

Забезпеченість вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Л. В. Гребенюк

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначити особливості забезпеченості вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби для поліпшення профілактики розвитку хронічного тонзиліту.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 88 дітей, середній вік яких становив $4,60 \pm 0,14$ року. Пацієнтів поділили на 3 групи: 1 група (основна) – 22 особи з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та хронічним тонзилітом (ХТ), 2 група – 22 особи з ХТ без ГЕРХ, 3 група – 22 дитини з ГЕРХ без ХТ. Група контролю (4 група) – 22 дитини без патології з боку шлунково-кишкового тракту та ЛОР-органів. Між групами дослідження не було вірогідних відмінностей за статтю пацієнтів.

Аналіз забезпеченості дітей вітаміном D виконали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «25 OH Vitamin Total ELISA» виробництва фірми DAsource ImmunoAssays S.A. (Бельгія), «1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA» виробництва фірми Immunodiagnostic Systems Limited (Великобританія), «Vitamin-D-Bindungsprotein ELISA kit» виробництва фірми Immunodiagnostik AG (ФРН). Результати статистично опрацьовані з використанням програм Microsoft Office Excel і Statistica 13.

Результати. Встановили, що для всіх дітей 1 групи притаманний дефіцит вітаміну D, для 9 % – важкий дефіцит вітаміну D (менше ніж 10 нг/мл). 3-поміж дітей 2 групи дефіцит вітаміну D встановили у 86,4 % осіб. У 3 групі дефіцит вітаміну D притаманний тільки 4,5 % дітей, а у 91,0 % визначили його недостатній рівень. У дітей контрольної групи дефіцит вітаміну D не діагностували, для 86,4 % притаманний недостатній рівень вітаміну D, у 13,6 % осіб рівень вітаміну D достатній. Середні показники рівня 25(OH)D3 у групах дослідження вірогідно нижчі, ніж у дітей групи контролю, а в дітей 1 групи показники нижчі, ніж у дітей інших груп ($p = 0,00001$). У дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ реєстрували нижчі показники 25(OH)D3, ніж у дітей 2 групи ($13,05 \pm 0,55$ проти $17,91 \pm 0,45$, $p = 0,00001$). Дослідження рівня 1,25(OH)2D показало, що в усіх дітей груп дослідження показники вірогідно вищі, ніж у дітей групи контролю. У дітей 1 групи показники вірогідно вищі ($142,28 \pm 6,99$), ніж у дітей групи контролю ($46,38 \pm 2,61$, $p = 0,00001$) та дітей інших груп ($76,63 \pm 1,73$ та $109,06 \pm 4,68$ відповідно, $p = 0,00001$). У дітей 1 групи спостерігали негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D ($r = -0,52$, $p = 0,01$). У дітей 3 групи та групи контролю визначили позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = 0,63$, $p = 0,0016$ та $r = 0,66$, $p = 0,0009$ відповідно). За результатами дослідження рівня вітаміну D зв'язувального білка не виявили вірогідні відмінності за групами та з групою контролю. Не встановили кореляційний зв'язок між рівнями 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D та рівнем D зв'язувального білка, що не суперечить відомостям фахової літератури.

Висновки. У пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та хронічним тонзилітом (1–3 групи) спостерігали знижений рівень вітаміну D, який мав зв'язок із ненасиченням плода вітаміном D в антенатальному періоді. Результати дослідження, як і відомості наукової літератури, показали: майже в 90 % дітей спостерігали недостатню забезпеченість вітаміном D. У 93 % дітей із хронічним тонзилітом незалежно від наявності ГЕРХ визначили дефіцит вітаміну D. У дітей із ГЕРХ визначили нижчий рівень вітаміну D щодо дітей групи контролю. Ще нижчий рівень 25(OH)D3 реєстрували в дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ, що може вказувати на вплив дефіциту вітаміну D на розвиток цієї патології.

Ключові слова:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний тонзиліт, діти, 25(OH)D3, 1,25(OH)2D, вітамін D зв'язувальний білок.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 363-370

*E-mail: larisavasilevna@gmail.com

Vitamin D status in children with nasopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease

L. V. Hrebeniuk

The aim of the study is to estimate the peculiarities of vitamin D status in children with nasopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease to improve the prevention of chronic tonsillitis.

Materials and methods. Eighty-eight children with an average age of 4.60 ± 0.14 years were enrolled into the study. The patients were divided into three groups: group 1 (treatment group) comprised 22 people with gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic tonsillitis (CT); group 2 consisted of 22 people having CT without GERD, and group 3 included 22 children with GERD but without CT. The control group (group 4) included 22 children without gastrointestinal and ENT pathologies. There were no any significant sex differences among children from all the groups. The analysis of vitamin D status in children was performed. The results were statistically processed by means of Microsoft Office Excel and Statistica 13 software.

Results. It has been found that vitamin D deficiency was common for all group 1 children, and 9 % of them had severe vitamin D deficiency (less than 10 ng/ml). Deficiency of vitamin D was observed in 86.4 % of group 2 children. Only 4.5 % of group 3 children demonstrated vitamin D deficiency, and insufficient level of vitamin D was revealed in 91.0 % of children. Vitamin D deficiency was not detected in the control group children, 86.4 % of whom demonstrated insufficient vitamin D level, and 13.6 % had sufficient vitamin D level. The average 25(OH)D3 level in the studied groups was significantly lower than in children from the control group, and that was lower in group 1 children than in children from other studied groups ($P = 0.00001$). Children with nasopharyngeal manifestations of GERD demonstrated lower levels of 25(OH)D3 than group 2 children (13.05 ± 0.55 compared to 17.91 ± 0.45 , $P = 0.00001$). The study of 1.25(OH)2D level has confirmed that it was significantly higher in children of all the studied groups than that in the control group. The indicators of group 1 children were significantly higher (142.28 ± 6.99) than those of the control group children (46.38 ± 2.61 , $P = 0.00001$) and children from other studied groups (76.63 ± 1.73 and 109.06 ± 4.68 , $P = 0.00001$, respectively). It has been identified that there was a negative correlation between 25(OH)D3 and 1.25(OH)D2 levels ($r = -0.52$,

Key words:

gastroesophageal reflux disease, tonsillitis, children, 25(OH)D3, 1,25(OH)2D, vitamin D-binding protein.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 363-370

$P = 0.01$). Positive correlation between these indicators ($r = 0.63$, $P = 0.0016$ and $r = 0.66$, $P = 0.0009$, respectively) was revealed in group 3 children. According to the results of vitamin D-binding protein level study, no significant differences were found both among the studied groups and the control group. Besides, no correlation was defined between levels of 25(OH)D3 and vitamin D-binding protein, as well as between 1.25(OH)2D and vitamin D-binding protein, which is compatible with the literature data.

