

ДУ «ІПАГ ІМ. АКАД. О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БУРАТИНСЬКА АНТОНІНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.248-07-085-053.2:612.017-002:616.329

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ
АСТМИ ПОЄДНАНОЇ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ
ХВОРОБОЮ У ДІТЕЙ

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



А.А. Буратинська

Науковий керівник: Уманець Тетяна Рудольфівна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Буратинська А.А. Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2022.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики та лікування бронхіальної астми (БА) поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у дітей.

Проблема поєданого перебігу БА та ГЕРХ у хворих привертає все більшу увагу серед науковців всього світу, оскільки коморбідність вважається фенотиповою характеристикою БА. БА збільшує ризик формування ГЕРХ, а її поширеність в даній категорії дітей коливається від 47,5 до 90 %.

До теперішнього часу залишаються не вивченими і потребують уточнення окремі питання взаємообтяжуючого перебігу обох захворювань, які стосуються контрольованості симптомів захворювань, особливостей перебігу запального процесу дихальних шляхів та слизової стравоходу, включаючи розвиток еозинофільного езофагіту; тривалості та ефективності застосування інгібіторів протонної помпи.

Дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», є фрагментом науково-дослідної роботи: «Розробка методів діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з еозинофільним езофагітом» (номер державної реєстрації 0119U000142).

Метою даної роботи є підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою шляхом вивчення особливостей формування, клінічного перебігу, запального процесу дихальних шляхів та слизової стравоходу, оцінки ефективності інгібітору протонної помпи.

Завдання дослідження:

1. За даними госпітальної статистики вивчити поширеність ГЕРХ у дітей з БА та встановити фактори ризику формування поєднаної патології.
2. Провести порівняльну оцінку основних симптомів захворювань, даних функції зовнішнього дихання, сенсibiliзаційного профілю у дітей з БА, з ізольованим перебігом ГЕРХ та поєднаною патологією.
3. Встановити особливості запального процесу в нижніх дихальних шляхах у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ.
4. Оцінити патоморфологічні зміни слизової стравоходу у дітей з ГЕРХ та поєднаною патологією за ендоскопічними, гістологічними, цитологічними та імуногістохімічними даними.
5. Вивчити ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням інгібітору протонної помпи у дітей з БА поєднаної з ГЕРХ.

Перший етап дослідження передбачав вивчення госпітальної частоти та особливостей формування ГЕРХ у дітей з БА шляхом ретроспективного аналізу історій хвороби 155 дітей віком 6-17 років з встановленим діагнозом БА.

На другому етапі дослідження з метою встановлення клініко-патогенетичних особливостей перебігу ГЕРХ у дітей з БА сформовано досліджувані групи: 79 дітей з БА поєднаною з ГЕРХ, 32 дитини з ізольовано БА, 36 дітей з ізольованою ГЕРХ та 30 практично здорових дітей. Клініко-параклінічні дослідження на даному етапі включали анкетування за допомогою розробленого опитувальника та спеціальні методи обстеження (клінічні, алергологічні, спірометричні, цитологічні, гістологічні та імуногістохімічні).

На третьому етапі дослідження з метою вивчення ефективності лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням інгібітору протонної помпи в залежності від тяжкості перебігу БА, під моніторингове спостереження протягом 12 тижнів було включено 79 дітей з БА поєднаної з ГЕРХ, які методом рандомізації були розподілено на дві групи: основну (40 дітей) та порівняльну (39 хворих). Всі діти отримували

лікувально-профілактичний комплекс, який включав антирефлюксні немедикаментозні заходи, при наявності перехресної харчової алергії - дієтотерапію з виключенням причинного продукту, базисну терапію із застосуванням інгаляційного глюкокортикостероїду (будесоніду в дозуванні 200-400 мкг), що відповідало ступеню тяжкості БА (для дітей старше 12 років – в комбінації з монтелукастом 5 мг або 10 мг відповідно віку). Дітям основної групи до лікувально-профілактичного комплексу було призначено омепразол у дозуванні 20 мг один раз на день протягом 8 тижнів. Критеріями ефективності призначеного лікування були динаміка симптомів ГЕРХ та рівень контрольованості БА, які оцінювали на 4, на 8 та на 12 тижнях лікування.

Результати ретроспективного аналізу дітей з БА дозволили встановити ГЕРХ у 79 (50,97 %) хворих, яка супроводжувалась неспецифічними симптомами: болем в епігастральній ділянці черевної порожнини (70,89 %), нудотою (60,76 %), неприємним присмаком у роті (50,63 %), печією (43,04 %), регургітацією (46,84 %). Діти старшого віку (від 12 років до 17 років) вірогідно частіше скаржились на печію (OR=4,76; 95% CI 1,32-17,22; $r=0,39$, $p<0,05$), ніж діти віком від 6 до 11 років. Виявлено суттєві відмінності між скаргами у дівчат і хлопців різного віку. Симптом «відчуття клубка в горлі» ($r=0,39$, $p<0,05$) був більш характерний для дівчат, ніж для хлопців і для дітей, які більш тривалий час хворіють на БА ($r=0,41$, $p<0,05$).

Доведено, що на формування БА поєднаної з ГЕРХ у обстежених дітей впливали наступні перинатальні чинники: гострі респіраторні захворювання під час вагітності, загроза переривання вагітності, багатоводдя та слабкість пологової діяльності. Наявність у дитини в анамнезі реакцій гіперчутливості на їжу на першому році життя, тяжкий перебіг БА (OR=4,30, 95% CI 1,5-12,31; $p=0,004$) та тривале (більше року) застосування комбінації інгаляційного кортикостероїда/бронхолітика тривалої дії підвищувало ризик формування ГЕРХ (OR=2,60, 95% CI 1,9-7,5; $p=0,044$).

Наявність супутньої ГЕРХ у дітей з БА впливала на контрольованість захворювання, що асоціювалось з нічними симптомами, потребою в бронхолітичній терапії ($8,5\pm 0,5$ інгаляцій на місяць) та більш тяжким (у 44,31 %) і тривалим

($6,0 \pm 0,5$ років) перебігом захворювання. У дітей з БА поєднаною з ГЕРХ контрольована БА виявлялася вірогідно рідше, ніж у дітей з ізольованою БА ($OR=2,59$; 95% CI 1,11-6,06; $p=0,026$), а неконтрольована БА становила 13,92 %.

Серед супутніх алергічних захворювань у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, вірогідно частіше зустрічається atopічний дерматит (у 46,84 % хворих), реєструються симптоми реакції гіперчутливості на їжу (у 74,68 % дітей).

Особливістю сенсibiliзації у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ була вірогідно частіша полісенсibiliзація (у 87,7 % хворих, $p=0,013$) з перевагою у цих хворих гіперчутливості до пилоквих алергенів групи PR-10 молекул (у 58,33 % дітей, $p=0,023$) з наявністю перехресної харчової сенсibiliзації переважно до горіху фундука. Сенсibiliзація до компоненту алергену кота (Fel d 1) виглядав як маркер респіраторної алергії незалежно від коморбідності.

Проведені дослідження щодо вивчення стану функції зовнішнього дихання свідчили про функціональні відмінності БА поєднаної з ГЕРХ, яка негативно впливала на легеневу функцію. Встановлена вірогідна перевага вентиляційної недостатності по обструктивному типу (29,11 % дітей, $p=0,009$) та частота позитивного тесту на зворотність обструкції. Результати оцінки функціонального стану рецепторного апарату бронхів і визначення гіперчутливості бронхів у обстежених дітей показали, що зворотність обструкції під час бронходилатаційного тесту визначалася вірогідно частіше у групі 1, ніж у групі 2 (у 52 (65,82 %) і у 10 (31,25 %) дітей відповідно, $p=0,0009$), а показники індексу бронходилатації складали ($26,5 \pm 3,6$ та $13,8 \pm 1,8$ відповідно, $p < 0,05$).

З метою встановлення провідних патогенетичних механізмів формування запального процесу в нижніх дихальних шляхах та слизової стравоходу у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ нами проведені цитологічні, гістологічні та імуногістохімічні дослідження.

При БА, що поєднана з ГЕРХ, у дітей реєструвався більш виражений запальний процес нижніх дихальних шляхів, який характеризувався перевагою еозинофільного типу запалення зі зменшенням незмінених епітеліальних клітин та макрофагальною

реакцією, на відміну від дітей з ізольованим перебігом БА та ГЕРХ. Виразна експресія IgE в індукованому мокротинні підтверджувала провідний IgE-залежний механізм розвитку БА у дітей.

Встановлено, що у дітей з ГЕРХ без БА реєструвався субклінічний нейтрофільний запальний процес нижніх дихальних шляхів.

У обстежених дітей з БА, перебіг ГЕРХ характеризувався катаральними змінами слизової оболонки стравоходу, гістологічними ознаками езофагіту з перевагою еозинофільного типу запалення, що корелювало з еозинофілією індукованого мокротиння ($r=0,53$). При цьому встановлені три групи порушень, які визначались у дистальному відділі: епітеліальне пошкодження, інтраепітеліальна запальна клітинна інфільтрація та зміни в lamina propria («сосочків»). При гістологічному дослідженні у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ структурні зміни відрізнялись в залежності від тяжкості БА. Так, для важкого перебігу БА характерною ознакою епітеліального пошкодження визначено дисхроноз, який характеризувався вогнищами гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару ($OR_{1,2}=20,0$; 95 % CI, 2,05-195,01). Крім того, тяжка базальна гіперплазія реєструвалась майже у всіх біоптатах цих дітей, а її частота вірогідно відрізнялась від дітей з БА легкого/середньотяжкого перебігу та дітей без БА ($OR_{1,2}=15,43$; 95 % CI, 1,60-148,83 і $OR_{1,3}=21,60$; 95 % CI, 2,13-218,59). Інтраепітеліальна запальна клітинна інфільтрація слизової оболонки стравоходу у обстежених дітей з БА поєднаною з ГЕРХ характеризувалась підвищенням кількості еозинофілів (у 79,3 % дітей) та у одного хворого відповідало критеріям еозинофільного езофагіту. Визначено більш виразні зміни в lamina propria у вигляді подовження «сосочків» та дилатацією їх судин, наявності мікровогниць фіброзу у дітей з тяжким перебігом БА поєднаної з ГЕРХ.

Для встановлення інформативності мазків відбитків зі слизової оболонки стравоходу з метою оцінки типу запалення у обстежених дітей нами вивчено клітинний склад запального інфільтрату. Не встановлено кореляційного зв'язку між клітинами

запальної інфільтрації в мазку-відбитку та біоптатах слизової стравоходу у обстежених дітей, що свідчить про неінформативність даного неінвазивного методу.

Проведені імуногістохімічні дослідження (IgE, CD 68, MMP-9, VEGF, BCL-2, Ki-67) біоптатів слизової оболонки стравоходу у дітей груп спостереження дозволили визначити більш вагомі біомаркери запалення, а саме підвищену експресію антигену Ki-67 та IgE, що свідчить про проліферативну активність епітелію стравоходу та можливий вклад IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової стравоходу у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ та езофагітом.

Отримані дані проведеного дослідження показали, що більшість дітей з БА та ГЕРХ чутливі до інгібіторів протонної помпи (ІПП), включення яких до лікувально-профілактичного комплексу вірогідно впливало на контрольованість БА через 12 тижнів спостереження. У 76,09 % дітей з нетяжкою БА та ГЕРХ призначення омепразолу до лікувально-профілактичного комплексу дозволило досягти повного регресу симптомів езофагеальної дисфункції через 4 тижні, а повного контролю БА - через 12 тижнів спостереження. Діти з тяжким перебігом БА в 44,4 % випадків потребували 8-тижневого курсу омепразолу для контролю симптомів ГЕРХ та БА. Проведені дослідження дозволили розробити алгоритм ведення дітей з БА.

Наукова новизна отриманих результатів

Доповнено наукові дані щодо перинатальних факторів ризику, особливостей перебігу БА на розвиток ГЕРХ у дітей з БА. Доведено, що тяжкий перебіг БА у дітей та тривале застосування фіксованої комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду з бронхолітиками тривалої дії підвищує ризик формування ГЕРХ з езофагітом.

Вперше доведено, що перебіг бронхіальної астми поєднаної з ГЕРХ у дітей супроводжується більш вираженими запальними змінами в дихальних шляхах, які асоціюються зі змінами функції зовнішнього дихання, а саме переважно обструктивним типом вентиляційної недостатності та вищими показниками зворотності обструкції.

Вперше встановлені відмінності у сенсibiliзаційному профілі дітей з бронхіальною астмою поєднаною з ГЕРХ. Доведено перевагу полісенсibiliзації та

вірогідно частішу сенсibilізацію до пилоквих алергенів групи PR-10 молекул з високою перехресною харчовою сенсibilізацію.

Вперше визначено, що у всіх дітей з БА перебіг ГЕРХ супроводжується катаральним езофагітом та в 3,45 % еозинофільним езофагітом, а патоморфологічні ознаки запального процесу залежать від ступеню тяжкості бронхіальної астми. Вперше оцінено три групи гістологічних змін слизової стравоходу у дітей з ГЕРХ та езофагітом в поєднанні з та без БА. Встановлено, що запальний інфільтрат біоптатів слизової стравоходу у хворих з поєднаною патологією характеризується еозинофільним типом запалення і корелює з еозинофілією індукованого мокротиння ($r=0,53$).

Вперше встановлені імуногістохімічні маркери ГЕРХ з езофагітом у дітей з БА. Доведено підвищену експресію антигену Ki-67 та IgE, інтенсивність яких залежала від тяжкості БА і свідчило про вклад IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової стравоходу.

Вперше визначена тривалість та ефективність застосування ППП у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ в залежності від тяжкості перебігу БА.

Практичне значення одержаних результатів

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям шкільного віку з БА розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету-опитувальник вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та визначено вірогідні фактори ризику.

З метою покращення ранньої діагностики запальних змін в слизовій нижніх дихальних шляхів та стравоходу у дітей з БА та симптомами ГЕРХ доведена доцільність проведення комплексу діагностичних заходів, які включають фіброезофагогастродуоденоскопію з оцінкою клітин запального інфільтрату біоптатів слизової стравоходу, імуногістохімічних маркерів та дослідження індукованого мокротиння.

Для підвищення ефективності лікування дітей з БА поєднаною з ГЕРХ розроблено та запропоновано алгоритм ведення даної категорії дітей, що дозволило оптимізувати

базисну терапію із застосуванням альтернативної схеми відповідно кроку лікування та ПП. У дітей з БА поєднаною з ГЕРХ доведена клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням ПП на контрольованість захворювань.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, езофагіт, маркери запалення, алергія, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Buratynska A.A. Optimization of diagnosis and treatment of asthma combined with gastroesophageal reflux disease in children. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 228 «Pediatrics». – Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology names of academician O.M. Lukyanovoy NAMN of Ukraine", Kyiv, Ukraine, 2022.

The dissertation is devoted to improving the diagnosis and treatment of asthma combined with gastroesophageal reflux disease (GERD) in children.

The problem of the combined course of asthma and GERD in patients is attracting more and more attention among scientists worldwide, since comorbidity is considered a phenotypic characteristic of asthma. Asthma increases the risk of developing GERD, and its prevalence in this category of children ranges from 47,5 to 90 %.

However, to date, certain aspects mutually aggravating course of both diseases remain unstudied and require clarification, in relation to the influence on the controllability of the symptoms of the diseases, the peculiarities of the course of the inflammatory process of the respiratory tract and the mucous membrane of the esophagus, including the development of eosinophilic esophagitis, the question of the duration and effectiveness of the use of proton pump inhibitors.

The dissertation work was completed at the State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova National Medical University of Ukraine", is a fragment of the research work: "Development of methods of diagnosis and treatment of children with asthma combined with eosinophilic esophagitis" (state registration number 0119U000142).

The purpose of this work is to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease by studying the features of formation, clinical course, inflammatory process of the respiratory tract and esophageal mucosa, and evaluating the effectiveness of a proton pump inhibitor.

Research tasks:

1. According to hospital statistics to study the prevalence of GERD in children with asthma and to establish risk factors for the formation of combined pathology.
2. To carry out a comparative assessment of the main symptoms of diseases, data on the function of external breathing, and the sensitization profile in children with asthma, with an isolated course of GERD and combined pathology.
3. To establish the features of the inflammatory process in the lower respiratory tract in children with asthma combined with GERD.
4. To evaluate the pathomorphological changes of the esophageal mucosa in children with GERD and combined pathology according to endoscopic, histological, cytological and immunohistochemical data.
5. To study the effectiveness of the treatment-prophylactic complex with the use of a proton pump inhibitor in children with asthma combined with GERD.

The first stage of the study involved the study of the prevalence and features of the formation of GERD in children with asthma through a retrospective analysis of the medical histories of 155 children aged 6-17 years with a diagnosis of asthma.

At the second stage of the study, with the aim of establishing the clinical-pathogenetic features of the course of GERD in children with asthma, research groups were formed: 79 children with asthma combined with GERD, 32 children with isolated asthma, 36 children

with isolated GERD, and 30 practically healthy children. Clinical and paraclinical studies at this stage included questionnaires using a developed questionnaire and special examination methods (clinical, allergological, spirometric, cytological, histological and immunohistochemical).

At the third stage of the study, with the aim of studying the effectiveness of the treatment-prophylactic complex with the use of a proton pump inhibitor depending on the severity of asthma, 79 children with asthma combined with GERD were included under monitoring for 12 weeks, who were randomly divided into two groups: the main (40 children) and comparative (39 patients). All children received a treatment-prophylactic complex that included anti-reflux non-drug measures, in the presence of cross-food allergy - diet therapy with the exclusion of the causative product, basic therapy with the use of inhaled glucocorticosteroids (budesonide in a dosage of 200-400 mcg), which corresponded to the severity of asthma (for children over 12 years old – in combination with montelukast 5 mg or 10 mg, according to the age). Children of the main group were prescribed omeprazole in a dosage of 20 mg once a day for 8 weeks. The criteria for the effectiveness of the prescribed treatment were the dynamics of GERD symptoms and the level of asthma control, which were evaluated at 4, 8 and 12 weeks of treatment.

The results of a retrospective analysis of children with asthma allowed establishing GERD in 79 (50,97 %) patients, which was accompanied by non-specific symptoms: pain in the epigastric region of the abdominal cavity (70,89 %), nausea (60,76 %), an unpleasant taste in the mouth (50,63 %), heartburn (43,04 %), regurgitation (46,84 %). Older children (from 12 to 17 years old) complained of heartburn more often (OR=4,76; 95 % CI 1,32-17,22; $r=0,39$, $p<0,05$) than children aged from 6 to 11 years. Significant differences between the complaints of girls and boys of different ages were revealed. The symptom "feeling of a lump in the throat" ($r=0,39$, $p<0,05$) was more typical for girls than for boys and for children who have been suffering from asthma for a longer time ($r=0,41$, $p<0,05$).

It has been proven that the formation of asthma combined with GERD in the examined children was influenced by the following perinatal factors: acute respiratory illnesses during

pregnancy, a threatened miscarriage, polyhydramnios and uterine inertia. The presence of a child in the anamnesis of hypersensitivity reactions to food in the first year of life, a severe course of asthma (OR=4,30, 95 % CI 1,5-12,31; p=0,004) and long-term (more than a year) use of a combination of inhaled corticosteroid/ long-acting bronchodilator increased the risk of GERD (OR=2,60, 95 % CI 1,9-7,5; p=0,044).

