Оновлені рекомендації Сполучених штатів Америки вказують на необхідність додаткового включення вітаміну D₃ для дітей 4-6 років у дозі 400-800 МО/добу [137]. Допустимі ж верхні рівні споживання вітаміну D₃ для дітей 4-8 років становлять 3000 МО/добу [138]. Слід зазначити, щоденні, щотижневі або

щомісячні схеми дозування вітаміну D₃ можуть використовуватися, оскільки вони призводять до однакових концентрацій 25(OH)D₃ в сироватці крові пацієнтів [139]. Проте, деякі експерти рекомендують віддавати перевагу добовим дозам, так як вітамін D₃ має період напіврозпаду близько доби і тому, що деякі дослідження повідомляють про побічні ефекти, такі як різке підвищення концентрації, або різке падіння вітаміну D₃ в сироватці при переривчастих високих дозах вітаміну D₃ [140].

Поточні мета аналізи не виявили ризик побічних ефектів при концентраціях 25(OH)D₃ в сироватці, що перевищують 125 нмоль/л, тому до тепер неясно, які концентрації 25(OH)D в сироватці слід використовувати в якості порогових рівнів токсичності вітаміну D [141, 142].

Що стосується вітамінів D₃ і D₂, більшість експертів стверджують, що вони вважають за краще вітамін D₃, так як це ендогенна форма, яка може бути більш ефективною в підвищенні концентрації 25(OH)D₃ в сироватці в порівнянні з вітаміном D₂ [143]. Рекомендовані цільові рівні для 25(OH)D₃ становлять від 25 до 50 нмоль/л (10 до 20) нг/мл, що відповідає прийому вітаміну D₃ від 400 до 800 МО (10 до 20) мкг на добу [144]. Також, за даними літератури, визначено, що прийом близько 2,5 мкг (100 МО) вітаміну D в день може збільшити концентрацію 25(OH)D₃ на 2,5-5 нмоль/л [145].

Враховуючи все вище вказане, оптимальними дозами вітаміну D₃ при лікуванні дефіциту даного вітаміну є призначення вітамін D₃ по 2000 МО/добу впродовж 30 днів з переходом в подальшому на дозу 1000 МО/добу щоденно з вересня по квітень включно з перервою на період травень – серпень.

Для оцінки ефективності лікування діти з назофарингальними проявами ГЕРХ (n=22) були розподілені на 2 групи: контрольна група – 11 дітей, які одержували лікування згідно Рекомендацій Північно-Американського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (NASPGHAN), Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN, березень 2018 р.)

та наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 року «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення», а саме приймали інгібітори протонної помпи (ІПП) впродовж 4 тижнів 1 раз на день у віковій дозі, яка показана дітям з типовими симптоми ГЕРХ і/або ГЕРХ підтверджена діагностичними тестами (в тому числі рН-моніторингом). Основна група – 11 дітей, які отримували, крім зазначеної вище схеми лікування, препарат вітаміну D₃ у дозі 2000 МО впродовж місяця. Групи були однорідні за статтю, віком та діагнозом і не відрізнялись за клінічною картиною. Препарат з групи ІПП, який призначався, був рекомендований згідно інструкції для дітей даного віку. Обов'язковою умовою було дотримання дієти та режимних заходів з регулярним харчуванням та заборонаю вживання їжі за 1-2 години перед засинанням. Слід зазначити, що діти з назофарингеальними проявами ГЕРХ першочергово госпіталізувались у ЛОР відділення для проведення аденотонзилотомії. Тому після обстеження дітям провели дане оперативне (ендоскопічне) втручання з подальшим призначенням рекомендованого лікування. Динаміку симптомів оцінювали на 7, 14 та 28 день від початку лікування. Наступним етапом призначено вітамін D₃ в якості монотерапії дітям основної групи в дозі 1000 МО протягом року щоденно з вересня по квітень включно з перервою на період травень-серпень. Оцінку ефективності проводили на підставі порівняння кількості епізодів гострих респіраторних захворювань, загострень хронічного ЛОР патології, рецидивів ГЕРХ та необхідність прийому антибактеріальних препаратів впродовж року у дітей основної та контрольної групи.

2.7 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми «Statistica 13.0 for Windows» (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN 10-J).

Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) і Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Кількісні ознаки були представлені у вигляді $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm середньоквадратичне відхилення) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізнявся від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при інших випадках розподілу. Розраховані коефіцієнти кореляції (r) вважалися достовірними при $p < 0,05$. Зв'язок між параметрами вважався сильним при значеннях коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ) та гамма (γ) більше 0,70, слабким – при значенні менше ніж 0,30. Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти виявлення показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості та точний (двобічний) метод Фішера. Для оцінки взаємозв'язку між дією фактору і формуванням назофарингеальних проявів ГЕРХ проводили розрахунок показника відносного ризику (ВР) та відношення шансів (ВШ) та їх довірчого інтервалу.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З НАЗОФАРИНГЕАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

3.1 Особливості клінічні картини гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та її назофарингеальних проявів

Специфічним симптомом ГЕРХ є печія. Проте даний симптом не характерний для дітей раннього та дошкільного віку, тому що діти не можуть описати даний симптом і печію можуть сприймати як больовий синдром за грудиною. У дітей 1 групи були визначені наступні скарги, які не реєструвались у дітей 2 групи: періодичні болі у животі та за грудиною у 14 дітей (63,6 %), відрижка повітрям протягом дня у 12 (54,5 %) (рис. 3.1). Також, матері даних дітей скаржились на симптом «мокрої плями» у 19 (86,4 %) дітей, дратівливість та важкість при засинанні у 15 (68,2 %), зниження апетиту у 20 (91,0 %) дітей. Покашлювання після їжі та в горизонтальному положенні та осиплість голосу зранку періодично відмічали матері всіх дітей даної групи, що може свідчити про наявність високого ГЕР.

Звертає увагу те, що схожими симптоми у дітей 1 та 2 групи були: гнусавість голосу, дихання через рот, закладеність носу, важкість при засинанні та часті пробудження за рахунок порушеного носового дихання та періодичні покашлювання в наслідок затікання слизу.

Однією зі скарг у дітей 3 групи (діти з ГЕРХ без хронічної ЛОР патології) був біль у животі, який спостерігався у всіх дітей та мав різний характер та локалізацію: найчастіше біль локалізувався в епігастральній області та за грудиною. За інтенсивністю больового синдрому відмінностей з 1 групою встановлено не було (за шкалою Лікерта). Також, у дітей 3 групи відмічалась відрижка повітрям після їжі та впродовж дня у 13 (59 %) дітей,

симптом «мокрої плями» у 15 (68,2 %) дітей, дратівливість та важкість при засинанні у 16 (72,7 %), зниження апетиту у 18 (81,8 %) дітей.

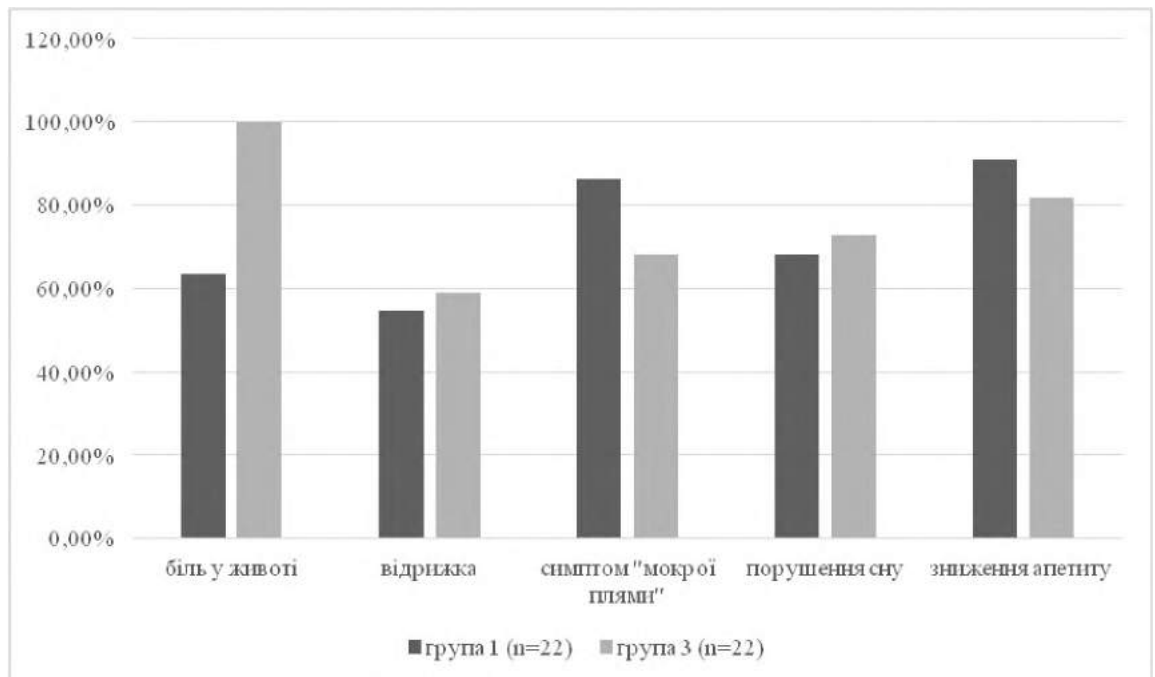


Рисунок 3.1 – Частота клінічних проявів у досліджуваних дітей з ГЕРХ.

Для визначення наявності ЛФР у дітей з хронічною патологією ЛОР органів (1 та 2 групи), була проведена непряма ларингоскопія та фарингоскопія. У 17 (77,3%) дітей 1 групи при проведенні непрямой ларингоскопії виявили помірну гіперемію гортані та легкий набряк голосових зв'язок, а у 5 (22,7%) дітей більш виразну гіперемію гортані з легким набряком голосових зв'язок, що може бути свідченням наявності ЛФР та було підтверджено при проведенні добового моніторингу рН у стравоході. Виявлені особливості були відсутні у дітей з хронічною патологією ЛОР органів без ГЕР (2 група).

При проведенні фарингоскопії виявили, що як у дітей 1 групи так і у дітей 2 групи майже однаково часто реєстрували гіпертрофію мигдаликів (J 35.1), гіпертрофію аденоїдів (J 35.2) та одночасну гіпертрофію мигдаликів та аденоїдів (J 35.3). Проте, у 13 (59,1%) дітей 1 групи реєстрували одночасну

гіпертрофію мигдаликів та аденоїдів (J 35,3) 3 ступеню, що достовірно частіше ніж у дітей 2 групи (13,6 %, $p=0,002$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Дані фарингоскопії у дітей 1 та 2 групи

		1 група (n=22) (абс., %)	2 група (n=22) (абс., %)
Гіпертрофія мигдаликів (J 35.1):		4 (18,2)	6 (27,3)
	1 ступінь	-	-
	2 ступінь	-	3 (13,6)
	3 ступінь	4 (18,2)	3 (13,6)
Гіпертрофія аденоїдів (J 35.2):		5 (22,7)	7 (31,8)
	1 ступінь	-	-
	2 ступінь	1 (4,5)	4 (18,2)
	3 ступінь	4 (18,2)	3 (13,6)
Гіпертрофія мигдаликів з гіпертрофією аденоїдів (J 35.3):		13 (59,1)	9 (40,9)
	1 ступінь	-	-
	2 ступінь	3 (13,6)	6 (27,3)
	3 ступінь	10 (45,5)*	3 (13,6)
Примітка. * – достовірна різниця по відношенню до 2 групи ($p<0,05$).			

При огляді ротової порожнини встановили, що у дітей з GERX (1 та 3 групи) достовірно частіше реєструється карієс, який більш поширений у дітей з назофарингеальними проявами GERX (1 група) (табл. 3.2). Так, карієс зубної емалі встановлено у 17 (77,3 %) дітей 1 групи ($p=0,0002$) та у половини дітей 3 групи ($p=0,03$ за одностороннім критерієм), що достовірно частіше ніж у дітей контрольної групи (18,2 %). А особливістю дітей з назофарингеальними проявами GERX (1 група) є наявність поширеного карієсу у 10 (45,5 %) дітей, що достовірно частіше ніж у дітей інших досліджуваних груп.

Таблиця 3.2 – Дані огляду ротової порожнини у досліджуваних дітей

	1 група (n=22) (абс., %)	2 група (n=22) (абс., %)	3 група (n=22) (абс., %)	4 група (n=22) (абс., %)
Карієс зубної емалі:	17 (77,3)*^	9 (40,9)	11 (50,0)*	4 (18,2)
- Поодинокий	7 (31,8)	6 (27,3)	9 (40,9)	4 (18,2)
- Поширений	10 (45,5)*^#	3 (13,6)	2 (9,1)	-
Ерозії зубної емалі	4 (18,2)	1 (4,5)	2 (9,1)	-
Географічний язик	5 (22,7)*	1 (4,5)	2 (9,1)	-
Відбитки зубів на язику	14 (63,6)*	-	10 (45,5)	-
Наявність нальоту на язику	18 (81,8)*^	4 (18,2)	16 (72,7)*	-

Примітка 1. * – достовірна різниця по відношенню до групи контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. ^ – достовірна різниця з 2 групою ($p < 0,05$).

Примітка 3. # – достовірна різниця з 3 групою ($p < 0,05$).

Також, у дітей 1 групи виявили ерозії зубної емалі у 4 (18,2 %) дітей, географічний язик у 5 (22,7 %) дітей, наявність відбитків зубів на язику у 14 (63,6 %) та наліт на язику у 18 (81,8 %) дітей. Частота даних проявів достовірно не відрізнялась від частоти у дітей 3 групи, проте статично відрізнялась від показників 2 та 4 групи. Отримані результати можуть бути свідченням контакту ротової порожнини з вмістом шлунку внаслідок ГЕР.

Патологічні ГЕР при проведенні добового рН моніторингу у стравоході були визначені у дітей, які віднесені відповідно до 1 та 3 групи в залежності від наявності назофарингеальних проявів. Змішані рефлюкси однаково часто визначались у дітей в обох групах (у 50,0 % дітей) (табл. 3.3). Проте відмічено особливість, що діти лише з кислими рефлюксами визначались

частіше у дітей 3 групи (у 40,9 % проти 18,2 % дітей 1 групи, відповідно, $p=0,049$ за однобічним критерієм). В той час як у 31,8 % дітей 1 групи визначали лише лужні рефлюкси (проти 9,1 % дітей 3 групи, $p=0,031$ за однобічним критерієм).

Таблиця 3.3 – Особливості якісного складу рефлюксату у дітей з ГЕРХ (1 та 3 групи)

	1 група n=22		3 група n=22	
	n	%	n	%
кислі рН<4	4	18,2	9	40,9*
лужні рН>7	7	31,8	2	9,1*
змішані	11	50	11	50

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами 1 та 2 за однобічним критерієм($p<0,05$).

Проте відмінностей за загальною кількістю лужних чи кислих рефлюксів, чи їх відсотка впродовж доби окремо чи у складі змішаних рефлюксів встановлено не було (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Порівняння показників рН моніторингу в стравоході у дітей з ГЕРХ (1 та 3 групи), Me(Q₂₅;Q₇₅)

Показник рН моніторингу у стравоході	1 група (діти з назофарингеальними проявами ГЕРХ, n=22)	3 група (діти з ГЕРХ) n=22)
1	2	3
Загальна кількість рефлюксів з рН<4,од.	102,0 (32,0; 217,0)	126,0 (78,0; 180,0)
Кількість рефлюксів рН<4 тривалістю >5 хвилин,од.	4,5 (0,0; 7,0)	4,5 (3,0; 8,0)
% рефлюксіврН<4	11,0 (1,50; 16,63)	11,5 (6,0; 15,0)

Продовження таблиці 3.4

1	2	3
Загальна кількість рефлюксів з рН>7,од.	84,0 (28,0; 350,0)	43,0 (6,0; 114,0)
Кількість рефлюксів рН>7 тривалістю > 5 хвилин, од.	4,5 (1,0; 7,0)	2,5 (0,0; 7,0)
% рефлюксів рН>7	13,78 (5,0; 16,0)	8,0 (2,0; 15,3)

Тобто загальна кількість кислих та лужних рефлюксів у дітей з назофарингеальними рефлюксами достовірно не відрізнялась. Проте слід враховувати, що згідно з даними літератури, за наявності ЛФР при ГЕРХ з назофарингеальними проявами, як кислотний, так і лужний рефлюксат має агресивну дію на слизову назофаринголарингеальної зони і навіть три епізоди ЛФР можуть викликати її пошкодження.

Аналіз анамнестичних даних встановив особливості перебігу гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) впродовж року у дітей. Порівняння кількості епізодів ГРЗ впродовж року у дітей 1 та 2 групи не виявило достовірних відмінностей (табл.3.5). Так, загальна кількість епізодів ГРЗ у дітей 1 групи (діти з назофарингеальними проявами ГЕРХ) – 8,5 (8,0;10,0), у дітей 2 групи (діти з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ) – 9,0 (7,0;10,0).

Проте відмічено, що діти 3 групи (з ГЕРХ без назофарингеальних проявів) та діти контрольної групи (4 група) хворіють на ГРЗ достовірно рідше (3,0 (2,0;3,0) та 2,0 (2,0;3,0) відповідно ($p<0,00001$)).

До того ж, середня тривалість ГРЗ у дітей за наявності хронічної ЛОР патології (1 та 2 групи) була достовірно довша, ніж у дітей 3 та 4 групи. А у дітей 1 групи достовірно довша ніж у дітей 2 групи (10,0 (10,0;14,0) та 10,0 (10,0; 10,0), $p<0,05$). Тобто, за наявності рефлюксу, тривалість ГРЗ довша.

За анамнестичними даними також виявлено, що загострення хронічного тонзиліту (ХТ) та назофарингіту щороку відмічали однаково часто всі хворі діти 1 та 2 групи, що не характерно для дітей 3 групи та дітей

групи контролю. У дітей 1 та 2 групи впродовж року реєструвались епізоди отиту та стоматиту. Прояви стоматиту впродовж року відмічали 12 (54,5 %) дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ, що достовірно частіше, ніж у дітей з хронічною ЛОР патологією без ГЕР (у 18,2 % дітей, $p=0,03$). Гострий середній отит реєструвався у 21 (95,5 %) дитини 1 групи та у 17 (77,3%) дітей 2 групи, кількість епізодів впродовж року достовірно не відрізнялась.

Таблиця 3.5 – Порівняльна характеристики кількості захворювань та курсів антибактеріальної терапії у досліджуваних дітей впродовж року до госпіталізації, Me ($Q_{25}; Q_{75}$)

	1 група (n=22)	2 група (n=22)	3 група (n=22)	4 група (n=22)
Кількість гострих респіраторних захворювань (ГРЗ)	8,5 (8,0;10,0)*^	9,0 (7,0;10,0) *^	3,0 (2,0;3,0)	2,0 (2,0;3,0)
Середня тривалість ГРЗ, дні	10,0 (10,0;14,0) *^#	10,0 (10,0; 10,0) *^	7,0 (7,0; 7,0)	5,0 (5,0;7,0)
Кількість загострень ХТ	1,0 (1,0;2,0)*^	1,0 (1,0;2,0)*^	-	-
Кількість епізодів назофарингіту	3,5 (2,0;4,0) *^	3,0 (3,0;3,0) *^	-	-
Кількість епізодів стоматиту	1,0 (0,0;1,0)*^#	0,0 (0,0;0,0) *^	-	-
Кількість епізодів гострого середнього отиту	1,0 (1,0;1,0)*^	1,0 (1,0;1,0) *^	-	-
Кількість курсів антибактеріальної терапії	4,0 (3,0;4,0)*^#	3,0 (3,0;4,0)*^	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,0;1,0)
Середня тривалість антибактеріальної терапії, дні	7,0 (7,0;10,0) *^#	7,0 (5,0;7,0) *^	5,0 (5,0;5,0)	5,0 (5,0;5,0)
Примітка 1. * – статистично значуща різниця з 3 групою, $p<0,05$. Примітка 2. # – достовірна різниця з 2 групою ($p<0,05$). Примітка 3. ^ – статистично значуща різниця з групою контролю, $p<0,05$.				

Особливістю дітей за наявності хронічної патології з боку ЛОР органів є не тільки часті захворювання дихальних шляхів, але й необхідність використання для лікування антибактеріальної терапії (табл. 3.5). Так, діти 1 та 2 групи потребували періодично включення до лікування ускладнень ГРЗ та загострень хронічної патології ЛОР органів антибактеріальні препарати, а кількість їх курсів була достовірно частіше ніж у дітей 3 та 4 групи. До того ж, їх частота була достовірно вище за наявності ГЕР (4,0 (3,0; 4,0) у дітей 1 групи проти 3,0 (3,0; 4,0) у дітей 2 групи, $p=0,035$). Також, тривалість антибактеріальної терапії була довшою у дітей 1 групи (7,0 (7,0; 10,0), $p=0,04$) ніж у дітей інших груп. Це в свою чергу може свідчити про важкість перебігу захворювань респіраторного тракту у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ.

Наступним етапом порівняли особливості перебігу захворювань у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ в залежності від якісного та кількісного складу рефлюксату при ГЕР (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Порівняльна характеристика перебігу захворювань у дітей 1 групи впродовж року в залежності від якісного складу рефлюксату, $Me (Q_{25}; Q_{75})$

	Діти з кислими рефлюксами, n=4	Діти з лужними рефлюксами, n=7	Діти зі змішаними рефлюксами, n=11
1	2	3	4
Кількість гострих респіраторних захворювань (ГРЗ)	7,0 (7,5; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)	8,0 (7,0; 10,0)
Середня тривалість ГРЗ, дні	10,0 (10,0; 12,0)	10,0 (10,0; 14,0)	10,0 (10,0; 14,0)
Кількість загострень ХТ	3,0 (2,0; 4,0)	4,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Кількість курсів антибактеріальної терапії	4,5 (4,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)
Середня тривалість антибактеріальної терапії, дні	7,0 (6,0; 8,5)	7,0 (7,0; 10,0)	7,0 (7,0; 10,0)

Достовірних відмінностей встановлено не було. Тобто кількість та тривалість епізодів ГРЗ, загострень хронічної патології ЛОР органів не залежала від якісного складу рефлюксату при ГЕР. Проте визначені деякі особливості в залежності від кількісного складу рефлюксату. Так, встановлено наявність кореляційного зв'язку між відсотком кислих рефлюксів за добу та кількістю курсів антибіотикотерапії ускладнень ГРЗ за рік ($R=0,48$, $p=0,02$). Також встановлено прямий кореляційний зв'язку між кількістю тривалих кислих рефлюксів за добу та кількістю курсів антибіотикотерапії ускладнень ГРЗ за рік ($R=0,57$, $p=0,006$). Це може свідчити про більш важкий перебіг ГРЗ з розвитком ускладнень та потребувати призначення антибіотикотерапії.

Таким чином, особливістю дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ є наявність окрім скарг, які можуть свідчити про наявність ГЕР (симптом «мокрої плями», дратівливість та важкість при засинанні, зниження апетиту), також клінічних проявів, які свідчать про наявність ЛФР, а саме покашлювання після їжі та в горизонтальному положенні, осиплість голосу зранку, виявлення гіперемії гортані та набряку голосових зв'язок, поширений карієс зубної емалі. У більшості дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ реєстрували змішані та лужні рефлюкси, проте кількість кислих та лужних рефлюксів достовірно не відрізнялась, що вказує на агресивний вплив на слизову оболонку ротової

порожнини рефлюксату не залежно від його складу. ГРЗ та загострення хронічної ЛОР патології у цих дітей перебігають частіше та їх тривалість довша. До того ж, частіше потребують включення до терапії ускладнень антибактеріальні препарати, тривалість курсів яких достовірно довша.

3.2 Виявлення факторів ризику розвитку назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Загальновідомим є положення про сполучений вплив спадкової схильності та факторів середовища на розвиток захворювань, зокрема шлунково-кишкового тракту. Тому наступним етапом проведено вивчення факторів, які можуть спричинити розвиток патології з боку стравоходу або ускладнити її перебіг, призводячи до збільшення кількості рецидивів та тривалості захворювання. Особливості сімейного та вітального анамнезу, а також вплив факторів зовнішнього середовища, які реалізуються при наявності певних умов, можуть призводити до розвитку ГЕРХ.