Conclusions. Patients with gastroesophageal reflux disease and chronic tonsillitis (groups 1–3) experienced a decreased level of vitamin D, which was associated with vitamin D undersaturation in the antenatal period. In addition, our results have shown that nearly 90 % of children experienced a deficiency in vitamin D as in the literature data. In 93 % of children with chronic tonsillitis, deficiency of vitamin D was observed regardless of the GERD presence. In children with GERD, a low level of vitamin D was determined comparing to the children of the control group. However, a lower level of 25(OH)D3 was reported in children with nasopharyngeal manifestations of GERD, which may indicate the impact of vitamin D deficiency on the development of this pathology.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, детский хронический тонзиллит, дети, 25(OH)D3, 1,25(OH)2D, витамин D связывающий белок.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 363-370

Обеспеченность витамином D у детей с назофарингеальными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Л. В. Гребенюк

Цель работы – определить особенности обеспеченности витамином D у детей с назофарингеальными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для улучшения профилактики развития хронического тонзиллита.

Материалы и методы. В исследование включили 88 детей, средний возраст которых составлял $4,60 \pm 0,14$ года. Пациентов поделили на 3 группы: 1 группа (основная) – 22 ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и хроническим тонзиллитом (ХТ), 2 группа – 22 человека с ХТ без ГЭРБ, 3 группа – 22 ребенка с ГЭРБ без ХТ. Группу контроля (4 группа) составили 22 ребенка без патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и ЛОР-органов. Между группами не было существенных отличий по полу пациентов.

Проанализировали обеспеченность детей витамином D. Результаты статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel и Statistica 13.

Результаты. Установлено, что для всех детей 1 группы присущ дефицит витамина D, для 9 % – тяжелый дефицит витамина D (ниже 10 нг/мл). Во 2 группе дефицит витамина D установлен в 86,4 % детей. В 3 группе дефицит витамина D обнаружен только у 4,5 % детей, у 91,0 % – недостаточный уровень. У детей контрольной группы дефицит витамина D не установлен, для 86,4 % присущ недостаточный уровень витамина D, в 13,6 % случаев уровень витамина D достаточен. Средние показатели уровня 25(OH)D3 в исследуемых группах достоверно ниже, чем у детей группы контроля, а у детей 1 группы показатели ниже, чем у детей других групп ($p = 0,00001$). У детей с назофарингеальными проявлениями ГЭРБ регистрировали более низкие показатели 25(OH)D3, чем у детей 2 группы ($13,05 \pm 0,55$ против $17,91 \pm 0,45$, $p = 0,00001$). Исследование уровня 1,25(OH)2D показало: у всех детей исследуемых групп показатели достоверно выше, чем у детей группы контроля. У детей 1 группы показатели достоверно выше ($142,28 \pm 6,99$), чем у детей группы контроля ($46,38 \pm 2,61$, $p = 0,00001$) и у детей других групп ($76,63 \pm 1,73$ и $109,06 \pm 4,68$ соответственно, $p = 0,00001$). У детей 1 группы установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D ($r = -0,52$, $p = 0,01$). У детей 3 группы и группы контроля определена положительная корреляционная связь между данными показателями ($r = 0,63$, $p = 0,0016$ и $r = 0,66$, $p = 0,0009$ соответственно). По результатам исследования уровня витамин D связывающего белка не установили достоверные различия по группам и с группой контроля. Не обнаружена также корреляционная связь между уровнями 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D и витамин D связывающим белком, что не противоречит данным научной литературы.

Выводы. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хроническим тонзиллитом (1–3 группы) наблюдали пониженный уровень витамина D, который имел связь с ненасыщением плода витамином D в антенатальном периоде. Результаты исследования, как и данные специализированной литературы, показали: почти у 90 % детей наблюдали недостаточную обеспеченность витамином D. У 93 % детей с хроническим тонзиллитом независимо от наличия ГЭРБ диагностировали дефицит витамина D. У детей с ГЭРБ определили низкий уровень витамина D относительно детей группы контроля. Однако более низкий уровень 25(OH)D3 зарегистрировали у детей с назофарингеальными проявлениями ГЭРБ, что может указывать на влияние дефицита витамина D на развитие этой патологии.

В останні два десятиліття вітамін D привернув чималий клінічний та академічний інтерес. Доведена роль вітаміну D у збільшенні ризику розвитку різних захворювань, крім його встановленої функції в метаболізмі кісток і гомеостазі кальцію [1].

Описана важлива роль вітаміну D у функціонуванні травної системи. Виявили, що низький рівень активної форми вітаміну D (25(OH)D3) пов'язаний зі зниженням евакуаторної функції шлунка, його здуттям і схильністю до закріпів або «підразненого кишечника». Доведено, що вітамін D зв'язується з багатьма тканинами-мішенями в травній системі, як-от з епітеліальними клітинами слизової оболонки ротової порожнини та впливає на

роботу м'язових клітин, зокрема верхнього та нижнього стравохідного сфінктерів [2], а також знижує засвоєння магнію і кальцію, які беруть участь у регуляції скоротливої функції м'язових клітин [3]. Отже, нестача вітаміну D в організмі може порушити функціонування та викликати розслаблення м'язових клітин, що може спричинити закид шлункового та дуоденального вмісту в стравохід і зумовити формування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). За наявності високих патологічних рефлюксів кислотний чи лужний рефлюкват змінює стан назоларингофарингеальної зони.