The presence of concomitant GERD in children with asthma affected the controllability of the disease, which was associated with nocturnal symptoms, the need for bronchodilator therapy (8,5±0,5 inhalations per month) and more severe (in 44,31 %) and long-term (6,0±0,5 years) during the course of the disease. In children with asthma combined with GERD, controlled asthma was found probably less often than in children with isolated asthma (OR=2,59; 95 % CI 1,11-6,06; p=0,026), and uncontrolled asthma was 13,92 %.

Among concomitant allergic diseases in children with asthma combined with GERD, atopic dermatitis is probably more common (in 46,84 % of patients), symptoms of hypersensitivity reaction to food are recorded (in 74,68 % of children). A feature of sensitization in children with asthma combined with GERD was probably more frequent polysensitization (in 87,7 % of patients, p=0,013) with the advantage of hypersensitivity in these patients to pollen allergens of the PR-10 group of molecules (in 58,33 % of children, p=0,023) with the presence of cross-food sensitization mainly to hazelnuts. Sensitization to the cat allergen component (Fel d 1) appeared as a marker of respiratory allergy regardless of comorbidity.

Conducted research on the state of external breathing function testified to the functional differences of asthma combined with GERD, which had a negative impact on lung function. A probable advantage of ventilation failure according to the obstructive type was established (29,11 % of children, p=0,009) and the frequency of a positive test for reversibility of obstruction. The results of assessing the functional state of the receptor apparatus of the bronchi and determining the hypersensitivity of the bronchi in the examined children showed that the reversibility of obstruction during the bronchodilation test was determined probably more often

in group 1 than in group 2 (in 52 (65,82 %) and in 10 (31,25 %) of children, respectively, $p=0,0009$), and the bronchodilation index was ($26,5\pm 3,6$ and $13,8\pm 1,8$, respectively, $p<0,05$).

In order to establish the leading pathogenetic mechanisms of the formation of the inflammatory process in the lower respiratory tract and the mucous membrane of the esophagus in children with asthma combined with GERD, we conducted cytological, histological and immunohistochemical studies.

In children with asthma combined with GERD, a more pronounced inflammatory process of the lower respiratory tract was registered, which was characterized by a predominance of the eosinophilic type of inflammation with a decrease in intact epithelial cells and a macrophage reaction, in contrast to children with an isolated course of asthma and GERD. The pronounced expression of IgE in the induced sputum confirmed the leading IgE-dependent mechanism of asthma development in children.

It was established that children with GERD without asthma had a subclinical neutrophilic inflammatory process of the lower respiratory tract.

In the examined children with asthma, the course of GERD was characterized by catarrhal changes in the esophageal mucosa, histological signs of esophagitis with a predominance of the eosinophilic type of inflammation, which correlated with the eosinophilia of induced sputum ($r=0,53$). At the same time, three groups of disorders were established, which were determined in the distal part: epithelial damage, intraepithelial inflammatory cell infiltration and changes in the lamina propria ("papillae"). During histological examination in children with asthma combined with GERD, structural changes differed depending on the severity of asthma. Thus, dyschronosis, which was characterized by foci of hypo- and hypertrophy of cells of the basal layer ($OR_{1,2}=20,0$; 95 % CI, 2,05-195,01), was determined as a characteristic feature of epithelial damage for severe asthma. In addition, severe basal hyperplasia was recorded in almost all biopsies of these children, and its frequency was significantly different between children with mild/moderate asthma and children without asthma ($OR_{1,2}=15,43$; 95 % CI, 1,60-148,83 and $OR_{1,3}=21,60$; 95 % CI, 2,13-218,59). Intraepithelial inflammatory cellular infiltration of the esophageal mucosa in examined

children with asthma combined with GERD was characterized by an increase in the number of eosinophils (in 79.3% of children), and one patient met the criteria for eosinophilic esophagitis. More pronounced changes in the lamina propria in the form of lengthening of the "papillae" and dilatation of their vessels, the presence of microfibrils foci in children with a severe course of asthma combined with GERD were determined.

In order to establish the informativeness of smears of impressions from the mucous membrane of the esophagus in order to assess the type of inflammation in the examined children, we studied the cellular composition of the inflammatory infiltrate. No correlation was established between inflammatory infiltration cells in the smear-imprint and biopsies of the esophageal mucosa in the examined children, which indicates that this non-invasive method is uninformative.

The conducted immunohistochemical studies (IgE, CD 68, MMP-9, VEGF, BCL-2, Ki-67) of biopsies of the esophageal mucosa in children of the observation groups allowed to determine more important biomarkers of inflammation, namely, increased expression of the antigen Ki-67 and IgE, which indicates the proliferative activity of the esophageal epithelium and the possible contribution of the IgE-dependent mechanism in the inflammatory process of the esophageal mucosa in children with asthma combined with GERD and esophagitis.

The received data of the conducted study showed that the majority of children with asthma and GERD are sensitive to proton pump inhibitors (PPIs), the inclusion of which in the treatment-prophylactic complex probably affected the controllability of asthma after 12 weeks of observation. In 76,09 % of children with mild asthma and GERD, the appointment of omeprazole as part of the treatment-prophylactic complex made it possible to achieve complete regression of esophageal dysfunction symptoms after 4 weeks, and complete control of asthma after 12 weeks of observation. Children with severe asthma in 44,4 % of cases required an 8-week course of omeprazole to control the symptoms of GERD and asthma. The conducted studies made it possible to develop an algorithm for the management of children with asthma.

Scientific novelty of the research results

Added scientific data on perinatal risk factors, features of the course of asthma on the development of GERD in children with asthma. It has been proven that severe asthma in children and long-term use of a fixed combination of inhaled glucocorticosteroids with long-acting bronchodilators increases the risk of developing GERD with esophagitis.

For the first time, it has been proven that the course of asthma combined with GERD in children is accompanied by more pronounced inflammatory changes in the airways, which are associated with changes in the function of external breathing, namely mainly obstructive type of ventilation insufficiency and higher rates of reversibility of obstruction.

Differences in the sensitization profile of children with bronchial asthma combined with GERD were established for the first time. The advantage of polysensitization and probably more frequent sensitization to pollen allergens of the PR-10 group of molecules with high cross-food sensitization has been proven.

It was determined for the first time that in all children with asthma, the course of GERD is accompanied by catarrhal esophagitis and in 3,45 % by eosinophilic esophagitis, and the pathomorphological signs of the inflammatory process depend on the degree of severity of bronchial asthma.

For the first time, three groups of histological changes in the esophageal mucosa were evaluated in children with GERD and esophagitis in combination with and without asthma. It was established that the inflammatory infiltrate of biopsies of the esophageal mucosa in patients with combined pathology is characterized by an eosinophilic type of inflammation and correlates with eosinophilia of induced sputum ($r=0,53$).

Immunohistochemical markers of GERD with esophagitis in children with asthma were established for the first time. Increased expression of the Ki-67 antigen and IgE was proven, the intensity of which depended on the severity of asthma and indicated the contribution of the IgE-dependent mechanism in the inflammatory process of the esophageal mucosa.

For the first time, the duration and effectiveness of PPIs use in children with asthma combined with GERD was determined, depending on the severity of the course of asthma.

Practical value of the research results

In order to improve the provision of medical care to school-age children with asthma, a questionnaire was developed and proposed for health care practice to study the prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease, and probable risk factors were determined.

In order to improve the early diagnosis of inflammatory changes in the mucosa of the lower respiratory tract and esophagus in children with asthma and symptoms of GERD, the feasibility of carrying out a set of diagnostic measures, which include esophagogastroduodenoscopy with the assessment of cells of the inflammatory infiltrate of biopsies of the mucosa of the esophagus, immunohistochemical markers and the study of induced sputum, has been proven.

To increase the effectiveness of treatment of children with asthma combined with GERD, an algorithm for the management of this category of children was developed and proposed, which made it possible to optimize the basic therapy with the use of an alternative scheme according to the step of treatment and PPIs. In children with asthma combined with GERD, the clinical effectiveness of the treatment-prophylactic complex with the use of PPIs for disease control has been proven.

Key words: children, asthma, gastroesophageal reflux disease, esophagitis, markers of inflammation, allergy, diagnosis, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Umanets T.R., Kreposniak A.A. (2019). Asthma combined with eosinophilic esophagitis in children: modern condition of the problem. *Asthma and allergy*, 1, 36-43. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-36-43. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

2. Buratynska A.A., Umanets T.R., Lapshin V.F., Antipkin Yu.G. (2019). Eosinophilic esophagitis in children – current state of the problem». *Pediatrics Polska – Polish Journal of Paediatrics*, 94(6), 373-378. DOI: 10.5114/polp.2019.92971. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

3. Umanets T.R., Buratynska A.A., Rudnev O.O., Lapshyn V.F., Antipkin Yu.G. (2020). Sensitization profile in children with allergic respiratory. *Asthma and allergy*, 3, 29-34. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-3-5-22. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.

4. Уманець Т.Р., Буратинська А.А. (2020). Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми, поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, у дітей. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*, 3(83), с. 54-58. doi 10.15574/PP.2020.83.54 <http://med-expert.com.ua>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

5. Umanets T.R., Buratynska A.A., Tolkach S.I., Stepanova L.S., Matveeva S.Yu., Kondratenkova T.V., Smirnova O.A., Garaschenko T.A., Lapshyn V.F., Antipkin Yu.G. (2020). Impact of risk factors in developing bronchial asthma combined with gastroesophageal reflux disease in children. *Medicni perspektivi*, 25(4), 121-127 <https://doi.org/10.26641/2307->

0404.2020.4.221399. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

6. Буратинська А.А. (2021). Стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Український журнал Перинатологія і Педіатрія, 1(85), 62-65. doi 10.15574/PP.2021.85.62. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

7. Zadorozhna T.D., Antypkin Yu.H., Umanets T.R., Buratynska A.A., Archakova T.M., Kiurdzhiieva M.I., Kylykhevych S.M. (2021). Pathomorphological and immunohistochemical features of the esophageal mucosa in children with asthma combined with reflux esophagitis. Pathologia, 18 (2), 159-166. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.237538. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.

8. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І. (2021). Ефективність лікування інгібіторами протонної помпи у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з рефлюкс-езофагітом. Астма і алергія, 4, 21-26. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-21-26. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

9. Антипкін Ю.Г., Задорожна Т.Д., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Пустовалова О.І., Килихевич С.М. (2021). Морфологічні і імуногістохімічні особливості слизової стравоходу дітей з бронхіальною астмою поєднаною з рефлюкс-езофагітом. Свідectво

про реєстрацію авторського права на твір № 108428. 5 жовтня 2021 р. Дисертантом проведено інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Крепосняк А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Смірнова О.А., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2019). Особливості клінічного перебігу захворювань стравоходу у дітей з бронхіальною астмою. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології, 13 (3), с.5 <http://ijprog.org/downloads/36/5-55.pdf>. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

11. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Крепосняк А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Смірнова О.А., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2019). Бронхіальна астма поєднана з еозинофільним езофагітом у дітей: чи встановлюється дана коморбідна патологія? Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні питання алергології», (2-3 квітня 2019 р.). м. Дніпро, с.2. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

12. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2021). Стан функції зовнішнього дихання та рецепторного апарату бронхів у дітей з бронхіальною астмою та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків), 2(131), с.52. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

13. Буратинська А.А. (2021). Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Матеріали ІХ Всеукраїнської

науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків), 2(131), с.54. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

14. Буратинська А.А. (2021). Профіль сенсibiliзації у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (12-13 жовтня 2021 року. м.Київ). Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

15. Антипкін Ю.Г., Задорожна Т.Д., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Пустовалова О.І. (2021). Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та рефлюкс-езофагітом у дітей. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

16. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Руднев О.О., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І. (2021). Молекулярний профіль сенсibiliзації дітей з респіраторними алергічними захворюваннями. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

17. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. (2021). Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р. Дисертантом проведено інформаційний пошук, розроблено анкету, оформлено документацію, заявку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

18. Buratynska A.A., Umanets T.R. (2019). The frequency of skin reactivity to food allergens in different age groups of children with asthma. Allergy School on Food Allergy. Paris.

<http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=81845&channel=8518>

Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на школі.

19. Umanets T, Nakonechna A, Buratynska A, Khomenko V, Rudnev O, Kostyuchyk A, Umanets M, Lapshyn V, Antipkin Y. (2020). Relationship between house dust mites sensitization profiles and type and severity of respiratory allergic diseases in children. EAACI Digital Congress. Allergy, 75 (109), 149. DOI: 10.1111/all.14506. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, підготовлено тези до публікації.

20. Umanets T., Buratynska A., Antipkin Y., Lapshyn V., Pustovalova O., Khomenko V. (2021). Sputum Cell Count and its Association with Reflux Severity in Asthmatic Children with Gastroesophageal Reflux Disease. EAACI Digital Congress. Allergy, 1147, 570. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15096>. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	25
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1.....	35
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	35
1.1 Сучасні уявлення про формування та клінічний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з бронхіальною астмою	35
1.2 Особливості сенсibiliзації у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.....	45
1.3 Стан функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.....	47
1.4 Діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з бронхіальною астмою	49
1.5 Цитологічні та імуногістохімічні особливості запального процесу дихальних шляхів та слизової оболонки стравоходу у дітей з бронхіальною астмою поєднаної із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.....	56
1.6 Сучасні методи лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з бронхіальною астмою та вивчення впливу інгібіторів протонної помпи на рівень контролю бронхіальної астми поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою	59
РОЗДІЛ 2	66
ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	66
2.1 Дизайн дисертаційного дослідження	67
2.2 Клінічна характеристика хворих	70
2.3 Методи дослідження	71

2.3.1 Анамнестичний аналіз	72
2.3.2 Загальноклінічне обстеження	73
2.3.3 Алергологічне обстеження.....	73
2.3.4 Інструментальні методи	74
2.3.5 Морфологічні дослідження	75
2.3 Статистичний аналіз	78
РОЗДІЛ 3	80
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ЩО ПОЄДНАНА З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ.....	80
3.1 Вивчення факторів ризику формування бронхіальної астми, що поєднана з гастроезофагальною рефлюксною хворобою	80
3.2 Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми, що поєднана з гастроезофагальною рефлюксною хворобою.....	86
3.3 Вивчення особливостей сенсibiliзації до білків респіраторних та харчових алергенів в дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроезофагальною рефлюксною хворобою.....	92
3.4 Стан функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроезофагальною рефлюксною хворобою.....	96
РОЗДІЛ 4	102
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ТА БРОНХІВ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ, ЩО ПОЄДНАНА З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ	102
4.1 Вивчення гістологічних ознак та імуногістохімічних маркерів запалення слизової оболонки стравоходу у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроезофагальною рефлюксною хворобою.....	102
4.2 Цитологічні особливості мазків-відбитків зі слизової стравоходу дітей з бронхіальною астмою, поєднаної з гастроезофагальною рефлюксною хворобою..	114

4.3 Встановлення особливостей запального процесу дихальних шляхів в дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та еозофагітом.....	116
РОЗДІЛ 5	121
ОБГРУНТУВАННЯ ТА ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ, ЩО ПОЄДНАНА З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ.....	121
5.1 Обґрунтування та вивчення ефективності лікувально-профілактичного комплексу фармакотерапії у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.....	121
ВИСНОВКИ.....	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	137
ДОДАТОК А.....	165
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	165
ДОДАТОК Б.....	170
ТЕСТ ПО КОНТРОЛЮ НАД БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ У ДІТЕЙ.....	170
ДОДАТОК В	172
АНКЕТА ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ І ФАКТОРІВ РИЗИКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ	172
ДОДАТОК Г.....	186
КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- Абс.ч – абсолютне число
- A3 – алергічні захворювання
- АР – алергічний риніт
- БА – бронхіальна астма
- ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
- ГЕР – гастроєзофагеальний рефлюкс
- Е – езофагіт
- ЕЕ – еозинофільний езофагіт
- ІМ – індуковане мокротиння
- ІПП – інгібітори протонної помпи
- ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди
- ОФВ1 (FEV1) – об'єм форсованого видиху за 1 секунду
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт
- ФЕГДС – фіброезофагогастродуоденоскопія
- ФЖЄЛ (FVC) – форсована життєва ємність легень
- АСТ – астма контроль тест
- С – комплемент
- IgE – імуноглобулін Е
- GINA – міжнародна настанова «Глобальна ініціатива по БА»
- n – кількість обстежених дітей
- OR – відношення шансів
- PR-10 – патогенез-асоційована родина білків
- Amb a 1 – головний алерген пилку амброзії
- Alt a 1 – алерген альтернативної
- BCL-2 – антиапоптичний онкопротеїн
- CD 68 – макрофагальний маркер
- CI – конфіденційний інтервал

rBet v 1 – головний алерген пилюк берези

rBet v 2 – профілін, мінорний алерген пилюк берези

rPhl p 1, rPhl p 5 – головні алергени пилюк тимофіївки

Cor a 1 – білок фундука, гомолог родини Bet v 1

Fel d 1 - алерген кота

Can f1 – алерген собаки

Der p – алерген кліща домашнього пилу роду птероніссімум

Derf – алерген кліща домашнього пилу роду фаріне

Ki-67 – маркер регенерації та проліферації

MMP-9 – матриксна металопротеїназа-9

VEGF – васкулярний судинно-ростковий фактор

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Алергічні захворювання (АЗ) є глобальною медико-соціальною проблемою у всьому світі. Поширеність даної патології зростає з кожним роком і, за даними епідеміологічних міжнародних досліджень, за останні роки набула пандемічних масштабів [35,47]. Відмічається більш важкий перебіг АЗ та збільшення числа поєднаних форм алергічної патології [12].

Значне місце в структурі коморбідних станів у дітей з АЗ займає поєднання бронхіальної астми (БА) з ураженнями верхніх відділів травного тракту [12], зокрема гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) [3,87] та еозинофільним езофагітом (ЕЕ) [167].

За даними різних авторів БА збільшує ризик формування ГЕРХ в 5,6 разів, а її поширеність в даній категорії дітей коливається від 47,5 до 90 % [11,86]. З ГЕРХ може поєднуватись і еозинофільний езофагіт (ЕЕ), поширеність якого у пацієнтів з ГЕРХ становить 3,2 % [92].

Враховуючи, що у третини дітей з БА реєструється ЕЕ, а 35-45% хворих з ЕЕ мають БА [157,229], серед науковців всього світу обговорюється теорія, згідно якої ЕЕ вважається «астмою стравоходу», підкреслюючи патогенетичну спільність даних захворювань. Крім того, ЕЕ у дітей розглядається пізньою маніфестацією «атопічного маршу» [225,233].

Серед можливих механізмів розвитку патології стравоходу при БА є: спільність ембріонального походження, особливості іннервації і кровопостачання систем дихання і травлення; неконтрольоване використання системних глюкокортикостероїдів і бронхолітиків, які впливають на тонус нижнього сфінктеру стравоходу [27,207,227]; вплив аеро- (пилку, плісняви) та харчових алергенів [13,26], включаючи перехресні алергени, на розвиток еозинофільного запалення в слизовій стравоходу [27,174,233].

В останні роки змінена парадігма патогенезу ГЕРХ, згідно якої пошкодження слизової оболонки стравоходу опосередковане цитокінами [85], а не внаслідок дії вільної

соляної кислоти та пепсину [70,85]. Системність алергічного запалення з залученням не тільки слизових респіраторного тракту [157], але і слизових шлунково-кишкового тракту, негативно впливає на клінічний перебіг захворювань, погіршує результати лікування та їх прогноз.

Проблема поєднаного перебігу БА та ГЕРХ у хворих привертає все більшу увагу серед науковців всього світу, оскільки коморбідність вважається фенотиповою характеристикою БА. При цьому сучасні рекомендації стосуються БА та ГЕРХ окремо [33,173] та не враховують взаємообтяжуючого перебігу обох захворювань.

