

УДК 616.34-008.1-053.2/.3:[616.31:612.321]-079.4

С.І. Ільченко, Т.В. Можейко, А.О. Фіалковська, Н.В. Мишина

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

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 7(119): 19-24. doi 10.15574/SP.2021.119.19

For citation: Ilchenko SI, Mozheiko TV, Fialkovska AO, Mishina NV. (2021). The results of daily monitoring of salivary pepsin levels in young children with regurgitation syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(119): 19-24. doi 10.15574/SP.2021.119.19.

Синдром регургітації в дітей раннього віку є одним із проявів гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР), що може бути як віковим фізіологічним станом, так і патологічним із ризиком розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Диференційна діагностика ГЕРХ у немовлят і дітей раннього віку ускладнюється через інвазивність і малодоступність рекомендованих діагностичних методів, зокрема, стравохідної рН-метрії. На сьогодні пошук нових неінвазивних і простих, але чутливих і специфічних, методів діагностики ГЕРХ у педіатричній практиці є актуальним та перспективним.

Мета — визначити динамічні закономірності рівня пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку в рамках добового моніторингу та залежно від клінічних проявів регургітації.

Матеріали та методи. Обстежено 55 дітей віком від 3 до 18 місяців, серед яких основну групу становили 38 дітей із видимим синдромом регургітації, а групу порівняння — 17 здорових дітей без клінічних проявів цього синдрому. Інтенсивність зригувань оцінено за п'ятибальною шкалою, рекомендованою міжнародними експертами «ESPGHAN». Для скринінгової діагностики патологічного ГЕР у дітей застосовано рефлюкс-анкету. Рівень пепсину визначено в секреті ротової порожнини тричі на добу методом імуноферментного аналізу («ELISA pepsin»). Статистичну обробку результатів дослідження проведено із застосуванням пакету програм «Statistica v.6.1».

Результати. За поточними скаргами синдром регургітації зафіксовано в усіх дітей основної групи. За результатами рефлюкс-анкети серед обстежених дітей отримано такі дані: половина (52,6%) дітей не мали ознак ГЕР, можливий рефлюкс був у 31,6% дітей, імовірний — у 15,8% дітей. Результати добового моніторингу пепсину в слині дітей раннього віку показали, що його рівень був достовірно вищим у дітей з регургітацією, ніж у групі порівняння, як за середньодобовими значеннями, так і за проміжними показниками. Установлено, що максимальна активність пепсину в дітей основної групи була відразу після зригування та становила 446,8 (267,9–534,7) пг/мл. Вірогідних відмінностей між трьома зразками слини та середньодобовим показником пепсину в дітей основної групи не виявлено, що може свідчити про приховані епізоди рефлюксу. У дітей з високим ризиком ГЕРХ, за даними рефлюкс-анкетування, достовірно вищим було значення пепсину натщесерце та його середньодобовий рівень, що має достатню специфічність і прогностичну цінність за результатами ROC-аналізу.

Висновки. Визначення рівня пепсину в дітей раннього віку може бути включене до скринінгових неінвазивних тестів для диференційної діагностики ГЕР. Застосування цих тестів для прогнозування ризику позастравохідних ушкоджень потребує подальшого вивчення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: регургітація, ГЕР, ГЕРХ, пепсин, діти.

The results of daily monitoring of salivary pepsin levels in young children with regurgitation syndrome

S.I. Ilchenko, T.V. Mozheiko, A.O. Fialkovska, N.V. Mishina

Dnipro State Medical University, Ukraine

Regurgitation syndrome in infants is one of the manifestations of gastroesophageal reflux disease (GER), which can be both an age-related physiological condition and pathological one with the risk of gastroesophageal reflux disease (GERD) developing. Differential diagnosis of GERD in infants and young children is difficult due to invasiveness and low availability of the recommended diagnostic methods, in particular esophageal pH-metry. Today, the search for new non-invasive and simple, but sensitive and specific, methods for diagnosing GERD in pediatric practice is relevant and promising.