Лікарі різних спеціальностей інколи ігнорують назофарингеальні симптоми ГЕРХ, але у структурі

захворювань дихальних шляхів цей синдром є дуже важливим [4]. Детальне вивчення причин формування рецидивів захворювання мигдаликів і формування хронічного тонзиліту дало можливість клініцистам Європи та Америки вважати, що до формування тонзиліту може також призводити ГЕРХ у зв'язку з близьким анатомічним положенням ротоглотки та шлунково-кишкового тракту [5]. За наявності високого рефлюксу (кислотного чи лужного) можуть змінюватись умови формування біоплівки мигдаликів, зумовлюючи формування хронічного запального процесу.

Встановлено, що молекула рецептора вітаміну D взаємодіє з ДНК 2727 генів. Питання щодо поширеності дефіциту вітаміну D у світі добре вивчене. За наявними даними можна зробити висновок про повномасштабну пандемію гіповітамінозу D [6].

Відомо, що рецептор вітаміну D впливає на вироблення антимікробних пептидів, які є ендogenousними «антибіотиками», підтримують імунітет шкіри та інших епітеліальних поверхонь [7]. Зниження рівня вітаміну D призводить до зменшення експресії антимікробних пептидів, зокрема кателіцидинів і бета-дефензинів. Вважають, що вітамін D може мати профілактичний вплив на формування бактеріальної біоплівки при рецидивному тонзиліфарингіті [8,9].

Усвідомлення наведених відомостей важливе, оскільки повторні респіраторні інфекції, особливо в дітей раннього віку, є актуальною проблемою для педіатрів. Останніми роками зберігається тенденція до збільшення захворюваності органів лімфоноглоткового кільця – периферичного органа імунітету. Поширеність цієї патології у світі становить 2–15 % від усього населення [5]. Хвороба особливо поширена серед дітей – 50 % пацієнтів віком від 5 до 15 років, найчастіше – у ранньому шкільному віці [10]. Такі хворі становлять суттєву частку амбулаторних пацієнтів отоларингологів і педіатрів (за даними Medical Data Management) [11].

Циркуляція метаболітів (25(OH)D3 та 1,25(OH)2D) здійснюється за участю білків. Велика частина (85–90 %) 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D, щор циркулюють тісно пов'язана з вітамін D зв'язувальним білком (ВДЗБ) – α 2-глобуліном, який є одним із ліганд-специфічних переносників стероїдних гормонів, менша кількість (10–15 %) пов'язана з альбуміном. Менше ніж 1 % вітаміну D, що циркулює, є у вільній, незв'язаній формі. За даними Anders H. Berg, Ishir Bhan et al, підвищення активності ВДЗБ може бути регуляторним механізмом, що покликає активно запобігати надмірній передачі сигналів та активації рецептора вітаміну D, а також підтримувати мінерали та відповідні гормони в гомеостатичному балансі [12]. Раніше вважали, що ВДЗБ регулює тільки кількість вільного 25(OH)D3, доступного у кровотоці, але виявили важливу транспортну систему, що впливає на метаболізм вітаміну D [13].

Наявні докази, що запальні стани знижують концентрацію ВДЗБ, а це призводить до збільшення кількості вільних метаболітів [14,15]. Тому окремі роботи (Н. Б. Зелінська, 2017) вказують на доцільність визначення рівня ВДЗБ у пацієнтів із запальними захворюваннями. Отже, для визначення забезпеченості організму вітаміном D потрібно аналізувати і показники 25(OH)D3, 1,25(OH)2D, і показники ВДЗБ [16].

Розвиток хронічного запалення лімфоноглоткового кільця може бути пов'язаний зі зниженим рівнем вітаміну D як модулятора імунних реакцій, а також із впливом рефлюкату при ГЕРХ на мікробіоценоз слизових оболонок.

Мета роботи

Визначити особливості забезпеченості вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби для поліпшення профілактики розвитку хронічного тонзиліту.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 88 дітей дошкільного віку з Запорізької області та м. Запоріжжя, які перебували на стаціонарному лікуванні в отоларингологічному та гастроентерологічному відділенні КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5».

Середній вік дітей – $4,60 \pm 0,14$ року. Пацієнтів поділили на 3 групи: 1 група (основна) – 22 особи з ГЕРХ і хронічним тонзилітом (ХТ), 2 група – 22 хворих із хронічним тонзилітом без ГЕРХ, 3 група – 22 дитини з ГЕРХ без ХТ. Група контролю (4 група) – 22 дитини без патології з боку шлунково-кишкового тракту та ЛОР-органів. Між групами дослідження не було вірогідних відмінностей за статтю пацієнтів.

ГЕРХ діагностували на підставі наявності відповідних стравохідних симптомів: печії, регургітації, дисфагії, відрижки, відчуття «клубка» в горлі та підтверджували добовим моніторингом рН у стравоході у клінічних умовах на базі КУ «ЗМБДЛ № 5» в ендоскопічному відділенні за допомогою апарата ацидогастрограф АГ-1рН-М (виробник ТОВ «Старт», Україна). Для внутрішньостравохідного рН-моніторингу використовували трансназальне розташування мікросонда протягом 16–24 годин. Датчик мікросонда розташовували за 5 см у проксимальному напрямі від шлунково-стравохідного переходу. Діагностували наявність або відсутність патологічних рефлюксів згідно з класифікацією T. R. DeMeester (1993).

Діагноз хронічний тонзиліт встановлювали за наявності 2 і більше місцевих ознак згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 449 від 25.06.2009, які включали повторні ангіни, субфебрилітет, метатонзиллярні ускладнення та місцеві прояви захворювання: рубцеві спайки між мигдаликами та піднебінними дужками, розрихлені або рубцево змінені та ущільнені мигдалики, кісти мигдаликів, рідкий гній у лакунах мигдаликів, симптом Гізе, симптом Зака, симптом Преображенського та регіонарний лімфаденіт.