До теперішнього часу залишаються не вивченими і потребують уточнення окремі питання взаємообтяжуючого перебігу обох захворювань, які стосуються контрольованості симптомів захворювань, особливостей перебігу запального процесу дихальних шляхів та слизової стравоходу, включаючи розвиток еозинофільного езофагіту; тривалості та ефективності застосування інгібіторів протонної помпи.

За сучасними рекомендаціям експертами NASPGHAN (2018) пропонується 4-8 тижневе застосування інгібіторів протонної помпи як діагностичний тест ГЕРХ у дітей з езофагеальними симптомами, а також для лікування. Однак, залишаються суперечливими та не визначеними питання тривалості та ефективності застосування інгібіторів протонної помпи у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ щодо їх впливу на контрольованість перебігу БА.

Вищезазначене визначило вибір напрямку, мету та задачі дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Розробка методів діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з еозинофільним езофагітом» (номер державної реєстрації 0119U000142).

Метою даної роботи є підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою шляхом вивчення особливостей формування, клінічного перебігу, запального процесу

дихальних шляхів та слизової стравоходу, оцінки ефективності інгібітору протонної помпи.

Завдання дослідження:

1. За даними госпітальної статистики вивчити поширеність ГЕРХ у дітей з БА та встановити фактори ризику формування поєднаної патології.
2. Провести порівняльну оцінку основних симптомів захворювань, даних функції зовнішнього дихання, сенсibiliзаційного профілю у дітей з БА, з ізольованим перебігом ГЕРХ та поєднаною патологією.
3. Встановити особливості запального процесу в нижніх дихальних шляхах у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ.
4. Оцінити патоморфологічні зміни слизової стравоходу у дітей з ГЕРХ та поєднаною патологією за ендоскопічними, гістологічними, цитологічними та імуногістохімічними даними.
5. Вивчити ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням інгібітору протонної помпи у дітей з БА поєднаної з ГЕРХ.

Об'єкт дослідження - бронхіальна астма поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у дітей.

Предмет дослідження - фактори ризику розвитку та клініко-параклінічні особливості перебігу бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою; структура сенсibiliзаційного профілю; імунологічні, цитологічні, імуногістохімічні зміни, ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням інгібітору протонної помпи у дітей з бронхіальною астмою поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Методи дослідження:

1. Анамнестичні дані та скарги було зібрано шляхом анкетування батьків і дітей із використанням розробленого опитувальника. Оцінка контролю бронхіальної астми за допомогою опитувальника Asthma Control Test (ACT).
2. Загальноклінічне обстеження.

3. Алергологічне обстеження: шкірні прик-тести, молекулярна компонентна алергодіагностика.

4. Інструментальні методи. Фіброезофагогастроуденоскопія з прицільною біопсією проксимального та дистального відділів слизової оболонки стравоходу. Комп'ютерна спірографія з пробою на зворотність обструкції бронхів.

5. Морфологічні дослідження. Цитологічні та імуногістохімічні дослідження.

6. Статистичний аналіз (Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серія № ZZS9990000099100363DEMO-L) і використовували програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU)).

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнено наукові дані щодо перинатальних факторів ризику, особливостей перебігу БА на розвиток ГЕРХ у дітей з БА. Доведено, що тяжкий перебіг БА у дітей та тривале застосування фіксованої комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду з бронхолітиками тривалої дії підвищує ризик формування ГЕРХ з езофагітом.

Вперше доведено, що перебіг БА поєднаної з ГЕРХ у дітей супроводжується більш вираженими запальними змінами в дихальних шляхах, які асоціюються зі змінами функції зовнішнього дихання, а саме переважно змішаним типом вентиляційної недостатності та вищими показниками зворотності обструкції.

Вперше встановлені відмінності у сенсibilізаційному профілі дітей з БА поєднаною з ГЕРХ. Доведено перевагу полісенсibilізації та вірогідно частішу сенсibilізацію до пилоквих алергенів групи PR-10 молекул з високою перехресною харчовою сенсibilізацію.

Вперше визначено, що у дітей з БА, перебіг ГЕРХ супроводжується в 96,7 % випадків катаральним езофагітом та в 1,3 % еозинофільним езофагітом, а патоморфологічні ознаки запального процесу залежать від ступеню тяжкості бронхіальної астми. Вперше оцінено три групи гістологічних змін слизової стравоходу

у дітей з ГЕРХ та езофагітом в поєднанні з та без БА. Встановлено, що запальний інфільтрат біоптатів слизової стравоходу у хворих з поєднаною патологією характеризується еозинофільним типом запалення і корелює з еозинофілією індукованого мокротиння ($r=0,53$).

Вперше встановлені імуногістохімічні маркери ГЕРХ з езофагітом у дітей з БА. Доведено підвищену експресію антигену Ki-67 та IgE, інтенсивність яких залежала від тяжкості БА і свідчило про вклад IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової стравоходу.

Вперше визначена тривалість та ефективність застосування ІПП у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ в залежності від тяжкості перебігу БА.

Практичне значення одержаних результатів

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям шкільного віку з БА розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету-опитувальник вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та визначено вірогідні фактори ризику.

З метою покращення ранньої діагностики запальних змін в слизовій нижніх дихальних шляхів та стравоходу у дітей з БА та симптомами ГЕРХ доведена доцільність проведення комплексу діагностичних заходів, які включають фіброезофагогастродуоденоскопію з оцінкою клітин запального інфільтрату біоптатів слизової стравоходу, імуногістохімічних маркерів та дослідження індукованого мокротиння.

Для підвищення ефективності лікування дітей з БА поєднаною з ГЕРХ розроблено та запропоновано алгоритм ведення даної категорії дітей, що дозволило оптимізувати базисну терапію із застосуванням монотерапії ІГКС та ІПП. У дітей з БА поєднаною з ГЕРХ доведена клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням ІПП на контрольованість захворювань.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати проведених досліджень впроваджено в практику Комунального підприємства «Криворізької міської

клінічної лікарні №8 Криворізької міської ради, педіатричного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» м.Києва, відділення дитячої пульмонології та алергології «Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України м.Києва, Комунального некомерційного підприємства «Дитячої клінічної лікарні №9 Подільського району м.Києва», дитячого стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої лікарні №5 Запорізької міської ради, педіатричного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої клінічної лікарні м.Львова», Амбулаторії ЗП-СМ №8 Комунального некомерційного підприємства «Центру первинної медико-санітарної допомоги №2» Подільського району м.Києва, ТОВ «Красилівського медичного центру «АГАПТ», Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої клінічної лікарні №19» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої поліклініки №23» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Центру первинної медико-санітарної допомоги №1» Голосіївського району м.Києва.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано наукову літературу. Дисертантом самостійно проведено анкетування, відбір, сформовано групи хворих, проведено збір первинного матеріалу, проаналізовано ефективність лікування хворих. Самостійно дисертантом виконана первинна обробка результатів клінічних, лабораторних, інструментальних методів. Самостійно проведена систематизація та статистичний аналіз даних. Особисто автором написаний текст дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертантом забезпечені впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлені виступи на конференціях, опубліковані наукові статті та тези. Дисертантом сумісно з науковим керівником розроблена анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

Робота виконувалась на базі ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (директор – академік НАМНУ Ю. Г. Антипкін).

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались автором на наукових форумах: Науковому симпозиумі молодих вчених науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги (м. Київ, 21-22 травня 2019 р.), XIV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 8-10 жовтня 2019 р.), EAACI Allergy School on Food Allergy. (Paris, 5-7 December 2019), EAACI Digital Congress, Allergy (06–08 June 2020), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні світові тенденції лікування алергії» (м.Київ, 27-28 листопада 2020 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Анафілаксія: покращити обізнаність, зберегти життя» (м.Київ, 26-27 лютого 2021 р.), Науковому симпозиумі молодих вчених науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги (м. Київ, 15-16 квітня 2021 р.), EAACI Digital Congress. Allergy (Kraków, Poland, 10th–12th July 2021), XXIII (щорічний) Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковських читань) (м.Київ, 15.09.2021-17.09.2021).

Публікації. За даними дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 2 оглядові статті, 6 оригінальних статей, 10 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, в тому числі з міжнародною участю, отримано 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір та 1 рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Із усіх статей 1 стаття опублікована у журналі, який індексується у Scopus та 2 статті - у журналах, які індексуються у Web of Science, 5 статей - у фахових наукових

виданнях, рекомендованих Департаментом атестації кадрів МОН України. Зміст проведеного дослідження повністю відображений у публікаціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 197 сторінках друкованого тексту, має в своєму складі анотацію, перелік умовних позначень, вступ, аналітичний огляд літератури, дизайн дослідження, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел та додатки.

Дисертація проілюстрована 18 таблицями та 15 рисунками. Список літератури містить 244 джерела, із них 185 латиницею та 59 кирилицею.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення про формування та клінічний перебіг гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з бронхіальною астмою

В усьому світі алергічні захворювання набувають пандемічних масштабів, оскільки їх поширеність досягає 50 % [35,47], і з цією проблемою зазвичай зустрічаються лікарі усіх спеціальностей [14].

За даними ВООЗ в межах 235-300 мільйонів мешканців планети страждає на бронхіальну астму (БА) [54,59]. Згідно прогнозів даний показник може скласти 400 мільйонів до 2025 року [42]. У різних країнах та популяціях показники захворюваності на БА змінюються і нараховують 1-18 % [2,8]. БА зустрічається в будь-якому віці та найчастіше дебютує з дитинства [51]. Серед дитячого населення цей показник коливається в межах 5-10 % [2], і досягає до 37,6 % [2]. Встановлено, що у ранньому віці частіше хворіють хлопчики, ніж дівчата (6 та 3,7 % відповідно). Однак у пубертатному віці частота захворюваності на БА досягає однакових показників. Найбільша поширеність БА реєструється саме в шкільному віці. Висока захворюваність на БА у дітей характерна для промислових регіонів з несприятливою екологією. Так, БА частіше реєструється у мешканців міста, ніж села (7,1 та 5,7 % відповідно) [54].

За статистичними даними МОЗ України серед дітей впродовж останніх років, розповсюдженість БА коливається в межах 0,60-0,56 %, що свідчить про проблему гіподіагностики захворювання [54].

Згідно сучасних уявлень БА є гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запальним процесом дихальних шляхів, і саме запальний характер хвороби зумовлює певні підходи щодо діагностики та лікування. У дітей дане захворювання залишається одним із найпоширеніших патологій респіраторної системи та, на жаль, часто і недіагностованим [34,35].

БА – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке зумовлене гіперреактивністю бронхів і проявляється рецидивними симптомами свистячого дихання [29]. БА належить до тих захворювань, які суттєво знижують якість життя, а також найбільше впливають на формування ранньої інвалідизації у дітей та на показники смертності населення [28,49,128].

Розвиток БА реалізується шляхом взаємодії генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища [125]. Усі відомі фактори ризику виникнення БА у дітей умовно поділяють на дві групи: ендогенні (генетичні, в т.ч. генетична схильність до atopії та гіперчутливості бронхів, стать, ожиріння) та екзогенні (алергени, респіраторні інфекції, харчування, вплив тютюну, поллютанти, стреси, поліпрагмазія, рання соціалізація дитини) [5,30,51,125].

Виникненню БА може сприяти ряд перинатальних чинників. Так, порушення функції щитовидної залози та підвищений артеріальний тиск у матері під час вагітності, передчасні пологи, куріння батьків [85], кесарів розтин та інші інструментальні втручання під час пологів [206] відносять до факторів ризику, які впливають на розвиток БА та інших алергічних захворювань у дітей. Вага при народженні дитини, як менша за 2500 г [176] так і підвищена [85], розглядається фактором ризику БА.

Визнано, що грудне вигодовування знижує ризик розвитку алергічних захворювань, в тому числі і БА [168].

Існує низька генів, які кодують синтез медіаторів імунзапальних процесів і пошкодження дихальних шляхів: цитокінів Th₁- і Th₂-лімфоцитів, β₂-адренорецепторів, факторів транскрипції, регуляторів експресії генів, індукторів молекул адгезії, регуляторів рівня імуноглобулінів, гіперреактивності бронхів тощо. Виявлення вище перерахованих генів є найважливішим критерієм спадкової схильності до БА [4].

Сукупність різноманітних факторів індукує гіперреактивність дихальних шляхів, що призводить до їх обструкції та появи клінічних проявів [59].

З метою розуміння патофізіологічних механізмів БА виділяють декілька фенотипів: еозинофільний, нейтрофільний, змішаний, агранулоцитарний [59].

Еозинофільний тип запалення пов'язаний з інфільтрацією еозинофілів і потовщенням базальної мембрани [59]. Відбувається вивільнення медіаторів запалення і лейкотрієнів, що веде до підвищення експресії спеціалізованих рецепторів FcεRI, які мають високу спорідненість з IgE і сприяють його фіксації на опасистих клітинах і базофілах [59,179].

Продукти активних нейтрофілів: нейтрофільна еластаза, α₁-антитрипсин, IL-8, IL-17 фігурують в процесах нейтрофільного типу запалення [59].

Більш тяжкий перебіг БА і нижчий рівень контролю її симптомів виявляється у дітей із наявністю супутньої патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Більбот Ю.К. та Калічевська М.В. у своїх дослідженнях зазначають більш виражений негативний вплив на перебіг БА наявність деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ, ніж при захворюваннях, що проявляються поверхневими змінами слизової оболонки верхніх відділів травного тракту. Тому надзвичайно актуальною є необхідність цілеспрямованого виявлення та своєчасного лікування супутньої патології верхніх відділів травного тракту у хворих на БА [12].

У більшості дітей, які хворіють на БА поєднаною з патологією ШКТ, симптоми пошкодження ШКТ з'являються на фоні БА, і рідше симптоми патології ШКТ розвиваються раніше розвитку БА або співпадають із пошкодженням травної та дихальної систем [15].

За даними наукової літератури 37-78,2 % дітей з БА мають поєднану патологію органів травлення [11,86]. Одним з найбільш поширених коморбідних станів у дітей з БА є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка реєструється від 16,9 % до 80 % хворих [3,87,124].

Епідеміологічні дослідження показують сильний зв'язок у дітей між гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР) та БА [243]. Інтерлейкін-5 та еозинофіли в меншій кількості виявлялись при дослідженні бронхоальвеолярної рідини у щурів з БА поєднаної з ГЕР, в порівнянні з щурами, які мали алергічну ізольовану БА [243].

ГЕРХ вважають потенційним тригером БА [70], так як ГЕР може сприяти запальним процесам дихальних шляхів, шляхом стимуляції сенсорного нерву, синергічним взаємодіям між стравохідними ноцицепторами та сенсорними нервами дихальних шляхів із подальшим вивільненням тахікінінів у дихальні шляхи [70].

Сьогодні не існує золотого стандарту діагностики ГЕРХ у дітей. У дітей також важко проводити диференційну діагностику між ГЕР та ГЕРХ, тому дані терміни можуть замінювати один одного [203]. ГЕР - це проходження шлункового вмісту в стравохід з або без регургітації і блювоти, але, коли ГЕР призводить до неприємних симптомів, які впливають на щоденне функціонування та/або ускладнення, тоді мова йде вже про ГЕРХ [121,203].

Симптоми ГЕРХ відрізняються в залежності від віку дитини. Наприклад, у немовлят про наявність ГЕРХ можуть говорити надмірний плач, вигин спини, відрижка та дратівливість. Хоча ці симптоми можуть бути присутніми і при відсутності ГЕРХ, що і ускладнює діагностику даного захворювання. У дітей старшого віку, які можуть описати словами свої відчуття, типовими симптомами є печія і регургітація тощо [203]. Однак, частина дітей з ГЕРХ можуть скаржитись на кашель та на інші респіраторні симптоми [121], а також можуть мати симптоми, які характерні для БА: нічний кашель, стиснення в грудях і дискомфорт, викликаний фізичними навантаженнями, що ускладнює діагностику ГЕРХ [121].

Відомо, що БА може спровокувати розвиток рефлюксу [121], а рефлюкс в свою чергу призводить до погіршення перебігу БА [34,87]. Існує декілька патофізіологічних механізмів, які збільшують поширеність ГЕРХ у хворих на БА. По-перше, обструкція дихальних шляхів збільшує градієнт тиску через нижній стравохідний сфінктер. По-друге, кашель сприяє підвищенню внутрішньочеревного тиску, і це у свою чергу, збільшує градієнт шлунково-стравохідного тиску. Також протиастматичні препарати - бета2-агоністи, амінофілін - можуть викликати розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру [121], провокуючи потрапляння вмісту шлунку до стравоходу.

Дослідження показує, що предикторами розвитку ГЕРХ у хворих, які страждають на БА, є тривалий прийом системних глюкокортикоїдів і теофіліну, а також збільшує шанс виникнення патологічних рефлюксів в 5,5 разів [27].

До факторів ризику розвитку ГЕРХ відносять кесарів розтин, недоношеність, низьку масу тіла у дитини при народженні [100], чоловічу стать, підлітковий вік, супутню патологію верхніх відділів травного тракту, спадкову схильність до захворювань травного тракту, раннє введення прикорму, раннє змішане або штучне вигодовування, недостатність фізичного навантаження, недостатність сну, нерегулярне і нераціональне харчування, хибні харчові звички, вегетативну дисрегуляцію [9].

В останні роки змінена парадигма патогенезу ГЕРХ, згідно якої пошкодження слизової оболонки стравоходу опосередковане цитокінами [213], а не внаслідок дії вільної соляної кислоти та пепсину [133,213]. Цитокіни залучають Т-лімфоцити, інші запальні та імунні клітини, які зумовлюють розвиток патологічних змін слизової оболонки стравоходу [115,213].

Виділяють патофізіологічні механізми ГЕР, які можуть призводити до загострення БА. Внаслідок мікроаспірації шлункового вмісту відбувається пошкодження тканини дихальних шляхів із наступним розвитком запального процесу. Бронхоспазм може виникнути завдяки подразненню рН-чутливих рецепторів у дистальному відділі стравоходу, і це може як викликати, так і посилити гіперреактивність дихальних шляхів через холінергічні шляхи (теорія рефлексів). Також набряку дихальних шляхів, секреції слизу, вазодилатації та звуженню бронхів сприяють нейрозапальні рефлекси через вивільнення тахікінінів та інших нейромедіаторів у дихальних шляхах [121].

З рефлюкс-езофагітом може поєднуватись і еозинофільний езофагіт (ЕЕ) [74], поширеність якого у пацієнтів з ГЕРХ становить 3,2 % [80]. ЕЕ як коморбідна патологія частіше реєструється у хворих з atopічними захворюваннями включаючи БА [167].

Тому хворим з БА, які мають симптоми ГЕРХ, рекомендують ендоскопічне та гістопатологічне дослідження для верифікації ознак мікроскопічного езофагіту.

Гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ описані у дорослих і дітей [80,129,175,177,232], однак, лише в поодиноких дослідженнях у дітей з БА і відсутні дані, які описують морфологічні особливості слизової оболонки стравоходу при поєднаній патології з урахуванням тяжкості перебігу БА.

Деякі автори повідомляють про відсутність зв'язку між концентрацією пепсину при проведенні бронхоскопічного дослідження у пацієнтів з БА поєднаною з ГЕРХ в залежності від ступеня тяжкості БА. Таким чином, пояснюють завищені очікування між контролем БА та аспірацією у пацієнтів з БА поєднаною з ГЕРХ, але не виключають можливості впливу аспірації у виникненні нових нападів БА [145].