Purpose — to determine the dynamic patterns of the salivary pepsin level in young children within the framework of daily monitoring and depending on the clinical manifestations of regurgitation.

Materials and methods. 55 children from 3 to 18 months were examined, among them was 38 children with visible regurgitation syndrome and 17 healthy children without clinical manifestations of the regurgitation syndrome. The intensity of regurgitation was assessed using a five-point scale «ESPGHAN». A reflux questionnaire was used for screening diagnostics of pathological GER in children. Salivary pepsin level was determined three times a day by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA pepsin). Statistical processing was performed using «Statistica v.6.1» software package.

Results. Regurgitation syndrome was registered in all children of the main group according to their current complaints. The results of reflux questionnaire showed the following data: half of the children (52.6%) had no signs of GER, possible reflux was revealed in 31.6% of children, and probable reflux was revealed in 15.8% of children. The results of daily monitoring of salivary pepsin level in infants showed that it was significantly higher in children with regurgitation than in control group, both in terms of average daily values and intermediate values. It was found that the maximum pepsin activity in children was immediately after regurgitation. There were no significant differences between the three saliva samples and the average daily pepsin index in the children of the main group, which may indicate the presence of latent episodes of reflux during the day. Children with a high risk of GERD according to the reflux questionnaire had significantly higher values of salivary pepsin on an empty stomach and its average daily level, which has sufficient specificity and predictive value according to the ROC analysis results.

Conclusions. Determination of salivary pepsin levels in infants can be included in screening noninvasive tests for the GER diagnosis. The use of these tests to predict the risk of extraesophageal damage requires further study.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: regurgitation, GER, GERD, pepsin, children.

Результаты суточного мониторинга уровня пепсина в секрете ротовой полости детей раннего возраста с синдромом регургитации

С.И. Ильченко, Т.В. Можейко, А.А. Фиалковская, Н.В. Мишина

Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

Синдром регургитации у детей раннего возраста является одним из проявлений гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), что может быть как возрастным физиологическим состоянием, так и патологическим с риском развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Дифференциальная диагностика ГЭРБ у грудных детей и детей раннего возраста осложнена из-за инвазивности и малодоступности рекомендованных диагностических методов, в частности, пищевой рН-метрии. На сегодняшний день поиск новых неинвазивных и простых, но чувствительных и специфических, методов диагностики ГЭРБ в педиатрической практике является актуальным и перспективным.

Цель — определить динамические закономерности уровня пепсина в секрете ротовой полости детей раннего возраста в рамках суточного мониторинга и в зависимости от клинических проявлений регургитации.

Материалы и методы. Обследованы 55 детей в возрасте от 3 до 18 месяцев, среди которых основную группу составили 38 детей с видимым синдромом регургитации, а группу сравнения — 17 здоровых детей без клинических проявлений данного синдрома. Интенсивность срыгивания оценена по пятибалльной шкале, рекомендованной международными экспертами «ESPGHAN». Для скрининговой диагностики патологического ГЭР у детей использована рефлюкс-анкета. Уровень пепсина определен в секрете полости рта трижды в течение дня методом иммуноферментного анализа («ELISA pepsin»). Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета программ «Statistica v.6.1».

Результаты. По текущим жалобам синдром регургитации зафиксирован у всех детей основной группы. По результатам рефлюкс-анкеты среди обследованных детей получены следующие данные: у половины (52,6%) детей не выявлены признаки ГЭР, возможный рефлюкс был у 31,6% детей, а вероятный — у 15,8% детей. Результаты суточного мониторинга пепсина в секрете ротовой полости детей раннего возраста показали, что уровень был достоверно выше у детей с регургитацией, чем в группе сравнения, как по среднесуточным значениям, так и по промежуточным показателям. Установлено, что максимальная активность пепсина у детей основной группы выявлена сразу после срыгивания. Достоверные различия между тремя образцами слюны и среднесуточным показателем пепсина у детей основной группы не выявлены, что может свидетельствовать о наличии скрытых эпизодов рефлюкса в течение суток. У детей с высоким риском ГЭРБ, по данным рефлюкс-анкетирования, было достоверно выше значение пепсина натошак и его среднесуточный уровень, что имеет достаточную специфичность и прогностическую ценность по результатам ROC-анализа.