Забезпеченість вітаміном D встановлювали шляхом визначення концентрації 25(OH)D3, 1,25(OH)2D і вітаміну D зв'язувального білка. Аналіз виконали імуноферментним методом, використовуючи набір реактивів «25 OH Vitamin Total ELISA» виробництва фірми DIALsource ImmunoAssays S.A. (Бельгія), «1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA» виробництва фірми Immunodiagnostic Systems Limited (Великобританія), «Vitamin-D-Bindungsprotein ELISA kit» виробництва

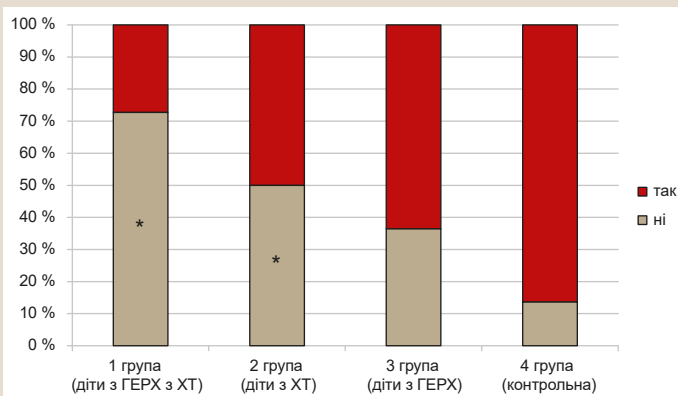


Рис. 1. Вживання вітаміну D матерями обстежених дітей під час вагітності.

*: вірогідна різниця щодо групи контролю ($p < 0,05$).

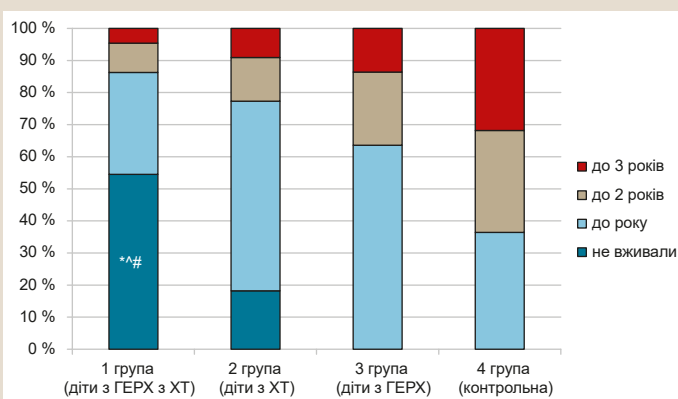


Рис. 2. Вживання вітаміну D дітьми груп дослідження в перші 3 роки.

*: вірогідна різниця щодо групи контролю ($p < 0,05$); ^: вірогідна різниця з 2 групою ($p < 0,05$); #: вірогідна різниця з 3 групою ($p < 0,05$).

фірми Immunodiagnostik AG (ФРН) на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Оцінювання вітаміну D статусу виконали за рекомендаціями Європейського ендокринологічного товариства (M. F. Holick, 2011): дефіцит вітаміну D встановлювали при рівні у крові його активного метаболіту 25(OH)D3 менше ніж 20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостатність вітаміну D визначали, якщо рівень у крові 25(OH)D3 дорівнював 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л).

Результати статистично опрацьовані з використанням програм Microsoft Office Excel і Statistica 13. Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Результати наведені як середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m) у випадку нормального розподілу ознак та як медіана (Me) та інтерквартильний розмах [Q25; Q75] у разі розподілу, що відмінний від нормального. Якісні ознаки наведені як абсолютні частоти і відсотки. Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи U-критерій Манна–Уїтні, якісні – за допомогою двостороннього критерію Фішера. Для визначення взаємозв'язку між дією фактора й формуванням дефіциту вітаміну D і розвитком захворювання розраховували показники відносного ризику (ВР) і відношення шансів (ВШ) та їхній довірчий інтервал.

Результати

За даними анамнезу життя визначили, що в 72,7% дітей 1 групи матері під час вагітності не отримували вітаміну D додатково, що вірогідно частіше, ніж у дітей 3 групи ($p = 0,03$) та групи контролю ($p = 0,003$) (рис. 1). 50% матерів дітей 2 групи із ХТ без патологічних рефлюксів також не отримували вітаміну D під

Таблиця 1. Забезпеченість вітаміном D в обстежених дітей

Рівень 25(OH)D3	1 група (ГЕРХ і ХТ), n = 22		2 група (ХТ), n = 22		3 група (ГЕРХ), n = 22		Група контролю, n = 22	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<10 нг/мл	2	9,1	0	0	0		0	0
11–19 нг/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 нг/мл	0	0	0	0	1	4,5	3	13,6

*: вірогідна різниця щодо групи контролю; ^: вірогідна різниця щодо 3 групи.

Таблиця 2. Вплив факторів (відсутність вживання вітаміну D під час вагітності та відсутність вживання вітаміну D після народження та після першого року життя) на розвиток патології в дітей груп дослідження

Групи дослідження	Відсутність вживання вітаміну D під час вагітності			Відсутність вживання вітаміну D після народження та після першого року життя		
	ВШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	p	ВШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	p
1 група (n = 22)	16,89 (3,63–78,56)	3,51 (1,70–7,24)	0,0007	11,08 (2,48–49,46)	3,99 (1,39–11,46)	0,01
2 група (n = 22)	6,33 (1,45–27,74)	2,14 (1,24–3,69)	0,006	5,95 (1,58–22,33)	2,58 (1,16–5,75)	0,02
3 група (n = 22)	3,62 (0,81–16,15)	1,71 (1,00–2,93)	0,05	3,06 (0,89–10,46)	1,75 (0,93–3,31)	0,08

Таблиця 3. Рівень метаболітів вітаміну D у сироватці крові дітей, яких обстежили

Показник, одиниці вимірювання	1 група (ГЕРХ і ХТ), n = 22	2 група (ХТ), n = 22	3 група (ГЕРХ), n = 22	4 група (контроль), n = 22
25(OH)D3, нг/мл	13,05 ± 0,55 [^] #	17,91 ± 0,45*	22,23 ± 0,82*	25,46 ± 0,68
1,25(OH)2D, пг/мл	142,28 ± 6,99 [^] #	76,63 ± 1,73*	109,06 ± 4,68*	46,38 ± 2,61
Вітаміну D зв'язувальний білок, нг/мл	38,61 ± 4,94	37,50 ± 4,69	32,80 ± 3,49	31,29 ± 2,88

*: вірогідна різниця щодо групи контролю ($p < 0,05$); ^: вірогідна різниця щодо 2 групи ($p < 0,05$); #: вірогідна різниця щодо 3 групи ($p < 0,05$).