ЕЕ є загальною клінічною проблемою для алергологів та гастроентерологів [13,65,108]. За даними Американської гастроентерологічної асоціації поширеність ЕЕ зустрічається у 2 рази частіше саме у дітей на відміну від дорослих [26]. Збільшення частоти даного захворювання [92,225] обумовлено інформованістю лікарів, а також удосконаленням різноманітних методів діагностики [26,189].

Частота БА у дітей з ЕЕ коливається в межах 24-48 % [157,229], і 69,7 % дітей з ЕЕ мають БА або гіперреактивність дихальних шляхів. За результатами деяких досліджень у дітей з ЕЕ підвищений рівень IgE у сироватці крові пов'язаний з більшим ризиком розвитку гіперреактивності дихальних шляхів [157] і виявляється у 60-77 % пацієнтів [229,238].

Дослідники повідомляють про можливість існування фенотипів та ендотипів ЕЕ [120]. Внаслідок проведених досліджень серед дитячого населення штату Огайо (США) R. Noel і співавтори [2] у 2003 році встановили частоту ЕЕ, яка складає 1 випадок на 10 тис. на рік [39].

Про еозинофілію стравоходу вперше було повідомлено у 1978 році Р.Лендерсом (R. Landers), який помітив дані особливості у пацієнта з ахалазією [25,26,77,233]. На початку 1990 років Attwood S.E. і Straumann A. незалежно один від одного описали фенотипові та гістологічні ознаки ЕЕ і згодом ЕЕ був виділений в окремий клініко-морфологічний синдром [26,77,222]. У 1995 році отримано обґрунтування про алергічну природу ЕЕ

[153] у вигляді «антигенної» або «імуноної» реакції із послідовними клінічними та гістологічними порушеннями [205]. Перші рекомендації щодо ЕЕ були описані у 2007 році [124] з наступним оновленням у 2011 [161], 2013 [108], 2017 роках [170,217].

Сьогодні відомо, що еозинофілія слизової оболонки стравоходу також супроводжує ГЕРХ, еозинофілію стравоходу, яка чутлива до інгібіторів протонної помпи, еозинофільні шлунково-кишкові захворювання (еозинофільний гастроентерит), целиацію, хворобу Крона, інфекційні езофагіти, гіпереозинофільний синдром, ахалазію, васкуліти, пемфігус, захворювання сполучної тканини, паразитарні і грибкові інфекції, наявна у пацієнтів із гіперчутливістю до лікарських препаратів [103,108].

За дослідженнями Liasouras С.А. та співавторів, які спостерігали 381 дитину з ЕЕ впродовж 1994-2003 років, було виявлено збільшення кількості випадків захворювання від 1 у 1994 і понад 70 у 2003 рр. [162].

Враховуючи дані Iwanczak В. і співавторів, при проведенні 35631 ендоскопічного дослідження дітям від 4 міс до 18 років ЕЕ був виявлений у 84 пацієнтів [147]. Частота діагностування ЕЕ у даних дітей була майже у 6 разів частіше при наявності характерних для ЕЕ клінічних та ендоскопічних особливостей [147].

Поширеність ЕЕ в Північній Америці та Європі складає від 1 до 6 на 10000 осіб [71,82,110,143,193,225].

ЕЕ часто асоціюється з БА, і 80 % хворих з ЕЕ є atopічними [174,233]. Поширеність обох захворювань є найбільшою в західному світі [233]. ЕЕ зустрічається в усіх расових і етнічних групах, хоча багато досліджень описують переважання ЕЕ саме у білошкірих людей [84,215].

За даними наукових досліджень ЕЕ діагностується втричі частіше у представників чоловічої статі, ніж у жіночої, починаючи з дитячого віку [107,152,194,217]. Переважання ЕЕ у хлопчиків пов'язують із мутацією в гені TSLP, що знаходиться у хромосомі 5q22 та мутацією іншого гену, який знаходиться у статевих хромосомах Хр22.3 та Yp11 [26].

Не дивлячись на велику кількість досліджень вважається, що етіологія та патогенез ЕЕ остаточно не визначені [13]. Тим не менш, літературні дані повідомляють про генетичну схильність до розвитку даного захворювання [13,67,101]. Так, D'Alessandro А. з колегами прослідкували підвищену частоту виникнення ЕЕ у хворих, які мали синдроми Марфана, Елерса-Данлоса, Лоейса-Дітца та іншу спадкову патологію сполучної тканини [101].

Існують різноманітні фактори ризику, які сприяють розвитку алергічних захворювань у дітей, БА [85] і поєднаної патології бронхолегеневої та травної систем: атопічний статус дитини, обтяжений анамнез щодо захворювань травної системи у батьків, відсутність грудного вигодовування або раннє переведення на штучне вигодовування, наявність полісенсibiliзації [15,21].

За літературними джерелами у розвитку ЕЕ віддається значення повітряним та харчовим алергенам [13,26]. Так, Ram G. та співавтори виявили збільшення тяжкості симптомів, погіршення гістологічної картини у групи пацієнтів з ЕЕ впродовж сезону, який відповідав їх специфічній сенсibiliзації аероалергену. При цьому коригування дієти та лікування за даний період часу пацієнтам не проводили [189,217].

Стосовно даної нозології можна прослідкувати низьку суперечок та безліч фундаментальних питань, що особливо є очевидними у відмінності ЕЕ від ГЕРХ [108]. ГЕРХ вважають кофактором у розвитку ЕЕ, внаслідок більш глибокого проникнення антигенів у пошкоджену слизову стравоходу через дію кислотно-пептичного рефлюктата [26].

За останні роки прослідковується істотне збільшення дітей з гастроінтестинальними ознаками харчової алергії. ЕЕ займає важливе місце серед алергічних уражень травної системи у дітей, який є одним із проявів харчової алергії, і поширеність якого зростає, що пов'язано як із збільшенням захворюваності, так і з удосконаленням методів діагностики та ступеню поінформованості лікарів щодо даного захворювання [25,161]. На жаль, сьогодні не розроблені основні алгоритми діагностики і лікування цієї патології

у дітей, відсутні протокольні і методичні рекомендації, які можуть використовувати педіатри, сімейні лікарі і дитячі гастроентерологи у своїй роботі [19].

За даними наукової літератури, у 37 % дітей ЕЕ поєднувався з ринокон'юнктивітом. У 50 % дітей з ЕЕ виявляються також інші прояви алергії, що проявляються у вигляді бронхоспазму, екземи, алергічного риніту [19,161]. У 17 % дітей з ЕЕ діагностували супутні захворювання органів травлення у вигляді гастриту з хелікобактерною інфекцією. Підвищення еозинофільного катіонного білку визначали у 88 % пацієнтів. Позитивні шкірні проби виявляються у 82 % пацієнтів (пилкок 62 % та їжа 60 %).

Виділяють декілька варіантів розвитку алергічних реакцій в стравоході. Перш за все, стравохід є вхідними воротами для сенсibiliзації організму різними алергенами. Наступне те, що такі захворювання як езофагіти, дивертикуліти, виразки є тригерними факторами розвитку загальних чи місцевих алергічних реакцій і збільшують частоту їх виникнення. А також стравохід перетворюється на «шоковий орган» з відповідними функціональними та органічними змінами різного ступеня тяжкості [29].

Літературні дані повідомляють, що ЕЕ частіше зустрічається у людей, які хворіють на бронхіальну астму, алергічний риніт, екзему, харчову алергію, що асоційована з IgE-залежним механізмом [132] та іншими алергічними проявами [124,217], ніж у загальної популяції [132,217]. Цікаво, що при вище перерахованих захворюваннях відмічені мутації таких генів як і у хворих на ЕЕ, що призводить до розвитку імунної відповіді шляхом активації Т-хелперів 2 типу [26]. Загострення ЕЕ відмічаються частіше у пацієнтів із супутнім сезонним алергічним ринітом впродовж пікових сезонів пилку [198,225]. Через наявність подібних клінічних і патофізіологічних характеристик із БА ЕЕ іноді ще називають «астмою стравоходу» [225,233].

У більшості пацієнтів з БА і з ЕЕ спостерігається наявність атопії, і сезонні загострення є спільною ознакою [61]. ЕЕ зустрічається в поєднанні не тільки з БА. БА і ЕЕ можуть поєднуватися з алергічним ринітом, з атопічним дерматитом та з харчовою алергією [224]. Діти з ЕЕ у 42-93 % мають алергічні захворювання під час звернення, і

приблизно 50-60 % – в анамнезі [57,161]. Поширеність ЕЕ з БА у пацієнтів різного віку коливається в межах 20-50 %, ЕЕ з АР – 50-75 %, ЕЕ з АД – 2-19 % [82].

Деякі автори висувають припущення про розвиток ЕЕ при застосуванні пероральної чи сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії [217], а також описують позитивну динаміку та видужування по її завершенні [75,180,202].

ЕЕ є хронічним імунним захворюванням, що характеризується вираженою ізольованою еозинофільною інфільтрацією стравоходу, внаслідок дії харчових та повітряних алергенів, а також може мати аутоімунний генез захворювання [39,58,161]. Stuart Carr називає ЕЕ atopічним станом стравоходу [225].

Більшість існуючих авторів досліджень вважають, що ЕЕ асоційований з IgE-залежним механізмом, інші автори – переважно з не IgE-залежним [40,123,190].

Існує низька спільних патогенетичних особливостей між БА та ЕЕ. Тому в теперішній час продовжується вивчення подібних та відмінних рис даних захворювань, що має надзвичайну актуальність. Отже, ЕЕ і БА є хронічними імунологічними захворюваннями, які характеризуються запальними змінами слизової та підслизової оболонки з характерною інфільтрацією еозинофілів [233], що призводить до дисфункції органів. БА та ЕЕ макроскопічно можуть мати незмінену слизову оболонку із щільними інфільтратами еозинофілів, тучних клітин і лімфоцитів, але при тривалому перебігу ЕЕ на слизовій стравоходу формуються характерні виразки [233]. Важливо пам'ятати, що ендоскопічно інтактна слизова не виключає наявності ЕЕ [60]. Як при БА так і при ЕЕ спостерігається перебудова архітекtonіки тканин, внаслідок тривалого запального процесу, в порівнянні із повним відновленням тканин на ранніх стадіях захворювання. Токсичні білки отримані з еозинофілів як більшість основних протеїнів – еозинофільний нейротоксин та еозинофільний катіонний протеїн – можуть виявлятися у слизовій обох захворювань, що також обумовлює потовщення базальної мембрани [105]. При використанні кортикостероїдних препаратів, елімінаційної дієти, уникнення контакту з алергеном спостерігається позитивна динаміка при БА і при ЕЕ. Отже, низька загальних

ознак між БА і ЕЕ обумовлюють наявність спільних патогенетичних ланок розвитку захворювання в різних органах [233].

БА та ЕЕ зустрічаються в будь-якому віці, але обидва захворювання часто мають свій початок саме в дитячому та підлітковому віці. Відсутні патогномонічні симптоми для поєднаної патології БА і ЕЕ, тому встановлення діагнозу не завжди відбувається на початкових стадіях захворювання. При цьому від появи перших симптомів ЕЕ та до отримання остаточного діагнозу зазвичай проходить ще більше часу [151]. При обох захворюваннях діти втрачають можливість мати високий рівень якості життя [191].

У більшості пацієнтів з БА і з ЕЕ спостерігається наявність атопії, і сезонні загострення є спільною ознакою [61]. ЕЕ зустрічається в поєднанні не тільки з БА. БА і ЕЕ можуть поєднуватися з алергічним ринітом, з атопічним дерматитом та з харчовою алергією [224]. Діти з ЕЕ у 42-93 % мають алергічні захворювання під час звернення, і приблизно 50-60 % – в анамнезі [57,161]. Поширеність ЕЕ з БА у пацієнтів різного віку коливається в межах 20-50 %, ЕЕ з АР – 50-75 %, ЕЕ з АД – 2-19 % [82].

1.2 Особливості сенсibiliзації у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою

В науковій літературі відсутні дані щодо профілю сенсibiliзації у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ. Однак, існує припущення, що в розвитку алергічної сенсibiliзації до аероалергенів, харчової алергії має значення пошкодження соляною кислотою слизової оболонки стравоходу в дітей при ГЕРХ [139]. ГЕРХ може викликати зміни в імунній системі слизової, що може сприяти розвитку харчової алергії та алергічної сенсibiliзації до аероалергенів, проте основні механізми ще не встановлені [139].

Є відомим той факт, що низька запальних і дистрофічних процесів травного каналу у 3-5 разів посилюють реакцію «антиген-антитіло» із формуванням в організмі «шокового органу». Дані літератури свідчать, що в основі 20 % захворювань органів

травного каналу лежить саме алергічний компонент [37], а у 30-60 % спостерігається поєднання респіраторної та харчової алергії.

Різноманітні алергени створюють у схильних осіб умови для розвитку алергічного запалення бронхів [203]. Під час алерготестування дітей з БА м. Львова структурі сенсibilізації переважає побутова алергія, зокрема сенсibilізація до алергенів кліщів домашнього пилу. З віком у дітей з БА зростає сенсibilізація до пилоквих алергенів, а частота виявлення підвищеної чутливості до харчових алергенів знижується [203].

У обстежених дітей Вінницької області незалежно від ступеня важкості БА достовірно переважала побутова сенсibilізація, найрідше - сенсibilізація до харчових алергенів, яка не залежала від ступеню тяжкості БА [19]. Проміжні місця займала сенсibilізація до пилоквих та епідермальних алергенів [19].

Ранню сенсibilізацію до молекул домашнього пилу Der p 1 або Der p 23 асоціюють з розвитком БА у дітей шкільного віку [24]. Розвиток алергічної БА асоціюється із сенсibilізацією до пилоквих алергенів. У дітей збільшення частоти загострень БА корелює із взаємодією високих рівнів пліснявих грибів *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Penicillium* [24].

J.R. Konradsen та B. Nordlund в своєму дослідженні описують про більш високий рівень специфічних IgE-антитіл до алергенів котів та до інших пухнастих тварин у дітей з тяжким перебігом БА, порівняно з дітьми з контрольованою БА [48].

Профіль сенсibilізації у дітей з БА характеризується суттєвими індивідуальними особливостями, змінюється з часом, має свої відмінності в залежності від кліматичних умов навколишнього середовища різних країн [121,203]. Особливості сенсibilізації у дітей, які хворіють на БА поєднану з ГЕРХ не вивчені в Україні. Застосування молекулярної діагностики дозволяє виявити сенсibilізацію до компонентів алергенів, відрізнити первинну сенсibilізацію від перехресної та раціонально відібрати хворих для проведення алерген-специфічної імунотерапії [121].

1.3 Стан функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Відомо, що стравохід і легені мають спільне ембріоне походження і іннервацію блукаючим нервом [69,195]. Пошкодження дихальних шляхів за наявності ГЕРХ із порушенням функції зовнішнього дихання пояснюють внаслідок виявлення пепсину та солей жовчі у бронхоальвеолярній рідині. Аспірація кислоти в дихальні шляхи з наступним потраплянням в легеневу паренхіму викликає хронічне запалення, що може прогресувати до легеневого фіброзу з обструкцією дихальних шляхів та погіршенням газообміну [69].

У хворих на ГЕРХ поєднаною з БА у крові та у харкотинні виявляється високий рівень еозинофілів, підвищення рівня інтерлейкінів-4 у крові, тобто ГЕРХ супроводжується запальним процесом алергічного характеру, і при цьому відбувається активізація Th-2 хелперної імунної відповіді [56].

Значне збільшення рівня анафілотоксинів C3a і C5a виявляють як фактор ризику несприятливого перебігу БА у пацієнтів з БА поєднаною з патологією системи травлення [17].

Важливу роль в патогенезі захворювань із запальним компонентом бронхолегеневої системи відіграють альвеолярні макрофаги M₁ і M₂ фенотипів, а сурфактантний білок D (SP-D) є одним з ключових регуляторів функцій альвеолярних макрофагів. Зниження або відсутність ендогенної продукції SP-D впливає на клітинні відповіді макрофагів різних фенотипів, а також змінює секреторну функцію макрофагів і призводить до формування змін цитокінового профілю макрофагів M₁ і M₂ фенотипів. У хворих на БА поєднаною з ГЕРХ у 1,3 рази знижений рівень сурфактантного білка (SP-D) в бронхо-альвеолярній рідині [31].

Інтенсивність респіраторних симптомів, порушення бронхіальної прохідності більш виражені в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, ніж у дітей з ізольованою БА [7]. У деяких пацієнтів із ГЕРХ навіть без респіраторних симптомів дослідження показують

підвищену опірність дихальних шляхів [69]. Частина наукових досліджень повідомляє про взаємозв'язок порушень функції дихальних шляхів у пацієнтів із БА, поєднаної з ГЕРХ, а інші це заперечують [136]. Науковці пояснюють механізми поєднання БА і ГЕРХ, виділяючи дві теорії [112,207,227]. Перша теорія рефлюксу описана у вигляді повторюваних мікроаспірацій шлункового вмісту або вмісту дванадцятипалої кишки в стравохід та в легені. Цей вміст пошкоджує не тільки слизову стравоходу, а і тканини гортані, зубну емаль, якщо механізм рефлюксу піднімається вище. За умови потрапляння гастродуоденального вмісту на легеневу тканину відбувається пошкодження епітеліоцитів і вивільнення різних цитокінів, що веде до формування хронічного запалення, гіперреактивності та обструкції дихальних шляхів [185,207,216]. Також описані нейрозапальні рефлекси при яких гіперреактивність та запалення дихальних шляхів зумовлена вивільненням тахікінів (речовина-Р і нейрокінін А) і стимуляцією чутливих до капсаїцину С волокон [207,216]. Дослідження індукованого мокротиння є неінвазивною процедурою і дає змогу оцінити ступінь, різновид і причини запалення бронхів [79].

У пацієнтів з ГЕРХ виявляють порушення функціонального стану холінергічних, простагландинових та адренергічних рецепторів бронхів [46].

Друга рефлекторна теорія звертає увагу на спільне ембріологічне походження стравоходу і бронхіального дерева та їхню нервову іннервацію блукаючим нервом. Подразнення чутливих рецепторів дистального відділу стравоходу шлунковим вмістом, внаслідок рефлюксу, зумовлює звуження бронхів через вагусні рефлекси [195,207,216].

Напади БА призводять до формування негативного внутрішньогрудного і плеврального тиску, що веде до підвищення діафрагмального тиску. Дана різниця тисків викликає регургітацію шлункового вмісту крізь нижній стравохідний сфінктер. До розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру і рефлюксу призводить прийом бета-агоністів та інших лікарських препаратів, які застосовуються для лікування БА [207,227]. Під впливом низки лікарських препаратів у хворих з БА формується агресивна дія вмісту шлунку на слизову оболонку стравоходу [43,93].

В одному дослідженні у хворих на ГЕРХ без захворювань дихальних шляхів було виявлено порушення дифузії газів внаслідок мікроаспірації шлункового вмісту у трахеобронхіальне дерево і визначено незначне підвищення опору дихальних шляхів у деяких пацієнтів з ГЕРХ, навіть за відсутності респіраторних симптомів [69]. В іншому дослідженні продемонстровано, що пацієнти з ГЕРХ мали значно нижчу легеневу функцію в порівнянні з контролем [195]. Отже, підкислення або подразнення дихальних шляхів може посилити запалення легеневої тканини у вже існуючих захворювань легень [69,195].

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, сьогодні залишається недостатньо вивченими стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ.