Таблиця 3.7 – Дані сімейного та вітального анамнезу дітей в групах дослідження

	1 група (n=22) (абс., %)	2 група (n=22) (абс., %)	3 група (n=22) (абс., %)	4 група (n=22) (абс., %)
1	2	3	4	5
1. Сімейний анамнез (наявність гастродуоденальної патології, зокрема ГЕРХ та її клінічних симптомів)				
1.1. у родичів по 1 лінії	10 (45,5)	8 (36,4)	13 (59,1)	5 (22,7)
1.2. у родичів по 2 лініям	8 (36,4)*#	2 (9,1)	4 (18,2)	2 (9,1)
1.3. анамнез відсутній	4 (18,2)*#	12 (54,5)	5 (22,7)*	15 (68,2)
2. Вітальний анамнез				

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
2.1. Патологічний перебіг вагітності	16 (72,7)*#	7 (31,8)	14 (63,6)*	5 (22,7)
2.2. Патологічний перебіг пологів	14 (63,6)*#	5 (22,7)	10 (45,5)	4 (18,2)
2.3. Раннє штучне вигодовування (<6міс)	9 (40,9)*	10 (45,5)*	8 (36,4)	3 (13,6)
Примітка 1. * – статистично значуща різниця з групою контролю, $p < 0,05$; Примітка 2. # – достовірна різниця з 2 групою ($p < 0,05$); Примітка 3. ^ – статистично значуща різниця з 3 групою, $p < 0,05$.				

З наведених у таблиці 3.7 даних видно, що для дітей груп спостереження, так і для дітей групи контролю характерна наявність спадкової схильності за патологією ШКТ, особливості перебігу вагітності (гестози, загроза передчасних пологів, хронічна фето-плацентарна недостатність) і пологів (порушення пологової діяльності, обвиття пуповини, гіпоксія плода).

Проте, у дітей з ГЕРХ (1 та 3 групи) дані фактори виявляли достовірно частіше, ніж у дітей групи контролю, а за наявності назофарингеальних проявів, частіше ніж у дітей 2 групи (з хронічною ЛОР патологією). Так, спадкова схильність за патологією ШКТ реєструвалась у 18 (81,8 %) дітей 1 групи ($p=0,002$) та 17 (77,3 %) ($p=0,006$) дітей 3 групи, на відміну від дітей групи контролю (у 31,8 %), що може свідчити про вплив даного фактору на розвиток ГЕРХ. Патологічний перебіг вагітності відмічали майже 2/3 матерів дітей 1 групи ($p=0,002$) та більше половини 2 групи ($p=0,01$), що достовірно частіше відносно дітей групи контролю. Встановлені відмінності за патологічним перебігом пологів у матерів дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ. Даний фактор реєструвався у 14 (63,6 %) дітей 1 групи, що достовірно частіше ніж у дітей групи контролю ($p=0,005$) та ніж у дітей 2 групи ($p=0,01$). Встановлені несприятливі фактори вагітності та

патологічного перебігу пологів можуть відігравати роль у розвитку моторних порушень верхніх відділів ШКТ. Також визначено, що раннє штучне вигодовування реєструвалось в 3 рази частіше у дітей 1 та 2 групи (у 40,9% та 45,5% дітей відповідно), що достовірно по відношенню до дітей групи контролю ($p=0,04$) (табл. 3.7).

Аналіз впливу визначених факторів на ризик розвитку ГЕРХ у дітей встановив, що найбільше значення у дітей з ГЕРХ має спадковість, а саме: наявність у родичів захворювань ШКТ, зокрема ГЕРХ (або її клінічних проявів) та патологічний перебіг вагітності і пологів. Як видно з таблиці 3.8, при наявності обтяженого спадкового анамнезу відносний ризик розвитку ГЕРХ у дітей не залежно від наявності назофарингеальних проявів збільшується майже в 3 рази. Також для розвитку ГЕРХ має значення патологічний перебіг вагітності (ВР 2,9 (95 %ДІ: 1,4-6,1) у дітей 1 групи та ВР 2,3 (95 %ДІ: 1,2-4,3) у дітей 3 групи, $p<0,05$), при наявності якого збільшується ймовірність розвитку ГЕРХ у 9 та 6 разів відповідно.

Таблиця 3.8 – Вплив сімейного та вітального анамнезу на розвиток захворювань у дітей

	1 група		2 група		3 група	
	ВШ (95%ДІ)	ВР (95%ДІ)	ВШ (95%ДІ)	ВР (95%ДІ)	ВШ (95%ДІ)	ВР (95%ДІ)
1	2	3	4	5	6	7
Спадковість	9,6 (2,4- 39,4)	3,4 (1,4-8,4)	1,8 (0,5-6,1)	1,3 (0,7-2,4)	7,3 (1,9- 27,9)	2,8 (1,3-6,3)
Патологічний перебіг вагітності	9,1 (2,3- 35,7)	2,9 (1,4-6,1)	1,6 (0,4-6,1)	1,2 (0,7-2,3)	5,9 (1,6- 22,3)	2,3 (1,2-4,3)
Патологічний перебіг пологів	7,9 (1,9- 31,6)	2,5 (1,3-4,7)	1,3 (0,3-5,8)	1,1 (0,6-2,3)	3,8 (0,9- 14,8)	1,8 (1,0-3,1)

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7
Раннє штучне вигодовування	4,4 (0,9-19,4)	1,8 (1,1-3,1)	5,3 (1,2-23,2)	1,9 (1,2-3,4)	3,6 (0,8-16,2)	1,7 (1,0-2,9)

До того ж визначено, що для розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ має значення патологічний перебіг пологів (ВР 2,5 (95 %ДІ: 1,3-4,7), $p < 0,05$), при наявності якого збільшується ймовірність розвитку захворювання у 8 разів (ВШ 7,9 (95 %ДІ: 1,9-31,6)). Дані фактори можуть призводити до порушення формування сполучно-тканинних структур організму плода ще в періоді вагітності, та в подальшому – до розвитку захворювання в старшому віці.

Відмічено, що у дітей, які були переведені на штучне вигодовування раніше 6 місяців життя або були на штучному вигодовуванні, збільшується ВР розвитку хронічних захворювань з боку ЛОР органів у 1,9 рази ($p < 0,05$).

Особливістю дітей з ГЕРХ, не залежно від наявності патологічних змін з боку ЛОР органів (1 та 3 групи) є наявність в анамнезі частих та рясних зригувань в перші місяці життя, що достовірно по відношенню до дітей 2 ($p = 0,0001$) та 4 групи ($p < 0,00001$) (табл. 3.9). Достовірних відмінностей за строками відвідування дитячого садку встановлено не було.

Таблиця 3.9 – Дані анамнезу дітей в групах дослідження

	1 група (n=22) (абс., %)	2 група (n=22) (абс., %)	3 група (n=22) (абс., %)	4 група (n=22) (абс., %)
1	2	3	4	5
Строки прорізування зубів з затримкою (після року)	8 (36,4)*^	6 (27,3)	2 (9,1)	2 (9,1)

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
Прояви рахіту на першому році життя	20 (90,9)*^	16 (72,7)*	10 (45,5)	4 (18,2)
Часті та великі за об'ємом зригування на першому році життя	18 (81,8)*#	4 (18,2)	16 (72,7)*#	2 (9,1)
Відвідування дитячого садку:				
- не відвідує	6 (27,3)	8 (36,4)	5 (22,7)	2 (9,1)
- з 2 років	6 (27,3)	6 (27,3)	5 (22,7)	5 (22,7)
- з 3 років	10 (45,5)	8 (36,4)	12 (54,5)	15 (68,2)
Примітка 1. * – статистично значуща різниця з групою контролю, $p < 0,05$. Примітка 2. # – достовірна різниця з 2 групою ($p < 0,05$). Примітка 3. ^ – статистично значуща різниця з 3 групою, $p < 0,05$.				

Опитування матерів на наявність проявів рахіту, а саме кісткових (лобний бугор, сплюсненість потилиці) та неврологічних (дратівливість, пітливість, м'язова гіпотонія), встановив, що дані прояви виявляли у 90,9 % дітей 1 групи та 72,7 % дітей 2 групи, що достовірно частіше ніж у дітей групи контролю ($p=0,001$), а у дітей 1 групи в 2 рази частіше, ніж у дітей 3 групи ($p=0,003$) (табл. 3.9). Також для 36,4 % дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманні більш пізні строки прорізування зубів (після року) ($p=0,03$ за одностороннім критерієм). Дані фактори можуть бути пов'язані з недостатнім надходженням вітаміну D. Тому провели опитування щодо харчування дітей та додаткового вживання вітаміну D дітьми та їх матерями в періоді вагітності.

Аналіз даних анкет щодо харчування виявив, що майже половина дітей з ГЕРХ періодично (1-2 рази на тиждень) порушують дієту (вживають чіпси,

солодкі напої) та нерегулярно харчуються (не снідають або не обідають) ($p=0,03$) (табл. 3.10, 3.11). До того ж, особливістю дітей з ГЕРХ є те, що вживають їжу за 1-2 години або безпосередньо перед засинанням 72,7 % дітей 1 групи та 63,6 % 2 групи ($p=0,03$), що в свою чергу може призводити до закиду шлункового вмісту у стравохід при порушенні моторики нижнього стравохідного сфінктеру та за рахунок збільшення тиску з боку шлунку.

Таблиця 3.10 – Особливості режиму харчування у досліджуваних дітей

	1 група (n=22) (абс., %)	2 група (n=22) (абс., %)	3 група (n=22) (абс., %)	4 група (n=22) (абс., %)
Недотримання дієти, нерегулярне харчування	12 (54,5)*	6 (27,3)	12 (54,5)*	4 (18,2)
Вживання їжі за 1-2 години перед засинанням	16 (72,7)*#	6 (27,3)	14 (63,6)*	5 (22,7)
Примітка 1. * – статистично значуща різниця з групою контролю, $p<0,05$. Примітка 2. # – достовірна різниця з 2 групою ($p<0,05$).				

Таблиця 3.11 – Особливості раціону у досліджуваних дітей

	1 група (n=22) (абс., %)	2 група (n=22) (абс., %)	3 група (n=22) (абс., %)	4 група (n=22) (абс., %)
1	2	3	4	5
Частота вживання борошняних виробів				
Щоденно	12 (54,5)	8 (36,4)	14 (63,6)	8 (36,4)
через день	5 (22,7)	7 (31,8)	6 (27,3)	5 (22,7)
1-2 рази на тиждень	5 (22,7)	7 (31,8)	2 (9,1)	9 (40,9)

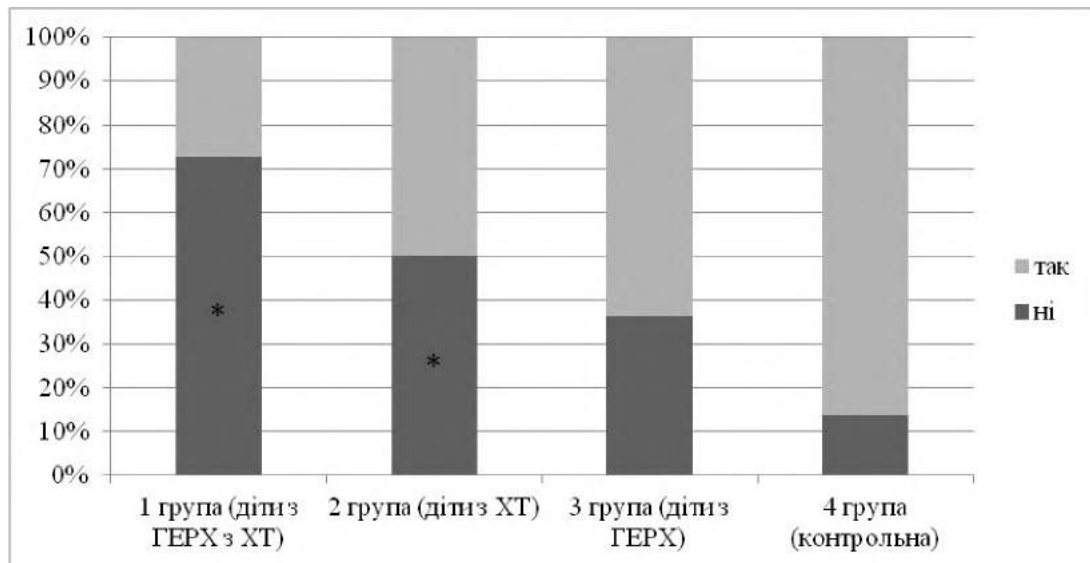
Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
Частота вживання солодоців				
Щоденно	12 (54,5)	8 (36,4)	14 (63,6)	7 (31,8)
через день	6 (27,3)	8 (36,4)	5 (22,7)	8 (36,4)
1-2 рази на тиждень	4 (18,2)	6 (27,3)	3 (13,6)	7 (31,8)
Частота вживання солодких напоїв (соки в тетрапаках)				
Щоденно	14 (63,6)*	10 (45,5)	16 (72,7)*	6 (27,3)
через день	7 (31,8)	8 (36,4)	6 (27,3)	10 (45,5)
1-2 рази на тиждень	2 (9,1)	4 (18,2)	-	6 (27,3)
Частота вживання молочних виробів				
Щоденно	15 (68,2)	16 (72,7)	14 (63,6)	16 (72,7)
через день	5 (22,7)	4 (18,2)	5 (22,7)	4 (18,2)
1-2 рази на тиждень	2 (9,1)	2 (9,1)	3 (13,6)	2 (9,1)
Примітка 1. * – статистично значуща різниця з групою контролю, $p < 0,05$.				
Примітка 2. # – достовірна різниця з 2 групою ($p < 0,05$).				

Особливостей між групами за частотою вживання фруктів, овочів, м'яса або молочних страв не виявлено ($p > 0,05$). Проте більшість дітей з ГЕРХ (1 та 3 групи) частіше вживають солодкі напої, а саме соки промислового виробництва, щоденно ($p = 0,03$).

За даними літератури, вживання вітаміну D під час вагітності запобігає розвитку інфекційної патології з боку дихальних шляхів у дітей. Ми визначили, що за даними анамнезу більшість матерів не вживала під час вагітності вітамін D та більшість дітей не приймали вітамін D взагалі або приймали тільки впродовж першого року від народження (рис.3.2 та рис.3.3). Так, за даними анамнезу життя визначили, що у 16 (72,7 %) дітей 1 групи (діти з назофарингеальними проявами ГЕРХ) матері під час вагітності не приймали ніякі полівітаміни та вітамін D додатково, що достовірно частіше ніж у дітей 3 групи ($p = 0,03$) та групи контролю ($p = 0,003$) (у 36,4 % та 13,6 %

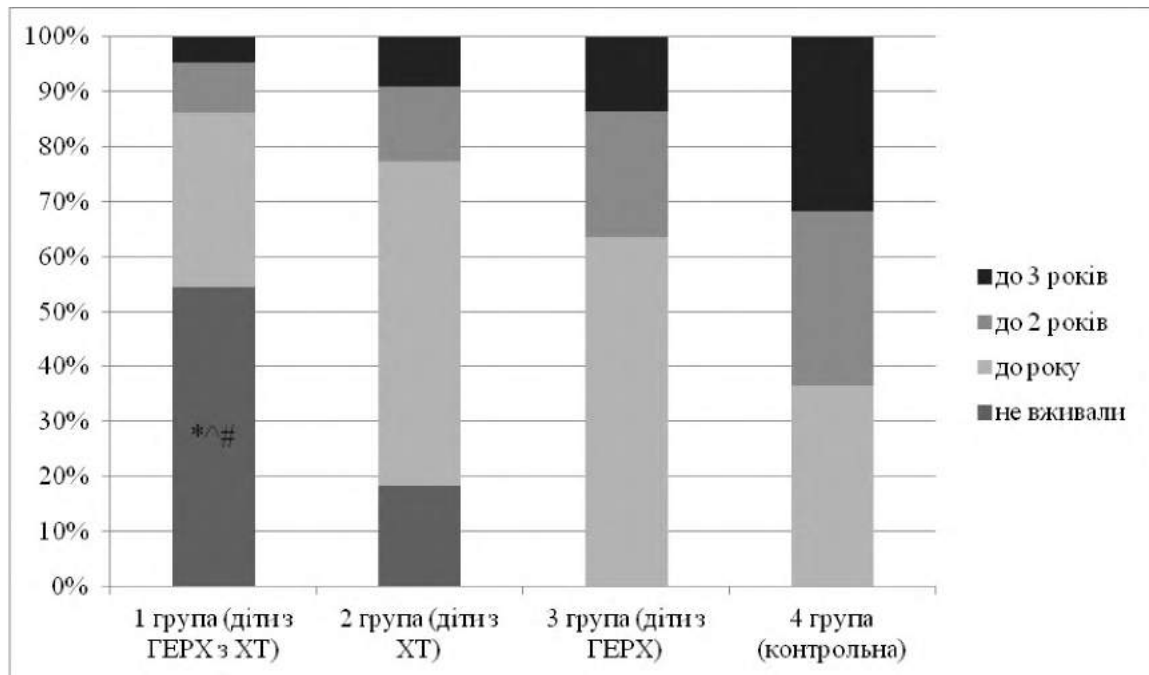
дітей відповідно) (рис. 3.2). 50 % матерів дітей з хронічною ЛОР патологією без патологічних рефлюксів також не приймали полівітаміни та вітамін D під час вагітності, що достовірно частіше ніж у дітей групи контролю ($p=0,02$).



Примітка. * –достовірна різниця по відношенню до групи контролю ($p<0,05$).

Рисунок 3.2 – Вживання вітаміну D матерями досліджуваних дітей під час вагітності.

Не отримували зовсім вітамін D більше половини дітей, що мали назофарингеальні прояви ГЕРХ, що достовірно частіше визначалось, ніж у дітей з хронічною ЛОР патологією без патологічних рефлюксів (54,5 % проти 18,2 %, $p=0,02$) (рис.3.3). Серед дітей 1-ї групи лише 7 (31,8 %) отримували вітамін D до 1 року і тільки 1 дитина до 3-х річного віку. У дітей 2-ї дослідної групи виявили, що більшість дітей (59,1 %) приймали вітамін D до року і тільки 2 дитини до 3-х років. Дітей 3-ї групи та групи контролю, котрі не отримували вітамін D, не було. Але 14 (63,6 %) дітей з ГЕРХ, що не мали хронічної ЛОР патології, отримували вітамін D тільки до 1 року, а така сама кількість дітей з групи контролю отримувала його до 2-3-х річного віку.



Примітка 1. * – достовірна різниця по відношенню до групи контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. ^ – достовірна різниця з 2 групою ($p < 0,05$), # - достовірна різниця з 3 групою ($p < 0,05$).

Рисунок 3.3 – Вживання вітаміну D дітьми досліджуваних груп в перші 3 роки життя.

Визначено відносний ризик та відношення шансів розвитку ГЕРХ з назофарингеальними проявами у дітей в залежності від наявності даних факторів (табл. 3.12). Встановлено, що дані фактори мають значний вплив на розвиток ГЕРХ з назофарингеальними проявами і декілька менший вплив на розвиток хронічної ЛОР патології у дітей без патологічних рефлюксів. Як видно з таблиці 3.10, відсутність прийому додатково вітаміну D вагітною жінкою, а також відсутність прийому вітаміну D дитиною взагалі та після першого року життя підвищують ризик формування ГЕРХ з назофарингеальними проявами в 3,51 та 3,99 рази відповідно. Але ці фактори не підвищують ризик розвитку ГЕРХ без хронічної ЛОР патології ($p \geq 0,05$), а збільшують ризик розвитку патології з боку ЛОР органів більш ніж в 2 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 3.12 – Вплив факторів (відсутність вживання вітаміну D під час вагітності та відсутність вживання вітаміну D після народження та після першого року життя) на розвиток патології у дітей досліджуваних груп

	Відсутність вживання вітаміну D під час вагітності		Відсутність вживання вітаміну D після народження та після першого року життя	
	ВШ (95%ДІ)	ВР (95%ДІ)	ВШ (95%ДІ)	ВР (95%ДІ)
1 група (n=22)	16,89 (3,63-78,56)*	3,51 (1,70-7,24)*	11,08 (2,48-49,46)*	3,99 (1,39-11,46)*
2 група (n=22)	6,33 (1,45-27,74)*	2,14 (1,24-3,69)*	5,95 (1,58-22,33)*	2,58 (1,16-5,75)*
3 група (n=22)	3,62 (0,81-16,15)	1,71* (1,00-2,93)	3,06 (0,89-10,46)	1,75 (0,93-3,31)
Примітка. * – $p < 0,05$.				

За даними анамнезу встановлені несприятливі фактори ризику розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ, а саме патологічний перебіг вагітності та пологів, що може відігравати роль у розвитку моторних порушень верхніх відділів ШКТ. Особливістю дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ є наявність проявів рахіту та більш пізні строки прорізування зубів (після року), що може бути пов'язано з недостатнім надходженням вітаміну D. Більшість матерів дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ та дітей з хронічною ЛОР патологією без патологічних рефлюксів не приймали додатково вітамін D (та інші полівітаміни) під час вагітності та більше половини дітей цих групи не приймали вітамін D взагалі, що може виступати фактором ризику формування хронічної патології ЛОР органів, зокрема назофарингеальних проявів ГЕРХ, про що свідчить збільшення відносного ризику розвитку захворювання в 3,5 рази при наявності даного фактору.

3.3 Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові

Забезпеченість вітаміном D проводили згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства ендокринологів на підставі аналізу рівня 25(OH)D₃ в сироватці крові. Визначено, що у більшості дітей всіх досліджуваних груп реєстрували низьку забезпеченість вітаміном D. Встановили, що для всіх пацієнтів 1 групи (діти з назофарингеальними проявам ГЕРХ) визначено дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D₃ нижче 20нг/мл), (p<0,05), а для 9 % дітей дефіцит вітаміну D складав нижче 10 нг/мл, що достовірно частіше ніж у дітей 3 та 4 групи (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Забезпеченість вітаміном D у обстежених дітей

	1 група n=22		2 група n=22		3 група n=22		4 група (контроль) n=22	
	n	%	n	%	n	%	n	%
рівень 25(OH)D ₃								
<10 нг/мл	2	9,1	0	0	0	0	0	0
<20нг/мл	20	90,9* [^]	19	86,4* [^]	1	4,5	0	0
20-29 нг/мл	0	0* [#] [^]	3	13,6	20	91,0	19	86,4
>30 мг/мл	0	0*	0	0	1	4,5	3	13,6
Примітка 1.* – достовірна різниця з групою контролю (p<0,05). Примітка 2. # – достовірна різниця з 2 групою (p<0,05). Примітка 3. ^ – достовірна різниця з 3 групою (p<0,05).								

Для дітей 2 групи (діти з хронічною ЛОР патологією) дефіцит вітаміну D притаманний у 19 (86,4 %) дітей, що також достовірно частіше ніж у пацієнтів 3 та 4 групи. Для пацієнтів 3 групи (діти з ГЕРХ без ЛОР патології) дефіцит вітаміну D притаманний лише для 4,5 %, як і його достатній рівень (рівень 25(OH)D₃ від 30 нг/мл), але у 91,0 % визначено недостатній рівень даного вітаміну (рівень 25(OH)D₃ від 20 нг/мл до 29 нг/мл). У дітей контрольної групи (4 група) дефіцита вітаміну D не визначався, проте у 86,4 % з них було діагностовано

недостатній рівень, і лише у 13,6 % пацієнтів рівень вітаміну D був у межах вікової норми.

Таким чином, аналіз рівня 25(OH)D₃ виявив, що у більшості дітей 3 та 4 групи реєструється недостатній рівень забезпеченості вітаміном D, а майже у всіх дітей 1 та 2 групи – його дефіцит. Це співпадає з даними літератури, згідно яких в світі відмічається пандемія гіповітамінозу D, а дефіцит вітаміну D в свою чергу може сприяти розвитку інфекцій дихальної системи.

Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові показав, що для пацієнтів груп спостереження (1, 2, 3 групи) характерні достовірно низькі рівні 25(OH)D₃, в порівнянні з пацієнтами групи контролю (4 група) (табл. 3.14, рис.3.4).

Таблиця 3.14 – Рівень метаболітів вітаміну D у сироватці крові у обстежених дітей, Me (Q₂₅;Q₇₅)

	1 група n=22	2 група n=22	3 група n=22	4 група n=22
25(OH)D ₃ , нг/мл	13,3 (11,6; 14,9)*^#	17,6 (16,7; 18,9)*	21,6 (20,3; 22,9)*	24,6 (22,8; 28,2)
1,25(OH) ₂ D пг/мл	141,9 (121,2; 164,0)*^#	75,2 (71,9; 83,7)*	103,4 (94,3; 123,9)*	48,9 (37,3; 56,1)
ВДЗБ, нг/мл	31,7 (21,4; 53,8)	31,4 (23,1; 44,5)	27,6 (22,6; 41,2)	27,9 (22,6; 38,2)
Примітка 1. * – достовірна різниця по відношенню до групи контролю (p<0,05). Примітка 2. ^ – достовірна різниця з 2 групою (p<0,05). Примітка 3. # – достовірна різниця з 3 групою (p<0,05).				