час вагітності, що вірогідно частіше, ніж у дітей групи контролю ($p = 0,02$).

Не отримувала вітамін D понад половина дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом – вірогідно частіше, ніж діти з хронічним тонзилітом без ГЕРХ (54,5 % проти 18,2 %, $p = 0,02$) (рис. 2). 3-поміж дітей 1 групи 31,8 % отримували вітамін D до року, тільки 1 дитина – до 3 років. Серед дітей 2 групи також більшість дітей отримувала вітамін D до року, тільки 2 дитини – до 3 років. У 3 групі та групі контролю дітей, які не отримували вітамін D, не було. Проте 2/3 дітей із ГЕРХ без ЛОР-патології отримували вітамін D лише до року, а така ж кількість дітей групи контролю отримувала його до 2–3 років.

Аналіз рівня 25(OH)D3 показав: для всіх дітей із ГЕРХ із назофарингеальними проявами та більшості дітей із ЛОР-патологією без ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D (табл. 1). Серед дітей із ГЕРХ без назофарингеальних проявів дефіцит вітаміну D притаманний тільки для 4,5 %, у 91,0 % визначили його недостатній рівень. Отже, дефіцит вітаміну D зареєстрований у групах дітей за наявності ЛОР патології (1 та 2 групи), що може вказувати на вплив цього фактора на розвиток патології з боку носоглотки.

За даними фахової літератури, вживання вітаміну D під час вагітності запобігає розвитку інфекційної патології з боку дихальних шляхів у дітей. Визначили, що майже в усіх дітей груп дослідження зареєстровано недостатній рівень і дефіцит вітаміну D, а за даними анамнезу більшість матерів не вживала під час вагітності вітамін D, більшість дітей не отримувала вітамін D взагалі або вживали тільки впродовж першого року від народження. Визначили відносний ризик та відношення шансів розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в дітей залежно від наявності цих факторів (табл. 2).

Встановлено, що ці фактори мають значущий вплив на розвиток ГЕРХ із назофарингеальними проявами, дещо менший вплив – на розвиток ЛОР-патології в дітей без ГЕРХ. За даними, що наведені в таблиці 2, відсутність вживання вітаміну D вагітною та відсутність вживання вітаміну D дитиною взагалі та після першого року життя збільшують ризик розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в 3,51 та 3,99 рази відповідно. Але ці фактори не збільшують ризик розвитку ГЕРХ без ЛОР-патології ($p \geq 0,05$), а збільшують ризик розвитку патології з боку ЛОР-органів більш ніж удвічі ($p < 0,05$).

Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові показав: для дітей із ГЕРХ притаманні вірогідно нижчі рівні 25(OH)D3, ніж у дітей групи контролю (табл. 3, рис. 3). Визначили також, що в дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ (1 група) показники 25(OH)D3 нижчі, ніж у дітей інших груп дослідження ($p = 0,00001$).

Так, рівень 25(OH)D3 вірогідно відрізнявся в дітей із хронічним тонзилітом залежно від наявності ГЕРХ. У дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом зареєстрували нижчі показники 25-гідроксивітаміну D, ніж у дітей 2 групи ($13,05 \pm 0,55$ проти $17,91 \pm 0,45$, $p = 0,00001$).

Дослідження рівня 1,25(OH)2D показало: в усіх дітей із груп дослідження показники вірогідно вищі, ніж у дітей групи контролю (табл. 3, рис. 4). У дітей 1 групи

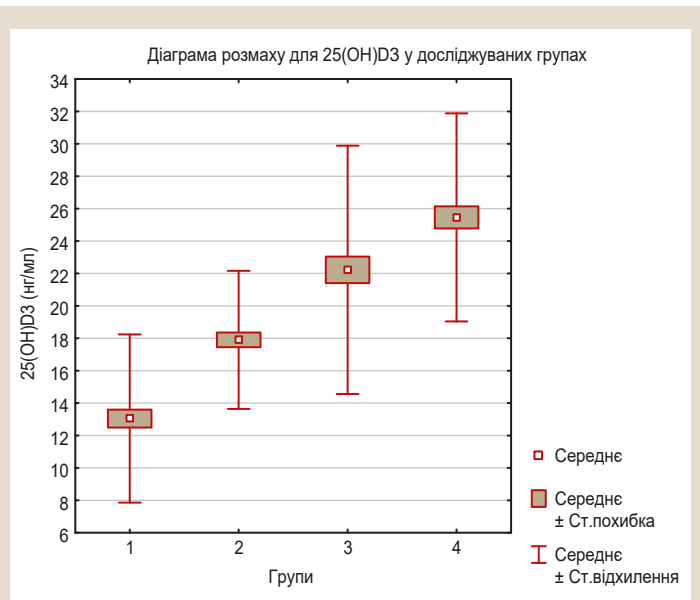


Рис. 3. Рівень 25(OH)D3 у сироватці крові дітей, яких обстежили.

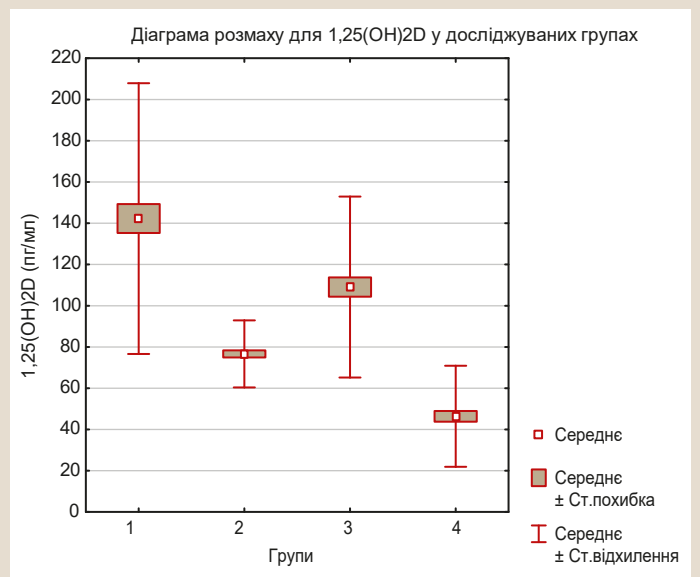


Рис. 4. Рівень 1,25(OH)2D у сироватці крові дітей, яких обстежили.