1.4 Діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з бронхіальною астмою

Сучасні дослідження показують, що використання лише цілодобової рН-метрії стравоходу для діагностики ГЕРХ не працює на 100%, незважаючи на її високу чутливість. Отже, цілодобова рН-метрія стравоходу не може бути рутинним методом діагностики ГЕРХ в клінічній практиці [38].

Сьогодні для підтвердження діагнозу ГЕРХ у дітей не існує достатньо доказів ефективного використання ендоскопічного дослідження з біопсією або без неї, оскільки ГЕРХ може бути присутньою при нормальній ендоскопічній картині слизової оболонки стравоходу, а також за відсутності гістологічних аномалій [203]. Діагноз ГЕРХ встановлюється на основі клінічних даних [203], а інші діагностичні втручання використовуються для виключення захворювань, які супроводжують ГЕРХ, такі як еозинофільний езофагіт, хвороба Крона, стравохід Барретта, інфекція та інші.

Фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) з прицільною біопсією дітям варто проводити тільки під загальною анестезією [203].

Важливо звертати увагу на вивчення анамнезу, уточнення особливостей клінічного перебігу захворювання і ефективності терапії, харчових алергопроб, ендоскопічного та морфологічного обстеження слизової оболонки стравоходу [21].

Клінічна картина ГЕРХ характеризується наявністю стравохідних та позастравохідних клінічних проявів, які комбінуються або виявляються лише позастравохідні симптоми, що можуть маскувати основний перебіг ГЕРХ і призводити до хибної діагностики та недостатньо ефективного лікування. До стравохідних симптомів ГЕРХ відносяться: печія, регургітація, дисфагія, відрижка та "симптом мокрої подушки". Внаслідок подразнюючої дії рефлюктату на слизову оболонку стравоходу виникає відчуття печіння поблизу мечоподібного відростка, яке поширюється вгору. Дане відчуття називають печією, і воно вважається одним із найголовніших симптомів ГЕРХ [52,53].

До позастравохідних проявів належать симптоми, які виникають внаслідок пошкодження зубів та ЛОР органів (ларингіт, фарингіт, отит), дихальної та серцевосудинної систем. Дані симптоми спричинені безпосередньою дією агресивного рефлюктату на глотку, гортань, зубну емаль, слизову оболонку ротової порожнини, нічною аспірацією та проникненням регургітату глибоко в трахею та бронхи. Пацієнтів турбують сухість і першіння в горлі, стійкий надсадний кашель, покашлювання, захриплість голосу, біль у ділянці серця, аритмії, тахікардія, рефлексорне центральне апное, витончення зубної емалі переважно внутрішньої поверхні, рецидивуючий карієс, у важких випадках – афтозний стоматит [52,53]. Респіраторні прояви ГЕРХ є одними з найбільш поширених і складних із позастравохідних синдромів [195].

Згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб ГЕРХ супроводжується ГЕР з або без езофагіту [52,53]. При ендоскопічному дослідженні виділяють ерозивну та неерозивну форми езофагіту.

У пацієнтів з ГЕРХ, які страждають на БА, частіше зустрічається неерозивна форма, і в клініці превалюють нічні симптоми БА [1]. Характерними є скарги на печію, дисфагію, біль в епігастральній ділянці і гіперсалівацію [17].

Для встановлення ступеню тяжкості ендоскопічної картини ерозивного езофагіту використовується Лос-Анджелеська класифікація [81,166]:

Ступінь А: одне (або більше) пошкодження слизової оболонки стравоходу довжиною до 5 мм.

Ступінь В: одне (або більше) пошкодження слизової оболонки стравоходу довжиною більше 5 мм, без поширення між двома сусідніми складками слизової оболонки стравоходу.

Ступінь С: одне (або більше) пошкодження слизової оболонки стравоходу, що розташовано на складках і між ними з охопленням до 75 % кола стравоходу.

Ступінь D: одне (або більше) пошкодження слизової оболонки, що охоплює більше 75 % кола стравоходу [81,166].

Важливо проводити диференційний діагноз між ГЕРХ з езофагітом та з іншими захворюваннями стравоходу такими як ЕЕ, хронічними езофагітами різної етіології, і в тому числі внаслідок різноманітних інфекцій. За останні роки розширився спектр інфекцій, які викликають ураження стравоходу. І це пов'язано із поширенням синдрому набутого імунodefіциту, оскільки існує думка, що інфекційні езофагіти часто розвиваються при імунodefіцитних станах. Відомим є кандидозний езофагіт, але також обговорюється значення і хронічних вірусних уражень стравоходу, в першу чергу, викликаних вірусом простого герпесу I типу та цитомегаловірусною інфекцією [41].

При езофагіті спричиненого *Candida albicans* ендоскопічно у верхній, середній і нижній частині стравоходу слизова має пухкий і еритематозний вигляд з множинними, підвищеними, прилипаючими, поверхневими, невеликими, добре обмеженими та злитими білими бляшками, пухирчастими «вибитими» виразками. При проведенні біопсії у клітинах слизової наявні дріжджі та псевдогіфи. Мікробіологічні культури отримані з стравоходу позитивні щодо *Candida albicans*. Епітеліальні клітини в біоптатах

взятих з краю виразок включають багатоядерні гігантські клітини та внутрішньоядерні еозинофільні тіла включення. Характерне гостре запалення, внутрішньоядерні включення та внутрішньоцитоплазматичні зміни (Cowdry тип А) [88].

При цитомегаловірусному езофагіті на слизовій в середньому [88] або в дистальному відділі [142] стравоходу виявляють єдину, велику, глибоку виразку [88] або декілька виразок [142]. При важкій формі характерна підвищена крихкість слизової оболонки стравоходу. Клітини слизової цитомегаловірусного езофагіту мають внутрішньоцитоплазматичні та внутрішньоядерні великі, базофільні включення (PAS +), оточені прозорим ореолом (Cowdry тип В) [88].

Ізольоване ураження стравоходу при хворобі Крона відбувається рідко, а в поєднанні із супутнім ураженням товстого і тонкого кишківника у 0,2-3 % дорослого населення [133]. На слизовій оболонці стравоходу локалізуються афтозні ерозії та виразки зазвичай далеко від стравохідно-шлункового з'єднання. Це і допомагає відрізнити їх від ендоскопічної картини при ГЕРХ. Гістологічно присутні неказеозні гранульоми [133].

При медикаментозному езофагіті на слизовій стравоходу візуалізуються ерозії, виразки, стриктури та можуть бути знайдені таблетки, які спричинили пошкодження [133]. При проковтуванні лугів відбувається колікційний некроз і в дрібних судинах утворюються тромби. Кислоти індукують коагуляційний некроз [133].

При опроміненні грудного відділу у слизовій оболонці стравоходу прогресує фіброз і дегенерація судин, гладкої мускулатури та нейронних компонентів в м'якоткільному сплетенні. При проведенні ендоскопії видно рихлість слизової оболонки, набряки, дрібні ерозії або великі виразки, які згодом утворюють стриктури [133].

ЕЕ характеризується наявністю дисфункції стравоходу [13,161,217]. Клінічна картина ЕЕ є неспецифічною і змінюється в залежності від віку дитини [217], від ступеню прогресування захворювання [83,91,102,217]. Так, наприклад, батьки немовлят та дітей молодшого віку висловлюють скарги, що проявляються розладами харчової поведінки [64,182], неспокоєм, зниженням апетиту та відмовою від їжі, блюванням,

болями в черевній порожнині, затримкою в прибавці маси тіла [64,214,217]. Діти, які мають можливість описати свої скарги більш детально, скаржаться на складнощі із проковтуванням їжі [172,194], біль під час ковтання їжі, на нудоту, на печію, на болі і дискомфорт за грудиною, провоковані фізичним навантаженням, на відчуття клубка в горлі, на болі у верхній частині живота, демонструють пріоритетності щодо їжі [84,98,109,119,150,199,201]. Показники фізичного розвитку дітей відповідно віку, параметри маси тіла та зросту хоч і не є специфічними для ЕЕ [57,108,224], але їх також важливо враховувати під час діагностики ЕЕ.

Для встановлення діагнозу ЕЕ розроблені нові критерії експертами 14 країн та опубліковані в жовтні 2018 року. Перш за все важливо звернути увагу на тривалу присутність наступних симптомів езофагеальної дисфункції: відчуття харчової пробки, відмова від їжі, печія, регургітація, блювота, біль в грудній клітині та черевній порожнині, одинофагія (біль під час ковтання) й інші симптоми. Поєднані атопічні стани збільшують ймовірність наявності ЕЕ.

Пацієнтам, яким ЕЕ не був встановлений раніше, які мають симптоми порушення роботи шлунку та кишківника з ендоскопічними змінами, необхідно провести біопсію з антрального відділу шлунка та/або дванадцятипалої кишки з метою виключення інших причин еозинофілії стравоходу [108]. Особливістю ЕЕ є те, що запальні зміни мають фокальний характер й охоплюють дистальний і проксимальний відділи стравоходу [26,57], а при ГЕРХ – тільки в дистальному відділі [21].

У полі зору мікроскопа при ЕЕ візуалізується 15-25 еозинофілів, а при ГЕРХ без явищ харчової алергії вміст тканинних еозинофілів у слизовій оболонці не перевищує п'яти клітин [37].

ЕЕ не завжди пов'язаний з ГЕР [21]. Під час проведення ендоскопічної фіброгастроскопії відсутня вірогідна різниця між макроскопічними особливостями ЕЕ та ГЕРХ [21].

Ендоскопічно при ЕЕ спостерігається набряк, борозни і стриктури, кільця й ексудат (бляшки, наліт). Набряк проявляється у вигляді блідості слизової оболонки і збідненим

судинним малюнком. Внаслідок поздовжнього скорочення м'язів стравоходу утворюються перехідні концентричні кільця або так звана трахеїзація [39,108]. При формуванні фіброзних стриктур, внаслідок ремоделювання тканини, утворюються фіксовані кільця. Наявність ексудату та білих плям нагадують картину кандидозного езофагіту, але гістологічно вони представлені еозинофільними мікроабсцесами. Епітеліальний набряк у вигляді блідості слизової оболонки утворює борозни, які мають вигляд вертикальних ліній, що проходять паралельно осі стравоходу. Хронічне еозинофільне запалення стравоходу може призводити до виникнення стриктур та рубців [39,102]. Також стриктури пов'язані з ЕЕ, більш схильні до рецидиву, ніж пептичні стриктури при ГЕРХ [161].

Автори досліджень рекомендують не інтерпретувати окремо одна від одної клінічні та ендоскопічні показники ЕЕ з результатами біопсії [161].

За даними деяких досліджень, 10-25 % пацієнтів з ЕЕ не мають візуально патологічних змін, тобто зовні слизова виглядає як у здорової людини, і тільки результати біопсії повідомляють про патологічний процес [171,183,193]. Деякі автори зустрічаються з нормальними показниками ендоскопічної картини навіть у 20-30 % випадків [26]. Для ЕЕ при проведенні біопсії високоспецифічною ознакою є непаддатливість і пружність (туга еластичність) слизової оболонки стравоходу. Незважаючи на нормальну ендоскопічну картину, саме скарги на дисфагію або присутність їх в анамнезі є прямим показанням до біопсії і подальшого гістологічного дослідження слизової оболонки стравоходу [106]. Враховуючи вищесказане, біопсія стравоходу повинна проводитися усім пацієнтам з ЕЕ з метою діагностики та моніторингу ефективності призначеного лікування [26,108], оскільки ендоскопічно незмінена слизова не виключає наявності ЕЕ [50,60].

Золотим стандартом діагностики ЕЕ є ендоскопічне дослідження з біопсією з проксимального і з дистального відділів стравоходу [108]. Під час проведення біопсії стравоходу у полі зору візуалізуються 15 та більше еозинофілів (біля 60 еозинофілів на 1 мм²), еозинофільна інфільтрація повинна бути ізольованою в стравоході

[21,50,217,225]. На жаль, жодна гістологічна знахідка не вважається специфічною для ЕЕ. Досі не встановлені патогномонічні ознаки ендоскопічної картини ЕЕ. Зміни слизової оболонки при ЕЕ зустрічаються і при інших захворюваннях стравоходу [108].

Для верифікації діагнозу ЕЕ рекомендовано проводити від 2 до 4 біопсій з проксимального і дистального відділів стравоходу (на 5 см вище від гастроезофагеального переходу), а також цільової біопсії зі змінених ділянок слизової оболонки, тобто з ексудату, кілець, набряків, борозен і стриктур [224]. Деякі дослідники запевнені, що 100 % чутливість гістологічного дослідження мають дослідження, які отримані з п'яти біоптатів [26].

З метою підрахунку інтраепітеліальних еозинофілів в зонах максимального запалення для визначення їх пікової концентрації рекомендовано використовувати збільшення $\times 400$ [39].

В нормі еозинофіли та інші лейкоцити відсутні в багатошаровому плоскому епітелії слизової оболонки стравоходу [26,39,108,225]. Лише допускається присутність лімфоцитів, дендритних клітин, мастоцитів (тучні клітини, базофіли) [13,26]. Нормальним вважається перебування еозинофілів у власній пластинці слизової оболонки тих відділів ШКТ, що покрита циліндричним епітелієм [26]. Саме там вони виконують свою основну захисну функцію від багатоклітинних паразитів – гельмінтів [26]. Кількість еозинофілів збільшується від власної пластинки слизової оболонки шлунку до сліпої кишки і поступово зменшується в товстому кишківнику [210].

Звуження просвіту стравоходу є частим ускладненням ЕЕ. Езофагеальні розриви, викликані проходженням ендоскопа є наслідком крихкості слизової оболонки [137,155,161,221,223]. Під час проходження ендоскопу, але не після дилатації стравоходу, слизова оболонка візуально нагадує гофрований папір. Вище перераховані ендоскопічні ознаки не є специфічними саме для ЕЕ [212].

1.5 Цитологічні та імуногістохімічні особливості запального процесу дихальних шляхів та слизової оболонки стравоходу у дітей з бронхіальною астмою поєднаної із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Останнім часом стала відома специфічна ознака ГЕРХ - розширення міжклітинного простору в базальному та в шарі шиповидних клітин епітелію стравоходу, що виявляється при електронній та світловій мікроскопії [38]. Дана ознака зустрічалася у 90% хворих на ерозивний езофагіт, у 68 % з некрозом епітелію і лише у 8 % здорових добровольців і добре корелювала з втратою або перебудовою міжклітинних глікокон'югатів верхніх шарів епітелію, з інфільтрацією епітелію гранулоцитами (еозинофілами та/або нейтрофілами) [38].

Виділяють й інші ознаки ГЕРХ, які виявляються разом з розширенням міжклітинного простору, у 84 % хворих на ГЕРХ і у 15 % здорових осіб: некроз та/або ерозії, інтраепітеліальна інфільтрація нейтрофілами/еозинофілами, гіперплазія базального шару, здовження сосочків. Перераховані особливості були властиві для 96 % хворих з ерозивною формою ГЕРХ та для 76% пацієнтів з неерозивною ГЕРХ [38].

Езофагіт є ускладненням ГЕРХ. Ерозивний езофагіт діагностується при наявності візуальних проривів слизової оболонки стравоходу. При мікроскопічно підтвердженому езофагіті визначаються еозинофіли, подовження сосочків і гіперплазія базальних клітин [203].

У 57,9-89,0 % пацієнтів з ускладненою ГЕРХ достовірно частіше зустрічається гіперплазія поверхневого та базального шарів епітелію стравоходу і його набряк, ніж у хворих на ГЕРХ з неураженою слизовою оболонкою стравоходу [38].

Під час дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу при ЕЕ виявляються еозинофільна інфільтрація з вогнищевою проліферацією Т-клітин у слизовій оболонці й підслизовому шарі, гіпертрофія папілярної та базальної зон. Тривалий перебіг ЕЕ обумовлює виникнення стриктур, кілець, борозн й білуватих нашарувань, а також

характерні еозинофілія, запалення слизової оболонки, утворення еозинофільних мікроабсцесів в зоні плям і бляшок, розміщення еозинофілів у поверхневих шарах епітелію, екстрацелюлярні еозинофільні гранули, десквамация епітелію, гіперплазія сосочкового шару, гіперплазія базального шару епітелію, розширені міжклітинні простори, фіброз/склероз слизової оболонки, мастоцитоз, дегрануляція еозинофілів, тучних клітин, виявлення CD8 Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів [21,39].

Виділяють «великі» і «малі» гістологічні критерії ЕЕ. До «великих» відносять еозинофільну інфільтрацію плоского епітелію (від 15 еозинофілів у полі зору мікроскопа високої потужності), скупчення еозинофілів у поверхневому шарі та еозинофільні мікроабсцеси (4 або більше еозинофілів) [66,108,161]. Некротизовані сквамозні клітини часто зустрічаються у поверхневих шарах. До «малих» гістологічних критеріїв належать хронічний запальний інфільтрат з фіброзом у власній пластинці слизової оболонки стравоходу, міжклітинний набряк, гіперплазію м'язових шарів і базальних епітеліальних клітин з подовженням сосочків власної пластинки [186]. Clayton і співавтори (2014) у своїх дослідженнях виявили велику кількість IgG4 у плазматичних клітинах власної пластинки слизової оболонки стравоходу [95].

За даними наукової літератури, збільшення BCL-2 білку виявляють у пацієнтів з тяжким перебігом бронхіальної астми, ніж з легким перебігом. Науковці пропонують проводити оцінку експресії BCL-2 у мокроті для моніторингу запального процесу дихальних шляхів при бронхіальній астмі [148]. В декількох наукових дослідженнях отримані негативні результати щодо вивчення BCL-2 як маркера ГЕРХ [72,78,154].

Стравохід Барретта (СБ) є основним ускладненням ГЕРХ і фактором ризику розвитку аденокарциноми стравоходу [241,242]. Слизова стравоходу Барретта стає подібною до слизової оболонки кишківника [242]. Прослідковується надмірна експресія маркерів VEGF та Ki-67 в слизовій у більшості зразків стравоходу Барретта [241]. VEGF є показником ангіогенезу в слизовій оболонці хворих на СБ та аденокарциному [196].

Ki-67 вважають найбільш надійним і чітким маркером проліферації, тому що він виявляє проліферуючі клітини, які знаходяться майже у всіх фазах циклу, і таким чином

відображає проліферативний пул того чи іншого об'єкту дослідження. Антиген Кі-67 руйнується впродовж 1-1,5 години та виявляє клітини, які тільки діляться, але не накопичується і не залишається в клітинах, які знаходяться в стані спокою [48].

У зв'язку з попередньо проведеними дослідженнями було встановлено порушення проліферативної активності клітин бронхіального епітелію, про що свідчило зниження проліферативного маркеру Кі-67 на епітеліоцитах бронхів у дітей з БА [48].

Експресія MMP-9 зустрічається найчастіше при важких формах ГЕРХ в порівнянні з легкими формами [181]. Хронічна мікроаспірація жовчних кислот може ініціювати процес легеневого фіброзу [240].

Прогресування БА пов'язане з реконструкцією дихальних шляхів та неоваскуляризацією. У зразках конденсату повітря, що видихається у пацієнтів саме з важкою БА науковці виявили велику кількість регуляторів ангиогенезу, включаючи матриксну металопротеїназу (MMP)-9 [135]. MMP-9 вважають маркером для аналізу структурних змін в дихальних шляхах при БА [134,167]. За допомогою маркеру MMP-9 є можливість модулювати запальні реакції шляхом взаємодії з цитокіновими і хемокіновими зв'язками, включаючи активацію IL-8 та вивільнення IL-13 [178].