Выводы. Определение уровня пепсина в слюне у детей раннего возраста может быть включено в скрининговые неинвазивные тесты для дифференциальной диагностики ГЭР. Использование этих тестов для прогнозирования риска внепищеводных повреждений требует дальнейшего изучения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследования получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: регургитация, ГЭР, ГЭРБ, пепсин, дети.

Вступ

Синдром регургітації в дітей раннього віку є одним із проявів гастроэзофагеального рефлюксу (ГЕР), що може бути як віковим фізіологічним станом, так і патологічним із ризиком розвитку гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) [5]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні ГЕРХ відіграє саме якісний склад рефлюксату, кількість у ньому соляної кислоти, пепсину, жовчних кислот та інших інгредієнтів. У новонароджених дітей переважає лужний рефлюксат. Соляна кислота та активований пепсин як фактор агресії набувають значення в більш старшому віці [13]. Клінічні прояви ГЕРХ у немовлят і дітей раннього віку вкрай варіабельні та неспецифічні [3]. Це може призвести як до неадекватної діагностики, так і до необгрунтованого лікування [5]. Відсутність «золотого стандарту» діагностики ГЕРХ істотно ускладнює встановлення діагнозу. Диференційна діагностика в цьому віці ускладнюється через інвазивність і малодоступність рекомендованих діагностичних методів, зокрема, стравохідної рН-метрії. Крім того, на думку багатьох експертів, стравохідна рН-метрія недостатньо інформативна в дітей раннього віку: чутливість методу становить 54%, а специфічність — 71%; рН-моніторинг не чутливий

у разі слабокислого або лужних рефлюксів [12]. Імпедансометрія у поєднанні з рН-метрією дає змогу зафіксувати як кислотний, так і некислотний рефлюкс, але метод є високовартісним, і таке дослідження доступне лише в деяких медичних центрах. Аналіз результатів імпедансометрії потребує часу та досвіду. Серед показань до проведення рН-імпедансометрії є оцінка взаємозв'язку стійких симптомів, що спричиняють занепокоєння дитини, з кислотним і некислотним ГЕР; визначення ролі кислотного та некислотного рефлюксу в розвитку езофагіту та виникненні інших симптомів, характерних для ГЕРХ [11].

На сьогодні цікавим із наукових і практичних позицій є дослідження вмісту пепсину в слині як потенційно неінвазивного маркера рефлюкс-аспірації в дітей з ГЕРХ. Через те, що фермент пепсин у нормі утворюється головними клітинами шлунка, його наявність у слині є безперечним доказом того, що відбувся рефлюкс, який досяг ротоглотки [2,13]. Деякі зарубіжні дослідження показали, що виявлення пепсину в харкотинні та/або слині можна розглядати як чутливий, неінвазивний метод діагностики проксимального рефлюксу шлункового вмісту або ларингофарингеального рефлюксу, але діагностичні значення його різняться