Визначено, що у пацієнтів 1 групи (з назофарингеальними проявами ГЕРХ) показники були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів інших груп дослідження (p=0,00001). У пацієнтів 1 групи реєструвались більш низькі показники 25(OH)D₃, ніж у пацієнтів 2 групи (13,3 (11,6; 14,9) нг/мл проти 17,6

(16,7; 18,9) нг/мл, $p=0,00001$) та 3 групи (13,3 (11,6; 14,9) нг/мл проти 21,6 (20,3; 22,9) нг/мл, $p=0,00001$).

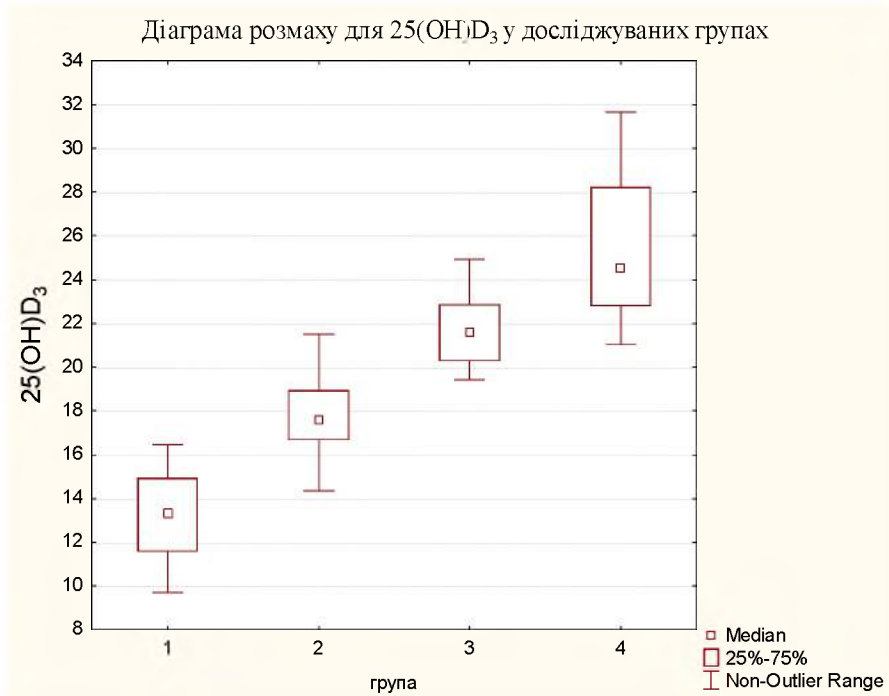


Рисунок 3.4 – Рівень 25(OH)D₃ у сироватці крові у обстежених дітей.

Як бачимо, більш низькі рівні 25(OH)D₃ у сироватці крові реєструються у дітей за наявності хронічної патології ЛОР органів, а саме у дітей 1 та 2 групи, що також підтверджує вплив дефіциту вітаміну D на розвиток інфекцій дихальної системи з більш частими епізодами ГРЗ та тривалим їх перебігом у дітей цих груп. У дітей 3 групи, з GERX без хронічної патології з боку ЛОР органів, показники 25(OH)D₃ достовірно нижчі ніж у дітей групи контролю, проте вищі ніж у дітей за наявності хронічної патології з боку ЛОР органів. Це також підтверджується тим, що у дітей 3 групи кількість епізодів ГРЗ та їх тривалість достовірно менша, ніж у дітей 1 та 2 групи (табл. 3.5). Таким чином, дефіцит вітаміну D може призводити до розвитку захворювань ШКТ, зокрема GERX, та хронічної патології ЛОР органів з більш важким перебігом при нижчих показниках 25(OH)D₃.

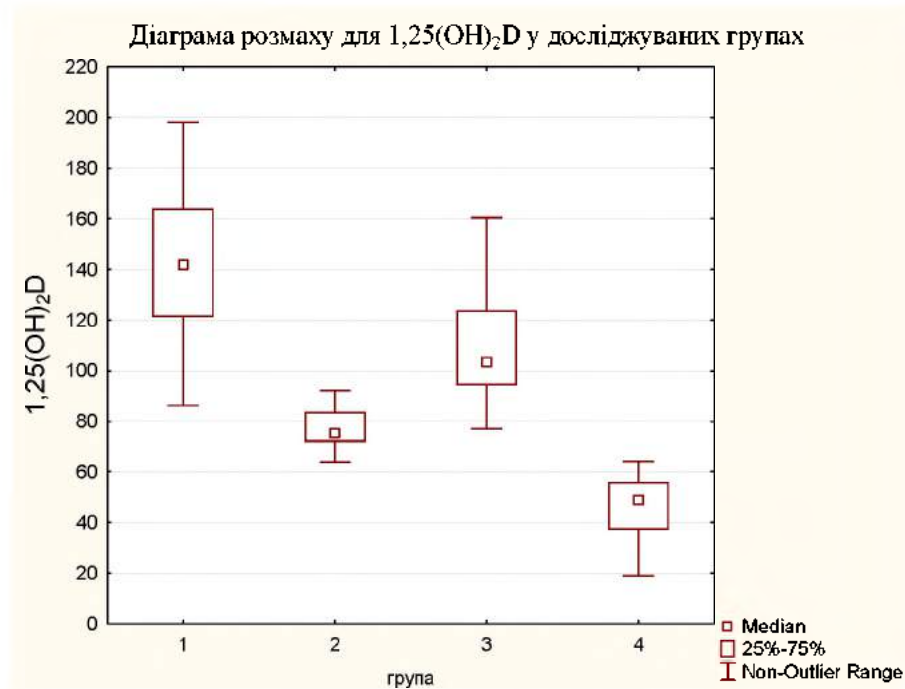


Рисунок 3.5 – Рівень 1,25(OH)₂D у сироватці крові у обстежених дітей.

Аналіз рівнів 1,25(OH)₂D показав, що у всіх пацієнтів досліджуваних груп його показники були достовірно вищими, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 3.14, рис. 3.5). Так, у пацієнтів 1 групи ці рівні були значно вищими (141,9 (121,2; 164,0) пг/мл) не тільки по відношенню до дітей групи контролю (48,9 (37,3; 56,1), пг/мл, $p = 0,00001$), але й на відміну від 2 та 3 груп дослідження (75,2 (71,9; 83,7) пг/мл та 103,4 (94,3; 123,9) пг/мл відповідно, $p = 0,00001$). У дітей 2 групи рівень 1,25(OH)₂D був вище ніж у дітей групи контролю (75,2 (71,9; 83,7) пг/мл проти 48,9 (37,3; 56,1), пг/мл, $p = 0,001$), проте майже в 2 рази нижчі ніж у дітей 1 групи ($p < 0,05$).

За результатами дослідження рівня вітамін Д зв'язуючого білка (ВДЗБ) не було визначено достовірно значущої різниці між групами (табл. 3.14, рис. 3.6). Тобто рівні ВДЗБ у дітей досліджуваних груп (1, 2 та 3) не відрізнялись від показників групи контролю.

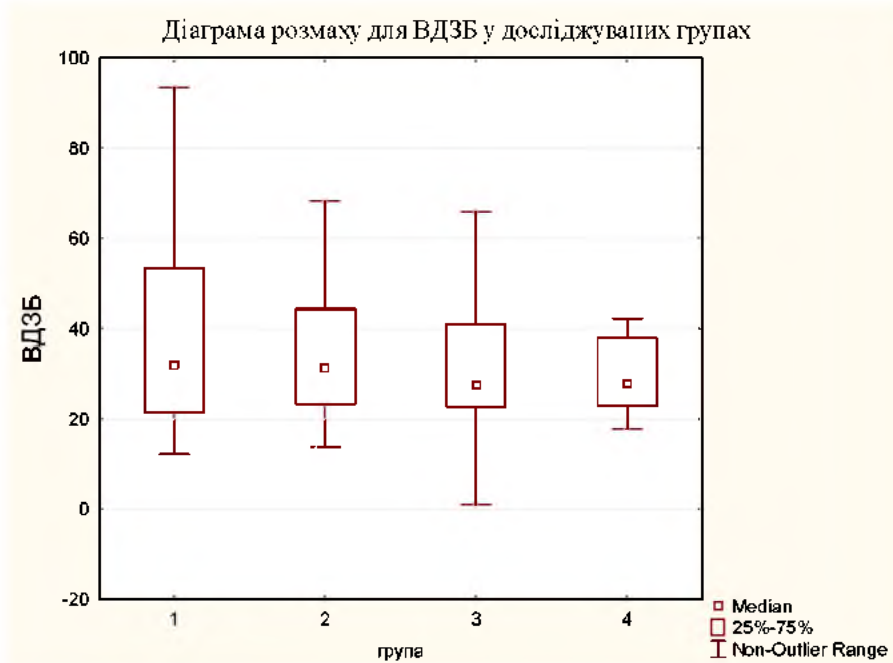


Рисунок 3.6 – Рівень вітамін D зв'язуючого білку (ВДЗБ) у сироватці крові у обстежених дітей.

Аналіз взаємозв'язку між метаболітами вітаміну D встановив, що у пацієнтів 1 групи виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($R=-0,60$, $p<0,05$) (рис. 3.7).

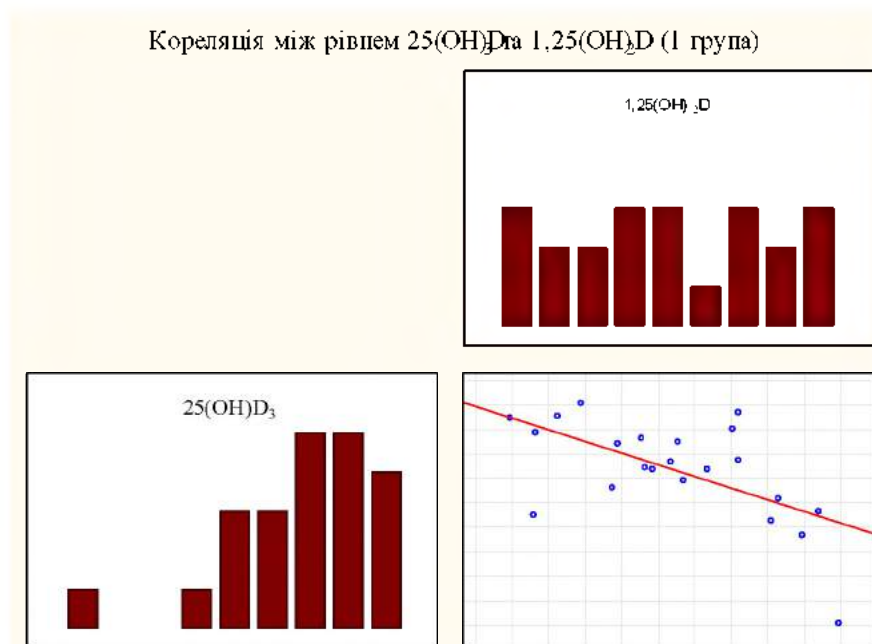


Рисунок 3.7 – Визначення зв'язку між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ.

Отже більш низькі значення $25(\text{OH})\text{D}_3$ відповідають вищим рівням $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сироватці крові. Це пояснює більш високі показники $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ (1 група) на відміну від інших груп, так як у дітей 1 групи реєструвались значно нижчі показники $25(\text{OH})\text{D}_3$.

У пацієнтів 2, 3 групи, а також групи контролю було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($R=0,43$, $p<0,05$; $R=0,63$, $p<0,05$ та $R=0,66$, $p<0,05$ відповідно) (рис. 3.8, 3.9, 3.10). Тобто у дітей з низькими показниками $25(\text{OH})\text{D}_3$ реєструються більш низькі значення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і навпаки.

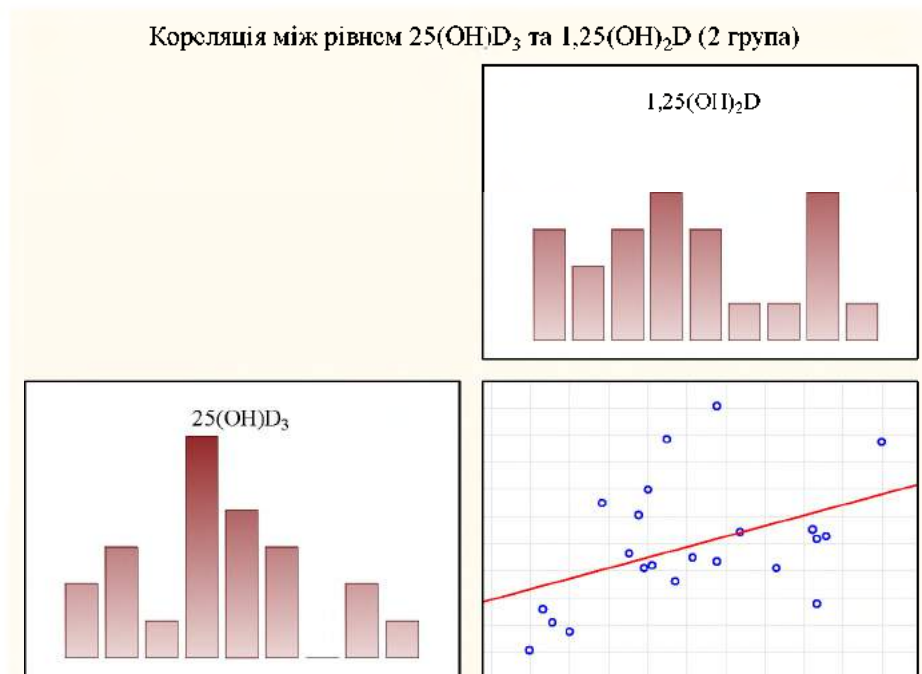


Рисунок 3.8 – Визначення зв'язку між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у дітей з хронічною ЛОР патологією без ГЕР (2 група).

Це не суперечить даним літератури, тому що в цих групах майже у 90% дітей спостерігали недостатній рівень вітаміну D, тобто рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ не мав критично низьких значень, на відміну від дітей 1 групи.

Не було встановлено чіткого кореляційного зв'язку між показниками $25(\text{OH})\text{D}_3$ та ВДЗБ і $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ та ВДЗБ.

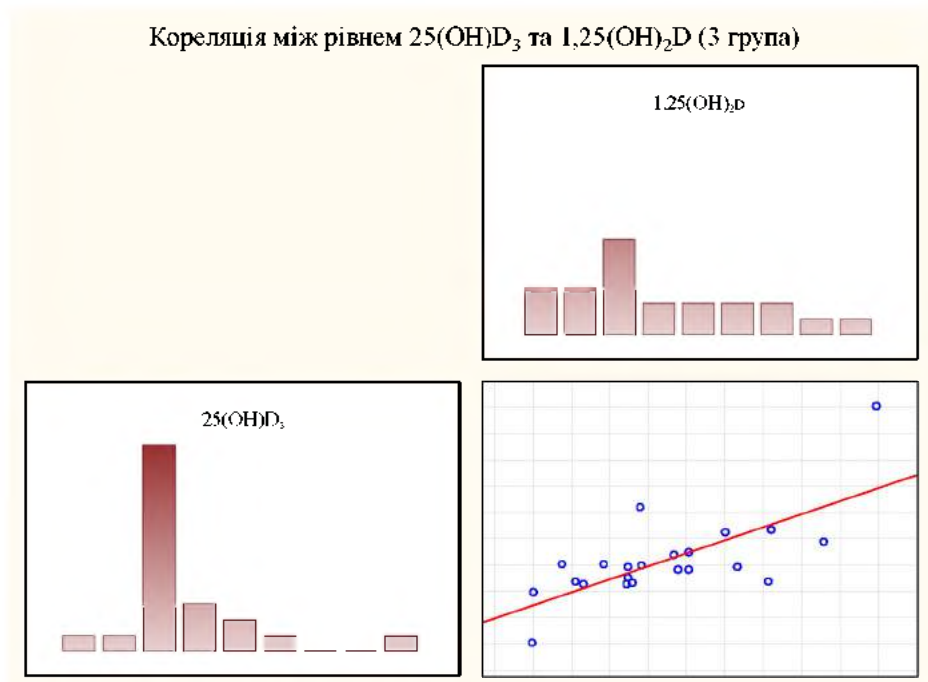


Рисунок 3.9 – Визначення зв'язку між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у дітей з ГЕРХ без ЛОР патології (3 група).

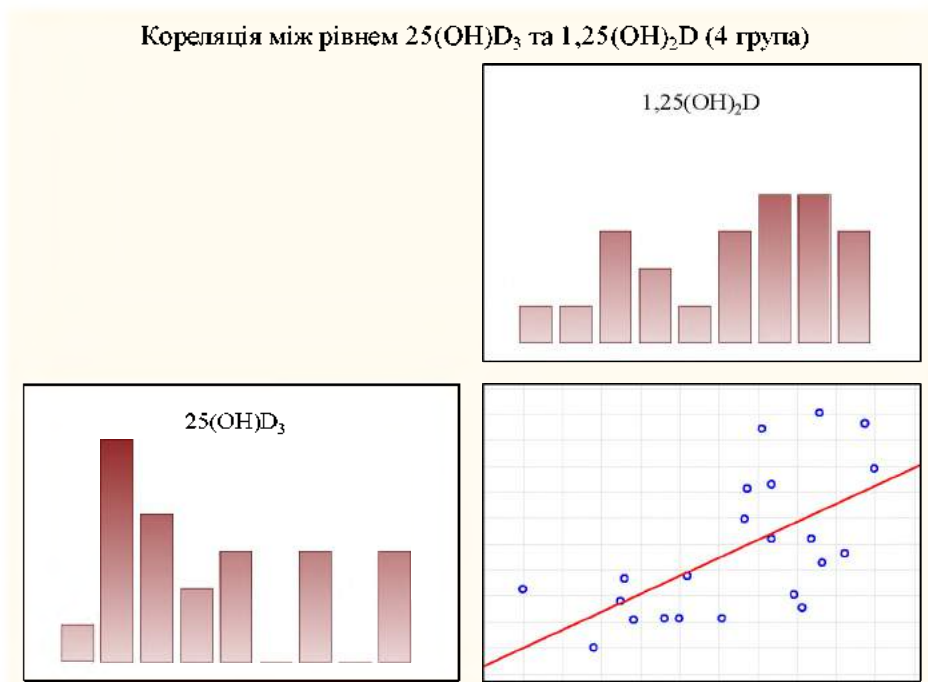


Рисунок 3.10 – Визначення зв'язку між рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у дітей групи контролю (4 група).

Визначення рівня метаболітів вітаміну D у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ в залежності від складу рефлюксату не виявило достовірних відмінностей в залежності від складу рефлюксату (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Вміст метаболітів вітаміну D у сироватці крові дітей 1 групи в залежності від складу рефлюксату, Me (Q₂₅;Q₇₅)

	Діти з кислими рефлюксами, n=4	Діти з лужними рефлюксами, n=7	Діти зі змішаними рефлюксами, n=11
25(OH)D ₃ , нг/мл	13,7 (12,6; 15,2)	14,5 (10,8; 14,9)	13,2 (10,9; 15,2)
1,25(OH) ₂ D пг/мл	129,0 (122,1; 149,3)	130,9 (95,1; 145,2)	161,9 (132,1; 177,6)
ВДЗБ, нг/мл	26,3 (15,8; 51,6)	36,7 (21,4; 71,9)	30,4 (23,3; 53,5)

Також не визначено зв'язків між рівнями метаболітів вітаміну D та кількісним складом рефлюксату при ГЕР у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ (1 група), так і у дітей з ГЕРХ без хронічної патології ЛОР органів (3 група).

Дедалі більше зустрічається клінічних даних, що свідчать про наявність прямої залежності між дефіцитом вітаміну D та більш тяжким перебігом гострих запальних захворювань дихальних шляхів. Тому проаналізовано дані вмісту вітаміну D у сироватці крові дітей 1 групи в залежності від перебігу захворювань респіраторного тракту.

У дітей за назофарингеальними проявами ГЕРХ встановлено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D₃ та середньою тривалістю респіраторних захворювань у дітей (R=-0,74, p<0,05). Так, у дітей з більш низькими рівнями 25(OH)D₃ довша тривалість респіраторних захворювань. До того ж, чим нижчі рівні 25(OH)D₃ тим частіше діти

потребують для лікування ускладнень ГРЗ антибактеріальні препарати ($R=-0,50$, $p<0,05$) та тривалість даного лікування довша ($R=-0,62$, $p<0,05$). До того ж, кількість епізодів стоматиту та отиту у дітей частіша при більш низьких значеннях $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($R=-0,83$ та $R=-0,62$ відповідно, $p<0,05$). Отримані дані свідчать про більш важкий перебіг захворювань у дітей на тлі дефіциту вітаміну D, що погоджується з даними літератури.

Таким чином, перебіг захворювань респіраторного тракту у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ, а також розвиток патології з боку ЛОР органів у цих дітей, відбувається на тлі низького рівня вітаміну D, що призводило до тривалого перебігу захворювання з більш частим та тривалим призначенням антибактеріальної терапії. В свою чергу, у більшості дітей з хронічною ЛОР патологією, також визначали дефіцит вітаміну D, що може свідчити про вплив даного фактору на розвиток інфекційних захворювань респіраторного тракту. Проте особливістю дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ були достовірно нижчі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ на тлі високих рівнів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, які не мали відмінностей в залежності від складу рефлюксату.

3.4 Аналіз рівня антимікробних пептидів у дітей в сироватці крові

За результатами проведеного дослідження вмісту α дефензинів у сироватці крові було встановлено, що показники досліджуваних груп достовірно відрізнялись від показників групи контролю ($p<0,05$) (табл. 3.16, рис. 3.11). Для дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманні найнижчі показники α дефензинів 1-3 у сироватці крові на відміну від інших груп та групи контролю ($p<0,05$). У дітей 1 групи показники в 2 рази нижчі, ніж у дітей 3 групи (з ГЕРХ без хронічної ЛОР патології) (2535,0 (1950,0; 3120,0) пг/мл проти 4858,6 (4353,6; 5699,2) пг/мл, $p<0,05$) та майже в 4 рази нижчі ніж у дітей з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ (2535,0 (1950,0; 3120,0) пг/мл проти 8261,6 (6613,2; 13196,6) пг/мл, $p<0,05$).

Таблиця 3.16 – Вміст α дефензинів 1-3 та кателіцидинів LL 37 у сироватці крові досліджуваних дітей

	1 група	2 група	3 група	4 група
α дефензини, пг/мл	2535,0 (1950,0; 3120,0) * [^] #	8261,6 (6613,2; 13196,6) *	4858,6 (4353,6; 5699,2) *	3344,2 (2827,6; 3680,8)
кателіцидини, нг/мл	17,9 (5,8; 33,3) * [^] #	62,8 (58,3; 69,9) *	47,6 (44,8; 51,3) *	36,6 (34,6; 40,9)
Примітка 1. * – достовірна різниця по відношенню до групи контролю ($p < 0,05$). Примітка 2. [^] – достовірна різниця з 2 групою ($p < 0,05$). Примітка 3. # – достовірна різниця з 3 групою ($p < 0,05$).				

Відмічено, що найвищі показники реєструвались у дітей 2 групи, з хронічною ЛОР патологією без ГЕР (8261,6 (6613,2; 13196,6) пг/мл проти 3344,2 (2827,6; 3680,8) пг/мл групи контролю, $p < 0,05$).