Деякі дослідження показують, що пацієнти з важким ступенем БА або з еозинофільним фенотипом БА мають вищий рівень VEGF у сироватці крові, порівняно з легким ступенем БА або з нейтрофільним фенотипом БА [156,159,244]. Значну залежність виявлено між концентрацією VEGF у сироватці крові та загостреннями у пацієнтів з БА. Науковці пропонують використовувати VEGF як маркер для моніторингу загострення БА або прогнозувати ефективність специфічної терапії при БА [156].

За даними наукових досліджень у слизовій оболонці стравоходу у дітей з ЕЕ відмічається підвищений рівень VEGF-A і IL-8 як наслідок посиленого ангиогенезу [192]. У дітей з ЕЕ аналіз біоптатів слизової оболонки демонструє більш високий рівень фактора Віллебранда, CD31, і молекули адгезії судинних клітин-1, що свідчить про неоваскуляризацію та активацію ендотелію. Крім того, у дітей з ЕЕ виявлені більш

високі ядерні рівні субодиниць p50 та p65 NFκB та нижчі клітинні рівні інгібітора NFκB, IκB-α, більший рівень фактора некрозу пухлини-α, порівняно з контролем [192].

Незважаючи на відносну простоту забору конденсату повітря, що видихається, рН конденсату повітря, що видихається як біомаркер не дає корисної інформації у дітей з БА [122].

Науковцями було виявлено підвищення miR-21 у сироватках крові як у хворих на БА, так і у пацієнтів з ЕЕ [208]. Дослідники пропонують неінвазивний метод оцінки можливого ЕЕ – вимірювати EoQUIK [99].

У пацієнтів з БА поєднаною з ГЕРХ кисле середовище сприяє зміні фенотипу макрофагів в бік прозапального фенотипу M₁, тобто характерного для ГЕРХ. Хоча при БА макрофаги мають переважно антизапальний фенотип M₂ [32]. ГЕРХ сприяє розвитку морфологічної «ригідності» макрофагів у пацієнтів з БА поєднаною з ГЕРХ [32].

Порушення імунної відповіді в легенях при БА поєднаної з ГЕРХ пов'язано з порушенням репрограмування альвеолярних макрофагів [33].

1.6 Сучасні методи лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з бронхіальною астмою та вивчення впливу інгібіторів протонної помпи на рівень контролю бронхіальної астми поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

До теперішнього часу питання антирефлюксного лікування та його впливу на перебіг БА у дітей з ГЕРХ дискутуються [211]. Одні науковці повідомляють, що тільки 29 % дітей з БА реагують на лікування омепразолом [70]. Інші зазначають, що у дітей з неконтрольованою або частково контрольованою БА, поєднаною з ГЕРХ, відмічається покращення контролю БА та позитивна динаміка ГЕРХ при застосуванні інгібіторів протонної помпи (ІПП) [239]. Stordal K. et al. [218] не виявили жодної різниці контролю

БА й покращення легеневої функції у дітей із БА та ГЕРХ після 3-місячного лікування омепразолом, що може залежати від генотипу CYP2C19 дитини [226].

Для кожного пацієнта необхідно скласти індивідуальний план лікування, враховуючи його цінності, спосіб життя, фінансову складову та соціальне оточення [217].

Важливо приділяти увагу загальним рекомендаціям щодо зміни способу життя пацієнтам з ГЕРХ. Необхідно проінформувати батьків та їх дітей уникати горизонтального положення після їжі та фізичних вправ із напруженням черевної порожнини. Їжу потрібно приймати невеликими порціями 4 - 5 разів на день, повільно, виключити переїдання та останній прийом їжі має бути не менше, ніж за 3 години до сну. Після їжі бажано не лежати щонайменше 1,5 години. Під час сну піднімати головний кінець ліжка на 15 см. Тучним пацієнтам важливо працювати над зниження маси тіла. Під час фізичних навантажень виключити підняття ваги більше за 5 кг, обмежувати вправи, пов'язані із нахилом тулуба та із перенатуженням черевних м'язів. Актуальним є обмеження для пацієнтів прийому ліків, що знижують тонус нижнього стравохідного сфінктеру: інгібіторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, теофіліну, транквілізаторів тощо [52].

ІПП призначаються дітям у вигляді пантопрозолу (в дозуванні по 20-40 мг один раз на добу) та омепразолу (в дозуванні по 20 мг один раз на добу), курсом 4-8 тижнів [36].

З лікарських препаратів базисної терапії БА дітям призначаються інгаляційні бета 2-агоністи короткої дії в якості короткострокової терапії для полегшення симптомів БА. Дітям віком 5-12 років і дітям віком до 5 років за наявності симптомів щонайменше 2 рази на місяць чи частіше рекомендують інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС). Бета 2-агоністи тривалої дії не повинні застосовуватися без ІГКС і тільки дітям після 5 років. Бета 2-агоністи тривалої дії не можна використовувати при загостренні БА. Антагоністи рецепторів лейкотрієнів є альтернативою в базисному лікуванні легкої БА у пацієнтів, які приймають лише бета 2-агоністи короткої дії, і вони є ефективним альтернативним

засобом першої лінії у дітей молодших 5 років, які не можуть приймати ІГКС. Як доповнення до фармакотерапії дітям старше 5 років з діагнозом atopічної БА легкого і середньо-важкого перебігу призначається алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) з тривалістю впродовж 3-5 років. Для дітей з важкою БА рекомендована біологічна терапія (антитіла проти IgE - омалізумаб), яка повинна застосовуватися в якості базисного лікування виключно в спеціалізованих центрах [55].

Супутня GERX ускладнює лікування БА через посилення симптомів з боку дихальної і травної систем [226]. Хворі на БА поєднаною з GERX можуть відчувати покращений контроль БА після відповідного лікування GERX [12,139]. Існують й інші дослідження, які припускають, що лікування GERX може призвести до симптоматичного поліпшення БА та покращити функціональний стан легень [195]. Хоча існує думка, що вплив GERX на контроль БА значно менший, ніж вважалося раніше [70].

У проведених дослідженнях на дорослих було доведено, що ІПП порівняно з блокаторами H₂-гістамінових рецепторів сприяють більш швидкому та повному загоєнню езофагітів [36].

ІПП використовують для поліпшення симптомів GERX, проте науковці в своїх наукових дослідженнях отримують помірний та мінливий вплив на контроль БА на тлі супутньої GERX [226]. Фахівці наголошують на важливості призначення лікарських препаратів для лікування GERX у дітей саме при наявності клінічних симптомів даної патології з метою уникнення серйозних побічних явищ [90]. Не рекомендовано використовувати ІПП для лікування GERX у пацієнтів тільки при наявності позаезофагеальних симптомів [90]. Враховуючи вищезазначене, необхідно проводити більш ретельне обстеження та лікування дітей з коморбідною БА.

Використання ІПП з метою лікування GERX призводить до зменшення загострень у пацієнтів, до поліпшення перебігу БА, покращення легеневої функції [160], але довгострокове лікування пов'язане з можливими ризиками респіраторної інфекції (включаючи Clostridium), мальабсорбції, діареї, остеопорозу, дефіциту В₁₂ та

електролітів. Отже, тривале вживання ІПП пацієнтами з БА при безсимптомній ГЕРХ вважається не виправданим [140,165,188,207,227].

Останні дослідження показують ефективність лікування ГЕРХ за допомогою ІПП із урахуванням мікробіоти стравоходу [45], але дослідження щодо ефективності даної терапії для дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, залишаються поодинокими. Наприклад, в плацебо-контрольованому дослідженні за участю 38 дітей з неконтрольованою астмою та симптоматичним ГЕР призначення омепразолу не вплинуло на контроль БА [121]. Ще в одному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні серед 306 дітей шкільного віку з неконтрольованою та частково контрольованою БА додатково використовували лансопризол із протиастматичними препаратами впродовж 24 тижнів. В результаті виражених побічних явищ динаміка функції легенів та симптомів з боку дихальної системи не була позитивною. Таким чином, сьогодні відсутні дані про ефективність рутинного використання лікарських препаратів проти ГЕР з метою лікування частково контрольованої та неконтрольованої БА [121].

Корекція психологічного стану разом із призначенням лікарських препаратів у пацієнтів з БА поєднаною з ГЕРХ сприяє зменшенню виразності клінічних симптомів (кашлю, задишки і печії), покращує такі показники якості життя пацієнтів, як життєздатність, психологічний компонент здоров'я і рольове функціонування, обумовлене емоційним станом ($p < 0,05$) в порівнянні з хворими, які отримували тільки медикаментозну терапію), проте, мало впливає на результати спірометрії і 24-годинний рН-метрії [10].

ІПП розглядають і як потенційне раннє або початкове лікування ЕЕ. За даними літератури першочерговість призначення ІПП пацієнтам з еозинофілією стравоходу пояснюється низькою вартістю, добрим профілем безпеки, зручністю використання та позитивною динамікою. ІПП рекомендується застосовувати у дозі від 1 до 2 мг/кг/добу впродовж 8 тижнів [104].

З метою лікування ЕЕ виділяють основні заходи терапії: елімінаційну дієту з виключенням харчових продуктів, на які у дитини виявлена підвищена чутливість,

антигістамінні та пробіотичні препарати [21], фармакотерапію та дилатацію стравоходу [58,66].

За даними різних авторів до препаратів першої лінії для поліпшення гістологічної картини і симптомів захворювання в лікуванні ЕЕ належать топічні глюкокортикостероїди, які призначають впродовж 8 тижнів перорально (флутиказон або будесонід) [58,108,184,224]. Низька публікацій зазначає позитивну динаміку від призначення топічних стероїдів [68,113,130,141,149,164,217,219,225,290] з метою запобігання розростанню фіброзної тканини [62,63,89,169,197,217,237], виведенню харчових антигенів [130,214], застосуванню елімінаційної дієти [108,131,152,163,204,217,225,231,235]. Особливість кортикостероїдних гормонів знижувати синтез факторів росту еозинофілів (інтерлейкіну-5, гранулоцитарно-макрофагального колоностимулюючого фактору) і хемоатрактантів (еотаксин-3), індукувати апоптоз еозинофілів обумовлює їх терапевтичну ефективність [26]. Необхідна доза флутиказону надається за допомогою інгалятора під тиском без вдихання із наступним проковтуванням препарату [225]. Флутиказон рекомендований у дозуванні 88-440 мкг від 2-4 разів до 880 мкг за добу [26,217], а будесонід у вигляді густої суспензії по 1 мг на день дітям до 10 років, по 2 мг – після 10 років [26], курсом 8 тижнів [58]. Рекомендовано утримуватися впродовж 30 хвилин від вживання їжі, пиття або полоскання ротової порожнини, щоб запобігти змиванню препарату зі слизової оболонки стравоходу [58,224]. Була виявлена вдвічі більша ефективність у зменшенні дисфагії і стравохідної еозинофілії при застосуванні будесоніду саме у вигляді густої суспензії по 1 мг двічі за добу, ніж при дозуванні тієї ж самої дози препарату за допомогою небулайзера [58,217]. Системні кортикостероїди рекомендовані пацієнтам із втратою ваги та звуженням стравоходу у вигляді преднізолону 1-2 мг/кг [26].

Дилатація стравоходу (балонна дилатація) показана при відсутності ефекту від тривалих та високих доз стероїдів для симптоматичного лікування [58,224].

При використанні флутиказону найбільш частим ускладненням відмічений кандидоз стравоходу [111,113,138,141,158,219,220] при застосуванні його в дозі 220 мг 2 рази на добу [58].

При відсутності позитивної динаміки гістологічної картини ЕЕ та купуванні симптомів ефективність від призначення більш високих доз та подовження курсу топічних стероїдів має низький рівень доказовості [108].

З метою поліпшення ендоскопічної картини за рахунок вираженого протизапального і протинабрякової дії дослідники використовують низькоінтенсивне лазерне випромінювання [14] і низькочастотне магнітне поле в комплексі з аплікаціями нафталану [20].

За даними літератури відомо, що виникнення ЕЕ у дитячому або підлітковому віці згодом призводить до потреби в ендоскопічній та хірургічній корекції дисфагії, стриктур, звужень стравоходу у низки таких пацієнтів [26].

Ліквідація або зменшення виразності симптомів дисфагії не вважається достовірним параметром для оцінювання активності захворювання та ефективності проведеної терапії, оскільки компенсаторні фактори дієтичного харчування і способу життя можуть маскувати симптоми [108]. Вважається, що має значення саме результат гістологічної оцінки при ЕЕ [217]. Прослідковується покращення клінічної та ендоскопічної картини при кількості еозинофілів менше за 15, але сильний кореляційний зв'язок визначений між зникненням симптомів захворювання, позитивною ендоскопічною динамікою та зниженням рівня еозинофілів у слизовій стравоходу до 5 і менше [200,217,236].

Таким чином, існуючі літературні дані свідчать, що ГЕРХ часто поєднується з БА і з ЕЕ, може впливати на рівень контролю. Однак, до теперішнього часу залишається невивченою поширеність даної поєднаної патології у дітей, невизначені фактори ризику та провідні причинні чинники, підходи до лікування та профілактики, що є предметом подальших наукових досліджень.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Umanets T.R., Kreposniak A.A. (2019). Asthma combined with eosinophilic esophagitis in children: modern condition of the problem. *Asthma and allergy*, 1, 36-43. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-36-43. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.*

2. Buratynska A.A., Umanets T.R., Lapshin V.F., Antipkin Yu.G. (2019). Eosinophilic esophagitis in children – current state of the problem». *Pediatrics Polska – Polish Journal of Paediatrics*, 94(6), 373-378. DOI: 10.5114/polp.2019.92971. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.*

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведено з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності з принципами належної клінічної практики та з особливою увагою до вимог конфіденційності.

Дизайн дослідження узгоджено з Комісією по питанням біоетики при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 7 від 13.12.2018 р.) і затверджено проблемною комісією МОЗ України та Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Педіатрія» (протокол № 01-4/717 від 26.11.2019 р.). Дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Виконання дослідження проводилось згідно з правилами Гельсінської і ІСН GCP декларацій щодо етики медичних досліджень, що проводяться на людях (Сеул, 2008), Ради Конвенції Європи з прав людини та біомедицини (2007), рекомендації Комітету з біоетики при Президії Національної академії медичних наук України (2002) та правил Комітету з етики Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової при Національній Академії Медичних Наук України [44,97,117], чинних Законів України – Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Дослідження проводилось з 2018 р. по 2021 р. на базі ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (директор – академік НАМНУ Ю. Г. Антипкін).

2.1 Дизайн дисертаційного дослідження

Дослідження складалося з трьох етапів виконання дисертаційного дослідження.

На першому етапі дослідження з метою вивчення госпітальної частоти та особливостей формування ГЕРХ у дітей з БА ретроспективно було використано дані “Книги обліку хворих” та виписки із стаціонару 155 (пацієнтів віком 6-17 років з діагнозом БА, які лікувались у відділенні старшого дитинства інституту від 20 лютого 2017 року по 5 грудня 2018 року).

На другому етапі дисертаційного дослідження з метою встановлення клініко-патогенетичних особливостей перебігу ГЕРХ у дітей з БА сформовано досліджувані групи: 79 дітей з БА поєднаною з ГЕРХ, 32 дитини з ізольованою БА, 36 дітей з ізольованою ГЕРХ та 30 практично здорових дітей. Клініко-параклінічні дослідження на даному етапі включали анкетування за допомогою розробленого опитувальника та спеціальні методи обстеження (клінічні, алергологічні, спірометричні, цитологічні, гістологічні та імуногістохімічні).

На третьому етапі дослідження з метою вивчення ефективності лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням інгібітору протонної помпи на основі препарату омепразолу в залежності від тяжкості перебігу БА було проведено моніторингове спостереження дітей з БА поєднаною з ГЕРХ протягом 12 тижнів.

Розроблені критерії включення та виключення дітей у дане дисертаційне дослідження.

Критеріями включення у дослідження були: діти віком 6-17 років, наявність встановленої БА щонайменше протягом року, діагноз БА затверджений в первинній обліковій документації - історії розвитку дитини-№ 112/о чи карті стаціонарного хворого № 003/о або пацієнта денного стаціонару, наявність симптомів езофагеальної дисфункції у дітей з БА та без БА, встановлений діагноз ГЕРХ, відсутність в анамнезі застосування будь яких медикаментозних засобів з приводу ГЕРХ протягом останніх 8 тижнів, інформована згода батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік дитини молодший 6 років або старший за 18 років; відсутність інформованої згоди батьків / законних представників дитини на участь у дослідженні; комбіновані супутні захворювання, асоційовані з езофагеальною еозинофілією: еозинофільний гастрит, гастроентерит, коліт, ахалазія, гіпереозинофільний синдром, хвороба Крона з ураженням стравоходу, інфекція (грибкова, вірусна), захворювання сполучної тканини, гіпермобільний синдром, аутоімунні захворювання та васкуліти, пемфігус, реакції гіперчутливості на медикаменти; еозинофілія пов'язана з трансплантацією, синдром Марфана, гіпер-IgE синдром, синдром Незелофа, тяжкий атопічний метаболічний синдром; психічні порушення у дитини, які унеможливають співпрацю; відмова дитини або її батьків / законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Для досягнення мети та вирішення задач дисертації у дослідження було включено загалом 177 дітей віком 6-17 років. До групи 1 увійшло 79 дітей з БА поєднаною з ГЕРХ, які методом рандомізації були розподілені на дві групи: основну (40 дітей, з яких для 29 дітей виконано ФЕГДС з біопсією) та порівняльну (39 хворих). До групи 2 увійшло 32 дитини з ізольованою БА та до групи 3 - 36 дітей з ГЕРХ без БА (для 14 дітей виконано ФЕГДС з біопсією проксимального та дистального відділів слизової оболонки стравоходу). Групу 4 (контролю) склали 30 практично здорових дітей. Особливості сенсibilізації було оцінено: 1) шляхом шкірного тестування у 57 дітей з БА, що поєднана з ГЕРХ, та у 32 дітей з ізольованою БА; 2) шляхом багатокомпонентної молекулярної діагностики у 24 дітей з БА, що поєднана з ГЕРХ, та у 32 дітей з ізольованою БА.

Для вивчення клітинного складу запального інфільтрату та встановлення інформативності методу мазку-відбитку зі слизової стравоходу обстежено 29 дітей з ГЕРХ та ознаками мікроскопічного езофагіту з та без БА.

Діагноз БА і ступінь її тяжкості верифікували згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі», згідно уніфікованого

клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» наказу МОЗ України № ГС 2021-2856 від 23 грудня 2021 р. [55,187,230] і міжнародним рекомендаціям глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA (перегляд 2020 року), Global Initiative for Asthma, 2021) [126,127]. Встановлення діагнозу та лікування ГЕРХ проведено з урахуванням нових критеріїв, розроблених експертами у 2017 р., згідно міжнародних рекомендацій та уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. [52,53,146,173,203]. Діагноз езофагіту було встановлено на підставі мікроскопічних змін слизової оболонки стравоходу: інтраепітеліальне запалення клітинних інфільтратів, зміни епітелію та зміни власного шару пластини [33].

Для порівняння ефективності лікування БА поєднаної з ГЕРХ нами під моніторингове спостереження було включено 79 дітей віком 6-17 років, які методом рандомізації були розподілені на дві групи: основну (40 дітей) та порівняльну (39 хворих). Дітей основної та порівняльної груп було розподілено за ступенем тяжкості БА: на тяжку БА та «нетяжку» БА (легка/середньо-тяжка БА).