показники також вірогідно вищі ($142,28 \pm 6,99$) не тільки щодо дітей групи контролю ($46,38 \pm 2,61$, $p = 0,00001$), але й щодо інших груп дослідження ($76,63 \pm 1,73$ та $109,06 \pm 4,68$ відповідно, $p = 0,00001$).

За результатами дослідження, в дітей 1 групи наявний негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D ($r = -0,52$, $p = 0,01$) (рис. 5).

У дітей 2 і 3 груп і групи контролю визначили позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = 0,43$, $p = 0,04$; $r = 0,63$, $p = 0,0016$ та $r = 0,66$, $p = 0,0009$ відповідно) (рис. 6, 7, 8).

У результаті дослідження рівня ВДЗБ не визначили вірогідні відмінності за групами та з групою контролю (табл. 3, рис. 9).

Не встановили також кореляційний зв'язок між рівнями 25(OH)D3 і ВДЗБ і 1,25(OH)2D та ВДЗБ.

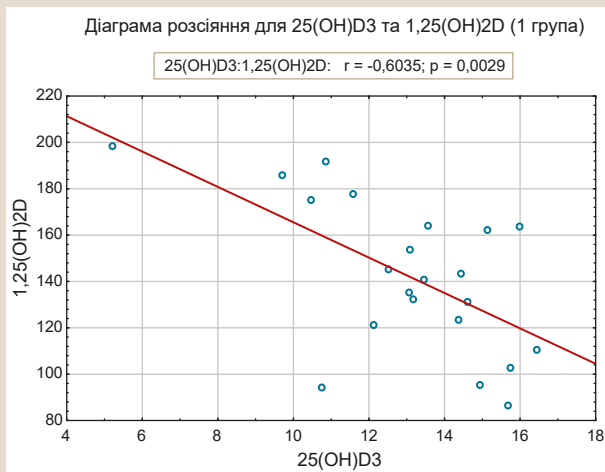


Рис. 5. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей із тонзилофарингеальними проявами ГЕРХ.

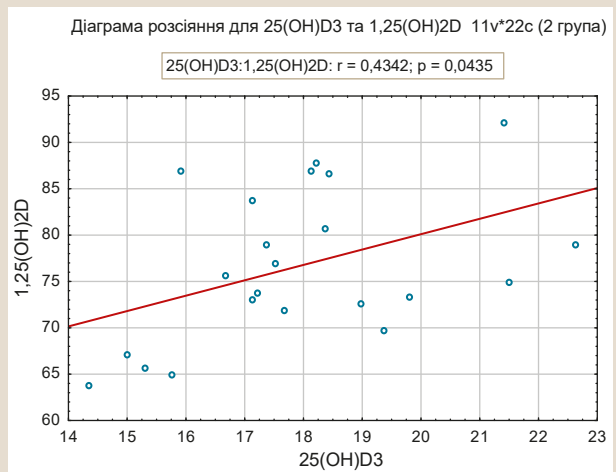


Рис. 6. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей із хронічним тонзилітом (2 група).

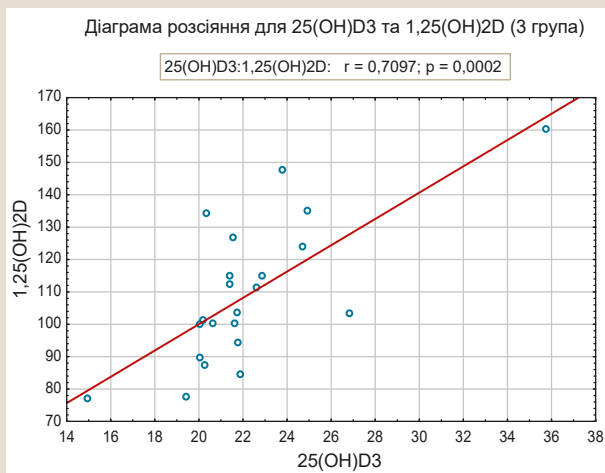


Рис. 7. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей із ГЕРХ без ЛОР-патології (3 група).

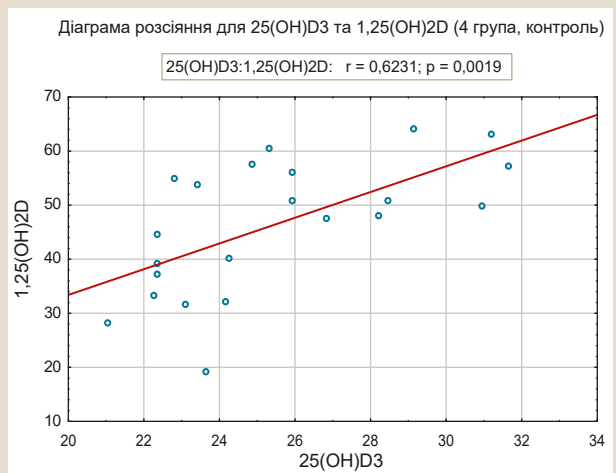


Рис. 8. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей групи контролю (4 група).