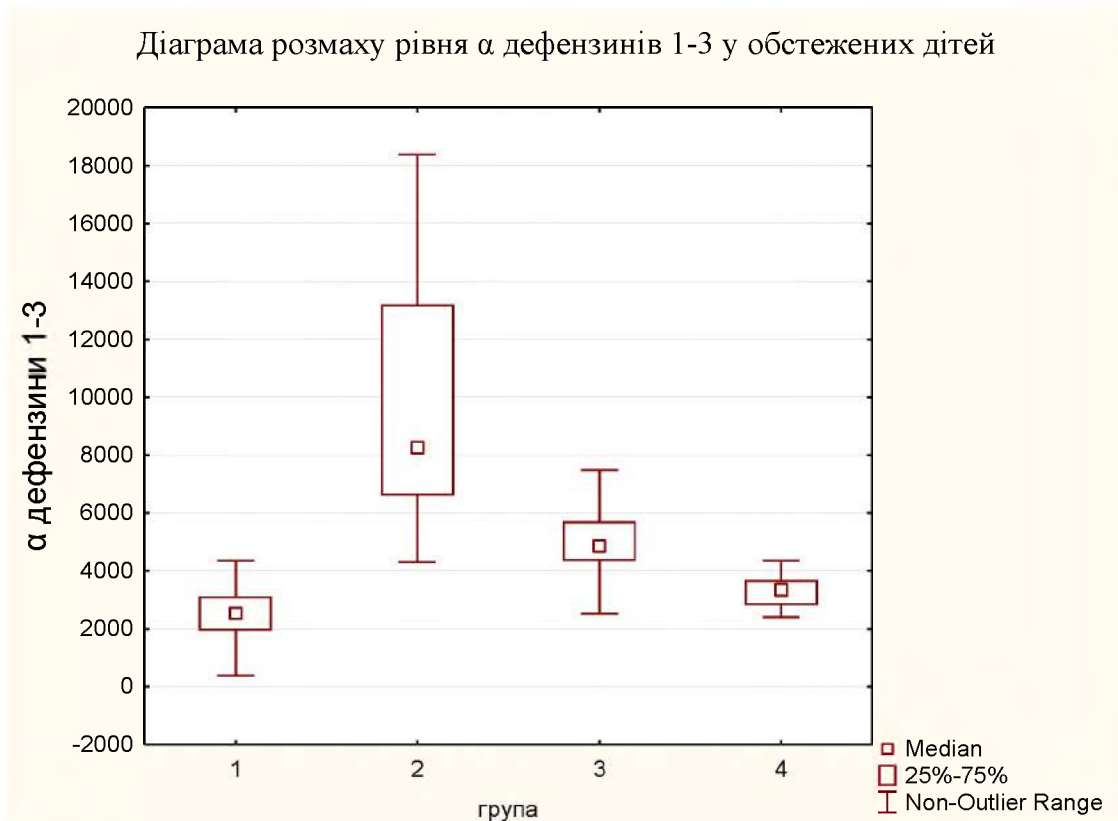


Рисунок 3.11 – Рівень α дефензинів 1-3 у сироватці крові у обстежених дітей.

У дітей 3 групи показники були достовірно вищими, ніж у дітей групи контролю (4858,6 (4353,6; 5699,2) пг/мл проти 3344,2 (2827,6; 3680,8) пг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Дослідження вмісту кателіцидину LL-37 в сироватці крові пацієнтів, котрі знаходились під спостереженням, також показало його зниження у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ (17,9 (5,8; 33,3) нг/мл проти 36,6 (34,6; 40,9) нг/мл групи контролю, $p < 0,05$) (табл. 3.16, рис. 3.12). У пацієнтів інших груп дослідження показники були вищими, ніж у пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$). Окрім цього, найвищі показники кателіцидину LL-37 були виявлені у дітей із хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ (62,8 (58,3; 69,9) нг/мл проти 36,6 (34,6; 40,9) групи контролю нг/мл, $p < 0,05$).

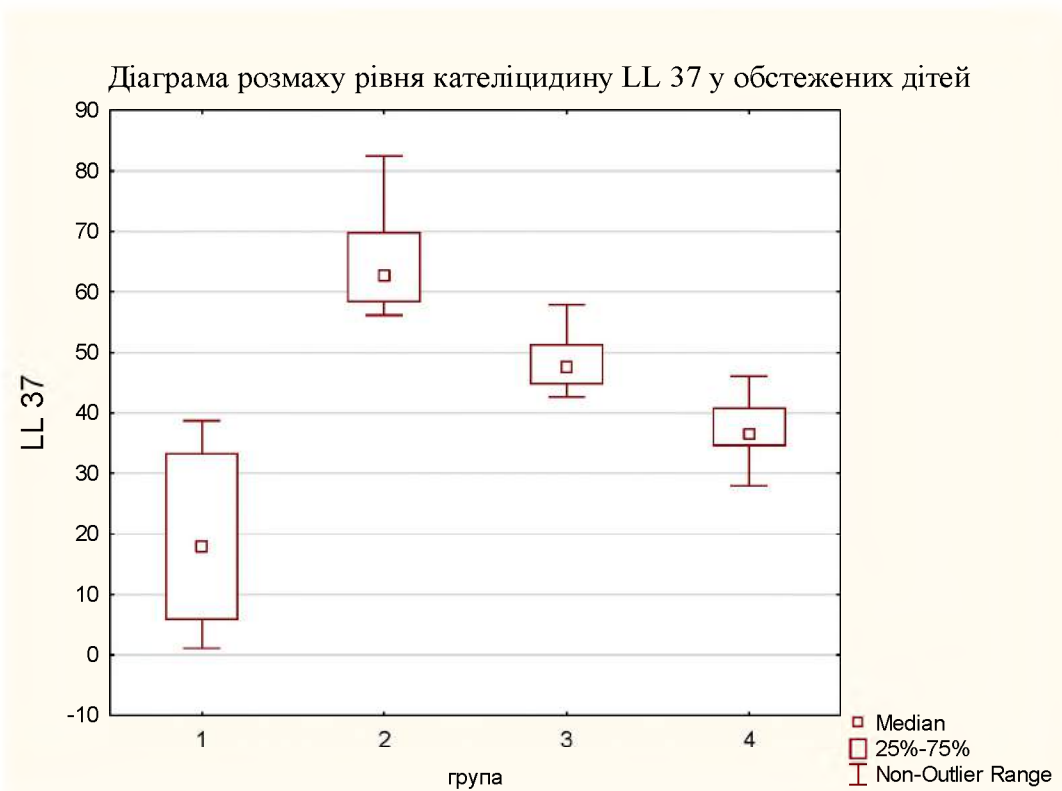


Рисунок 3.12 – Рівень кателіцидинів LL-37 у сироватці крові у обстежених дітей.

Таким чином, для дітей з ГЕРХ з назофарингеальними проявами притаманні низькі рівні антимікробних пептидів, що можна пояснити не тільки впливом прямої дії рефлюксату на слизову оболонку носоглотки

внаслідок патологічного ГЕР, але й може бути пов'язано зі зниженим рівнем вітаміну D, який реєструється у дітей даної групи. А у дітей з хронічною ЛОР патологією без патологічних ГЕР на тлі бактеріальної колонізації назофарингеальної зони реєструється індукція вироблення антимікробних пептидів, що підтверджується достовірно високими їх рівнями у сироватці крові.

Зважаючи на те, що вітамін D виступає в ролі модулятора імунної відповіді і відіграє важливу роль в регуляції продукції дефензину та кателіцидину LL-37, проведено визначення кореляційних взаємозв'язків між рівнями антимікробних пептидів та показниками рівнів метаболітів вітаміну D.

Так, виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D₃ та рівнем α дефензину 1-3 (R=0,52, p<0,05) та негативний взаємозв'язок між рівнем 1,25(OH)₂D та рівнем α дефензину 1-3 (R=-0,52, p<0,05) у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (1 група) (табл. 3.17). Чим нижчий рівень 25(OH)D₃ у дітей 1 групи, тим нижче рівень α дефензину 1-3.

Таблиця 3.17 – Кореляційні зв'язки між α дефензинами 1-3 та 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D, ВДЗБ у досліджуваних дітей

Показники	1 група R	2 група R	3 група R	4 група R
25(OH)D ₃ та α дефензини	0,52*	-0,58*	-0,44*	-0,51*
1,25(OH) ₂ D та α дефензини	-0,52*	-0,51*	-0,45*	-0,42
Вітамін Д зв'язуючий білок та α дефензини	-0,04	-0,04	0,16	0,19
Примітка. * – статистично значущий зв'язок (p<0,05).				

У пацієнтів 2, 3 груп та групи контролю встановлено негативні ($p < 0,05$) кореляційні взаємозв'язки між показниками рівнів метаболітів вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) та показниками рівнів α дефензину ($p < 0,05$). Зниження в сироватці крові концентрації $25(\text{OH})\text{D}_3$ і підвищення вмісту α -дефензину 1-3 в плазмі крові у дітей 2 групи, може виступати у ролі додаткового фактору рецидивуючого (повторного) перебігу хвороби. Аналіз взаємозв'язку між показниками α дефензину та ВДЗБ по досліджуваних групах не виявив достовірних даних.

Аналіз взаємозв'язку між рівнями метаболітів вітаміну D та вмістом антимікробного пептиду кателіцидину LL 37 по групах встановив позитивний кореляційний зв'язок ($R = 0,68$, $p < 0,05$) тільки між рівнем показників $25(\text{OH})\text{D}_3$ та показників кателіцидину LL 37 у пацієнтів 2 групи (з хронічною ЛОР патологією без ГЕРХ). Проте, враховуючи, що у дітей даної групи реєструються низькі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ та більш високі рівні кателіцидину LL 37, то дітям з більш низькими рівнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ притаманні більш низькі рівні кателіцидину LL 37, але вони вищі ніж у дітей інших груп.

Встановлені деякі особливості в рівнях антимікробних пептидів в сироватці крові у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ в залежності від складу рефлюксату. Так, у дітей з кислими та змішаними рефлюксами визначено тенденцію до більш низького рівня кателіцидину LL 37 ніж у дітей лише з лужними рефлюксами (10,4 (6,2; 20,7) нг/мл та 10,8 (3,4; 34,1) нг/мл проти 21,0 (15,1; 35,1) нг/мл, $p < 0,1$) (табл. 3.18). До того ж, встановлено кореляційний зв'язок між рівнем кателіцидинів LL 37 та кількістю тривалих кислих рефлюксів ($R = -0,45$, $p = 0,03$). Тобто, чим більша кількість кислих рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин протягом доби, тим менший рівень кателіцидинів LL 37.

Таблиця 3.18 – Вміст α дефензинів 1-3 та кателіцидинів LL 37 у сироватці крові дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ в залежності від складу рефлюксату

	Діти з кислими рефлюксами n=4	Діти з лужними рефлюксами n=7	Діти зі змішаними рефлюксами n=11
α дефензини, пг/мл	2096,3 (1803,8; 2793,4)	2827,6 (2242,6; 2827,6)	2535,0 (2242,6; 3120,0)
кателіцидини LL37, нг/мл	10,4 (6,2; 20,7)	21,0 (15,1; 35,1)	10,8 (3,4; 34,1)
Примітка. * – статистично значущий зв'язок ($p < 0,1$).			

Таким чином, аналіз проведених досліджень показав, що особливістю пацієнтів із ГЕРХ та назофарингеальними проявами є набагато нижчі рівні антимікробних пептидів (α дефензинів 1-3 та кателіцидинів LL 37), а чим більша кількість кислих рефлюксів тривалістю довше 5 хвилин протягом доби, тим менший рівень кателіцидинів LL 37. В свою чергу низькі рівні антимікробних пептидів, а саме α дефензинів 1-3 показали кореляцію з низькими рівнями 25(OH)D₃.

Так, для дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ характерна відповідна для віку клінічна картина, з превалюванням у скаргах дітей періодичного болю у животі та за грудиною, відрижки, симптому «мокрої плями», порушення сну з частими пробудженнями, покашлювання після їжі та в горизонтальному положенні, осиплість голосу зранку. При огляді звертає на себе увагу поєднана гіпертрофія мигдаликів та аденоїдів 3 ступеню, наявність гіперемії слизової оболонки гортані та набряку голосових зв'язок та поширені каріозні ураження зубної емалі. У більшості дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ реєстрували змішані та лужні рефлюкси, проте кількість кислих та лужних рефлюксів достовірно не

відрізнялась, що вказує на агресивний вплив на слизову оболонку ротової порожнини рефлюксату не залежно від його складу. В анамнезі відмічаються більш часті епізоди ГРЗ з довшою тривалістю та часта потреба в лікуванні ускладнень ГРЗ антибактеріальних препаратів. Особливістю дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ є наявність проявів рахіту та більш пізні строки прорізування зубів (після року), що може бути пов'язано з недостатнім надходженням вітаміну D. Більшість матерів дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ не приймали додатково вітамін D (та інші полівітаміни) під час вагітності та більше половини їх дітей не приймали вітамін D взагалі. Це може виступати фактором ризику формування даної патології, про що свідчить збільшення відносного ризику розвитку захворювання в 3,5 рази при наявності даного фактору. В свою чергу визначено, що для більшості цих дітей притаманний дефіцит вітаміну D з достовірно низькими рівнями 25(OH)D₃, α дефензинів 1-3 та кателіцидинів LL 37. Отримані дані вказують, що в умовах зниження рівня вітаміну D в сироватці крові не відбувається в повній мірі активація повноцінної імунної відповіді, а це призводить до загального зниження запальної імунореактивності організму та може бути однією з причин тяжчого перебігу захворювання.

До того ж визначено, що чим більша кількість кислих рефлюксів тривалістю довше 5 хвилин протягом доби, тим менший рівень кателіцидинів LL 37. Це можна пояснити не тільки недостатнім синтезом його внаслідок дефіциту вітаміну D, а й в умовах пошкодження слизової оболонки назофарингеальної зони рефлюктатом зі шлунка, кателіцидин LL-37 може виконувати протизапальну функцію, внаслідок чого відбувається прискорення його метаболізму. До того ж, агресивний склад рефлюксату може мати негативний вплив на активність кателіцидину LL-37, внаслідок чого знижуються його антимікробні властивості.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях: [180, 183, 187, 188, 189].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D НА СТАН КОНТАМІНАЦІЇ НОСОГЛОТКИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D В ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З НАЗОФАРИНГЕАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

4.1 Особливості мікробної контамінації носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Згідно з літературними даними відомо, що у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D частіше відбувається колонізація дихальних шляхів патогенною бактеріальною флорою та розвиток хронічних запальних захворювань респіраторного тракту ніж у хворих з достатніми рівнями вітаміну D. Бактеріологічне дослідження з визначенням мікробної контамінації носоглотки було проведене дітям 1 та 2 групи. За даними посівів з зіву та носу визначені деякі особливості у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ у дітей. Так, у дітей 1 групи при бактеріологічному дослідженні з зіву відмічається більша частота виявлення *Haemophilus influenzae* в мазку, ніж у дітей 2 групи (у 17 (77,3 %) дітей проти 10 (45,5 %), $p=0,03$ за одностороннім критерієм), в посівах з носу цей збудник висівався достовірно частіше у пацієнтів 1 групи – у 7 (31,8 %) дітей, а у дітей 2 групи – у 9,1 % ($p=0,02$). До того ж, встановлено тенденцію до частішого виділення *Staphylococcus aureus* в мазках з носу у дітей 1 групи (50,0% проти 22,7 % у дітей 2 групи, $p=0,1$). Інші мікроорганізми виділялись однаково часто у всіх групах пацієнтів (табл. 4.1).

Встановлено, що у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ мікрофлора практично не виділялась у вигляді монокультури. Так, у 6 (27,3 %) дітей 1 групи висівалися більше трьох мікроорганізмів ($p=0,002$), а у 8 (36,4 %)

дітей спостерігали комбінацію з 2 збудників, як і у дітей 2 групи (у 36,4 % висівали комбінацію з 2 збудників), а у половини дітей мікрофлора висівалась у вигляді монокультури (у 54,5 %). Виявлення комбінованої мікрофлори може вказувати на значне порушення стану колонізаційної резистентності в мигдаликах.

Таблиця 4.1 – Особливості мікрофлори носоглотки у дітей з хронічною ЛОР патологією в залежності від наявності патологічних GER

Мікроорганізми	1 група, n=22				2 група, n=22			
	зів		ніс		зів		ніс	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Haemophilus influenzae</i>	17	77,3 [^]	7	31,8*	10	45,5	1	9,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	45,5	11	50	8	36,4	5	22,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	9,1	3	13,6	1	4,5	6	27,3
<i>Streptococcus haemolyticus</i> (β, ні А ні Б)	2	9,1	2	9,1	1	4,5	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	4,5	0	0	0		0	0
<i>Candida albicans</i>	4	18,2	0		1	4,5	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1	4,5	2	9,1	0	0
Відсутність мікроорганізмів в посівах	2	9,1	2	9,1	3	13,6	9	49,9

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця між 1 та 2 групою, $p < 0,05$ за двобічним критерієм Фішера.
Примітка 2. [^] – статистично достовірна різниця між 1 та 2 групою за однібічним критерієм Фішера, $p < 0,05$.

Враховуючи, що в мазках з зіву та носу у пацієнтів 1 групи найчастіше виділяли *Haemophilus influenzae*, наступним етапом було проведено порівняння одержаних значень рН моніторингу в стравоході, враховуючи наявність цього мікроорганізму (табл. 4.2). *Haemophilus influenzae* в носі висівали лише у дітей зі змішаними та кислими рефлюксами (у 30,0% та 80,0% відповідно, це не

притаманне дітям з лужними рефлюксами ($p=0,05$). Також, у половини дітей зі змішаними та кислими рефлюксами висівалися з носу більше двох мікроорганізмів, що також не реєстрували у дітей з лужними рефлюксами ($p=0,05$). Слід зазначити, що у дітей 1 групи з *Haemophilus influenza* в посівах з носу одночасно реєструвався даний збудник і в посівах з зіву (у 7 дітей (31,8 %)). Тому проводили порівняння дітей з *Haemophilus influenza* (+) у зіві і носі з дітьми з *Haemophilus influenza* (+) лише у зіві (45,5 %) та з дітьми у яких не виявили *Haemophilus influenza* (-) (22,7 %).

Таблиця 4.2 – Кількість патологічних гастроезофагеальних рефлюксів у дітей в залежності від наявності *Haemophilus influenza* в зіві і носі, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показник рН моніторингу у стравоході	Діти з назофарингеальними проявами ГЕРХ (n=22)		
	<i>Haemophilus influenza</i> (+)		<i>Haemophilus influenzae</i> (-)
	зів+ніс n=7	зів n=10	n=5
Загальна кількість рефлюксів рН<4	180,0 (91,0; 310,0)*#	74,5 (15,0; 129,0)	62,0 (32,0; 145,0)
Кількість рефлюксів рН<4 тривалістю більше 5 хвилин	8,0 (4,0; 12,0)*#	2,5 (0,0; 7,0)	4,0 (1,0; 4,0)
% рефлюксів рН<4	20,0 (11,0; 37,6)*#	3,3 (0,0; 11,0)	11,0 (5,0; 11,0)
Загальна кількість рефлюксів рН>7	10,0 (3,0; 70,0)*#	125,0 (68,0; 354,0)	164,0 (115,0; 350,0)
Кількість рефлюксів рН>7 тривалістю більше 5 хвилин	1,0 (0,0; 3,0)#	5,5 (4,0; 7,0)	5,0 (3,0; 6,0)
% рефлюксів рН>7	4,5 (1,6; 12,3)*#	7,4 (7,5; 15,5)*	25,0 (16,0; 52,3)
Примітка 1. * – статистично достовірна різниця з дітьми з <i>Haemophilus influenza</i> (-), $p<0,05$.			
Примітка 2. # – статистично достовірна різниця між дітьми з <i>Haemophilus influenza</i> (+) у зіві і носі та з <i>Haemophilus influenza</i> (+) лише у зіві, $p<0,05$.			

В свою чергу, визначено, що у дітей 1 групи за наявності *Haemophilus influenzae* в зіві и у носі одночасно, реєструвались високі параметри загальної кількості кислих рефлюксів (180,0 (91,0; 310,0)), кількості тривалих кислих рефлюксів (8,0 (4,0; 12,0)) та відсоток кислих рефлюксів за добу (20,0 (11,0; 37,6)), що достовірно по відношенню до дітей у яких даний збудник виявляли лише у зіві та у дітей у яких не виявляли даний мікроорганізм. А за відсутності *Haemophilus influenzae* відміну від дітей з даними збудником у зіві та носі, реєстрували високі показники відсотка лужних рефлюксів (25,0 (16,0; 52,3) проти 4,5 (1,6; 12,3), $p=0,003$) та більш високі показники загальної кількості лужних рефлюксів (164,0 (115,0; 350,0) проти 10,0 (3,0; 70,0), $p=0,02$). Таким чином, наявність кислих рефлюксів може виступати фактором розвитку гемофільної інфекції в назофарингеальній зоні у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ.

Наступним етапом провели аналіз рівнів метаболітів вітаміну D, дефензинів та кателіцидинів у пацієнтів 1 та 2 групи, в залежності від мікробного пейзажу носоглотки. Аналіз показників 1 групи встановив, що у дітей з комбінованою мікрофлорою (підгрупа 1А) рівень кателіцидинів LL 37 достовірно вище, ніж у дітей, в яких мікрофлора висівалась у вигляді монокультури (підгрупа 1Б) (27,8 (12,4; 34,1) нг/мл проти 4,9 (2,6; 12,8) нг/мл, $p=0,008$), проте нижче ніж у дітей групи контролю (табл. 4.3). Антимікробна дія кателіцидину LL 37 доведена, згідно з даними літератури, проти великої кількості грампозитивних та грамнегативних патогенних збудників. Тобто отримані дані можуть бути свідченням стимуляції його вироблення у відповідь на патогени, проте в 1 групі, в умовах дефіциту вітаміну D на тлі патологічної дії рефлюксату, кількість його значно менша по відношенню до показників групи контролю. Що може вказувати не лише на зниження активності його синтезу за рахунок низького рівня вітаміну D, а й за рахунок підвищеної утилізації. За іншими показниками достовірних відмінностей в межах 1 групи встановлено не було.

Таблиця 4.3 – Визначення рівня метаболітів вітаміну D та антимікробних пептидів у дітей 1 групи в залежності від мікрофлори, Me (Q₂₅; Q₇₅)

	1 група n=20		4 група (група контролю) n=22
	Підгрупа 1А n=14	Підгрупа 1Б n=6	
25(OH)D ₃ , нг/мл	13,4 (11,6; 14,9)#	13,0 (11,5; 14,9)#	24,6 (22,8; 28,2)
1,25(OH) ₂ D пг/мл	139,1 (110,2; 164,0)#	142,9 (126,0; 176,7)#	48,9 (37,3; 56,1)
α дефензини, пг/мл	2681,3 (1950,0; 3120,0)#	2535,0 (2096,3; 2681,3)#	3344,0 (2827,6; 3680,0)
Кателіцидини, нг/мл	27,8 (12,4; 34,1)*#	4,9 (2,6; 12,8)#	36,6 (34,6; 40,9)
Примітка 1. * – достовірна різниця по відношенню до підгрупи 1Б (p<0,05). Примітка 2. # – достовірна різниця з групою контролю (p<0,05).			

Аналіз показників 2 групи встановив, що у дітей з комбінованою мікрофлорою (підгрупа 2А) відмічалась тенденція до більш низького рівня α дефензинів, ніж у дітей в яких мікрофлора висівалась у вигляді монокультури (підгрупа 2Б) (7290,2 (6318,9; 12190,6) пг/мл проти 9909,8 (8261,6; 13873,0) пг/мл, p=0,08), але в 2 рази вище ніж у дітей групи контролю (табл. 4.4). Інші показники не відрізнялись між підгрупами, але були достовірно вищими ніж у дітей групи контролю. Тобто у дітей з хронічною ЛОР патологією без патологічних ГЕР на тлі бактеріальної колонізації назофарингеальної зони реєструється індукція вироблення антимікробних пептидів, що підтверджується достовірно високими їх рівнями у сироватці крові, проте за наявності більш ніж одного збудника, рівень α дефензинів має тенденцію до зниження за рахунок збільшеної утилізації.

Таблиця 4.4 – Визначення рівня метаболітів вітаміну D та антимікробних пептидів у дітей 2 групи в залежності від мікрофлори, Me (Q₂₅; Q₇₅)

	2 група n=20		4 група (група контролю) n=22
	Підгрупа 2А n=14	Підгрупа 2Б n=6	
25(OH)D ₃ , нг/мл	18,2 (16,5; 16,9)#	17,3 (16,5; 18,3)#	24,6 (22,8; 28,2)
1,25(OH) ₂ D пг/мл	79,8 (73,9; 86,9)#	72,3 (67,3; 76,3)#	48,9 (37,3; 56,1)
α дефензини, пг/мл	7290,2 (6318,9; 12190,6) *#	9909,8 (8261,6; 13873,0)#	3344,0 (2827,6; 3680,0)
Кателіцидини, нг/мл	62,8 (58,3; 70,2)#	63,9 (59,7; 74,4)#	36,6 (34,6; 40,9)
Примітка 1. * – достовірна різниця по відношенню до підгрупи 2Б (p<0,05). Примітка 2. # – достовірна різниця з групою контролю (p<0,05).			

Аналіз особливостей перебігу захворювань респіраторного тракту у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ (1група) в залежності від мікробного пейзажу носоглотки встановив, що у дітей з комбінованою мікрофлорою (підгрупа 1А) кількість епізодів ГРЗ частіша, ніж у дітей, в яких мікрофлора висівалась у вигляді монокультури (підгрупа 1Б) (9,5 (8,0; 10,0) проти 7,5 (6,0; 8,0), p=0,02) (табл.4.5). До того ж, прояви стоматиту виявляли у 10 з 14 (71,4%) дітей з комбінованою мікрофлорою (підгрупа 1А), на відміну від дітей підгрупи 1 Б (у 16,7% дітей, p=0,04).