Всі діти отримували лікувально-профілактичний комплекс, який включав антирефлюксні немедикаментозні заходи (79 дітей), при наявності перехресної харчової алергії - дієтотерапію з виключенням причинного продукту, базисну терапію із застосуванням ІГКС (будесоніду в дозуванні 200-400 мкг), що відповідало ступеню тяжкості БА (для дітей старше 12 років – в комбінації з монтелукастом 5 мг або 10 мг відповідно віку). Дітям основної групи до лікувально-профілактичного комплексу було призначено омепразол у дозуванні 20 мг один раз на день протягом 8 тижнів, а решті дітей групи 1 (33 дитини) - лікування БА препаратами базисної терапії без омепразолу.

Критеріями ефективності призначеного лікування були динаміка симптомів ГЕРХ та рівень контрольованості БА, які оцінювали на 4, на 8 та на 12 тижнях лікування. Оцінку симптомів ГЕРХ проводили за даними анкетування.

Діти на момент включення у дослідження знаходились на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні для дітей старшого віку або звернулись амбулаторно за медичною допомогою до «Алергологічного центру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей» ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (директор – академік НАМНУ Ю. Г. Антипкін) за період 2018-2021 рр.

Батьки або опікуни дітей, які взяли участь у дослідженні, отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів та надавали письмову інформовану згоду на участь їхньої дитини у науковому дослідженні.

2.2 Клінічна характеристика хворих

Серед 155 дітей з БА ретроспективного дослідження визначено, що у 79 (50,97 %) пацієнтів встановлений діагноз ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом. Діти були госпіталізовані щонайменше два рази на рік із супутнім діагнозом ГЕРХ. У дітей симптоми рецидивували, не дивлячись на проведене лікування. Тривалість ГЕРХ складала $(3,0 \pm 0,5)$ років. Дітям також була діагностована така патологія як АР, АД, міопія, синдром дисплазії сполучної тканини тощо. У цих дітей не проводилось дослідження біопсії слизової оболонки стравоходу, що унеможливорює верифікацію ускладнень ГЕРХ, діагнозу ЕЕ при наявності схожості симптомів при обох захворюваннях.

Таким чином, ЕЕ у дітей з БА часто пропускається, а за нашими даними не встановлюється. За даними літератури дана коморбідна патологія може маскуватися за ГЕРХ або поєднуватись з цим захворюванням. Враховуючи різні підходи до ведення цієї категорії дітей несвоєчасна терапія може мати негативні наслідки як для перебігу ЕЕ так і контролю БА.

Як видно з даних таблиці 2.1 вікові підгрупи (6-11 років, 12-17 років) були ідентичні і статистично достовірно не відрізнялась. Серед дітей з групи 1 та з групи 2

було більше хлопчиків (59 (74,68 %) і 18 (56,25 %) відповідно), ніж дівчаток (20 (25,32 %) і 14 (43,75 %) відповідно, $p=0,06$). Переважання хлопчиків простежувалось і в інших групах. Середній вік обстежених дітей з групи 1 ($10,96\pm 3,23$), групи 2 ($10,28\pm 3,14$), групи 3 ($10,61\pm 3,40$) та групи 4 ($10,83\pm 3,21$) статистично не відрізнявся ($p>0,05$) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей (n) за віком і статтю в групах 1,2,3,4

абс. ч (%)

Показник	Група				P _{1,2}	P _{1,3}	P _{1,4}	P _{2,3}	P _{2,4}	P _{3,4}
	Група 1, n=79	Група 2, n=32	Група 3, n=36	Група 4, n=30						
Середній вік дітей, роки	10,96±3,23	10,28±3,14	10,61±3,40	10,83±3,21	0,31	0,60	0,85	0,68	0,50	0,79
Діти віком 6–11 років	44 (55,70)	20 (62,50)	23 (63,89)	19 (63,33)	0,51	0,41	0,47	0,91	0,95	0,96
Діти віком 12–17 років	35 (44,30)	12 (37,50)	13 (36,11)	11 (36,67)	0,51	0,41	0,47	0,91	0,95	0,96
Дівчата	20 (25,32)	14 (43,75)	15 (41,67)	13 (43,33)	0,06	0,08	0,07	0,23	0,97	0,22
Хлопці	59 (74,68)	18 (56,25)	21 (58,33)	17 (56,67)	0,06	0,08	0,07	0,23	0,97	0,22

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

2.3 Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач у дослідженні використано наступні методи дослідження: анамнестичний, загальноклінічні, алергологічні, інструментальні, морфологічні методи обстеження, статистичний аналіз.

2.3.1 Анамнестичний аналіз

Анамнестичні дані було зібрано шляхом анкетування батьків з використанням розробленого опитувальника (Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.) [6].

Виразність симптомів БА (напади ядухи протягом доби, нічні пробудження від БА, потреба в бронхолітичних препаратах) оцінено за загальною сумою балів, враховуючи окремо нічні й денні симптоми, а також кількість днів застосування бронхолітиків (% від загальної кількості днів спостереження).

Шкала підрахунку нічних симптомів БА: 0 – симптомів не було, 1 – симптоми змусили прокинутися один раз або встати раніше, ніж звичайно; 2 – симптоми змусили прокинутися два рази або частіше; 3 – симптоми змусили не спати протягом більшості часу ночі; 4 – симптоми не давали спати всю ніч.

Шкала підрахунку денних симптомів БА: 0 – симптомів не було; 1 – симптоми були протягом одного короткого проміжку часу; 2 – симптоми відзначалися протягом двох або більше коротких періодів протягом дня; 3 – симптоми відзначалися протягом більшості часу дня, але не впливали на повсякденну активність; 4 – симптоми відзначалися протягом більшості часу дня й порушували повсякденну активність.

З метою визначення ступеня контрольованості БА застосовували тест контролю бронхіальної астми Asthma Control Test (ACT): ACT-дитячий – для дітей до 12 років та ACT-тест – для дітей старше 12 років (Додаток Б) [126,127,128,187].

За даними ACT-тесту сума в 25 балів означає повний контроль. Сума в 20-24 бала означає, що астма контролюється добре, але не повністю. Сума 19 балів і менше вказує на неконтрольовану БА.

За даними ACT-дитячого тесту сума 19 балів і менше вказує на неконтрольовану БА. Сума 20 балів і більше означає, що бронхіальна астма контролюється ефективно.

2.3.2 Загальноклінічне обстеження

Загальноклінічні методи включали вивчення анамнезу хвороби та життя, дані клінічного огляду з ретельним фізикальним дослідженням. Огляд та об'єктивне обстеження органів та систем дітей проводили згідно загальноприйнятих методик.

2.3.3 Алергологічне обстеження

1) Концентрації sIgE-антитіл до харчових та респіраторних алергенів були визначені імунофлуоресцентним методом ImmunoCAP на аналізаторі «Phadia 250» у комерційній лабораторії «Діла» (ліцензія МОЗ України МЗ №013358 від 21.03.17).

2) Шкірні прик-тести (ШПТ) проводили з набором комерційних екстрактів алергенів («Immunotek», Іспанія).

Постановка ШПТ відбувалась в умовах маніпуляційного кабінету «Алергологічного центру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

ШПТ проводили на етапі контрольованості захворювання. Обов'язково попередньо за 10-14 днів до проведення шкірного тестування були відмінені антигістамінні препарати, стабілізатори мембран тучних клітин, антилейкотрієнові препарати, системні глюкокортикостероїди.

ШПТ виконували за традиційною схемою: шкіру внутрішньої поверхні передпліччя спочатку обробляли 70 % етиловим спиртом, потім наносили окремо по 1 краплі 0,01 % розчину гістаміну гідрохлориду та тест-контрольної рідини. Інформативним вважалось шкірне тестування з алергенами, яке проводилося у випадку позитивної реакції шкіри на гістамін (гіперемія шкіри та присутність папули більше за 3 мм) та негативної реакції на тест-контрольну рідину. Після чого наносили по 1 краплі алергену кожної серії на відстані 2-2,5 см між краплями, потім проводили укол

попередньо натягнутої шкіри за допомогою спеціальних ланцетів та оцінювали результат тестування через 15-20 хвилин. Постановка та оцінка результатів ШПТ проводилась відповідно до Наказу МОЗ України та АМН України за № 127/18 від 02.04.02.

2.3.4 Інструментальні методи

Фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС) з прицільною біопсією проксимального та дистального відділів слизової оболонки стравоходу, слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки проведена за допомогою апарата Olympus 150 (Японія) з наступним морфологічним та імуногістохімічним дослідженням матеріалів ендоскопічних біопсій. Ступінь тяжкості ендоскопічної картини рефлюкс-езофагіту оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [228,234].

Дослідження функції зовнішнього дихання. Функцію зовнішнього дихання оцінювали на комп'ютерному спірографі BTL Type № 2003110660 з визначенням загальноприйнятих статичних (легеневі об'єми) та функціональних показників легеневої вентиляції. Вивчалися наступні показники: FVC (ФЖЄЛ) – форсована життєва ємність легень; FEV1 (ОФВ1) – об'єм форсованого видиху за 1 секунду, FEV1/FVC (ОФВ1/ФЖЄЛ) – співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень, PEF (пікова об'ємна швидкість видиху) – швидкість потоку максимального об'єму повітря, що видихається, при форсованому диханні, MEF75, MEF50, MEF25 (МОШ75, МОШ50, МОШ25) – значення швидкості об'ємного потоку, коли 75 %, 50 % або 25 % від форсованої життєвої ємності ще знаходиться в легенях. Здійснювали реєстрацію показників у відсотках від належних значень відповідно до нормативу Європейського респіраторного товариства (1993), які обчислювались автоматично комп'ютерною програмою спірографа. Показники вважались нормальними, які складали 80-120 % від належних.

2.3.5 Морфологічні дослідження

Морфологічні дослідження проводили в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник – доктор мед. наук, професор, член-кор. НАМН України Т.Д. Задорожна).

Матеріалом для цитологічних досліджень були мазки-відбитки зі слизової оболонки стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки та біопсія проксимального та дистального відділів слизової оболонки стравоходу, слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, індуковане мокротиння.

Загальногістологічний метод – проводили по стандартній схемі. Зафіксовану в нейтральному формаліні тканину стравоходу обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном.

1. Забарвлення гематоксилін-еозином – дана методика дає загальну уяву про структуру органу, добре виявляє усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури. На предметне скло наливають відфільтрований розчин гематоксиліну Бомера, залишають на 5-10 хвилин. Зливають гематоксилін назад до колби, на 1-10 хвилин вміщують зрізи у воду. Просвітлюють 1 % солянокислим спиртом і знов вміщують в чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (30 хвилин). Забарвлюють 1 % еозином 1-2 хвилини і вміщують у воду, а потім в 70° і 96° спирти. Підсушують фільтрувальним папером та вміщують в ксилол до просвітлення зрізів, а потім заключають у бальзам.

Препарат нормально пофарбований, коли ядра мають червоно-фіолетове забарвлення з чітко виразним ядерцем та хроматином, а цитоплазма – помірно рожево-жовтуватого кольору;

2. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном – дана методика дозволяє виявити сполучну тканину. На предметне скло наливають одну частину офіційного розчину заліза і 2 частини залізистого гематоксиліну – 5 хвилин. Зливають барвник, промивають водою і вміщують у воду. Просвітляють 1 % солянокислим спиртом і вміщують у воду до посиніння зрізів – 15-30 хвилин. Забарвлюють пікрофуксином – 3-5 хвилин.

Вміщують зрізи у воду на 1-10 хвилин і просвітлюють 1 % солянокислим спиртом і знов вміщують в чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (30 хвилин), а потім – в 70° і 96° спирти, підсушують фільтрувальним папером і вміщують в ксилол до просвітлення зрізів. Заключають у бальзам.

Колагенові волокна сполучної тканини при забарвленні пікрофуксином мають червоний колір, м'язові та еластичні – бурувато-жовтий чи жовто-зелений. Ядра забарвлені в темно-коричневий колір.

3. Забарвлення сполучної тканини за методом Малорі – в результаті якого колагенові та ретикулінові волокна забарвлюються в темно-синій колір, еритроцити в червоно-помаранчовий, хроматин – червоного з жовтим відтінком, секреторні гранули – червоного кольору.

4. Імуногістохімічні методи дослідження. Це методи полімерної детекції виявлення антигенів за допомогою системи UltraVisionQuanto Пероксидаза полімер і DAB плюс хромоген. Використовувалися реагенти фірми Thermoscientific. Всі етапи процедури проводилися при кімнатній температурі. Були проведені наступні дослідження: виявлення маркера проліферації та регенерації Ki-67; антиапоптозного протеїну BCL-2; судинно-росткового фактору VEGF (vascularendothelialgrowthfactor); металоматричної протеїнази MMP-9; імуноглобуліну E (Ig E).

Протокол забарвлення: 1. Депарафінізувати та зневоднити зріз тканини. 2. Промити буфером. 3. Провести високотемпературне демаскування антигену в цитратному буфері рН 6,0. 4. Промити буфером. 5. Для зменшення неспецифічного фонового забарвлення із-за ендогенної пероксидази, інкубують скло в HydrogenPeroxideBlock впродовж 10 хвилин. 6. Промити буфером. 7. Нанести реагент UltraVisionProteinblock для блокування неспецифічних реакцій фонового забарвлення і інкубувати впродовж 5 хвилин. 8. Промити буфером. 9. Нанести первинні антитіла фірми Thermoscientific та інкубувати 30 хвилин. 10. Промити буфером. 11. Нанести PrimaryAntibodyAmplifierQuanto і інкубувати впродовж 10 хвилин. 12. Промити буфером. 13. Нанести HRPPolymerQuanto і інкубувати впродовж 10 хвилин. 14. Промити

буфером. 15. Додати 1 краплю DABChromogenQuanto до 1 мл DABSubstrateQuanto, перемішати і нанести на зріз, інкубувати впродовж 5 хвилин, в залежності від необхідного ступеня забарвлення. 16. Промити дистильованою водою 4 рази. 17. Провести контрастне забарвлення та заключити в бальзам.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість: 0 балів – немає забарвлення; 1 бал – менше 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 бали – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин; 3 бали – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;

б) інтенсивності реакції (в балах): 0 балів – немає видимого забарвлення; 1 бал – слабе забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виразне забарвлення

Для отримання індукованого мокротиння (ІМ) проведено інгаляції гіпертонічним розчином (10 % розчин натрію хлориду) через ультразвуковий небулайзер «Компакт» (фірми «Gamma», Англія), спостерігаючи за станом дітей. Для профілактики бронхоспазму за 15 хвилин до інгаляції усім дітям запропоновано вдихнути дві дози (200 мг) сальбутамолу. Запальні зміни слизової оболонки дихальних шляхів вивчено за допомогою аналізу ІМ за розробленою в інституті спрощеною методикою, захищеною патентом (№ 67055UA, Україна).

Матеріалом для цитологічного та імуноцитохімічного досліджень слугувало індуковане мокротиння дітей.

Методи вирішення завдань:

- 1) цитологічний – забарвлення за Романовським-Гімзе;
- 2) імуноцитохімічні методи універсальної полімерної детекції (Ultra Vision QUANTO etection System HRPDAB Chromagen) виявлення антигенів до імуноглобуліну Е (IgE).

Протокол забарвлення: фіксація мазків після заморозки (-20 C°) в забуференому формаліні-ацетоні, обробка скла в Hydrogen Peroxide Block впродовж 10 хвилин, промивка буфером, нанесення реагента Ultra Vblock і інкубування впродовж 5 хвилин.

При кімнатній температурі, промити і нанести первинні антитіла фірми Thermo, інкубація в залежності від протоколу виробника, промити буфером, нанести Primary Antibody Amplifie rQuanto і інкубувати впродовж 10 хвилин. При кімнатній температурі, промити буфером, нанести HRP Polymer Quanto і інкубувати впродовж 10 хвилин. При кімнатній температурі, промити буфером, додати 1 краплю (30мл) DAB Chromogen Quanto к 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішати і нанести на скло, інкубація впродовж 5 хвилин. В залежності від потрібного забарвлення, промити дистильованою водою 4 рази.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість: 0 балів – немає забарвлення; 1 бал – менше 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 бали – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин; 3 бали – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;

б) інтенсивність реакції: 0 балів – немає видимого забарвлення; 1 бал – слабе забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виразне забарвлення.

Результати дослідження обчислювались статистично. Дослідження препаратів проводили в прохідному світлі на дослідницькому мікроскопі «Olympus BX-51» (Японія).

2.3 Статистичний аналіз

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серія № ZZS9990000099100363DEMO-L) і використовували програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU)). Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відмінностей у порівнюваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу.

Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m); відносних величин (%). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували непараметричний (U -критерій Манна-Уїтні) або параметричний аналіз (t - критерій Стьюдента). Для порівняння частотних даних використовувалися критерій Хі-квадрат Пірсона, для малої кількості спостережень в групах – 5 і менше – точний критерій Фішера. Для усіх розрахованих статистичних оцінок проводилася перевірка статистичної значущості на рівні не нижче 95 % ($p < 0,05$). Достовірність відмінностей для чисельних показників при нормальному їх розподілі розраховували за допомогою критерію Стьюдента (t). Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовували показники співвідношення шансів (OR – Odds ratio) та їх довірчі інтервали (95 % CI – confidence interval). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Відмінності вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Інтерпритацію результатів кореляційного аналізу здійснювали за шкалою Чеддока: сила зв'язку визначена за значенням коефіцієнту кореляції r (0,00-0,29 – «дуже слабкий», 0,30-0,49 – «слабкий», 0,50-0,69 – «середній», 0,70-0,89 – «сильний», 0,90-1,0 – «дуже сильний»); напрямок кореляційного зв'язку оцінювався за знаком коефіцієнта кореляції (- чи +) (Гур'янов та ін., 2018).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ЩО ПОЄДНАНА З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

3.1 Вивчення факторів ризику формування бронхіальної астми, що поєднана з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою

Активне анкетування дітей, включених в дослідження за допомогою розробленої анкети [6] дозволило підвищити виявляємість у дітей з БА скарг щодо езофагеальної дисфункції та встановити фактори ризику розвитку ГЕРХ.

В таблиці 3.1 представлено результати анкетування щодо встановлених перинатальних факторів ризику.

