

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 протягом 2017-2021 років.

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 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 ($p < 0,05$). 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 респіраторних захворювань у дітей ($R = -0,74$, $p < 0,05$). Так, у дітей з більш низькими рівнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 α 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 Д, 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 influenza* (8,0 (4,0; 12,0) проти 2,0 (0,0; 6,0), $p = 0,04$). У дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ з *Haemophilus influenza* 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).

Список наукових праць:

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. 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. Voiarska 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. *Запорожский медицинский 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* : матеріали наук.-практ. конф. XVI Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 28-29 бер. 2019 р. X., 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. Гастроезофагеальна 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. *(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 гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф.ї 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 Д на розвиток назофарингеальних проявів гастроезофагеальної 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. Гребенюк Л. В. Особливості мукозального імунітету у дітей з назофарингеальними проявами гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. *Проблеми сьогодення в педіатрії* : матеріали V наук.-практ. конф. молодих вчених, м. Харків, 27 лют. 2020 р. X., 2020. С. 9.

11. 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. Х., 2020. С. 8.

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, 2020. P. 350–352. (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, 2020. P. 347–349. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

14. 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.