Таблиця 4.5 – Особливості перебігу захворювань респіраторного тракту у дітей 1 групи в залежності від мікрофлори, Me (Q₂₅; Q₇₅)

	1 група n=20	
	Підгрупа 1А n=14	Підгрупа 1Б n=6
Кількість гострих респіраторних захворювань (ГРЗ)	9,5 (8,0; 10,0) *	7,5 (6,0; 8,0)
Середня тривалість ГРЗ, дні	10,0 (10,0; 14,0)	14,0 (10,0; 14,0)
Кількість загострень ХТ	3,0 (2,0; 4,0)	4,0 (2,0; 4,0)
Кількість курсів антибактеріальної терапії	4,0 (3,0; 4,0)	3,5 (3,0; 5,0)
Середня тривалість антибактеріальної терапії, дні	7,0 (7,0; 10,0)	10,0 (5,0; 10,0)
Примітка 1. * – достовірна різниця по відношенню до підгрупи 1Б (p<0,05). Примітка 2. # – достовірна різниця з групою контролю (p<0,05).		

Таким чином, дисбаланс у ланці антимікробних пептидів призводить до зниження імунореактивності епітелію дихальних шляхів, що у свою чергу на тлі агресивної дії рефлюксату, веде до масивної колонізації бактеріальними патогенами. До того ж, дія кислого вмісту рефлюксату призводить до колонізації назофарингеальної зони *Haemophilus influenzae*. А виявлення комбінованої мікрофлори може вказувати на значне порушення стану колонізаційної резистентності в мигдаликах та приводити до більш частих гострих захворювань респіраторного тракту.

4.2 Створення рекомендацій щодо удосконалення лікувально-профілактичних заходів у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та оцінка ефективності даних заходів

Аналізуючи проведені дослідження, було встановлено, що особливістю пацієнтів з ГЕРХ з назофарингеальними проявами є присутність дефіциту вітаміну D у всіх дітей, так як виявлено більш низькі рівні 25(OH)D₃. Це в наступну чергу має вплив на продукцію антимікробних пептидів (α дефензинів 1-3 та кателіцидинів LL 37) і, як результат, призводить до порушення мікробної контамінації слизової назофарингеальної зони, на тлі агресивної дії патологічного ГЕР. В сукупності все це призводить до більш важкого перебігу інфекційних захворювань респіраторного тракту. Встановлені особливості обґрунтували включення в лікування дітей дошкільного віку з ГЕРХ з назофарингеальними проявами додатково вітаміну D₃.

З метою оцінки ефективності терапії, пацієнти з назофарингальними проявами ГЕРХ були поділені на 2 групи: контрольна група – 11 дітей, які одержували лікування згідно Рекомендацій Північно-Американського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (NASPGHAN) та Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN, березень 2018 р.), а саме приймали інгібітори протонної помпи (ІПП) впродовж 4 тижнів 1 раз на день у віковій дозі, основна група – 11 дітей, які отримували, крім зазначеної вище схеми лікування, препарат вітаміну D₃ у дозі 2000 МО впродовж місяця. Обов'язковою умовою було дотримання дієти та режимних заходів з регулярним харчуванням та заборонаю вживання їжі за 1-2 години перед засинанням. Слід зазначити, що діти з назофарингеальними проявами ГЕРХ першочергово госпіталізувались у ЛОР відділення для проведення аденотонзилотомії. Тому після обстеження дітям провели дане оперативне

(ендоскопічне) втручання з подальшим призначенням рекомендацій згідно наказу МОЗ України від 24.03.2009 № 181 із змінами і доповненнями, від 11 лютого 2016 року № 85, а саме: у післяопераційному періоді рекомендований домашній режим протягом тижня, дієта рідка, вітамінізована, легкозасвоювана, переважно молочно-рослинна, не подразнююча, реабілітація 5-6 днів. Диспансерне спостереження згідно з наказом було не потрібне.

До початку лікування основними скаргами дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ з боку ШКТ були: відрижка, симптом «мокрої плями», дратівливість та важкість при засинанні, зниження апетиту, покашлювання після їжі та в горизонтальному положенні, осиплість голосу зранку. Динаміку симптомів оцінювали на 7, 14 та 28 день від початку лікування (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Порівняння ефективності лікування у дітей з ГЕРХ в залежності від отриманої терапії, %

	Основна група (n=11)				Група контролю (n=11)			
	День лікування							
	До лікування	На 7 день	На 14 день	На 28 день	До лікування	На 7 день	На 14 день	На 28 день
Відрижка	54,5	36,4	18,2	0	45,5	36,4	18,2	0
Симптом «мокрої плями»	81,8	63,6	27,3	0	90,9	72,7	36,4	0
Зниження апетиту	90,9	90,9	72,7	18,2	90,9	90,9	63,6	54,5
Важкість при засинанні	72,7	36,4	0	0	63,6	36,4	9,1	0
Покашлювання	100,0	27,3 [^]	0	0	100,0	72,7	36,4	0
Осиплість голосу	100,0	27,3 [*]	0	0	100,0	81,8	27,3	0
Примітка 1. * – статистично достовірна різниця між основною групою та групою контролю $p < 0,05$.								
Примітка 2. [^] – статистично достовірна різниця між основною групою та групою контролю $p < 0,05$, за однобічним критерієм.								

Вже через тиждень майже в 2 рази зменшилась кількість дітей з важкістю при засинанні (до 36,4 % у дітей обох груп). Через 2 тижні в 3 рази зменшилась кількість дітей обох груп з відрижкою та симптомом «мокрої плями». Через місяць зниження апетиту відмічалось лише у 18,2 % дітей основної групи та у половини дітей групи контролю ($p=0,08$). Кількість дітей з покашлюванням після їжі та ранковою осиплістю голосу зменшилась у дітей основної групи майже в 3 рази через тиждень після призначення лікування, що достовірно по відношенню до дітей групи контролю ($p<0,05$), а через 2 тижні дані скарги були відсутні у всіх дітей даної групи.

Наступним етапом діти основної групи продовжили приймати вітамін D₃ в якості монотерапії в дозі 1000 МО впродовж року щоденно з вересня по квітень включно з перервою на період травень-серпень. Обов'язковою умовою було дотримання дієти та режимних заходів з регулярним харчуванням та заборонаю вживання їжі за 1-2 години перед засинанням. Оцінку ефективності профілактичного лікування проводили шляхом катамнестичного спостереження (анкетування) за дітьми з назофарингеальними проявами ГЕРХ через рік. Так, відмічена позитивна динаміка у дітей обох груп, проте деякі показники були достовірно кращими у дітей основної групи ніж у дітей групи контролю (табл. 4.6). Кількість загострень хронічної ЛОР патології у дітей основної та контрольної групи зменшилась ($p=0,003$) і реєструвались лише у 4 (36,4 %) дітей основної групи та у 8 (72,8%) дітей групи контролю ($p=0,08$). Проте загострення мали легкий ступінь вираженості і не потребували госпіталізації. Також відмічено, що впродовж року у дітей обох груп не реєструвались прояви стоматиту, а гострий середній отит діагностовано одного разу у 1 дитини основної групи та 3 дітей групи контролю.

У пацієнтів основної групи до початку лікування кількість епізодів гострих респіраторних захворювань впродовж року склала 9,0 (8,0; 10,0), а у дітей контрольної – 8,0 (7,0; 10,0) (табл. 4.7). Вже через рік з початку лікування кількість епізодів ГРЗ склала 4,0 (3,0; 4,0) ($p<0,05$), що достовірно

нижче ніж у дітей групи контролю (5,0 (4,0; 6,0), $p=0,008$). Також відмічено достовірне зменшення тривалості епізодів ГРЗ (з 10,0 (10,0; 14,0) днів до (5,0 (5,0; 7,0), $p<0,05$) по відношенню до дітей контрольної групи (до 7,0 (7,0; 7,0) днів, $p<0,05$)) Кількість курсів антибактеріальної терапії при розвитку бактеріальних ускладнень ГРЗ та їх тривалість знизилась у дітей обох груп ($p<0,05$). Проте у дітей основної групи кількість курсів антибактеріальної терапії склала 1,0 (0,0; 1,0), а їх тривалість 5,0 (5,0; 5,0) днів, що достовірно нижче ніж у дітей контрольної групи ($p=0,03$).

Таблиця 4.7 – Особливості перебігу захворювань респіраторного тракту в залежності від проведення профілактичного лікування вітаміном D₃, Me (Q₂₅; Q₇₅)

	Основна група (n=11)	Група контролю (n=11)
1	2	3
Кількість загострень патології ЛОР органів впродовж року до госпіталізації	3,0 (2,0; 4,0)	4,0 (2,0;4,0)
Кількість загострень патології ЛОР органів впродовж року після госпіталізації	0,0 (0,0; 1,0) [^]	1,0 (0,0; 1,0) [^]
Кількість епізодів ГРЗ до госпіталізації	9,0 (8,0; 10,0)	8,0 (7,0;10,0)
Кількість епізодів ГРЗ після госпіталізації	4,0 (3,0; 4,0) ^{*^}	5,0 (4,0; 6,0) [^]
Середня тривалість ГРЗ до госпіталізації, дні	10,0 (10,0; 14,0)	10,0 (10,0; 14,0)
Середня тривалість ГРЗ після госпіталізації, дні	5,0 (5,0; 7,0) ^{*^}	7,0 (7,0; 7,0) [^]
Кількість курсів антибактеріальної терапії впродовж року до госпіталізації	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)

Продовження таблиці 4.7

1	2	3
Кількість курсів антибактеріальної терапії впродовж року після госпіталізації	1,0 (0,0; 1,0)*^	2,0 (1,0; 2,0)^
Середня тривалість антибіотикотерапії до госпіталізації, дні	7,0 (7,0; 10,0)	7,0 (7,0; 10,0)
Середня тривалість антибіотикотерапії після госпіталізації, дні	5,0 (5,0; 5,0) *^	7,0 (5,0; 7,0) ^
Примітка 1. ^ – статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) в межах групи. Примітка 2. * – статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) між групами.		

Впродовж року періодичні скарги на відрижку, важкість при засинанні та симптом «мокрої плями» відмічали 2 пацієнта (18,2 %) із основної групи та 8 пацієнтів (72,7 %) із контрольної групи ($p=0,03$).

Таким чином, встановлено, що для всіх дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D₃, в наслідок чого не відбувається достатній синтез антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину та дефензинів, і їх антиінфекційні властивості на місцевому рівні не реалізуються, що підтримує колонізацію дихальних шляхів патогенними збудниками на тлі агресивної дії рефлюксату внаслідок ГЕР, що призводить в свою чергу до більш частих та тривалих епізодів респіраторних захворювань у даних дітей. Отримані результати дослідження свідчать про доцільність включення вітаміну D₃ у схему лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, а саме її назофарингеальних проявів, у дітей дошкільного віку. Призначене лікування призводить до більш швидкого регресу клінічної симптоматики, а також дозволяє зменшити кількість та тривалість ГРЗ, а також зменшити кількість призначень антибактеріальних препаратів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях: [179, 182, 184 -186, 188, 190 -192].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей досі залишається актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано зі зростанням частоти її діагностування у населення в усьому світі. Розвиток ГЕРХ у дітей значно погіршує якість життя та призводить до важких ускладнень. В свою чергу питання позастравохідних проявів ГЕРХ на сьогодні залишається предметом гострих дискусій серед лікарів різних спеціальностей, в тому числі серед лікарів педіатрів та оториноларингологів [2, 4, 6, 9, 11]. Для педіатрів завжди значущою проблемою було і залишається питання формування хронічної патології ЛОР органів у дітей, що схильна до частого рецидивування, адже це збільшує частоту звернень до лікаря, частоту прийому лікарських препаратів, в тому числі кількість курсів антибактеріальної терапії. Отже актуальним є пошук провокуючих чинників та факторів ризику формування та прогресування назофарингеальних проявів ГЕРХ у дітей, дослідження можливих методів впливу на ці фактори. Це, в свою чергу, покращать результати медикаментозної терапії, зменшить навантаження антибіотикотерапією та допоможе уникнути оперативного лікування (аденотонзилотомії), що дозволить зберегти особливо важливі лімфоїдні органи дитини.

Наукові дослідження останніх років привернули увагу до питання можливого впливу захворювань шлунково-кишкового тракту на формування патології ЛОР – органів у пацієнтів, її прогресування та хронізацію [30-36]. Чітко виділено позастравохідні оториноларингологічні прояви ГЕРХ. Частий повторний закид шлункового рефлюксату до носоглотки при ГЕРХ, окрім хімічного пошкодження, веде до порушення механізмів місцевого імунітету слизових оболонок, а це сприяє надмірному росту та колонізації

умовнопатогенною та патогенною мікрофлорою [50, 85, 86]. Таким чином баланс між життєдіяльністю активної патогенної мікрофлори і захисними можливостями організму може порушуватися, під впливом різноманітних чинників, внаслідок чого розвивається різний за інтенсивністю запальний процес. Загострення може виникнути як під впливом патогенної флори, так і внаслідок неспецифічного впливу, наприклад, дія рефлюксату при високих GER. Все це зумовило необхідність проведення даного наукового дослідження, метою якого було удосконалити профілактику та лікування назофарингеальних проявів GERX у дітей дошкільного віку, шляхом включення в комплекс терапевтичних заходів вітаміну D.

В представленій роботі було проаналізовано сучасний стан проблеми формування назофарингеальних проявів GERX у дітей.

Досліджено клініко-параклінічні особливості GERX у дітей з назофарингеальними проявами хвороби. Визначено статус забезпеченості вітаміном D досліджуваних груп пацієнтів. Встановлено фактори, що були пов'язані з формуванням дефіциту вітаміну D у цих групах. Досліджено показники мукозального імунітету пацієнтів на тлі патології назофарингеальної зони та у поєднанні з дефіцитом вітаміну D. Проведено вивчення мікробної колонізації назофарингеальної зони на тлі порушень показників мукозального імунітету та дефіциту вітаміну D, у пацієнтів з назофарингеальними проявами GERX. Здійснена оцінка впливу факторів ризику, дефіциту вітаміну D, мікробної колонізації назофарингеальної зони та показників мукозального імунітету у дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами GERX. В дисертаційній роботі наведено нові науково обґрунтовані дані, а також розроблено алгоритм профілактики та лікування назофарингеальних проявів GERX для дітей дошкільного віку. Проведено оцінку ефективності запропонованого алгоритму додаткового призначення вітаміну D для профілактики та лікування назофарингеальних проявів GERX для дітей дошкільного віку.

Для здійснення даного аналізу було проведене проспективне, контрольоване, рандомізоване, відкрите клінічне випробування, у котре послідовно включались пацієнти, що проходили стаціонарне лікування в гастроентерологічному, оториноларингологічному та хірургічному відділеннях комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради (головний лікар – Запорожченко А. Г.).

Відбір пацієнтів у дослідження відбувався за наступними критеріями:

- наявність підтвердженого діагнозу ГЕРХ (за даними рН-метрії стравоходу);
- наявність підтвердженого діагнозу хронічний тонзиліт та гіпертрофія лімфонодального кільця;
- підписання письмової інформованої згоди на участь у даному дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були:

- вік пацієнта до 3 років і старше 7 років;
- наявність будь-яких хронічних захворювань внутрішніх органів у стадії загострення чи декомпенсації;
- гострі інфекційні захворювання;
- прийом будь-яких антибактеріальних препаратів за попередній місяць (30 днів);
- прийом вітамінних препаратів за попередні пів року.

Окрім цього, важливою умовою була відсутність загострення хронічної патології ЛОР-органів у пацієнтів.

Загалом за період наукового дослідження, з березня 2018 по липень 2018 року, було включено 88 пацієнтів, які були розподілені на 4 групи: 1 група – 22 дитини (54,5% хлопчиків та 45,5% дівчат, середній вік – $4,14 \pm 0,25$ років), в яких було діагностовано гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з назофарингеальними проявами, 2 група – 22 дитини (50% хлопчиків та 50% дівчат, середній вік – $4,14 \pm 0,19$) у яких діагностовано хронічну патологію ЛОР-органів та відсутня ГЕРХ, 3 група – 22 дитини (50% хлопчиків та 50%

дівчат, середній вік – $4,8 \pm 0,25$) з ГЕРХ без проявів з боку ЛОР органів. В контрольну групу (4 група) включили 22 дитини, що не мали патології з боку ЛОР органів та захворювань шлунково-кишкового тракту. Всі вище вказані групи пацієнтів були зіставні за віком та статтю.

Діти проходили комплексне обстеження. Спершу клінічне – збір скарг та анамнезу, потім фізикальне. Реєструвались отримані результати у спеціально розроблені карти дослідження, які включали наявність чи відсутність «червоних прапорців» ГЕРХ. Підозру на ГЕРХ документували при наявності типових стравохідних симптомів для пацієнтів досліджуваного віку (симптом «мокрої плями», покашлювання після прийому їжі чи у горизонтальному стані, відрижка, підвищена дратівливість, важкість під час засинання та/або часті епізоди пробудження, зниження апетиту, осиплість голосу після пробудження). Далі виконували інструментальні дослідження: фарингоскопія та непряма ларингоскопія, для діагностики характерних змін при високих гастроєзофагеальних рефлюксах (гіперемія та набряк слизової оболонки гортані, гіперемія голосових зв'язок). Далі всім пацієнтам досліджуваних груп виконували внутрішньо стравохідний добовий рН-моніторинг. Залежно від результатів рН-моніторингу, пацієнти остаточно розподілялись на групи дослідження. Наступним етапом проведено забір сироватки крові для імуноферментного визначення показників вітаміну D та його метаболітів ($25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$), вітамін D зв'язуючого білка, а також АМП (HNP1-3, LL-37).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакету ліцензійної комп'ютерної програми «Statistica 13.0 for Windows» (StatSoftInc., № JPZ8041382130ARCN 10-J).

Аналіз відповідності виду розподілу ознаки закону нормального оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W), Колмогорова-Смирнова (D) і Lilliefors. Кількісні показники представлялись у вигляді $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm середньоквадратичне відхилення) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль), зважаючи на вид розподілу. За наявності

нормального розподілу, достовірність відмінностей оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. В тих випадках, коли розподіл відрізнявся від нормального, було застосовано непараметричні критерії: критерій Вілкоксона – для залежних вибірок та U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Кореляційний аналіз в дослідженні застосовували з метою оцінки взаємозв'язків між показниками з обчисленням коефіцієнту кореляції Пірсона (за нормального розподілу) та Спірмена (за інших видів розподілу). Обчислені коефіцієнти кореляції (r) вважалися достовірними при $p < 0,05$. Сильний зв'язок між параметрами вважали в тих випадках, коли значення коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ) та гамма (γ) були більше 0,70, а слабким, коли значення було менше ніж 0,30. Оцінку якісних відмінностей між групами, а також при дослідженні частоти виявлення ознак, здійснювали за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості та двобічний метод Фішера. Обчислення показника відносного ризику (ВР) та відношення шансів (ВШ) та їх довірчого інтервалу, застосовували з метою оцінки зв'язку між дією певного фактору та його впливом на формування назофарингеальних проявів ГЕРХ.

Статистично значимими в дисертаційній роботі вважалися результати при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. В результаті проведеного дослідження виявлено, що для дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманні наступні скарги, які не реєструвались у дітей 2 групи: періодичні болі у животі та за грудиною, відрижка повітрям протягом дня, симптом «мокрої плями», дратівливість та важкість при засинанні, зниження апетиту. Покашлювання після їжі та в горизонтальному положенні та осиплість голосу зранку періодично відмічали матері всіх дітей даної групи. Звертає увагу те, що схожими симптоми у дітей 1 та 2 групи були: гнусавість голосу, дихання через рот, закладеність носу, важкість при засинанні та часті пробудження за рахунок порушеного носового дихання та періодичні покашлювання в наслідок затікання слизу, що пояснюється наявністю гіпертрофії мигдаликів та аденоїдів 2-3 ступеню у дітей даних груп. До того

ж, особливістю даних дітей є поєднана гіпертрофія мигдаликів та аденоїдів 3 ступеню, наявність гіперемії слизової оболонки гортані та набряку голосових зв'язок, поширені каріозні ураження зубної емалі, географічний язик та наявність нальоту і слідів відбитків зубів на язичку, що може свідчити про контакт ротової порожнини з вмістом шлунку внаслідок ГЕР. В дослідженні KelesB. etal. (2005) було визначено, що у 46,7 % дітей з гіпертрофією аденоїдів реєструються ЛФР, що може свідчити на виникнення патологічних змін в структурі глоткового мигдалика під впливом агресивної дії рефлюксату внаслідок рефлюксу[150]. В анамнезі у наших дітей 1 групи відмічаються отити та більш часті епізоди стоматиту та часта потреба в лікуванні ускладнень ГРЗ антибактеріальних препаратів. За даними Fatih Yükseketal. (2013) 33,3 % дітей з тонзилофарингітами реєструвались у дітей з ГЕРХ, що було достовірно по відношенню до дітей без ГЕРХ. Вони вважають, що дітей з отитами та інфекційними захворюваннями верхніх відділів дихальних шляхів слід обстежувати на наявність ГЕРХ [151].

Встановлені несприятливі фактори вагітності та пологів, що може відігравати роль у розвитку моторних порушень верхніх відділів ШКТ. Так, за нашими даними, спадкова схильність до захворювань ШКТ реєструвалась у 81,8 % дітей 1 групи ($p=0,002$) та 77,3 % ($p=0,006$) дітей 3 групи. Патологічний перебіг вагітності відмічали майже 2/3 матерів дітей 1 групи ($p=0,002$) та більше половини 2 групи ($p=0,01$)), що статистично достовірно по відношенню до дітей групи контролю. Встановлені відмінності за патологічним перебігом пологів у матерів 63,6 % дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ. При патологічному перебігу пологів (ВР 2,5 (95 %ДІ: (1,3-4,7), $p<0,05$)), збільшується ймовірність розвитку ГЕРХ з назофарингеальними проявами у 8 разів.

Особливістю дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ є наявність проявів рахіту та більш пізні строки прорізування зубів (після року), що може бути пов'язано з недостатнім надходженням вітаміну D. З анамнезу визначено, що достовірна більшість матерів дітей з назофарингеальними

проявами ГЕРХ та дітей з хронічною ЛОР патологією без патологічних рефлюксів не приймали додатково вітамін D (та інші полівітаміни) під час вагітності та більше половини дітей цих групи не приймали вітамін D взагалі. Це може виступати фактором ризику формування патології з боку ЛОР органів, зокрема у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ, про що свідчить збільшення відносного ризику розвитку захворювання в 3,5 рази при наявності даного фактору. Аналіз великих рандомізованих наукових досліджень показав значну профілактичну роль вітаміну D на захворюваність ГРЗ у дітей віком до 5 річного віку, в разі вживання його матерями під час вагітності [74].

Сучасні методи дослідження ГЕРХ у дітей дозволяють своєчасно діагностувати захворювання, а добове моніторування рН у стравоході визначити не тільки кількість та тривалість, але й характер рефлюксів, які є травмуючим фактором слизової оболонки стравоходу. У більшості дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ реєстрували змішані та лужні рефлюкси, проте кількість кислих та лужних рефлюксів достовірно не відрізнялась, що вказує на агресивний вплив на слизову оболонку ротової порожнини рефлюксату не залежно від його складу. Згідно з даними літератури, встановлено, що слизова оболонка глотки в декілька разів чутливіша до дії рефлюксату, ніж слизова оболонка стравоходу. Це може бути пов'язано з захисними механізмами слизової оболонки стравоходу. У нормі при попаданні шлункового вмісту в стравохід посилюється перистальтика останнього, а також збільшується вироблення бікарбонату, який нейтралізує агресивну дію рефлюксату в наслідок ЛФР. У глотці та гортані подібних механізмів захисту немає, отже навіть один епізод ЛФР може викликати патологічні зміни в них [152]. Це підтверджується нашими даними при проведенні непрямой ларингоскопії: наявність помірної гіперемії слизової оболонки гортані та набряку голосових зв'язок.