[9,10]. Зокрема, проведено порівняння пепсину слини та даних 24-годинного моніторингу рН-імпедансометрії в педіатричних пацієнтів [2]. Частота пепсин-позитивних зразків суттєво корелювала з індексом симптомів і динамічними ознаками інструментального тестування. Автори дослідження вважають, що визначення режиму оптимального збору слини може допомогти досягти мети застосування пепсину слини як біомаркера орофарингеального рефлюксу. Крім того, вивчається роль самого пепсину як причини локального хронічного запалення. Пепсин зазвичай не активний поза шлунком, оскільки активується тільки в кислому середовищі при рН 2,0 [7]. Проте нещодавні дослідження припускають, що пепсин може призводити до пошкодження слизової оболонки гортані при некіслотному рефлюксі. Існуючі дані вказують на те, що пепсин активно транспортується в епітеліальні клітини гортані і залишається там стабільним при рН 7,4, але незворотно інактивується при рН 8. Він впливає на клітини гортані та внутрішньоклітинні компартменти, такі як апарат Гольджі та лізосоми, через низьке значення їх рН (5,0 і 4,0 відповідно). Під впливом пепсину відбувається дилатація клітини, що є маркером як ГЕРХ, так і ларингофарингіального рефлюксу [1]. При значенні рН 6,8 пепсин, що довго перебуває в тканинах гортані, може активуватися при наступних епізодах рефлюксу або при надходженні іонів водню з інших джерел, включаючи їжу [4].

Отже, на сьогодні пошук нових неінвазивних і простих, але чутливих і специфічних, методів діагностики ГЕРХ у педіатричній практиці є актуальним та перспективним.

Мета дослідження — визначити динамічні закономірності рівня пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку в рамках добового моніторингу та залежно від клінічних проявів регургітації.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 55 дітей віком від 3 до 18 місяців, серед яких основну групу становили 38 дітей із видимим синдромом регургітації (середній вік — $6,8 \pm 0,9$ місяця), а групу порівняння — 17 здорових дітей без клінічних проявів цього синдрому (середній вік — $5,7 \pm 0,3$ місяця). Критеріями вилучення були: гострі запальні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), його вроджена патологія (пілоростеноз, атрезія стравоходу, вроджена діафрагмальна кіла),

тяжкі органічні ураження центральної нервової системи, що супроводжуються дисфагією. У дослідженні проведено детальний збір анамнезу та об'єктивне обстеження дітей. У дітей основної групи інтенсивність зригувань оцінено за п'ятибальною шкалою, рекомендованою міжнародними експертами «ESPGHAN» [<http://www/http://espghan.org/guidelines>]. Для скринінгової діагностики патологічного ГЕР у дітей застосовано рефлюкс-анкету з доведеною високою чутливістю і специфічністю [8]. Рівень пепсину визначено в секреті ротової порожнини тричі на добу: у дітей основної групи — натщесерце, відразу після зригування та за 1 годину після годування; у дітей групи порівняння — натщесерце, за півгодини до вживання їжі та за 1 годину після годування. В отриманих зразках об'ємом 1 мл визначено активність пепсину методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів «Human Pepsin Elisa Kit» (виробництво «Elabscience», США). Чутливість методу: мінімальна концентрація пепсину, що визначається — 37,50 пг/мл, діапазон виявлення — 62,50–4000 пг/мл. Специфічність методу: визначає природний і рекомбінантний пепсин людини. Одночасно з моніторингом пепсину визначено рН слини, для чого використано індикаторні тест-смужки для визначення рН в діапазоні 0–14 з точністю (шагом вимірювання) рН 0,5.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей або їхніх опікунів.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено із застосуванням пакету програм «Statistica v.6.1» (серійний номер — AGAR909E415822FA). Оцінено кількісні та якісні показники. Для кількісних параметрів виконано перевірку на відповідність закону Гауса за критерієм Колмогорова—Смірнова з виправленням Ліллефорса і Шапіро—Уїлка. У разі розподілу, що відрізнявся від нормального, застосовано непараметричні характеристики і методи аналізу: медіану (Me), міжквартильний розмах (25–75%). Відповідно оцінено значущість відмінностей показників: за допомогою Манна—Уїтні (U). Наявність і щільність взаємозв'язків між досліджуваними параметрами встановлено за результатами кореляційного аналізу Спірмена (r). Результати прийнято статистично значущими при значеннях $p < 0,05$.