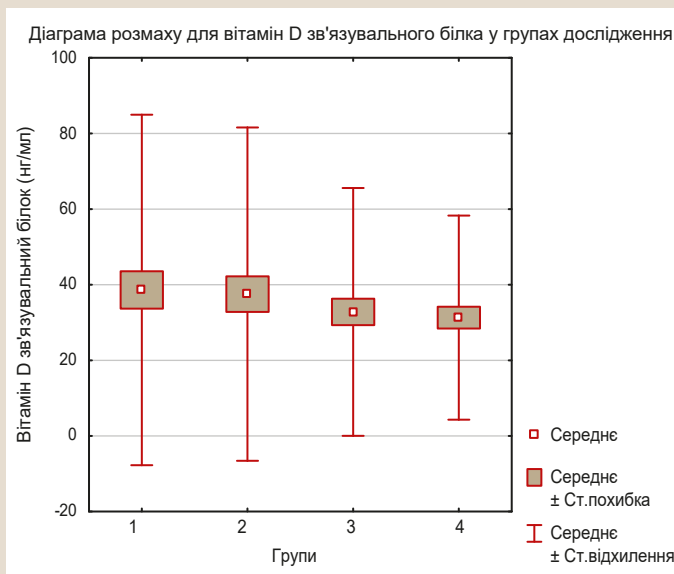


Рис. 9. Рівень вітаміну D зв'язувального білка у сироватці крові дітей, яких обстежили.

Обговорення

Виявили, що для всіх дітей із ГЕРХ і назофарингеальними проявами, а також для більшості дітей із ЛОР-патологією без ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D, у 91,0 % дітей із ГЕРХ без назофарингеальних проявів визначили його недостатній рівень. Отже, дефіцит вітаміну D зареєстрували у групах дітей за наявності ЛОР-патології, що може вказувати на вплив цього фактора на розвиток патології з боку носоглотки.

За даними фахової літератури, вживання вітаміну D під час вагітності запобігає розвитку інфекційної патології з боку дихальних шляхів у дітей. Визначили, що майже в усіх дітей із груп дослідження зареєстрували недостатній рівень і дефіцит вітаміну D; за даними анамнезу, більшість матерів не вживала під час вагітності вітаміну D і більшість дітей не отримувала вітаміну D взагалі або вживала тільки впродовж першого року від народження.

Встановили, що ці фактори мають значущий вплив на розвиток ГЕРХ із назофарингеальними проявами. Так, відсутність вживання вітаміну D вагітною та відсутність вживання вітаміну D взагалі дитиною та після

першого року життя збільшують ризик розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в 3,51 та 3,99 раза відповідно. Втім ці фактори не збільшують ризик розвитку ГЕРХ без ЛОР-патології ($p \geq 0,05$), а збільшують ризик розвитку патології з боку ЛОР органів більш ніж удвічі ($p < 0,05$). Ці дані можуть підтвердити профілактичну роль вітаміну D у випадку приймання його під час вагітності та протягом перших 3 років життя дитини не тільки на функцію м'язових клітин травної системи, але й на розвиток інфекції носоглотки.

Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові показав: дітям із ГЕРХ притаманні вірогідно нижчі рівні 25(OH)D3, ніж дітям групи контролю, а за наявності назофарингеальних проявів ГЕРХ показники 25(OH)D3 вірогідно нижчі, ніж у дітей інших груп дослідження. Особливість дітей із ГЕРХ із назофарингеальними проявами – вірогідно вищі показники 1,25(OH)2D.

За даними багатьох досліджень, нижчі рівні 25(OH)D3 не корелюють із меншими рівнями 1,25(OH)2D. Це пов'язано з тим, що концентрація 25(OH)D3 набагато вища, ніж концентрація 1,25(OH)2D. Тому навіть при низьких рівнях 25(OH)D3 у крові наявна кількість дає змогу підтримувати концентрацію 1,25(OH)2D на достатньому рівні.

Циркуляція більшої частини метаболітів вітаміну D (25(OH)D3 і 1,25(OH)2D) здійснюється за участю вітаміну D зв'язувального білка. Є докази, що запальні стани знижують концентрацію ВДЗБ, призводячи до збільшення кількості вільних метаболітів [14,15]. Тому окремі дослідники (Н. Б. Зелінська, 2017) вказують на доцільність визначення рівня ВДЗБ у пацієнтів із запальними захворюваннями. За нашими даними, рівень ВДЗБ не відрізнявся за групами і щодо групи контролю та не корелював із 25(OH)D3 та 1,25(OH)2D. Ці результати підтверджують попередні дослідження, згідно з ними рівень вітаміну D не регулює рівень ВДЗБ прямо, і рівень ВДЗБ не змінюється під час лікування вітаміном D (Н. J. Talib, 2015). Не виявили значущу кореляцію між рівнями 25(OH)D3 і ВДЗБ (Jennifer S. Sonderman, 2012, Marta Kalousova, 2015). Результати вказують на відсутність впливу цього показника на зміну рівня метаболітів вітаміну D, а їхній низький рівень пов'язаний із недостатнім надходженням вітаміну D.

Висновки

1. Для всіх дітей з ГЕРХ із назофарингеальними проявами та більшості (86,4 %) дітей із ЛОР-патологією без ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D. 3-поміж дітей із ГЕРХ без назофарингеальних проявів дефіцит вітаміну D притаманний лише для 4,5%, у 91,0 % визначили його недостатній рівень.

2. Відсутність вживання вітаміну D вагітною і відсутність вживання вітаміну D дитиною взагалі та після першого року життя збільшують ризик розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в 3,51 і 3,99 раза відповідно.

3. У дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ показники 25(OH)D3 нижчі ($13,05 \pm 0,55$ нг/мл), а показники 1,25(OH)2D вірогідно вищі ($142,28 \pm 6,99$), ніж у дітей із ГЕРХ без екстраезофагеальних проявів з боку ЛОР-органів ($p = 0,00001$). Це може вказувати на вплив дефіциту вітаміну D на розвиток патології.

4. Показники ВДЗБ не відрізнялися за групами і щодо групи контролю та не корелювали з 25(OH)D3 в 1,25(OH)2D.

Перспективи подальших досліджень. Наступний етап – визначення рівня дефензину і кателіцидину у сироватці крові та оцінювання впливу метаболітів вітаміну D на їхній рівень, впливу встановлених результатів на перебіг ГЕРХ із назофарингеальними проявами.