На сьогодні активно обговорюються можливі ефекти вітаміну D, в тому числі на імунний захист всіх слизових оболонок організму. В ході

дослідження встановлено, що всі пацієнти з назофарингеальними проявами ГЕРХ та більшість пацієнтів з хронічною назофарингеальною патологією без ГЕРХ мали дефіцит вітаміну D, в той час, як пацієнти з ГЕРХ без назофарингеальних проявів, у 91,0 % мали його недостатній рівень. Тобто, при наявності хронічної ЛОР патології виявлено дефіцит вітаміну D. Цей факт може показувати вплив даного фактору на розвиток хронічної патології ЛОР органів. Така думка відповідає літературним даними, згідно яких в світі відмічається пандемія гіповітамінозу D, а дефіцит вітаміну D, в свою чергу, може сприяти розвитку інфекцій дихальної системи. Епідеміологічні дослідження демонструють зв'язок між дефіцитом вітаміну D та збільшенням частоти респіраторних інфекцій у дітей [153-155]. До того ж, все більше даних, які вказують на пряму залежність між дефіцитом вітаміну D та більш тяжким перебігом ГРЗ та інших запальних захворювань дихальної системи [156-158]. Низький рівень 25(OH)D₃ може бути фактором ризику розвитку рецидивів фаринготонзилітів у дітей [159]. Згідно результатів аналізу дослідження RECORD, яке включало 5300 учасників, встановлено, що призначення вітаміну D в дозі 800 МО призводило до зменшення кількості інфекційних захворювань та зменшення використання антибіотиків [160]. Ці данні погоджуються з іншими даними, за якими прийом антибіотиків при інфекційних захворюваннях, на фоні додаткового призначення вітаміну D, зменшувався на 63,5 % [161].

Було проаналізовано рівень 25(OH)D₃ в сироватці крові дітей, що мали ГЕРХ та ЛОР патологію, в залежності від перебігу захворювань респіраторного тракту. Виявлено наявність статистично значущої зворотної залежності між показниками 25(OH)D₃ та середньою тривалістю респіраторних захворювань у дітей (R=-0,74, p<0,05). Так у дітей, котрі мали нижчі рівні 25(OH)D₃ була виявлена довша тривалість епізодів респіраторних захворювань. До того ж, чим нижчі рівні 25(OH)D₃ тим частіше діти потребували для лікування антибактеріальні препарати (R=-0,50, p<0,05) та тривалість даного лікування була довша (R=-0,62, p<0,05). Отримані дані свідчать про більш важкий

перебіг захворювань у дітей на тлі дефіциту вітаміну D, що відповідає даним літератури.

К. Waterhouse та співавтори (2011) та Rubenstein JH та співавтори (2018) не знайшли суттєвої різниці в рівнях $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пацієнтів з ГЕРХ та групою контролю. Проте за нашими даними, під час порівняння показників вітаміну D у пацієнтів досліджуваних груп виявлено, що для пацієнтів з ГЕРХ характерні достовірно менші рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$), а за наявності назофарингеальних проявів ГЕРХ показники $25(\text{OH})\text{D}_3$ були достовірно нижчими ніж у дітей інших досліджуваних груп ($p < 0,05$). Також цікавою відмінністю дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ були достовірно високі значення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, які корелюють з низькими значеннями $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджуються чисельними дослідженнями, згідно яких більш низькі показники $25(\text{OH})\text{D}_3$ не корелюють з нижчими показниками $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Пояснюють такі твердження тим, що рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сироватці крові значно вища, аніж рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Тобто навіть при знижених значеннях $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сироватці крові, вони є достатніми для підтримки необхідних рівнів $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. В свою чергу, деякі автори вважають, що низький рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ є наслідком хронічного запалення, а не причиною. Вони вказують, що в патогенезі запального захворювання бактеріальної етіології, мають місце високий рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і низький рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ [162]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ має значний вплив на імунну систему. Він регулює імунну систему через VDR, який присутній у більшості типів імунних клітин, особливо в антиген-презентуючих клітинах (APC), таких як моноцити, макрофаги та дендритні клітини [163]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активує VDR для експресії антимікробних пептидів, таких як кателіцидин та бета-дефензини, які атакують патогенні мікроорганізми [164]. Загалом, вроджена імунна система посилюється, а адаптивна імунна система гальмується $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [165]. Низькі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ відображають статус вітаміну D; однак вимірювання $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ часто демонструє негативну кореляцію

підвищеного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при запальних захворюваннях [166]. Підвищений $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, можливо, свідчить про намагання відключеної імунної системи активувати VDR для боротьби з інфекцією [167].

Метаболіти вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$), в більшості своїй, транспортуються у зв'язаній формі у комплексі з вітаміном D зв'язуючим білком. Так, дослідження Anders H Berg, Ishir Bhan at all, що збільшення активності ВДЗБ може бути механізмом регуляції, котрий запобігає надмірній передачі сигналів й гіперактивації VDR та підтримує гомеостатичний баланс між мінералами і відповідними їм гормони [80]. Деякі наукові дослідження виявили, що запальні стани можуть викликати зниження концентрації ВДЗБ, що веде до збільшення кількості вільних метаболітів вітаміну D [81]. Деякі наукові праці (Зелінська Н. Б., 2017) довели доцільність визначення показників ВДЗБ у тих пацієнтів, що мають запальні захворювання [82]. За отриманими даними в ході цього дослідження, показники ВДЗБ не мав достовірної відмінності по всіх групах та не показав кореляційних зв'язків з $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Такі ж висновки отримано в ряді інших наукових досліджень, що вказують наступне: показник вітаміну D не регулює показник ВДЗБ напряму, й те, що показник ВДЗБ не залежить від додаткового прийому вітаміну D [79, 80]. Окрім цього в ході дослідження, не отримано значимої кореляції між показниками $25(\text{OH})\text{D}_3$ та ВДЗБ. Такі дані вказують на ймовірну відсутність впливу ВДЗБ на рівні метаболітів вітаміну D в сироватці крові у дітей, а їх низький рівень напряму зв'язаний з недостатнім надходженням в організм вітаміну D.

Загальновідомо, що зменшення рівня вітаміну D веде до зниження продукції антимікробних пептидів, в тому числі кателіцидинів та дефензинів [78]. Антимікробні пептиди ж у свою чергу мають вплив на мікробну колонізацію носоглотки [89, 90]. В раніше проведених дослідженнях, стверджується, що важливо мати достатній рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ для того щоб клітини організму могли синтезувати кателіцидин при необхідності [168].

Антимікробні пептиди проявляють не тільки антибактеріальну, але й імуномодулюючу дію, впливають на ангиогенез, репарацію тканин та розвиток запальної реакції. Пептид LL-37 індукує проліферацію епітеліальних та стромальних клітин, призводячи до заживлення ран [169]. В наслідок широкого спектру дії антимікробних пептидів відбувається зниження бактеріального вірусного та грибкового навантаження, що в свою чергу покращує перебіг та розвиток гострих респіраторних інфекцій [170]. Встановлено, що у пацієнтів з недостатнім рівнем вітаміну D в сироватці крові, продукція кателіцидину не може активуватися в достатній мірі та на місцевому рівні не реалізується його антиінфекційна дія, що призводить до колонізації слизових оболонок дихальних шляхів патогенними та умовно патогенними збудниками [78]. У дітей раннього віку з діагнозом пневмонія, викликана *Streptococcus pneumoniae*, підтверджено недостатню активацію антимікробних пептидів саме на тлі дефіциту вітаміну D, що вважається патогенетичною ланкою, котра веде до тяжчого перебігу хвороби [171]. За отриманими нами даними, у дітей, основної групи, що мали назофарингеальні проявами ГЕРХ виявлялись найнижчі показники рівнів дефензинів та кателіцидинів ($p < 0,05$). Недостатня продукція АМП у пацієнтів з назофарингеальними проявами ГЕРХ може виступати ще одним патогенетичним фактором формування та підтримання хронічного запалення в носоглотці за наявності патологічних ГЕР. До того ж, у дітей даної групи встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками 25(OH)D₃ та показниками α дефензинів 1-3 ($p < 0,05$) та негативна кореляція між показниками 1,25(OH)₂D та показниками α дефензинів 1-3 ($p < 0,05$). Тобто нижчий показник 25(OH)D₃ відповідає нижчому показнику α дефензинів 1-3. Можна зробити висновок, що так як у дітей основної групи було встановлено найнижчі показники 25(OH)D₃, на відміну від інших груп дослідження, вони не могли активацію продукції даного АМП. Отже, в ситуації, коли знижені показники вітаміну D, в сироватці крові активація повноцінної імунної відповіді повною мірою не реалізується, що викликає до зниження імунного

захисту організму дитини та може бути однією з причин тяжчого перебігу захворювання. А у дітей з хронічною ЛОР патологією без патологічних ГЕР на тлі бактеріальної колонізації назофарингеальної зони реєструється індукція вироблення антимікробних пептидів, що підтверджується достовірно високими їх рівнями у сироватці крові.

Зниження синтезу антимікробних пептидів сприяє розвитку надмірного бактеріального росту, насамперед за рахунок грамнегативної мікрофлори, та сприяє хронізації запального процесу в носоглотці [172]. Згідно проведених досліджень, у пацієнтів з хронічною назофарингеальною патологією у посівах з носоглотки найчастіше культивують наступні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. При наявності хронічного аденоїдиту у комбінації з патологічним гастроєзофагеальним рефлюксом, за деякими дослідженнями, майже у 75 % пацієнтів виявляли *Staphylococcus aureus*, за наступними – *S. aureus* у 38,8 % та *Klebsiella pneumoniae* у 32,4 % [19, 20]. Було проведено ретроспективний аналіз культур аденоїдної тканини пацієнтів, після виконання аденоїдектомії та показано, що *S. Aureus* виявлено у 23,4 %, *S. pneumoniae* у 21,6 % і *H. Influenzae* у 18,2 % випадків. *S. pneumoniae* і *H. Influenzae* найпоширеніші серед дітей 3-6 років, а збудник *S. Aureus* частіше культивувався у дітей з народження до 3 років та в шкільному віці [173]. В одному з досліджень вказується, що при проведенні посівів з мигдаликів перед початком терапії у дітей з ГЕРХ превалювала умовно-патогенна мікрофлора, але після 2-х місячного курсу антирефлюксного лікування та у наступні пів року склад мікрофлори мінявся в бік зменшення умовно-патогенної та збільшення нормальної [174].

Дослідження у пацієнтів з хронічним аденоїдитом у комбінації з ГЕРХ, у змивах з носоглотки частіше за все виявлено *Staphylococcus aureus* [175]. Інша робота у пацієнтів з ГЕРХ за наявності хронічної ЛОР патології, показала, що у носоглотці дітей значне місце займала *Candida albicans*. (83,9 5% пацієнтів) [176]. Дані, котрі отримано в ході цього дослідження показують, що в посівах у

пацієнтів з назофарингеальними проявами ГЕРХ спостерігається умовно-патогенна мікрофлора назофарингеальної зони (у 95,5%), в посівах переважає *Haemophilus influenzae* ($p < 0,05$) та більш частого визначається *Staphylococcus aureus*. Такий збудник, як *Candida albicans* у 4 рази частіше виявили у пацієнтів з хронічною ЛОР патологією з ГЕРХ, проте ці данні не переконливі (18,2 % проти 4,5 %, $p = 0,15$). Висівання змішаної мікрофлори у пацієнтів з назофарингеальними проявами ГЕРХ ($p < 0,05$) свідчило на користь значного порушення у системі місцевого імунітету назофарингеальної зони та надлишкового обсіменіння умовно-патогенними мікроорганізмами. Тобто знижується місцева колонізаційна резистентність слизових оболонок організму людини. У пацієнтів з назофарингеальними проявами ГЕРХ та поліфлорою в посівах з носоглотки встановили, що показники кателіцидинів LL 37 у них були достовірно вищими, ніж у пацієнтів, в котрих висівались монокультури (27,8 (12,4; 34,1) нг/мл проти 4,9 (2,6; 12,8) нг/мл, $p = 0,008$), проте нижчі ніж у пацієнтів контрольної групи. Антимікробна дія кателіцидину LL 37 доведена, згідно з даними літератури, проти великої кількості грампозитивних та грамнегативних патогенних збудників. Тобто отримані дані можуть бути свідченням стимуляції його вироблення у відповідь на більшу кількість патогенів в умовах дефіциту вітаміну D на тлі патологічної дії рефлюксату. Це підтверджується даними літератури, згідно яких для індукції антимікробних пептидів в носоглотці потрібен більш сильний та пролонгований мікробний «тригер» [170].

Результати, що було отримано в ході проведеного дослідження, можуть вказувати на відсутність прямого впливу бактеріальної інфекції на виникнення та хронізацію патології назофарингеальної зони, а також можуть свідчити на користь подразнюючої й травмуючої дії безпосередньо самим складом рефлюксату. на слизову ЛОР органів. Цим може пояснюватися низька ефективність використання антибактеріальної терапії, а також високий рівень хронізації інфекційної патології назофарингеальної зони. Крім того, проведені дослідження вказують на те, що бактерії роду *Haemophilus* мають також

механізм активного імпорту антимікробних пептидів у цитоплазму з подальшою їх внутрішньоклітинною деградацією. При цьому нейтралізовані таким чином антимікробні пептиди служать живильним середовищем для росту бактерій. Таким чином, наявність певних механізмів стійкості бактерій до антимікробних пептидів призводять до порушення регуляції синтезу останніх і зниження їх активності. При цьому недостатній синтез хоча б одного з антимікробного пептиду може істотно вплинути на патогенез захворювання, що підкреслює важливість їх концентрації в підтримці гомеостазу [178].

Визначено, що у пацієнтів з назофарингеальними проявами ГЕРХ у присутності *Haemophilus influenzae* зіві та носі достовірно вищі рівні загальної чисельності кислих рефлюксів ($p < 0,05$), кількості тривалих кислих рефлюксів ($p < 0,05$) та відсоток кислих рефлюксів на протязі доби ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що кислотність рефлюксату не лише має подразнюючий вплив на слизову оболонку назофарингеальної зони, але й веде до дисфункції захисних механізмів слизових назофарингеальної зони та утворює сприятливі умови для обсеменення та активного росту патогенних мікроорганізмів, що в результаті призводить до формування запального ураження слизової оболонки носоглотки. Це підтверджується встановленим кореляційним зв'язком між рівнем кателіцидинів та кількістю тривалих кислих рефлюксів ($p < 0,05$). Тобто чим більша кількість кислих рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин протягом доби тим менший рівень кателіцидинів ($R = -0,45$, $p = 0,03$). Зниження вмісту кателіцидинів LL-37 у сироватці крові дітей може бути зумовлене не тільки недостатнім синтезом внаслідок дефіциту вітаміну D, а й пов'язане зі значним його використанням при наявності великої кількості грам негативних мікроорганізмів. В умовах пошкодження слизової оболонки назофарингеальної зони рефлюксатом зі шлунку, кателіцидин LL-37 може виконувати протизапальну функцію, внаслідок чого відбувається прискорення його метаболізму. До того ж, агресивний склад рефлюксату може мати негативний вплив на активність кателіцидину LL-37, внаслідок чого знижуються його антимікробні

властивості. Таким чином, отримані данні підтверджують, що патологічні прояви з боку ЛОР органів є наслідком патології стравоходу, зокрема ГЕРХ. Встановлені особливості обумовили призначення вітаміну D в комплексному лікуванні ГЕРХ.

Значущою проблемою медикаментозної терапії ГЕРХ є її довготривалість та можливе рецидивування протягом року. Лікування ГЕРХ має бути направлене на патогенетичні механізми її формування. Існує декілька схем лікування ГЕРХ, зокрема наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 року «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» та Рекомендації NASPGHAN та ESPGHAN, але на жаль вони однозначно не відповідають на деякі запитання щодо лікування позастравохідних проявів ГЕРХ, зокрема назофарингеальних, що може призводити до хронізації патології у дітей та виникнення рецидивів хвороби. Розуміння вище описаних взаємозв'язків між рівнем вітаміну D, порушенням моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту при ГЕРХ, зниженням місцевого імунітету слизової оболонки носоглотки та її мікробною контамінацією, дозволить удосконалити лікування та профілактику ГЕРХ з назофарингеальними проявами у дітей дошкільного віку на ранніх етапах, тим самим запобігти хронізації процесу та оперативному втручанню, що збереже такі важливі лімфоїдні органи дитини.

Одним з ключових завдань дослідження був підбір лікувальної, а в подальшому профілактичної дози вітаміну D дітям за назофарингеальними проявами ГЕРХ. З цією метою було проаналізовано останні світові рекомендації щодо призначення вітаміну D. Оновлені рекомендації Сполучених штатів Америки вказують на необхідність додаткового включення вітаміну D для дітей 4-6 років у дозі 400-800 МО/добу [137]. Допустимі ж верхні рівні споживання вітаміну D для дітей 4-8 років становлять 3000 МО/добу [138]. Слід зазначити, щоденні, щотижневі або щомісячні схеми дозування вітаміну D можуть використовуватися, оскільки

вони призводять до однакових концентрацій 25(OH)D₃ в сироватці крові пацієнтів [139]. Проте, деякі експерти рекомендують віддавати перевагу добовим дозам, так як вітамін D має період напіврозпаду близько доби і тому, що деякі дослідження повідомляють про побічні ефекти, такі як різке підвищення концентрації, або різке падіння вітаміну D в сироватці при переривчастих високих дозах вітаміну D [140].

Що стосується вітамінів D₃ і D₂, більшість експертів стверджують, що вони вважають за краще вітамін D₃, так як це ендогенна форма, яка може бути більш ефективною в підвищенні концентрації 25(OH)D₃ в сироватці в порівнянні з вітаміном D₂ [143]. Рекомендовані цільові рівні для 25(OH)D₃ становлять від 25 до 50 нмоль/л (10 до 20 нг/мл), що відповідає прийому вітаміну D від 400 до 800 МО (10 до 20 мкг) на добу [144]. Також, за даними літератури, визначено, що прийом близько 2,5 мкг (100 МО) вітаміну D в день може збільшити концентрацію 25(OH)D₃ на 2,5-5 нмоль/л [145].

Таким чином, визначили, що оптимальними дозами вітаміну D₃ при лікуванні дефіциту даного вітаміну є призначення вітамін D₃ по 2000 МО/добу впродовж 30 днів з переходом в подальшому на дозу 1000 МО/добу кожного дня з вересня по квітень місяць включно та перервою на літні місяці. Динаміка клінічної симптоматики вивчалася через 7, 14 і 28 днів від початку терапії. Вже через тиждень майже в 2 рази зменшилась кількість дітей з важкістю при засинанні у дітей обох груп. Через 2 тижні в 3 рази зменшилась кількість дітей обох груп з відрижкою та симптомом «мокрої плями». Через місяць зниження апетиту відмічалось лише у 18,2 % дітей основної групи ($p < 0,1$). Кількість дітей з покашлюванням після їжі та ранковою осиплістю голосу зменшилась у дітей основної групи майже в 3 рази через тиждень після призначення лікування, що достовірно по відношенню до дітей групи контролю ($p < 0,05$), а через 2 тижні дані скарги були відсутні у всіх дітей даної групи.

Оцінку ефективності профілактичного лікування проводили шляхом катамнестичного спостереження (анкетування) за дітьми з

назофарингеальними проявами ГЕРХ через рік. Так, відмічена позитивна динаміка у дітей обох груп, проте деякі показники були достовірно кращими у дітей основної групи ніж у дітей групи контролю. Кількість загострень хронічної ЛОР патології у дітей основної та контрольної групи зменшилась ($p < 0,05$) і реєструвались лише у 4 дітей основної групи, що в 2 рази менше ніж у дітей групи контролю ($p < 0,05$). Проте загострення мали легкий ступінь вираженості і не потребували госпіталізації. Також відмічено, що впродовж року у дітей обох груп не реєструвались прояви стоматиту, а гострий середній отит діагностовано одного разу у 1 дитини основної групи та 3 дітей групи контролю. Через рік після початку лікування кількість епізодів ГРЗ знизилась в обох групах ($p < 0,05$), а в основній групі достовірно нижче ніж у дітей групи контролю ($p < 0,05$). Кількість курсів антибактеріальної терапії при розвитку бактеріальних ускладнень ГРЗ та їх тривалість знизилась у дітей основної групи, що достовірно нижче ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Періодичні скарги на відрижку, важкість при засинанні та симптом «мокрої плями» впродовж року відмічали лише 18,2 % дітей основної групи, що в 4 рази менше ніж у дітей контрольної групи ($p = 0,03$).

Результати цього дослідження показали достовірну ефективність додаткового призначення вітаміну D₃ до схеми профілактики та лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку.

ВИСНОВКИ

В дослідженнях останніх років особлива увага приділяється питанням формування та лікування екстраезофагеальних проявів ГЕРХ у дітей, в тому числі назофарингеальних. Адже відсутність профілактики та своєчасного лікування назофарингеальних проявів ГЕРХ призводить до хронізації патології носоглотки та частих повторних ГРЗ у дітей, а також, як наслідок, нераціонального призначення лікування, в тому числі антибіотикотерапії та хірургічного втручання (аденотонзилотомії). Тому особливо актуальним є пошук нових стратегій, котрі зможуть створити комплексний індивідуальний план профілактики та лікування назофарингеальних проявів ГЕРХ у дітей.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії щодо удосконалення лікувально-профілактичних заходів гастроезофагельної рефлюксної хвороби, зокрема її назофарингеальних проявів, у дітей дошкільного віку, з урахуванням визначених клініко-анамнестичних, функціональних особливостей та механізмів прогресування захворювання.

1. Проблема формування та лікування назофарингеальної патології у дітей з ГЕРХ актуальна та остаточно не вирішена, про що свідчать дані літератури. Для дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманні специфічні для ГЕРХ скарги, а також симптоми, що можуть свідчити про ЛФР: покашлювання після їжі та ранкова осиплість голосу, гіперемія гортані та набряк голосових зв'язок. Діти з ГЕРХ та назофарингеальними проявами мають гіпертрофію мигдаликів 3 ступеню у 81,8% дітей, більш часті епізоди стоматиту, поширені каріозні ураження зубної емалі, географічний язик та наявність нальоту і слідів відбитків зубів на язичку. До того ж, ці діти хворіють на ГРЗ достовірно частіше ніж діти з ГЕРХ без проявів з боку ЛОР органів ($p < 0,05$) та частіше потребують в лікуванні антибактеріальні препарати ніж діти з хронічною ЛОР патологією без ГЕР ($p < 0,05$).

2. У всіх дітей з ГЕРХ з назофарингеальними проявами мав місце дефіцит вітаміну D, в той час як у 91,0% дітей з ГЕРХ без назофарингеальних проявів визначено його недостатній рівень. Рівень 25(OH)D3 у дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ був нижчим (13,3 (11,6; 14,9) нг/мл), ніж у дітей інших груп ($p < 0,05$), що може вказувати на вплив дефіциту вітаміну D на розвиток даної патології. Низький рівень 25(OH)D3 корелював з більшою тривалістю ГРЗ, кількістю та тривалістю антибактеріальної терапії інфекцій дихальної системи ($p < 0,05$). Факторами ризику розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ є спадкова схильність, патологічний перебіг вагітності та пологів, а також відсутність вживання вітаміну D вагітними жінками та її дитиною з народження, що збільшує ризик розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ в 3,51 та 3,99 рази відповідно.

3. Особливістю дітей з ГЕРХ з назофарингеальними проявами є достовірно низькі рівні антимікробних пептидів в сироватці крові (α дефензини 1-3 2535,0 (1950,0; 3120,0) пг/мл та кателіцидини LL 37 17,9 (5,8; 33,3) нг/мл, $p < 0,05$), що свідчить на користь послаблення місцевого імунітету слизової оболонки назофарингеальної зони та може виступати фактором порушення мікробної колонізації слизових назофарингеальної зони

4. У дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ контамінація слизових назофарингеальної зони представлена патогенною мікрофлорою (у 95,5 %) з превалюванням *Haemophilus influenzae*, а у 63,6 % дітей одночасно висівалися більше двох мікроорганізмів ($p < 0,05$). У дітей, у яких висівали *Haemophilus influenzae*, реєструвались достовірно високі показники загальної кількості кислих рефлюксів ($p < 0,05$), кількості тривалих кислих рефлюксів ($p < 0,05$) та відсоток кислих рефлюксів за добу ($p < 0,05$). А для дітей з більшою кількістю кислих ГЕР, тривалістю більше 5 хвилин, притаманні більш низькі рівні кателіцидинів LL 37 в сироватці крові ($R = -0,45$; $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про агресивний вплив кислого рефлюксату на слизову оболонку назофарингеальної зони, що за відсутності протизапальної дії кателіцидинів внаслідок їх підвищеної утилізації та зниженої виробітки в

умовах дефіциту вітаміну D, призводить до значної колонізації грамнегативною флорою і більш важкого перебігу захворювання.