Таблиця 1

Середні значення рівнів пепсину в дітей основної групи та групи порівняння

Рівень пепсину, пг/мл	Основна група (n=38)	Група порівняння (n=17)	p	
1-ша порція	M±m	454,9±64,1	28,5±21,1	p<0,001
	Min-Max	139,4–968,1	0,0–359,4	
	Me	393,5	0,0	
	25–75%	257,7–615,3	0,0–0,0	
2-га порція	M±m	531,9±125,4	25,2±20,1	p<0,001
	Min-Max	169,9–2542,8	0,0–342,4	
	Me	446,8	0,0	
	25–75%	267,9–534,7	0,0–0,0	
3-тя порція	M±m	422,9±48,2	31,7±21,1	p<0,001
	Min-Max	172,9–807,7	0,0–356,4	
	Me	378,9	0,0	
	25–75%	247,1–581,2	0,0–0,0	
Середньодобовий рівень	M±m	456,8±56,9	28,5±11,6	p<0,001
	Min-Max	139,4–1183,8	0,0–141,7	
	Me	398,1	0,0	
	25–75%	255,3–608,3	0,0–28,7	

Для оцінювання діагностичної ефективності показників застосовано ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за результатом визначено якість діагностичної моделі. За допомогою порогового значення розраховано чутливість, специфічність, позитивну і негативну прогностичну цінність. Під час ROC-аналізу показників визначено оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних первинної медичної документації показав, що в переважній більшості (у 28 дітей, або 73,7%) дітей основної групи скарги на зригування з'явилися до 3-місячного віку, у 10 (26,3%) дітей – після 3-місячного віку. Середня інтенсивність зригувань у дітей основної групи становила 1,5±0,2 балу. При цьому 24 (63,2%) дитини мали 1 бал (менше 5 зригувань на добу об'ємом кожне <3 мл), 12 (31,6%) дітей – 2 бали (більше 5 зригувань на добу об'ємом кожне ≤3 мл) і 6 (5,3%) дітей – 5 балів (зригування від 1/2 до повного обсягу їжі, введеної під час годування, не менш ніж у половині випадків годувань). Також батьки скаржилися на порушення сну дітей у 42,1% і занепокоєння у 26,3% випадків. За результатами рефлюкс-анкети серед обстежених дітей основної групи отримано такі дані: майже половина дітей не мали ознак ГЕР (≤6 балів), можливий рефлюкс був у 12 (31,6%) дітей (сума балів – 7–9) та імовірний рефлюкс – у 6 (15,8%) дітей (сума балів – ≥9). Не виявлено вірогідних зв'язків між вираженістю синдрому зригування

і характером вигодовування. Порушення в техніці годування відзначалися у 66,7% випадках, серед яких найчастіше фіксувалась аерофагія – у 33,3%, а також годування дитини в положенні лежачи – у 16,7%. Функціональні розлади харчування в анамнезі спостерігалися в 34 (89,5%) дітей. Скарги на кольки відмічалися в 63,2%, діарея – у 26,3%, закреп – у 26,3% випадків. Установлено, що 16 (42,2%) дітей піддавалися впливу пасивного тютюнокуріння з боку батьків, що є також можливим тригером регургітації.

У межах добового моніторингу секрету ротової порожнини на наявність пепсину в дітей проаналізовано 165 проб біоматеріалу. Тест був позитивним в 102 (89,5%) із 114 проб в основній групі та тільки в 10 (19,6%) із 51 проби в групі порівняння. Рівень пепсину був достовірно вищим (p<0,001) у дітей основної групи, ніж у групі порівняння, як за середньодобовими значеннями, так і за проміжними показниками (табл. 1).