Фінансування

Дослідження виконали в рамках планової НДР Запорізького державного медичного університету на тему: «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.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 04.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 07.11.2019

Відомості про автора:

Гребенюк Л. В., аспірант каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about the author:

Hrebenuk L. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Гребенюк Л. В., аспирант каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Vitamin D in European children – statement from the European Academy of Paediatrics (EAP) / Z. Grossman et al. *European Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 176. Issue 6. P. 829-831. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
- [2] Wang Y., Zhu J., DeLuca H. F. Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012. Vol. 523. Issue 1. P. 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
- [3] Uwitonze A. M., Razzaque M. S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2018. Vol. 118. Issue 3. P. 181-189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
- [4] Закиров И. И., Сафина А. И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. Т. 9. № 2. С. 46-52. [https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9\(2\).46-52](https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9(2).46-52)
- [5] BuSaba N., Doron S. Tonsillectomy in adults: Indications. UpToDate, September 24 2019. URL : <https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications>
- [6] Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K. D. Cashman et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016. Vol. 103. Issue 4. P. 1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- [7] Reinholz M., Schaubert J. Vitamin D and innate immunity of the skin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2012. Vol. 137. Issue 46. P. 2385-2389. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327277>
- [8] The role of vitamin D in children with recurrent Tonsillopharyngitis / I. Yildiz et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2012. Vol. 38. P. 25. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-25>
- [9] Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis / S. Aydin et al. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011. Vol. 75. Issue 3. P. 364-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.12.006>

- [10] Анализ микробиоты при хроническом тонзиллофарингите в стадии ремиссии / К. И. Нестерова и др. *Материалы III Петербургского форума оториноларингологов России*. Санкт-Петербург, 2014. С. 218-224.
- [11] Морозова О.В. Диагностика и лечение детей с орофарингеальным кандидозом / О. В. Морозова // *Материалы XIX съезда оториноларингологов России*. – Казань, 2016. – С.70-72.
- [12] Acute homeostatic changes following Vitamin D2 supplementation / A. H. Berg et al. *Journal of the Endocrine Society*. 2017. Vol. 1. Issue 9. P. 1135-1149. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00244>
- [13] Vitamin D Binding Protein Is Not Involved in Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Kidney Disease / M. Kalousova et al. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 492365. <https://doi.org/10.1155/2015/492365>
- [14] Vitamin D: The More We Know, the Less We Know / M. G. Scott et al. *Clinical Chemistry*. 2015. Vol. 61. Issue 3. P. 462-465. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.222521>
- [15] Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick et al. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. Vol. 96. Issue 7. P. 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [16] Зелінська Н. Б. Вітамін D. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017. № 3. С. 100-102. <https://doi.org/10.24026/1818-1384>

References

- [1] Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Stiris, T., del Torso, S., Mercier, J. -C., Valiulis, A., & Shamir, R. (2017). Vitamin D in European children – statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European Journal of Pediatrics*, 176(6), 829-831. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
- [2] Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
- [3] Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 118(3), 181-189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
- [4] Zakirov, I. I., & Safina, A. I. (2016). Respiratornyye proyavleniya gastroezofagealnogo refluksa u detei [Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 9(2), 46-52. [https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9\(2\).46-52](https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9(2).46-52) [in Russian].
- [5] BuSaba, N., & Doron, S. (2019). Tonsillectomy in adults: Indications. UpToDate. Retrieved September 24, 2019, from <https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications>
- [6] Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., Moreno, L., Damsgaard, C. T., Michaelsen, K. F., Mølgaard, C., Jorde, R., Grimnes, G., Moschonis, G., Mavrogiani, C., Manios, Y., Thamm, M., Mensink, G. B., Rabenber, M., Busch, M. A., ... Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- [7] Reinholz, M., & Schaubert, J. (2012). Vitamin D and innate immunity of the skin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 137(46), 2385-2389. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327277> [in German].
- [8] Yildiz, I., Unuvar, E., Zeybek, U., Toprak, B., Cacina, C., Toprak, S., Kilic, A., & Aydin, S. (2012). The role of vitamin D in children with recurrent Tonsillopharyngitis. *Italian Journal of Pediatrics*, 38, Article 25. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-25>
- [9] Aydin, S., Aslan, İ., Yildiz, İ., Ağaçhan, B., Toprak, B., Değer, K., Oktay, M. F., & Ünüvar, E. (2011). Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 75(3), 364-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.12.006>
- [10] Nesterova, K. I., Krotov, Yu. A., Nesterova, A. A., Nesterov, I. A., & Lobanova, O. S. (2014). Analiz mikrobioty pri khronicheskom tonzilofaringite v stadii remissii [Analysis of microbiota in chronic tonsillopharyngitis in remission]. Abstracts of the III St-Petersburg Forum of Russian otorhinolaryngology Society. (pp. 218-224). St. Petersburg. [in Russian].
- [11] Morozova O. V. (2016). Diagnostika i lechenie detey s orofaringealnym kandidozom [Diagnosis and treatment of children with oropharyngeal candidiasis]. *Materialy XIX s'ezda otorinolaringologov Rossii*. Kazan, 70-72. [in Russian].
- [12] Berg, A. H., Bhan, I., Powe, C., Karumanchi, S. A., Xu, D., & Thadhani, R. I. (2017). Acute homeostatic changes following Vitamin D2 supplementation. *Journal of the Endocrine Society*, 1(9), 1135-1149. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00244>
- [13] Kalousova, M., Dusilova-Sulkova, S., Zakijanov, O., Kostirova, M., Safranek, R., Tesar, V., & Zima, T. (2015). Vitamin D Binding Protein Is Not Involved in Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Kidney Disease. *BioMed Research International*, 2015, Article 492365. <https://doi.org/10.1155/2015/492365>
- [14] Scott, M. G., Gronowski, A. M., Reid, I. R., Holick, M. F., Thadhani, R., & Phinney, K. (2015). Vitamin D: The More We Know, the Less We Know. *Clinical Chemistry*, 61(3), 462-465. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.222521>
- [15] Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [16] Zelinska, N. B. (2017). Vitamin D [Vitamin D]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, (3), 100-102. <https://doi.org/10.24026/1818-1384> [in Ukrainian].