5. Лікування дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ з додаванням до базисної терапії вітаміну D₃ по 2000 МО/добу впродовж 30 днів призвело до більш швидкого регресу таких симптомів як покашлювання після їжі та ранкова осиплість голосу ($p < 0,05$). Профілактичний прийом вітаміну D₃ в дозі 1000 МО/добу щоденно з вересня по квітень включно з перервою на період травень – серпень, дозволив значно зменшити кількість загострень хронічної ЛОР патології ($p < 0,05$), кількість та тривалість епізодів ГРЗ ($p < 0,05$), кількість курсів антибактеріальної терапії при розвитку бактеріальних ускладнень ГРЗ та їх тривалість ($p < 0,05$), ніж у дітей групи контролю. Періодичні скарги з боку ШКТ впродовж року відмічали лише 18,2% дітей основної групи, що в 4 рази менше ніж у дітей контрольної групи ($p = 0,03$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення назофарингеальних проявів ГЕРХ рекомендовано ретельно опитувати батьків та їх дітей з хронічною ЛОР патологією на наявність скарг з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема такі скарги як: відрижка, регургітація, дратівливість, симптом «мокрої плями», порушення сну та проведення фарингоскопії та непрямой ларингоскопії.

2. За наявності вище описаних скарг, та характерних клінічних симптомів для підтвердження наявності патологічного рефлюксу, рекомендовано проведення добового рН-моніторингу в стравоході дітям з хронічною ЛОР патологією

3. При визначенні патологічних рефлюксів у дітей з хронічною ЛОР патологією згідно добового рН-моніторингу у стравоході та за наявності в анамнезі відсутності вживання вітаміну D матерями під час вагітності або відсутність його прийому дітьми до 3 років, рекомендовано лікування патологічних ГЕР згідно наказу з додаванням у схему лікування вітаміну D у дозі 2000 МО впродовж місяця та з подальшим прийомом його у дозі 1000 МО впродовж року щоденно з вересня по квітень включно з перервою на період травень-серпень.

4. Рекомендувати вживання вітаміну D з профілактичною метою всім дітям з назофарингеальними проявами ГЕРХ у дозі 500 МО впродовж року щоденно з вересня по квітень включно з перервою на період травень-серпень до досягнення 7 років.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Крючко Т. О., Несіна І. М. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба у дітей: аспекти діагностики та лікування. *Дитячий лікар*. 2013. № 4 (25). С. 14–18.
2. Reichel O., Saravakos P., Lorenz K. J. Laryngopharyngeale Refluxerkrankung (LPRD) bei Kindern. *Laryngorhinootologie*. 2017. Vol. 96 (7). P. 485–496. DOI : 10.1055/s-0043-109188.
3. Variations in Definitions and Outcome Measures in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review / M. M. Singendonk et al. *Pediatrics*. 2017. Vol. 140 (2). P. 1–15. DOI : <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4166>.
4. Ciorba A. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J. Clin. Cases*. 2015. Vol. 3 (2). P. 102–111. DOI : <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.102>.
5. Evidence-Based Practice Guideline for Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease 2018 / H. S. Seo et al. *J. Gastric Cancer*. 2018. Vol. 18 (4). P. 313–327. DOI : <https://doi.org/10.5230/jgc.2018.18.e41>.
6. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux / J. M. Wood et al. *J. Laryngol. Otolaryngol.* 2011. Vol. 125 (12). P. 1218–1224. DOI : <https://doi.org/10.1017/s0022215111002234>.
7. Hom C., Vaezi M. F. Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42 (1). P. 71–91. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.11.004>.
8. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review / G. C. P. Sella, E. Tamashiro, W. T. Anselmo-Lima, F. C. P. Valera. *Brazil. J. Otorhinolaryngol.* 2017. Vol. 83 (3). P. 356–363. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.05.012>.
9. Pepsin and Carbonic Anhydrase Isoenzyme III as Diagnostic Markers for Laryngopharyngeal Reflux Disease / N. Johnston et al. *Laryngoscope*. 2004. Vol.

114 (12). P. 2129–2134. DOI :
<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03>.

10. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells / N. Johnston, J. C. Yan, C. R. Hoekzema et al. *Laryngoscope*. 2012. Vol. 122. P. 1317–1325.

11. White J. H. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infect. Immun.* 2008. Vol. 76 (9). P. 3837–3843. DOI :
<https://doi.org/10.1128/iai.00353-08>.

12. Lai Y., Gallo R. L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30 (3). P. 131–141. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.003>.

13. Perspectives for clinical use of engineered human host defense antimicrobial peptides / M. E. Pachón-Ibáñez, Y. Smani, J. Pachón, J. Sánchez-Céspedes. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017. Vol. 41 (3). P. 323–342. DOI :
<https://doi.org/10.1093/femsre/fux012>.

14. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки - роль факторов мукозального иммунитета / Р. В. Щубелко и др. *Иммунопатология и клинич. иммунология*. 2019. Т. 40, № 1. С. 35–43.

15. The developing hypopharyngeal microbiota in early life / M. S. Mortensen et al. *Microbiome*. 2016. Vol. 4 (1). P. 1–12. DOI :
<https://doi.org/10.1186/s40168-016-0215-9>.

16. Oropharyngeal Microbiota in Frail Older Patients Unaffected by Time in Hospital / V. C. Ewan et al. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. Vol. 8. P. 1–9. DOI : <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00042>.

17. Iwasaki A., Foxman E. F., Molony R. D. Early local immune defences in the respiratory tract. *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 17 (1). P. 7–20. DOI :
<https://doi.org/10.1038/nri.2016.117>.

18. Esposito S., Principi N. Impact of nasopharyngeal microbiota on the development of respiratory tract diseases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017. Vol. 37 (1). P. 1–7. DOI : <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3076-7>.

19. ChanW.-Y., Cohen J. M., Brown J. S. The new first-line defense: the potential of nasopharyngeal colonization in vaccine strategies. *Vaccine: Develop. Ther.* 2016. Vol.6. P. 47–57. DOI : <https://doi.org/10.2147/VDT.S89026>.

20. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota / N. Kamada, G. Y. Chen, N. Inohara, G. Núñez. *Nat. Immunol.* 2013. Vol. 14 (7). P. 685–690. DOI : <https://doi.org/10.1038/ni.2608>.

21. Nasopharyngeal colonization with pathobionts is associated with susceptibility to respiratory illnesses in young children / T. J. Chapman, M. C. Morris, L. Xu, M. E. Pichichero. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15 (12). P. 1–15. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243942>.

22. Bingham S. M., Muniyappa P. Pediatric gastroesophageal reflux disease in primary care: Evaluation and care update. *Curr. Probl. Pediatr. Adolescent Health Care*. 2020. Vol. 50, N 5. P. 1–5. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100784>.

23. Torres B. P. G., García F. De M., Orozco J. W. Tonsillectomy in adults: Analysis of indications and complications. *Auris, nasus, larynx*. 2018. Vol. 45 (3). P. 517–521. DOI : [10.1016/j.anl.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.08.012).

24. Mousa H., Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr. Clin. North Am.* 2017. Vol. 64 (3). P. 487–505. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.003>.

25. Ferguson T. D. Gastroesophageal Reflux: Regurgitation in the Infant Population. *Crit. Care Nurs. Clin.* 2018. Vol. 30 (1). P. 167–177. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.015>.

26. Sullivan J. S., Sundaram S. S. Gastroesophageal Reflux. *Pediatr. Rev.* 2012. Vol. 33 (6). P. 243–254. DOI : <https://doi.org/10.1542/pir.33-6-243>.

27. Onyeador N., Paul S. P., Sandhu B. K. Paediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Table 1. *Arch. Dis. Childhood - Education & Practice Edition*. 2014. Vol. 99 (5). P. 190–193. DOI : <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305253>.

28. Leung A. K., Hon K. L. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 2019. Vol. 8. P. 1–12. DOI : <https://doi.org/10.7573/dic.212591>.

29. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis / X. Niu, Z. H. Wu, X. Y. Xiao, X. Chen. *Medicine*. 2018. Vol. 97 (41). P. 1–7. DOI : <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012540>.

30. Yim M., Chiou E. H., Ongkasuwan J. Otolaryngologic Manifestations of Gastroesophageal Reflux. *Curr. Treat. Options Peds* .2016. Vol. 2. P. 236–245. DOI : <https://doi.org/10.1007/s40746-016-0057-5>.

31. Characterization of the nasopharyngeal and middle ear microbiota in gastroesophageal reflux-prone versus gastroesophageal reflux non-prone children / S. A. Boers et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2018. Vol. 37 (5). P. 851–857. DOI : <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3178-2>.

32. Han H., Lv Q. Characteristics of laryngopharyngeal reflux in patients with chronic otitis media. *Am. J. Otolaryngol*. 2018. Vol. 39 (5). P. 493–496. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.05.010>.

33. Kubba H. The Role of Reflux in Childhood Otorhinolaryngological Disorders. *Curr. Otorhinolaryngol. Rep*. 2018. Vol. 6 (1). P. 92–98. DOI : <https://doi.org/10.1007/s40136-018-0179-3>.

34. Ertugay Ö. Ç., Toros S. Z., Zhang L. Chronic Rhinosinusitis: Adults and Children. *All around the Nose*. 2019. P. 213–220. DOI : https://doi.org/10.1007/978-3-030-21217-9_25.

35. Chen X., Peng W.-S., Wang L. Etiology analysis of nonspecific chronic cough in children of 5 years and younger. *Medicine*. 2019. Vol. 98 (3). P. 1–5. DOI : <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013910>.

36. Gastritis and gastroesophageal reflux disease are strongly associated with non-allergic nasal disorders / E. Finocchio et al. *BMC Pulmon. Med*. 2021. Vol. 21 (1). P. 1–9. DOI : <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01364-8>.

37. The role of Helicobacter Pylori and laryngopharyngeal reflux in recurrent tonsillitis / G. B. Singh et al. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2020. Vol. 138. Article 110376. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110376>.

38. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux in children with voice disorders using 24-hour pharyngeal pH monitoring / E. Włodarczyk et al. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019. Vol. 121. P. 188–196. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.03.010>.

39. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review / J. R. Lechien et al. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019. Vol. 160 (5). P. 762–782. DOI : <https://doi.org/10.1177/0194599819827488>.

40. Laryngopharyngeal Reflux and Inflammatory Responses in Mucosal Barrier Dysfunction of the Upper Aerodigestive Tract / D. Liu, T. Qian, S. Sun, J. J. Jiang. *J. Inflamm. Res.* 2021. Vol. 13. P. 1291–1304. DOI : [10.2147/JIR.S282809](https://doi.org/10.2147/JIR.S282809).

41. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children / A. B. Chang et al. *Chest.* 2019. Vol. 156 (1). P. 131–140. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.035>.

42. Kahrilas P. J., Smith J. A., Dicpinigaitis P. V. A Causal Relationship Between Cough and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) has been Established: A Pro/Con Debate. *Lung.* 2013. Vol. 192 (1). P. 39–46. DOI : <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9528-7>.

43. Асманов А. И., Ханакаева З. К., Пивнева Н. Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2017. Т. 62, № 6. С. 87–91. DOI : <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-87-91>.

44. Косарев С. С., Лопакова Н. Н. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Совр. пробл. науки и образования.* 2019. № 5. URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29059>.

45. Significance of Extra-Esophageal Symptoms in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease / A. Košec et al. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. Vol. 24 (4). P. 472–476. DOI : <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402437>.

46. de Benedictis F. M., Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Arch. Dis. Childhood.* 2017. Vol. 103 (3). P. 292–296. DOI : <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312890>.

47. Madanick R. D. Extraesophageal Presentations of GERD. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 43 (1). P. 105–120. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.007>.

48. Meyer K. C. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015. Vol. 9 (4). P. 383–385. DOI : <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1060858>.

49. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases: does a real link exist? / A. Bongiovanni et al. *Minerva Pediatrica.* 2019. Vol. 71 (6). P. 515–523. DOI : <https://doi.org/10.23736/s0026-4946.19.05531-2>.

50. Image analysis of interarytenoid area to detect cases of Laryngopharyngeal Reflux: An objective method / A. Nayak et al. *American journal of otolaryngology.* 2018. Vol. 39 (2). P. 171-174. DOI : 10.1016/j.

51. 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 / R. Rosen et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition.* 2018. Vol. 66 (3). P. 516–554. DOI : <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>.

52. Davies I., Burman-Roy S., Murphy M. S. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ* .2015. Vol. 350. P. 1–7. DOI : <https://doi.org/10.1136/bmj.g7703>.

53. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н.,

Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70. DOI : <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>

54. Pepsin A as a Marker of Laryngopharyngeal Reflux Detected in Chronic Rhinosinusitis Patients / J. Ren et al. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017. Vol. 156 (5). P. 893–900. DOI : <https://doi.org/10.1177/0194599817697055>.

55. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update / M. Durazzo et al. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (8). P. 1–21. DOI : <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>.

56. Niimi A. Cough associated with gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Japanese experience. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 47. P. 59–65. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.05.006>.

57. Vaezi M. F., Katzka D., Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16 (7). P. 1018–1029. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.001>.

58. Young A., Kumar M. A., Thota P. N. GERD: A practical approach. *Cleveland Clin. J. Med.* 2020. Vol. 87 (4). P. 223–230. DOI : <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19114>.

59. Kuo C.-L. Laryngopharyngeal Reflux: An Update. *Arch. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2019. Vol. 3 (1). P. 1–7. DOI : <https://doi.org/10.24983/scitemed.aohns.2019.00094>.

60. Katzka D. A., Pandolfino J. E., Kahrilas P. J. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18. 767–776. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015>.

61. Hanna C. B., Wormald P. J. Gastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012. Vol. 20 (1). P. 15–18.

62. Study on the correlation between adenoid hypertrophy and laryngopharyngeal reflux in children / Y. D. Huang et al. *J. Clin. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2018. Vol. 32 (12). P. 899–904. DOI : 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.12.005.

63. Prevalence of chronic rhinosinusitis in children with dyspepsia-A cross sectional study / M. Beatrice, A. John, L. Ahmed, M. Peter. *Egypt. J. Ear, Nose, Throat Allied Sci.* 2016. Vol. 17 (3). P. 139–142. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ejenta.2016.07.002>.

64. Nocturnal GERD - a risk factor for rhinitis/rhinosinusitis: the RHINE study / L. Schiöler et al. *Allergy.* 2015. Vol. 70 (6). P. 697–702. DOI : <https://doi.org/10.1111/all.12615>.

65. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities / M. bin Abu Bakar et al. *J. Inflamm. Res.* 2018. Vol. 11. P. 329–337. DOI : <https://doi.org/10.2147/jir.s162486>.

66. Management of Laryngopharyngeal Reflux Around the World: An International Study / J. R. Lechien et al. *Laryngoscope.* 2021. Vol. 131 (5). P. 1589–1597. DOI : 10.1002/lary.29270.

67. Esposito S., Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect. Dis.* 2015. Vol. 15 (1). P. 1–10. DOI : <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1196-1>.

68. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP) / Z. Grossman et al. *Eur. J. Pediatr.* 2017. Vol. 176 (6). P. 829–831. DOI : 10.1007/s00431-017-2903-2.

69. Wang Y., Zhu J., DeLuca H. F. Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* 2012. Vol. 523 (1). P. 123–133. DOI : 10.1016/j.abb.2012.04.001.

70. Uwitonze A. M., Razzaque M. S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopathic Assoc.* 2018. Vol. 118 (3). P. 181. DOI : 10.7556/jaoa.2018.037.

71. Vitamin D status and epigenetic-based mortality risk score: strong independent and joint prediction of all-cause mortality in a population-based cohort study / X. Gao, Y. Zhang, B. Schöttker, H. Brenner. *Clin. Epigenet.* 2018. Vol. 10 (1). P. 84. DOI : <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0515-y>.

72. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status / A. Bahrami et al. *J. Cell. Physiol.* 2017. Vol. 233 (5). P. 4033–4043. DOI : <https://doi.org/10.1002/jcp.26216>.

73. Fetahu I. S., Höbaus J., Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front. Physiol.* 2014. Vol. 5. Article 164. P. 1–12. DOI : <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00164>.

74. Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy / N. Christensen, J. Søndergaard, N. Fisker, H. T. Christesen. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017. Vol. 36 (4). P. 384–391. DOI : <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001452>.

75. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K. D. Cashman et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103 (4). P. 1033–1044.

76. Vitamin D Protects Human Endothelial Cells From Oxidative Stress Through the Autophagic and Survival Pathways / F. Uberti et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014. Vol. 99 (4). P. 1367–1374. DOI : <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2103>.

77. Sun J. VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1. *Autophagy.* 2015. Vol. 12 (6). P. 1057–1058. DOI : <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1072670>.

78. Vitamin D status, oxidative stress, and inflammation in children and adolescents: A systematic review / M. S. Filgueiras, N. P. Rocha, J. F. Novaes, J. Bressan. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 60 (4). P. 660–669. DOI : 10.1080/10408398.2018.1546671.

79. Vitamin D Binding Protein Is Not Involved in Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Kidney Disease / M. Kalousova et al. *BioMed Res. Int.* 2015. Vol. 2015. Article 492365. P. 1–8. DOI : <https://doi.org/10.1155/2015/492365>.

80. Acute homeostatic changes following Vitamin D2 supplementation / A. H. Berg et al. *J. Endocrine Soc.* 2017. Vol. 1, issue 9. P. 1135–1149. DOI : <https://doi.org/10.1210/js.2017-00244>.

81. Is there an association between vitamin D deficiency and adenotonsillar hypertrophy in children with sleep-disordered breathing? / J.-H. Shin et al. *BMC Pediatr.* 2018. Vol. 18 (1). Article 196. P. 1–8. DOI : <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1178-8>

82. Зелінська Н. Б. Вітамін D. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2017. № 3 (59). С. 100–102.

83. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний / Е. В. Каннер и др. *Медицинский совет.* 2019. № 11. С. 100–107.

84. Шубелко Р. В., Зуйкова Н. Н., Шульженко А. Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология.* 2018. Т. 39, № 1. С. 81–88.

85. Bomar L., Brugger S. D., Lemon K. P. Bacterial microbiota of the nasal passages across the span of human life. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018. Vol. 41. P. 8–14. DOI : [10.1016/j.mib.2017.10.023](https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.023).

86. Siqueira J. F. Jr., Rôças I. N. The Oral Microbiota in Health and Disease: An Overview of Molecular Findings. *Methods Mol. Biol.* 2017. Vol. 1537. P. 127–138. DOI : [10.1007/978-1-4939-6685-1_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6685-1_7).

87. Man W. H., de Steenhuijsen P. W. A. A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017. Vol. 15 (5). P. 259–270. DOI : [10.1038/nrmicro.2017.14](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14).

88. Pfalzgraff A., Brandenburg K., Weindl G. Antimicrobial Peptides and Their Therapeutic Potential for Bacterial Skin Infections and Wounds. *Frontiers*

in *Pharmacology*. 2018. Vol. 9. P. 1–23. DOI : <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00281>.

89. Human Oral Defensins Antimicrobial Peptides: A Future Promising Antimicrobial Drug / Z. Khurshid et al. *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24 (10). P. 1130–1137. DOI : 10.2174/1381612824666180403114615.

90. Шапринський Є. В. Стан мікрофлори порожнини ротоглотки та стравоходу у хворих на стенозуючі захворювання стравоходу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16, вип. 4 (1). С. 223–226.

91. The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis / I. Yildiz, et al. *Ital. J. Pediatr.* 2012. Vol. 38. Article 25.

92. Vitamin D levels in children with recurrent tonsilliti / S. Aydın et al. *J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2011. Vol. 75. P. 364–367.

93. Заболотный Д. И., Митин Ю. Ю., Безшапошный С. Б. *Отоларингология : учебник*. 3-е изд. К. : Медицина, 2017. 472 с.

94. Березнюк В. В., Молочек Ю. А. Современные подходы к лечению инфекционно воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *Отоларингология. Огляд*. 2015. № 23. С. 22–24.

95. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr. Int. Child. Health.* 2019. Vol. 39 (1). P. 7–12. DOI : 10.1080/20469047.2018.1489649.

96. Understanding gastroesophageal reflux disease in children / C. Friedman, G. Sarantos, S. Katz et al. *Journal of the American Academy of Physician Assistants.* 2021. Vol. 34 (2). P. 12–18. DOI : 10.1097/01.JAA.0000731488.99461.39.

97. Lightdale J. R., Gremse D. A. Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician. *Pediatrics.* 2013. Vol. 131 (5). P. e1684–e1695. DOI : <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>.

98. Gastro-Esophageal Reflux in Children / A. Rybak, M. Pesce, N. Thapar, O. Borrelli. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18 (8). Article 1671. DOI : 10.3390/ijms18081671.

99. Papachrisanthou M. M., Davis R. L. Clinical Practice Guidelines for the Management of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease: Birth to 1 Year of Age. *J. Pediatr. Health Care*. 2015. Vol. 29 (6). P. 558–564. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2015.07.009>.

100. Baird D. C., Harker D. J., Karmes A. S. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. *Am. Family Physician*. 2015. Vol. 92 (8). P. 705–714.

101. Barnhart D. C. Gastroesophageal reflux disease in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2016. Vol. 25 (4). P. 212–218. DOI : [10.1053/j.sempedsurg.2016.05.009](https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.05.009).

102. Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease / M. M. J. Singendonk, M. M. Tabbers, M. A. Benninga, M. W. Langendam. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition*. 2018. Vol. 66 (2). P. 239–243. DOI : <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001697>.

103. The Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire in Adolescents: What Is the Best Cutoff Score? / D. Artanti et al. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019. Vol. 22 (4). P. 341. DOI : <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.4.341>.

104. Трухан Д. И., Чусова Н. А., Дрокина О. В. Внепищеводные СИМПТОМЫ гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс. *Consilium Medicum*. 2020. № 22 (12). С. 44–51. DOI : [10.26442/20751753.2020.12.200559](https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200559).

105. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: A study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring / M. Desjardin et al. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1 (6). P. 438–444. DOI : <https://doi.org/10.1177/2050640613513016>.

106. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group / S. Roman et al. *Neurogastroenterol. Motility*. 2017. Vol. 29 (10). P. e13067. DOI : <https://doi.org/10.1111/nmo.13067>.

107. Salivary pepsin A detection related to gastro-oesophageal reflux episodes in children undergoing impedance probe monitoring / H. A. Haddad, Z. He, S. E. Shaffer, Z. L. Molle-Rios. *Acta Paediatrica*. 2020. Vol. 109 (11). P. 2374–2379. DOI : <https://doi.org/10.1111/apa.15276>.

108. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease / J. O. Hayat et al. *Gut*. 2014. Vol. 64 (3). P. 373–380. DOI : <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307049>.

109. Rapid salivary pepsin test: Blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease / E. Saritas Yuksel, S.-K. S. Hong, V. Strugala, J. C. Slaughter. *Laryngoscope*. 2012. Vol. 122 (6). P. 1312–1316. DOI : <https://doi.org/10.1002/lary.23252>.

110. Sensitive fluorescence detection of saliva pepsin by a supramolecular tandem assay enables the diagnosis of gastroesophageal reflux disease / Z. Zheng, W.-C. Geng, H.-B. Li, D.-S. Guo. *Supramolecular Chem*. 2020. Vol. 33. P. 1–8. DOI : <https://doi.org/10.1080/10610278.2020.1857762>.

111. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut*. 2015. Vol. 64 (3). P. 361–362. DOI : [10.1136/gutjnl-2014-307485](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307485).

112. Kowalik K., Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol. Pol*. 2017. Vol. 71 (6). P. 7–13. DOI : [10.5604/01.3001.0010.7194](https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7194).

113. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? / A. Spyridoulas, S. Lillie, A. Vyas, S. J. Fowler. *Respir. Med*. 2015. Vol. 109 (8). P. 963–969. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.019>.

114. Abilities of Oropharyngeal pH Tests and Salivary Pepsin Analysis to Discriminate Between Asymptomatic Volunteers and Subjects with Symptoms of Laryngeal Irritation / R. Yadlapati et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 14 (4). P. 535–542 .DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.11.017>.

115. Salivary Pepsin Lacks Sensitivity as a Diagnostic Tool to Evaluate Extraesophageal Reflux Disease / F. Dy, J. Amirault, P. D. Mitchell, R. Rosen. *J*.

Pediatr. 2016. Vol. 177. P. 53–58. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.033>.

116. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring / N. J. Trudgill et al. *Gut*. 2019. Vol. 68 (10). P. 1731–1750. DOI : [10.1136/gutjnl-2018-318115](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318115).

117. Vaezi M. F., Choksi Y. Mucosal Impedance: A New Way To Diagnose Reflux Disease and How It Could Change Your Practice. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112 (1). P. 4–7. DOI : <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.513>.

118. Is It Useful to Administer Probiotics Together With Proton Pump Inhibitors in Children With Gastroesophageal Reflux? / O. Belei et al. *J. Neurogastroenterol. Motility*. 2018. Vol. 24 (1). P. 51–57. DOI : <https://doi.org/10.5056/jnm17059>.