Установлено, що максимальна активність пепсину в дітей основної групи була відразу після зригування та в середньому становила 446,8 (267,9–534,7) пг/мл. Вірогідних відмінностей між трьома зразками слини та середньодобовим показником пепсину в дітей основної групи не виявлено (454,9±64,1 пг/мл, 531,9±125,4 пг/мл, 422,9±48,2 пг/мл і 456,8±56,9 пг/мл відповідно, p>0,05), що може свідчити про приховані епізоди рефлюксу протягом доби. За даними кореляційного аналізу встановлено вірогідний взаємозв'язок між рівнем пепсину після зригування та віком дитини (r=0,49, p=0,04). Також виявлено взаємозв'язок

між рівнем пепсину після вживання їжі із симптомами інших функціональних розладів харчування ($r=0,59$, $p=0,02$) та пасивного тютюнокуріння ($r=0,49$; $p=0,05$).

У подальшому залежно від кількості набраних балів за рефлюкс-анкетую діти з основної групи були поділені на дві підгрупи: 1-ша підгрупа, яка отримала ≤ 6 балів ($n=20$); 2-га підгрупа, яка отримала ≥ 7 балів ($n=18$). Під час порівняння (рис.) встановлено, що діти 2-ї підгрупи мали достовірно вище значення пепсину натщесерце (606,4 (367,0–909,8) пг/мл проти 257,7 (178,6–420,0) пг/мл; $p<0,05$) і середньодобовий його рівень (608,3 (463,5–653,3) пг/мл проти 360,7 (197,4–398,1) пг/мл; $p<0,05$). У цій підгрупі зустрічалися діти з дуже високим рівнем пепсину (1000 пг/мл) в окремих порціях слини.

Структура 1 і 2-ї підгруп за рівнем позитивних тестів (перший рівень – <300 пг/мл, другий рівень – 300 – 500 пг/мл, третій рівень – 500 пг/мл) також достовірно різнилася. Так, рівень пепсину в секреті ротової порожнини <300 пг/мл достовірно частіше зустрічався в дітей 1-ї підгрупи після зригування ($60,0\pm 11,0\%$ проти $11,1\pm 7,4\%$; $\chi^2=9,73$, $p<0,05$) та за 1 годину після вживання їжі ($60,0\pm 11,0\%$ проти $22,2\pm 9,8\%$; $\chi^2=5,55$, $p<0,05$). Рівень пепсину 500 пг/мл достовірно частіше зустрічався в дітей 2-ї підгрупи в усіх трьох пробах слини (натщесерце – $55,6\pm 11,7\%$ проти $10,0\pm 6,7\%$; $\chi^2=9,10$, $p<0,05$; після зригування – $66,7\pm 11,1\%$ проти $20,0\pm 8,9\%$, $\chi^2=8,46$, $p<0,05$; за 1 годину після вживання їжі – $44,4\pm 11,7\%$ проти $10,0\pm 6,7\%$; $\chi^2=5,80$, $p<0,05$), (табл. 2).

Під час визначення рН слини встановлено, що середньодобові показники були в межах $8,1\pm 0,4$ у дітей основної групи. Не виявлено вірогідних відмінностей за середніми показниками рН між 1 і 2-ю підгрупами ($8,2\pm 0,2$ проти $8,0\pm 0,9$ відповідно; $p>0,05$), і це співпадає з даними інших дослідників щодо низької інформативності рН-метрії в дітей раннього віку та переважання в них лужного рефлюксату. Не

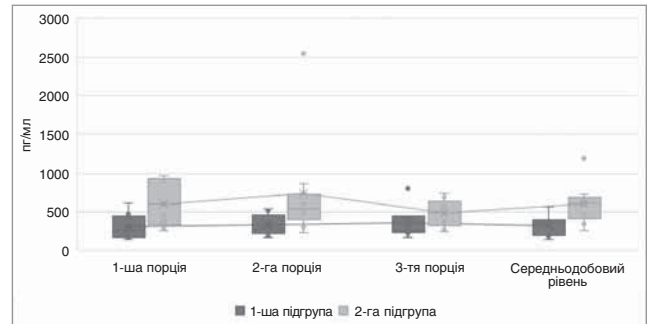


Рис. Середні значення рівнів пепсину (пг/мл) у дітей 1 та 2-ї підгруп

встановлено вірогідних кореляційних зв'язків між рівнем пепсину та рН слини ($p>0,05$). Але у 27,8% дітей 2-ї підгрупи зафіксовано значення рН $<6,0$ під час добового моніторингу, що дає обґрунтування відносити їх до групи ризику, враховуючи факт активації пепсину в таких умовах за його накопичення в епітеліальних клітинах під час повторних ГЕР. Ці дані потребують подальшого вивчення та співвідношення з результатами вже існуючих досліджень, наприклад, щодо впливу пепсину на мукозальний імунітет.

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

Висновки

Результати добового моніторингу активності пепсину в секреті ротової порожнини дітей раннього віку показали, що його рівень був достовірно вищим у дітей з регургітацією, ніж у групі порівняння, як за середньодобовими значеннями, так і за проміжними показниками. Встановлено, що максимальна активність пепсину в дітей основної групи була відразу після зригування, вірогідних відмінностей між трьома зразками слини та середньодобовим

Таблиця 2

Розподіл дітей 1 та 2-ї підгруп за рівнем пепсину (%)

Рівень пепсину, пг/мл	<300 пг/мл		300 – 500 пг/мл		500 пг/мл	
	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	1-ша підгрупа	2-га підгрупа
Натщесерце	$50,0\pm 11,2$	$22,2\pm 9,8$	$40,0\pm 11,0$	$22,2\pm 9,8$	$10,0\pm 6,7$	$55,6\pm 11,7^*$
Після зригування	$60,0\pm 11,0^*$	$11,1\pm 7,4$	$20,0\pm 8,9$	$22,2\pm 9,8$	$20,0\pm 8,9$	$66,7\pm 11,1^*$
За 1 годину після вживання їжі	$60,0\pm 11,0^*$	$22,2\pm 9,8$	$30,0\pm 10,3$	$33,3\pm 11,1$	$10,0\pm 6,7$	$44,4\pm 11,7^*$

Примітка: * – $p<0,05$ між показниками 1 та 2-ї підгруп.

показником пепсину в дитячій основній групі не виявлено, що може свідчити про приховані епізоди рефлюксу протягом доби. У дітей з високим ризиком ГЕРХ за даними рефлюкс-анкетування було достовірно вище значення пепсину натщесерце та його середньодобовий рівень, що має достатню специфічність і прогностичну цінність за результатами ROC-аналізу. Отже, ви-