119. Lactobacillus rhamnosus GG Usage in the Prevention of Gastrointestinal and Respiratory Tract Infections in Children with Gastroesophageal Reflux Disease Treated with Proton Pump Inhibitors: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial / P. Dziechciarz, K. Krenke, H. Szajewska, A. Horvath. *Pediatr. Gastroenterol., Hepatol. Nutr.* 2020. Vol. 23 (3). P. 251. DOI : <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.251>.

120. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment / S. Bor et al. *Turkish J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 30 (2). P. 109–136. DOI : <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19677>.

121. The Effect of Alginate in Gastroesophageal Reflux in Infants / S. Salvatore, et al. *Pediatr. Drugs*. 2018. Vol. 20 (6). P. 575–583. DOI : <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0314-0>.

122. Recent Advances in the Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease / Y.-M. Kung et al. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62 (12). P. 3298–3316. DOI : [10.1007/s10620-017-4830-5](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4830-5).

123. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis / D. A. Leiman et al. *Dis. Esophagus*. 2017. Vol. 30 (5). P. 1–9. DOI : [10.1093/dote/dow020](https://doi.org/10.1093/dote/dow020).

124. Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease - a systematic review / A. Z. de Mattos et al. *Arq. Gastroenterol.* 2017. Vol. 54 (4). P. 271–280. DOI : <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-42>.

125. Quitadamo P., Staiano A. Clinical Picture of Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *Gastroesophageal Reflux Disease - Theory and Research* / ed. by Ali Ibrahim Yahya. 2019. DOI : <https://doi.org/10.5772/intechopen.82453>.

126. Efficacy and Safety of Histamine-2 Receptor Antagonists / R. van der Pol et al. *JAMA Pediatr.* 2014. Vol. 168 (10). P. 947. DOI : <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1273>.

127. Shim Y. K., Kim N. The Effect of H₂ Receptor Antagonist in Acid Inhibition and Its Clinical Efficacy. *Korean J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 70 (1). P. 4–12. DOI : [10.4166/kjg.2017.70.1.4](https://doi.org/10.4166/kjg.2017.70.1.4).

128. Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death / C. van Noord et al. *Drug Safety.* 2010. Vol. 3 (11). P. 1003–1014. DOI : <https://doi.org/10.2165/11536840-000000000-00000>.

129. Effect of Domperidone on QT Interval in Neonates / D. Djeddi et al. *J. Pediatr.* 2008. Vol. 153 (5). P. 663–666. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.013>.

130. Perrio M., Voss S., Shakir S. A. Application of the Bradford Hill Criteria to Assess the Causality of Cisapride-Induced Arrhythmia. *Drug Safety.* 2007. Vol. 30 (4). P. 333–346. DOI : <https://doi.org/10.2165/00002018-200730040-00006>.

131. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH / M. F. Vela, R. Tutuian, P. O. Katz, D. O. Castell. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17 (2). P. 243–251. DOI : <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01394.x>.

132. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: A randomized controlled trial / T. I. Omari et al. *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149 (4). P. 468–474. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.029>.

133. Effect of Baclofen on Emesis and 24-Hour Esophageal pH in Neurologically Impaired Children With Gastroesophageal Reflux Disease / M. Kawai et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004. Vol. 38 (3). P. 317–323. DOI : <https://doi.org/10.1097/00005176-200403000-00017>.

134. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 233 від 02.04.2014. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#Text>

135. Особенности диагностического обследования и лечения хронического тонзиллита у пациентов на фоне ларингофарингеального рефлюкса / С. Я. Косяков, И. Д. Лоранская, И. Б. Анготоева, А. А. Мулдашева. *Лечащий врач.* 2016. № 6. С. 89–91.

136. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice / M. F. Holick et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 191–193.

137. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski et al. *Endokrynol. Pol.* 2013. Vol. 64. P. 319–327.

138. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults / J. W. Epling et al. *JAMA.* 2018. Vol. 319 (15). P. 1592. DOI : <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3185>.

139. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper / S. Pilz et al. *Front. Endocrinol.* 2018. Vol. 9. Article 373. DOI : <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00373>.

140. Jorde R., Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D. *Med. Hypotheses.* 2018. Vol. 111. P. 61–65. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.12.017>.

141. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline / H. A. Bischoff-Ferrari et al. *JAMA Internal Med.* 2016. Vol. 176 (2). P. 175–183. DOI : <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148>.

142. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States / B. Schottker et al. *BMJ.* 2014. Vol. 348. P. 3656–3656. DOI : <https://doi.org/10.1136/bmj.g3656>.

143. Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D / C. F. Garland et al. *Am. J. Public Health.* 2014. Vol. 104 (8). P. 43–50.

144. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis / L. Tripkovic et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95 (6). P. 1357–1364. DOI : <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>.

145. Cashman K., Ritz C., Kiely M. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients.* 2017. Vol. 9 (5). P. 469. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu9050469>.

146. Dietary reference values for vitamin D / J. L. Bresson et al. *EFSA J.* 2016. Vol. 14 (10). Article 4547. DOI : <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>.

147. Comparison between the Reflux Finding Score and the Reflux Symptom Index in the Practice of Otorhinolaryngology / J. Pinto et al. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016. Vol. 20 (03). P. 218–221. DOI : <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579557>.

148. Reflux Symptom Index versus Reflux Finding Score / T. A. Mesallam, J. C. Stemple, T. M. Sobeih, R. G. Elluru. *Ann. Otolaryngol. Rhinol. Laryngol.* 2007. Vol. 116 (6). P. 436–440. DOI : <https://doi.org/10.1177/000348940711600608>.

149. Koufman J. A. 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. *Laryngoscope*. 1991. Vol. 101 (4 pt. 2, suppl. 53). P. 1–78.

150. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research / A. M. Campagnolo et al. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014. Vol. 18 (2). P. 184–191. DOI : <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.

151. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia / B. Keles et al. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005. Vol. 69 (8). P. 1103–1107.

152. Clinical presentation of gastroesophageal reflux disease in children with chronic otitis media with effusion / F. Yüksel et al. *J. Craniofac. Surg.* 2013. Vol. 24 (2). P. 380–383. DOI : [10.1097/SCS.0b013e31827feb08](https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31827feb08).

153. Юренко Е. А. Оптимизация лечения пациентов с полипами и гранулёмами гортани, на фоне ларингофарингеального рефлюкса : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Киев, 2016. 159 с.

154. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men / I. Laaksi et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86 (3). P. 714–717.

155. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers / G. Karatekin et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 63 (4). P. 473–477.

156. Walker V. P., Modlin R. L. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr. Res.* 2009. Vol. 65. P. 106–113. DOI : [10.1203/PDR.0b013e31819dba91](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dba91).

157. Поворознюк В. В., Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк : Видавець Заславський О.Ю., 2014. 100 с.

158. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis / L. Jeng et al. *J. Transl. Med.* 2009. Vol. 7. P. 28.

159. Vitamin D and airway infections: a European perspective / A. Zittermann, S. Pilz, H. Hoffmann, W. März. *Eur. J. Med. Res.* 2016. Vol. 21. Article 14. DOI : 10.1186/s40001-016-0208-y.

160. Zisi D., Challa A., Makis A. The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy and childhood. *Hormones (Athens)*. 2019. Vol. 18 (4). P. 353–363. DOI : 10.1007/s42000-019-00155-z.

161. Vitamin D supplementation to prevent infections: a sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438) / A. Avenell, J. A. Cook, G. S. Maclellan, G. C. Macpherson. *Age Ageing*. 2007. Vol. 36, issue 5. P. 574–577. DOI : <https://doi.org/10.1093/ageing/afm091>.

162. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study / P. Bergman et al. *BMJ Open*. 2012. Vol. 2. P. e001663. DOI : 10.1136/bmjopen-2012-001663.

163. Mangin M., Sinha R., Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm. Res.* 2014. Vol. 63 (10). P. 803–819. DOI : <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0755-z>.

164. Mailhot G., White J. H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*. 2020. Vol. 12 (5). Article 1233. DOI : 10.3390/nu12051233.

165. Fry D. E. Antimicrobial Peptides. *Surg. Infect.* 2018. Vol. 19 (8). P. 804–811. DOI : 10.1089/sur.2018.194.

166. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing / I. Topilski et al. *Eur. J. Immunol.* 2004. Vol. 34 (4). P. 1068–1076. DOI : <https://doi.org/10.1002/eji.200324532>.

167. Blaney G. P., Albert P. J., Proal A. D. Vitamin D Metabolites as Clinical Markers in Autoimmune and Chronic Disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2009. Vol. 1173 (1). P. 384–390. DOI : <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04875.x>.

168. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses / J. S. Adams et al. *J. Immunol.* 2009. Vol. 182 (7). P. 4289–4295.

169. Абатуров А. Е., Крючко Т. А., Леженко Г. А. Лекарственные средства, основанные на молекулярных структурах антимикробных пептидов, и терапевтические возможности при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта (ч. 1). *Здоров'я дитини.* 2017. Т. 12, № 8. С. 925–938.

170. Абатуров А. Е., Крючко Т. А., Леженко Г. А. Лекарственные средства, основанные на молекулярных структурах антимикробных пептидов, и терапевтические возможности при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта (ч. 2). *Здоров'я дитини.* 2018. Т. 13, № 1. С. 126–137.

171. Будихина А. С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей. *Иммунология.* 2017. Т. 38, № 4. С. 234–238. DOI : <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-234-238>.

172. Леженко Г. О., Пашкова О. Є., Крайня Г. В. Місце ендогенних антимікробних пептидів в патогенетичних механізмах розвитку пневмонії, викликаной *Streptococcus pneumoniae*, у дітей раннього віку. *Здоровье ребенка.* 2017. Т. 12, № 4. С. 459–464.

173. Леженко Г. О., Абатуров О. Є., Пашкова О. Є. Роль ендогенних антимікробних пептидів у бактеріальній колонізації носоглотки в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини. *Здоровье ребенка.* 2016. № 6 (74). С. 74–80.

174. The bacterial interactions in the nasopharynx of children receiving adenoidectomy / H.-X. Chen et al. *Biomedicine.* 2015. Vol. 5 (1). DOI : 10.7603/s40681-015-0006-9.

175. Яровой И. Ю., Буцель А. Ч. Микрофлора слизистой оболочки глотки при фарингитах у пациентов с проявлением гастроэзофагеального рефлюкса болезни. *Мед. журн.* 2016. № 2. С. 129–132.

176. Тулупов Д. А., Карпова Е. П. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2014. Т. 13, № 1. С. 172–175.

177. Взаимосвязь уровня рН слизистой оболочки ротоглотки и наличия грибковой флоры у больных ГЭРБ / Е. В. Хрусталева, В. В. Педдер, Н. М. Шишкина, Т. Г. Лубянская. *Мед. науки*. 2013. № 6. URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-urovnya-rn-slizistoy-obolochki-rotoglotki-i-nalichiya-gribkovoy-flory-u-bolnyh-gerb>.

178. Decoding the Functional Roles of Cationic Side Chains of the Major Antimicrobial Region of Human Cathelicidin LL-37 / G. Wang et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 56 (2). P. 845–856. DOI : <https://doi.org/10.1128/aac.05637-11>.

179. Мікробна контамінація носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою / Л. М. Боярська, Л. В. Гребенюк, К. О. Іванова, В. В. Ахтирський. *Запорозж. мед. журн.* 2019. № 5. С. 650–655.

180. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив вітаміну Д на показники мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Colloquium-journal*. Warszawa, 2020, № 2 (54). Część 4. P. 74–82.

181. Гребенюк Л. В. Сучасні уявлення про поширеність та діагностику назофагеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей: огляд літ. *Colloquium-journal*. Warszawa, 2020. № 3 (55), Część 3. P. 40–43.

182. Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. № 10 (5). P. 42–62.

183. Гребенюк Л. В. Забезпеченість вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Запорозж. мед. журн.* 2020. Т. 22, № 3 (120). С. 363–370.

184. Особливості мікробіоцинозу носоглотки у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та рекурентним тонзилітом / Л. М. Боярська, Л. В. Гребенюк, К. О. Іванова, В. В. Ахтирський. *Актуальні питання сучасної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. XVI Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 28-29 бер. 2019 р. X., 2019. С. 49.

185. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, як один з чинників формування хронічного тонзиліту у дітей з дефіцитом вітаміну Д. *Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації 2019* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р. Запоріжжя. 2019. С. 47.

186. Гребенюк Л. В., Іванова К.О., Дмитрякова Г.М. Характеристика мікрофлори носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. і молодих учених з міжнар. участю, м. Полтава, 22 листоп. 2019 р. Полтава, 2019. С. 32.

187. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив вітаміну Д на розвиток назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених з міжнар. участю м. Полтава, 22 листоп. 2019 р. Полтава, 2019. С. 30.

188. Гребенюк Л. В. Особливості мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених, м. Харків, 27 лют. 2020 р. X., 2020. С. 9.

189. Гребенюк Л. В. Вплив дефіциту вітаміну Д на мукозальний імунітет у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених, м. Харків, 27 лют. 2020 р. X., 2020. С. 8.

190. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Обґрунтування призначення вітаміну D в комплексному лікуванні назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Modern approaches to the introduction of science into practice* : Abstracts of X International Scientific and Practical Conference. San Francisco, 2020. P. 350–352.

191. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Вплив дефіциту вітаміну D на мікробну колонізацію носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби *Modern approaches to the introduction of science into practice* : Abstracts of X International Scientific and Practical Conference. San Francisco, 2020. P. 347–349.

192. Гребенюк Л. В. Мікробна колонізація носоглотки як один із чинників формування рекурентного тонзиліту у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Actual Problems of Science and Practice* : XIV Міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2020 р., Стокгольм, 2020. С. 303–305.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор
Візір В.А.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколаївна, Гребенюк Лариса Василівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
- (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 н.р. в навчальний процес кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з 09.2019 р. по 05.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень 44
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу лікарів-інтернів.
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри дитячих хвороб
Запорізького державного
медичного університету
к.мед.н., професор

Боярська Л.М.
(посада, підпис, ПІБ)

« 12 » травня 20 20 р.

ДОДАТОК А2

М

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

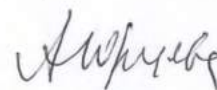
Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор
І.П. Вакалюк
«24» 11 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколіївна, Гребенюк Лариса Василівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено в навчальний процес кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету, 2019-2020 р.р.
5. Строки впровадженн^я з 09.2019 р. по даний час
6. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів та лікарів-інтернів.
7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри педіатрії ІФНМУ
«24» 11 2020 р.

 А.П. Юрцева

ДОДАТОК АЗ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції**
«Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
2. **Ким і коли запропонований** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколаївна, Гребенюк Лариса Василівна.
3. **Джерело інформації**
Boiarska L. M., Hrebeniuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI:<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
4. **Де і коли впроваджено**
Отримані результати впроваджені в лекційний матеріал курсу пропедевтики педіатрії при викладанні теми «Семіотика захворювань шлунково-кишкового тракту» (модуль 1, лекція №5) у 2020 році та в наукову роботу кафедри.
5. **Термін впровадження** 01.09.2020 - 01.12.2020
6. **Ефективність впровадження**
Включення запропонованого способу додаткового призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі в учбовий процес сприяє розумінню студентами можливостей сучасних методів лікування та профілактики, покращує наукову складову навчання, дає приклад методики наукової роботи.
7. **Зауваження, додатки**
Рекомендувати впровадження інформації щодо способу додаткового призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі в учбовий процес інших медичних навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри пропедевтики
педіатрії №2, проф.

« 04 » 12 2020 р.


 V.A. Клименко

ДАДОТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «МДЛ №5» ЗМР
 Запорожченко А.Г.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «12» 05 20 10 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколівна, Гребенюк Лариса Василівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР. відділення невідкладної (екстреної) медичної допомоги
 (назва лікувально-профілактичної установи)²
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 44
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): у способі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби новим є те, що дітям дошкільного віку з назофарингеальними проявами додатково призначають вітамін D3 протягом місяця та монотерапію вітаміном D3 протягом року. Запропонований спосіб лікування дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів та зменшує частоту загострень.
8. Зауваження, додатки² немає

«12» 05 20 10 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. відділенням невідкладної
 (екстреної) медичної допомоги
 КНП «МДЛ №5» ЗМР

 Махончук С.А.
 (посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДАДОТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «МДЛ №5» ЗМР
 Запорожченко А.Г.
 (керівник установи в якій проведено впровадження)
 «12» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколаївна, Гребенюк Лариса Василівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, отоларингологічне відділення
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 44
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): у способі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби новим є те, що дітям дошкільного віку з назофарингеальними проявами додатково призначають вітамін D3 протягом місяця та монотерапію вітаміном D3 протягом року. Запропонований спосіб лікування дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів та зменшує частоту загострень.
8. Зауваження, додатки² немає

«12»05 _____ 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. отоларингологічним відділенням
 КНП «МДЛ №5» ЗМР


 Шаменко В.О.
 (посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДАДОТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «МДЛ №5» ЗМР
 Запорожченко А.Г.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «12» 05 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколаївна, Гребенюк Лариса Василівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, педіатричне відділення
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 44
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): у способі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби новим є те, що дітям дошкільного віку з назофарингеальними проявами додатково призначають вітамін D3 протягом місяця та монотерапію вітаміном D3 протягом року. Запропонований спосіб лікування дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів та зменшує частоту загострень.
8. Зауваження, додатки² немає

«12» 05 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. педіатричним відділенням
 КНП «МДЛ №5» ЗМР


 Литвиненко І.В.
 (посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДАДОТОК А7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколаївна, Гребенюк Лариса Василівна
(установа-розробник, її постійний адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, відділення медичної допомоги підліткам та молоді «Клініка, дружна до молоді»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 44
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): у способі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби новим є те, що дітям дошкільного віку з назофарингеальними проявами додатково призначають вітамін D3 протягом місяця та монотерапію вітаміном D3 протягом року. Запропонований спосіб лікування дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів та зменшує частоту загострень.
8. Зауваження, додатки² немає

«12» 05 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. ВМДП та М «КДМ»
КНП «МДЛ №5» ЗМР


Гребенюк Л.В.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДАДОТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «МДЛ №5» ЗМР
 Запорожченко А.Г.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «12» 05 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
(назва пропозиції для впровадження)'
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколіївна, Гребенюк Лариса Василівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)'
3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 роки в КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, відділення відновного лікування
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
6. Загальна кількість спостережень³ 44
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): у способі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби новим є те, що дітям дошкільного віку з назофарингеальними проявами додатково призначають вітамін D3 протягом місяця та монотерапію вітаміном D3 протягом року. Запропонований спосіб лікування дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів та зменшує частоту загострень.
8. Зауваження, додатки² немає

«12» 05 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. відділенням відновного лікування
 КНП «МДЛ №5» ЗМР


 Циктор С.В.
 (посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДАДОТОК А9


«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор Івано-Франківського
КНКиЗ «Міська дитяча клінічна лікарня»

Л.А. Вітовська

«» 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
(назва пропозиції для впровадження)¹
 2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколиївна, Гребенюк Лариса Василівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
 3. Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
 4. Впроваджено за 2019-2020 роки в Івано-Франківській міській дитячій клінічній лікарні
(назва лікувально-профілактичної установи)
 5. Строки впровадження² з 2019 року по 2020 рік
 6. Загальна кількість спостережень³ 44
 7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): у способі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби новим є те, що дітям дошкільного віку з назофарингеальними проявами додатково призначають вітамін D3 протягом місяця та монотерапію вітаміном D3 протягом року. Запропонований спосіб лікування дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів та зменшує частоту загострень.
 8. Зауваження, додатки² немає
Відповідальний за впровадження:
К,мед.н. доцент кафедри пропедевтики
педіатрії ІФНМУ  Б.М. Павликівська
- «24» 11 2020 р.

ДАДОТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби».
 (назва пропозиції для впровадження)¹
 - Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Боярська Людмила Миколаївна, Гребенюк Лариса Василівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
 - Джерело інформації: Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):42-62. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
 - Впроваджено за 2019-2020 роки
 ДІА «Додаткове призначення вітаміну D до комплексного лікування дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби»
 (назва лікувально-профілактичної установи)²
 - Строки впровадження з 2019 року по 2020 рік
 - Загальна кількість спостережень 44
 - Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): у способі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби новим є те, що дітям дошкільного віку з назофарингеальними проявами додатково призначають вітамін D3 протягом місяця та монотерапію вітаміном D3 протягом року. Запропонований спосіб лікування дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів та зменшує частоту загострень.
 - Зауваження, додатки немає
- «30» 11 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

- Заповнюється розробником
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

доцент кафедри
 УНІСА
 (посада, підпис, ПІБ)
Boiarska L.M.

ДОДАТОК Б
НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мікробна контамінація носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою / Л. М. Боярська, Л. В. Гребенюк, К. О. Іванова, В. В. Ахтирський. *Запорізький медичний журнал*. 2019. № 21. С. 650–655. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, забір матеріалу на мікробіологічний аналіз, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив вітаміну Д на показники мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Colloquium-journal*. 2020. № 2 (54). Część 4. P. 74–82. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, забір матеріалу на мікробіологічний аналіз, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів метаболітів вітаміну D, дефензинів та кателіцидину у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Гребенюк Л. В. Огляд літератури. Сучасні уявлення про поширеність та діагностику назофагеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей (огляд літ.). *Colloquium-journal*. 2020. № 3 (55). Część 3. P. 40–43.

4. Boiarska L. M., Hrebenuk L. V., Ivanova K. O. An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. № 10 (5). P. 42–62. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, забір матеріалу на мікробіологічний аналіз, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів метаболітів вітаміну D, дефензинів та кателіцидину у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Гребенюк Л. В. Забезпеченість вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Запорозький медичинський журнал*. 2020. Т. 22, № 3 (120). С. 363–370.

6. Особливості мікробіоцинозу носоглотки у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та рекурентним тонзилітом / Л. М. Боярська, Л. В. Гребенюк, К. О. Іванова, В. В. Ахтирський. *Актуальні питання сучасної медицини 2019* : матеріали XVI Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців (м. Харків, 28-29 бер. 2019 р.). Харків, 2019. С. 49. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

7. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, як один з чинників формування хронічного тонзиліту у дітей з дефіцитом вітаміну D. *Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації 2019* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю для молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 47. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

8. Гребенюк Л. В., Іванова К. О., Дмитрякова Г. М. Характеристика мікрофлори носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених з міжнар. участю (м. Полтава, 22 листоп. 2019 р.). Полтава, 2019. С. 32. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

9. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив вітаміну D на розвиток назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених з міжнар. участю (м. Полтава, 22 листоп. 2019 р.). Полтава, 2019. С. 30.

(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Особливості мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Проблеми сьогодення в педіатрії : матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвяч. 215-річчю Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна (м. Харків, 27 лют. 2020 р.). Харків, 2020. С. 9. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

11. Боярська Л. М., Гребенюк Л. В., Іванова К. О. Вплив дефіциту вітаміну Д на мукозальний імунітет у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Проблеми сьогодення в педіатрії : матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, присвяч. 215-річчю Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна (м. Харків, 27 лют. 2020 р.). Харків, 2020. С. 8. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

12. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Обґрунтування призначення вітаміну D в комплексному лікуванні назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Modern approaches to the introduction of science into practice : abstracts of X International Scientific and Practical Conference (San Francisco, USA, March 30-31, 2020). San Francisco, 2020. P. 350–352. URL : <http://isg-konf.com>. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

13. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Вплив дефіциту вітаміну D на мікробну колонізацію носоглотки у дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Modern approaches to the introduction of science into practice : abstracts of X International Scientific and Practical Conference (San Francisco, USA, March 30-31, 2020). San Francisco, 2020. P. 347–349. URL: <http://isg-konf.com>.*

(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

14. Гребенюк Л. В., Боярська Л. М., Іванова К. О. Мікробна колонізація носоглотки як один із чинників формування рекурентного тонзиліту у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Actual problems of science and practice* : матеріали XIV Міжнар. наук.-практ. конф. (Стокгольм, Швеція, 27-28 квіт. 2020 р.). Стокгольм, 2020. С. 303–305. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини 2019», м. Харків, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю для молодих вчених та студентів «Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації 2019», м. Запоріжжя, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

4. V науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, присвячена 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Проблеми сьогодення в педіатрії», м. Харків, 2020 р. *(публікація, усна доповідь)*.

5. X International Scientific and Practical Conference «Modern approaches to the introduction of science into practice», San Francisco (USA), 2020. *(публікація, усна доповідь)*.

6. XIV Міжнародна науково-практична конференція «Actual problems of science and practice», Стокгольм (Швеція), 2020 р. *(публікація, усна доповідь)*.