значення пепсину в секреті ротової порожнини може бути включеним до скринінгових неінвазивних тестів для диференційної діагностики ГЕР у дітей раннього віку. Застосування цих тестів для прогнозування ризику позастравохідних ушкоджень потребує подальшого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assuncao AR. (2014, Apr). Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 18 (2): 184–191. doi: 10.1055/s-0033-1352504.
- Fortunato JE, D'Agostino RB Jr, Lively MO. (2017, Feb). Pepsin in saliva as a biomarker for oropharyngeal reflux compared with 24-hour esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients. *Neurogastroenterol Motil.* 29: 2. doi: 10.1111/nmo.12936.
- Ilchenko SV, Mozheiko TV, Kramarenko NM, Duplenko NV. (2019). Clinical and functional portrait of infants with regurgitation syndrome. *Child's Health.* 14 (6): 8–14. [Ільченко СВ, Можейко ТВ, Крамаренко НМ, Дупленко НВ. (2019). Клініко-функціональний портрет дітей раннього віку з синдромом регургітації. *Здоров'я дитини.* 14 (6): 8–14].
- Maev IV, Selskaya JV, Andreev DN, Dicheva DT, Bogolepova ZN, Kuznetsova EI. (2019). Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 3: 8–16. [Маев ІВ, Сельская ЮВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Боголепова ЗН, Кузнецова ЕИ. (2019). Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 3: 8–16]. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-163>.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N, Tabbers M. (2018, Mar). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66 (3): 516–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- Shadrin OH, Ihnatko LV. (2016). Suchasni pidkhody do diahnozyky ta likuvannya hastroezofagealnoi refluksnoi khvoroby u ditei. *Zdorovia Ukrainy.* 3: 26–27. [Шадрін ОГ, Ігнатко ЛВ. (2016). Сучасні підходи до діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. *Здоров'я України.* 3: 26–27].
- Stanforth KJ, Wilcox MD, Chater PI, Brownlee IA, Zakhour MI, Vanecki KMRM, Pearson JP. (2021). Pepsin properties, structure, and its accurate measurement: a narrative review. *Ann Esophagus.* 1–9. doi: 10.21037/aoe-20-95.
- Starets EA, Truhalskaya VV. (2014). Using reflux screening questionnaire for screening diagnosis of pathological gastroesophageal reflux in children. *Perinatologiya i pediatriya.* 4 (60): 54–56. [Старець ЕА, Трухальская ВВ. (2014). Использование рефлюкс-анкеты для скрининговой диагностики патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Перинатология и педиатрия.* 4 (60): 54–56]. doi: 10.15574/PP.2014.60.54.
- Strugala V, Woodcock AD, Dettmar PW, Faruqi S, Morice AH. (2016, Jan). Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur Respir J.* 47 (1): 339–341. doi: 10.1183/13993003.00827-2015.
- Upendran Y, Leach ST, Singh H, McBride J, Thomas PS, Belessis Y, Krishnan U. (2020, Mar). Pepsin as a Marker of Reflux Aspiration in Children With Esophageal Atresia: A Pilot Study. *Front Pediatr.* 19 (8): 94. doi: 10.3389/fped.2020.00094.
- Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. (2019). Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in infants and children: from guidelines to clinical practice. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 3: 14–23. [Ванденплас Й, Хаузер Б, Сальваторе С. (2019). Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев и детей раннего возраста: от рекомендаций к клинической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 3: 14–23]. doi: 10.26442/26586630.2019.3.190438.
- Zakharova IN, Sugyan NG, Pykov MI. (2014). Regurgitation syndrome in infants: diagnosis and management. *Effective Pharmacotherapy.* 3: 18–28. [Захарова ИН, Сугян НГ, Пыков МИ. (2014). Синдром рвигивания у детей раннего возраста: диагностика и коррекция. *Эффективная фармакотерапия.* 3: 18–28].
- Zub RI, Vyckova SV, Vyckov MA. (2017). Content of sialic acid and pepsin in saliva and gastric juice of patients with diseases of stomach and esophagus. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 63 (6): 99–105. [Зуб РІ, Бичкова СВ, Бичков МА. (2017). Вміст сіалових кислот і пепсину у слині та шлунковому соку пацієнтів із захворюваннями шлунка і стравоходу. *Фізіологічний журнал.* 63 (6): 99–105]. URL: <https://doi.org/10.15407/fz63.06.099>.
- Zubarenko AV, Kravchenko TY. (2013). Modern look to gastroesophageal reflux disease in children. *Perinatologiya i pediatriya.* 1 (53): 114–122. [Зубаренко АВ, Кравченко ТЮ. (2013). Сучасний погляд на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей. *Перинатология и педиатрия.* 1 (53): 114–122].

Відомості про авторів:

Ільченко Світлана Іванівна — д.мед.н., проф. каф. пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-2181-1833>.

Мишина Наїра Валеріївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6720-8939>.

Фіалковська Анастасія Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>.

Можейко Тетяна Вадимівна — очний аспірант каф. пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2021 р., прийнята до друку 09.11.2021 р.