Таблиця 3.1

Перинатальні фактори ризику обстежених дітей,

абс. ч (%)

Показник	Кількість обстежених жінок (n) в групах 1,2,3,4				p _{1.2}	p _{1.3}	p _{2.3}	p _{1.4}	p _{2.4}	p _{3.4}
	Група 1, n=79	Група 2, n=32	Група 3, n=36	Група 4, n=30						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Шкідливі звички (паління)	37 (46,84)	13 (40,63)	6 (16,67)	14 (46,67)	0,551	0,002	0,028	0,987	0,631	0,008
Хімічні шкідливості	2 (2,53)	3 (9,38)	2 (5,56)	0 (0,0)	0,155	0,412	0,547	0,379	0,086	0,190
Гестоз першої половини вагітності	21 (26,58)	8 (25,0)	13 (36,11)	4 (13,33)	0,864	0,299	0,322	0,142	0,245	0,035

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Гестоз другої половини вагітності	10 (12,66)	2 (6,25)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,325	0,026	0,128	0,041	0,164	-
Загроза переривання вагітності	43 (54,43)	5 (15,63)	13 (36,11)	1 (3,33)	0,0002	0,068	0,056	0,000	0,102	0,001
Хронічні захворювання вагітної	38 (48,10)	10 (31,25)	11 (30,56)	2 (6,67)	0,105	0,078	0,951	0,000	0,014	0,015
Нефропатія	30 (37,97)	5 (15,63)	10 (27,78)	0 (0,0)	0,022	0,287	0,228	0,000	0,024	0,002
Гострі респіраторні захворювання під час вагітності	36 (45,57)	3 (9,38)	11 (30,56)	1 (3,33)	0,0003	0,129	0,031	0,000	0,333	0,004
Багатоводдя	14 (17,72)	0 (0,0)	2 (5,56)	1 (3,33)	0,011	0,080	0,176	0,052	0,298	0,666
Гіпотрофія плода	2 (2,53)	0 (0,0)	2 (5,56)	0 (0,0)	0,364	0,412	0,176	0,379	-	0,190
Хронічна гіпоксія плода	12 (15,19)	0 (0,0)	4 (11,11)	0 (0,0)	0,020	0,558	0,052	0,024	-	0,060
Асфіксія	22 (27,85)	3 (9,38)	6 (16,67)	1 (3,33)	0,035	0,195	0,376	0,005	0,301	0,080
Кесарів розтин	17 (21,52)	5 (15,63)	2 (5,56)	3 (10,0)	0,480	0,033	0,173	0,165	0,509	0,497
Передчасні пологи	10 (12,66)	3 (9,38)	6 (16,67)	1 (3,33)	0,626	0,565	0,376	0,004	0,333	0,080

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Передчасне злиття навколоплідних вод	14 (17,72)	2 (6,25)	6 (16,67)	0 (0,0)	0,119	0,890	0,183	<i>0,014</i>	0,164	<i>0,019</i>
Обвиття пуповини навколо шиї	15 (18,99)	6 (18,75)	13 (36,11)	0 (0,0)	0,977	<i>0,047</i>	0,111	<i>0,010</i>	<i>0,013</i>	<i>0,0002</i>
Слабкість пологової діяльності	31 (39,24)	0 (0,0)	9 (25,00)	2 (6,67)	<i>0,000</i>	0,137	<i>0,002</i>	<i>0,000</i>	0,138	<i>0,047</i>
Стрімкі пологи	12 (15,19)	3 (9,38)	4 (11,11)	0 (0,0)	0,417	0,558	0,814	<i>0,024</i>	0,086	0,060
Жовтяниця	28 (35,44)	10 (31,25)	15 (41,67)	1 (3,33)	0,673	0,522	0,374	<i>0,000</i>	<i>0,004</i>	0,0003
Грудне вигодовування	70 (88,61)	29 (90,63)	33 (91,67)	19 (63,33)	0,757	0,619	0,880	<i>0,002</i>	<i>0,010</i>	<i>0,005</i>
Штучне вигодовування	7 (8,86)	3 (9,38)	2 (5,56)	5 (16,67)	0,932	0,541	0,547	0,245	0,392	0,144
Змішане вигодовування	2 (2,53)	0 (0,0)	1 (2,78)	6 (20,0)	0,364	0,939	0,342	<i>0,002</i>	<i>0,008</i>	<i>0,024</i>

Примітка. Значення *p* курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Відомо, що до перинатальних факторів ризику ізольованої БА та ізольованого ГЕРХ у дітей дослідники відносять кесарів розтин [100] та інші інструментальні втручання під час пологів [206]. Під час аналізу анамнестичних даних обстежених нами дітей було виявлено, що у матерів 1 групи набагато частіше відзначалися загроза переривання вагітності (OR=6,45; 95% CI, 2,25-18,47, $p_{1,2}=0,0002$) (табл. 3.1). На гострі респіраторні захворювання під час вагітності частіше хворіли жінки групи 1 (OR=8,09;

95 % CI, 2,28-28,77, $p_{1,2}=0,0003$) та групи 3 (OR=4,25; 95 % CI, 1,07-16,98, $p_{2,3}=0,031$). Багатоводдя ($p_{1,2}=0,011$ і $p_{2,3}=0,176$ відповідно) та слабкість пологової діяльності реєструвалась тільки у матерів дітей 1 та 3 груп спостереження ($p_{1,2}=0,000$ і $p_{2,3}=0,002$ відповідно) (табл. 3.1).

За даними наукової літератури, формування БА і патології травної системи залежить від типу вигодовування дитини в ранньому віці [85]. За даними опитування серед обстежених дітей встановлено перевагу грудного вигодовування, середня тривалість якого у дітей 1 групи становила ($11,48\pm 11,77$) місяців, дітей 2 групи – ($16,5\pm 12,58$) місяці ($p_{1,2}=0,757$), а дітей 3 групи – ($11,07\pm 7,70$) місяці ($p_{1,3}=0,619$, $p_{2,3}=0,880$), що свідчило про адекватність терміну грудного вигодовування і відповідно не асоціювалось з ризиком формування БА та БА поєднаної з ГЕРХ (табл. 3.1).

Існують дискутабельні результати досліджень щодо впливу маси тіла при народженні [85,176] в розвитку ізольованої БА або ізольованого ГЕРХ. Згідно отриманим результатам дослідження середня маса тіла при народженні у дітей 1 групи склала [$3428,61 (\pm 415,92)$], у дітей 2 групи – [$3359,06 (\pm 552,51)$] ($p_{1,2}=0,471$), у дітей 3 групи – [$3210,00 (\pm 403,36)$], ($p_{1,3}=0,010$, $p_{2,3}=0,205$). Низька маса тіла при народженні (менша за 2500 г) виявлена у 1 (1,27 %) дитини 1 групи, у 1 (3,13 %) дітей 2 групи, і у 2 (5,56 %) дітей 3 групи ($p_{1,2}=0,142$, $p_{1,3}=0,626$, $p_{2,3}=0,181$). З нормальною масою тіла народилась більша кількість дітей 1,2 і 3 групи (70 (88,61 %), 27 (84,38 %) і 34 (94,44 %) відповідно) ($p_{1,2}=0,543$, $p_{1,3}=0,324$, $p_{2,3}=0,173$). Маса тіла при народженні 4000 і більше зустрічалася тільки у дітей 1 і 2 груп (8 (10,13 %) і 4 (12,50 %) відповідно) ($p_{1,2}=0,715$, $p_{1,3}=0,048$, $p_{2,3}=0,029$). Отже, надмірна маса тіла при народженні у дітей може впливати на формування БА.

В таблиці 3.2 представлено анамнестичні дані щодо алергологічного анамнезу дітей груп спостереження.

Таблиця 3.2

Дані алергологічного анамнезу у дітей (n) в групах

абс. ч (%)

Показник	Група 1, n=79	Група 2, n=32	Група 3, n=36	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
Обтяжена спадковість по атопії:						
а) у матері;	6 (7,59)	5 (15,63)	6 (16,67)	0,200	0,140	0,907
б) у тата	8 (10,13)	2 (6,25)	2 (5,56)	0,518	0,420	0,903
в) у обох батьків.	2 (2,53)	2 (6,25)	2 (5,56)	0,341	0,412	0,903
Реакції гіперчутливості на їжу:						
а) у матері;	11 (13,92)	5 (15,63)	6 (16,67)	0,817	0,701	0,907
б) у тата;	6 (7,59)	2 (6,25)	4 (11,11)	0,804	0,535	0,481
в) у рідної сестри.	2 (2,53)	0 (0)	0 (0)	0,364	0,336	-
Наявність бронхіальної астми:						
а) у матері;	16 (20,25)	5 (15,63)	0 (0)	0,573	0,004	0,014
б) у тата;	11 (13,92)	5 (15,63)	2 (5,56)	0,817	0,189	0,173
в) у обох батьків;	3 (3,80)	0 (0)	2 (5,56)	0,264	0,668	0,176
г) у рідної сестри.	2 (2,53)	0 (0)	0 (0)	0,364	0,336	-
Жоден з батьків не страждає на алергічні прояви	17 (21,52)	11 (34,38)	8 (22,22)	0,158	0,932	0,265
Алергічні захворювання (окрім БА):						
а) у матері;	24 (30,38)	8 (25,00)	8 (22,22)	0,571	0,365	0,788
б) у тата;	11 (13,92)	5 (15,63)	8 (22,22)	0,817	0,267	0,490
в) у обох батьків;	3 (3,80)	0 (0)	4 (11,11)	0,264	0,128	0,05
г) у рідної сестри.	2 (2,53)	0 (0)	0 (0)	0,364	0,336	-
Прояви реакції гіперчутливості на їжу у дитини на першому році життя	36 (45,57)	5 (15,63)	15 (41,67)	0,003	0,696	0,019

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Наявність сенсibiliзації до харчових алергенів у дитини є фактором ризику формування патології верхніх відділів травного тракту у дітей з БА [11]. В нашому дослідженні достовірним фактором ризику формування ГЕРХ у дітей з БА була реакція гіперчутливості на їжу (білки коров'ячого молока, куряче яйце) на першому році життя (табл. 3.2), і вірогідно частіше її прояви з'являлися у дітей групи 1 (36 (45,57 %), $p_{1,2}=0,003$) та у дітей групи 3 (15 (41,67 %), $p_{2,3}=0,019$) (табл. 3.4). Прояви реакції гіперчутливості на їжу на першому році життя в 2 рази частіше виявлялися у хлопців, ніж у дівчат ($p=0,05$). Наявність БА у матері є достовірним фактором ризику формування БА у дітей ($p_{1,2}=0,573$, $p_{1,3}=0,004$, $p_{2,3}=0,014$). Інші дані алергологічного анамнезу не були вірогідно пов'язані з коморбідною БА з ГЕРХ серед обстежених дітей (табл. 3.2).

Тяжкість перебігу БА збільшувала ризик формування ГЕРХ в 4,30 рази (OR=4,30, 95% CI 1,5-12,31; $p=0,004$) (табл. 3.7). Встановлено взаємозв'язок між базисним лікуванням БА фіксованою комбінацією інгаляційного кортикостероїда/бронхолітика тривалої дії та ризиком ГЕРХ (OR=2,60, 95% CI 1,9-7,5; $p=0,044$). Дана категорія дітей застосовували комбінації інгаляційного кортикостероїда/бронхолітика тривалої дії більше року.

Таким чином, проведені дослідження щодо вивчення факторів ризику формування БА поєднаної з ГЕРХ свідчать про важливість урахування перинатальних та алергічних чинників, тяжкості перебігу БА на розвиток даної коморбідної патології у дітей. Встановлено, що на формування БА поєднаної з ГЕРХ у обстежених дітей впливали наступні перинатальні чинники: гострі респіраторні захворювання під час вагітності, загроза переривання вагітності, багатоводдя та слабкість пологової діяльності. Наявність у дитини в анамнезі реакцій гіперчутливості на їжу на першому році життя, тяжкий перебіг БА та застосування комбінації інгаляційного кортикостероїда/бронхолітика тривалої дії підвищувало ризик формування БА поєднаної з ГЕРХ.

3.2 Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

За отриманими даними, у дітей групи 1 вірогідно частіше реєструвалися нічні симптоми, зокрема, нічний кашель, що асоціювалося з гіршим контролем БА та потребою в бронхолітичній терапії, яка становила в середньому ($8,5 \pm 0,5$) інгаляцій на місяць, тоді як за відсутності цієї патології – $4,5 \pm 0,5$ інгаляцій на місяць ($p < 0,05$).

У таблиці 3.3 наведено аналіз наявності денних і нічних симптомів БА у групах дослідження.

Таблиця 3.3

Розподіл дітей досліджуваних 1,2 груп за наявністю симптомів бронхіальної астми

Наявність симптомів БА	Кількість дітей в групах 1,2	
	Група 1, n=79	Група 2, n=32
Денні	1,18 \pm 0,05	1,28 \pm 0,01
Нічні	1,28 \pm 0,03	<i>(0,60\pm0,04)</i>
Загальна кількість днів із симптомами, %	64,5 (42,4–85,5)	65,6 (44,6–85,5)

Примітка. Значення *p* курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

У дітей групи 3 у 4 (11,11 %) дітей відмічався періодичний непостійний сухий кашель вдень.

З аналізу супутніх алергічних захворювань у дітей 1,2,3 груп встановлено, що в групі 1, на відміну від групи 2, частіше зустрічався atopічний дерматит (37 (46,84 %), $p_{1,2}=0,034$) (табл. 3.4). У дітей 1 і 2 груп частіше відмічалася реакція гіперчутливості на їжу (59 (74,68 %) і 14 (43,75 %), $p_{1,2}=0,002$), в порівнянні з дітьми групи 3 (6 (16,67 %), $p_{1,3}=0,00$, $p_{2,3}=0,014$) (табл. 3.4).

Зі слів батьків, реакція гіперчутливості на їжу в обстежених дітей виявлялася у вигляді поліморфного висипання. Наявність харчової гіперчутливості в дітей з БА та

ГЕРХ може вказувати на можливі алергічні механізми розвитку рефлюкс-езофагіту в цієї категорії хворих.

Таблиця 3.4

Кількість дітей 1,2,3 груп за частотою супутніх алергічних захворювань,
абс. (%)

Супутні захворювання	Група 1, n=79	Група 2, n=32	Група 3, n=36	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
Алергічний риніт	48 (60,76)	24 (75,0)	0 (0,0)	0,155	0,00	0,00
Атопічний дерматит	37 (46,84)	8 (25,0)	0 (0,0)	0,034	0,00	0,00
Реакція гіперчутливості на їжу у дитини на момент спостереження	59 (74,68)	14 (43,75)	6 (16,67)	0,002	0,00	0,014

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Таблиця 3.5

Частота скарг з боку шлунково-кишкового тракту у дітей груп спостереження,
абс. (%)

Скарга	Група 1, n=79	Група 3, n=36	p _{1,3}
1	2	3	4
Біль в епігастральній ділянці черевної порожнини	56 (70,89)	23 (63,89)	0,45
Нудота	48 (60,76)	20 (55,56)	0,60
Неприємний присмак у роті	40 (50,63)	19 (52,78)	0,83
Печія	34 (43,04)	17 (47,22)	0,68
Регургітація	37 (46,84)	16 (44,44)	0,81
Зниження апетиту	32 (40,51)	13 (36,11)	0,65
Біль за грудиною	21 (26,58)	7 (19,44)	0,41

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Блювання	22 (27,85)	10 (27,78)	0,99
Відмова від їжі	21 (26,58)	8 (22,22)	0,62
Дискомфорт за грудиною	18 (22,78)	7 (19,44)	0,69
Утруднене ковтання	12 (15,19)	5 (13,89)	0,86
Відчуття клубка в горлі	17 (21,52)	7 (19,44)	0,80
Відчуття харчової пробки	12 (15,19)	3 (8,33)	0,31
Біль при ковтанні	4 (5,06)	1 (2,78)	0,58

Примітка. Значення *p* курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

В таблиці 3.5 представлено скарги з боку шлунково-кишкового тракту у дітей груп спостереження.

Найчастішими скаргами з боку ШКТ у дітей 1 і 3 групи, були: біль в епігастральній ділянці черевної порожнини (70,89 % і 63,89 %), нудота (60,76 % і 55,56 %), регургітація (46,84 % і 44,44 %), неприємний присмак у роті (50,63 % і 52,78 %), печія (43,04 % і 47,22 %) (табл. 3.5). Вірогідної різниці щодо симптомів з боку ШКТ не було встановлено. У дітей групи 1 середня тривалість ГЕРХ становила (3,0±0,5) років, а у дітей групи 3 (3,5±0,6) років, ($p > 0,05$). У дітей групи 1 середня тривалість ГЕРХ становила (3,0±0,5) років, а у дітей групи 3 (3,5±0,6) років, ($p > 0,05$).

Серед дітей групи 1 віком 6-11 років вірогідно частіше відмічалися біль в епігастральній ділянці черевної порожнини ($p = 0,017$), відчуття харчової пробки ($p = 0,036$), а в пацієнтів віком 12-17 років – печія ($p = 0,0003$) (табл. 3.6). У дітей групи 1 біль за грудиною після фізичного навантаження ($p = 0,01$), знижений апетит ($p = 0,05$) частіше турбували дівчат, а хлопців – утруднене ковтання ($p = 0,03$). Установлена відмінність симптомів із боку травної системи в обстежених дітей підтверджує вікові та статеві особливості усвідомлення власних відчуттів щодо сприйняття симптомів.

За даними ФЕГДС, включені у дослідження діти 1,3 груп із симптомами з боку ШКТ мали ознаки катарального езофагіту. При цьому слизова оболонка стравоходу була

гіперемована, набрякла, мала слизовий наліт, ексудат. Лише в одного хворого з групи 1 був ерозивний езофагіт, який не підтвердився гістологічним дослідженням і відповідав катаральному. У 3 (3,8 %) хворих групи 1 та у 1 (2,8 %) дитини групи 3 ГЕРХ поєднувалася з недостатністю кардії.

Таблиця 3.6

Частота скарг із боку шлунково-кишкового тракту в дітей із бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, залежно від віку,

абс. (%)

Скарга	Кількість дітей групи 1 за віком і частотою скарг, n=79		p
	6–11 років, n=44	12–17 років, n=35	
Біль в епігастральній ділянці черевної порожнини	36 (81,82)	20 (57,14)	<i>0,017</i>
Нудота	26 (59,09)	22 (62,86)	0,733
Неприємний присмак у роті	22 (50,0)	18 (51,43)	0,823
Печія	11 (25,0)	23 (65,71)	<i>0,0003</i>
Регургітація	21 (47,73)	16 (45,71)	0,859
Зниження апетиту	19 (43,18)	13 (37,14)	0,587
Біль за грудиною	9 (20,45)	12 (34,29)	0,167
Блювання	12 (27,27)	10 (28,57)	0,898
Відмова від їжі	10 (22,73)	11 (31,43)	0,385
Дискомфорт за грудиною	11 (25,0)	7 (20,0)	0,599
Утруднене ковтання	9 (20,45)	3 (8,57)	0,144
Відчуття клубка в горлі	10 (22,73)	7 (20,0)	0,770
Відчуття харчової пробки	10 (22,73)	2 (5,71)	<i>0,036</i>
Біль при ковтанні	4 (9,09)	0 (0,0)	0,067

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Отже, нами не встановлено ендоскопічних особливостей перебігу ГЕРХ з езофагітом у дітей в групах спостереження 1 і 3.

У таблиці 3.7 наведено дані щодо розподілу обстежених дітей за ступенем тяжкості та рівнем контролю БА.

Таблиця 3.7

Розподіл дітей (n) за ступенем тяжкості і рівнем контролю бронхіальної астми в групах 1,2,

абс. ч (%)

Клінічні характеристики БА:	Група 1, n = 79	Група 2, n = 32	OR (95%, CI)	p
Контрольований перебіг	22 (27,85)	16 (50,00)	2,59 (1,11- 6,06)	0,026
Частково контрольований перебіг	46 (58,23)	16 (50,00)	1,39 (0,61- 3,18)	0,429
Неконтрольований перебіг	11 (13,92)	0 (0,00)	-	0,026
Інтермітуюча	0 (0,00)	10 (31,25)	-	0,000
Легка персистуюча	11 (13,92)	6 (18,75)	1,43 (0,48- 4,25)	0,523
Персистуюча середньої тяжкості	33 (41,77)	11 (34,37)	1,37 (0,58- 3,22)	0,471
Тяжка персистуюча	35 (44,31)	5 (15,63)	4,30 (1,50- 12,31)	0,004

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Аналіз контролю симптомів БА показав, що в дітей групи 1 контрольована БА виявлялася вірогідно рідше, ніж у дітей групи 2 (OR=2,59; 95% CI 1,11-6,06; $p=0,026$).

Також діти групи 1 частіше мали частково контрольований перебіг БА, на відміну від дітей групи 2 (відповідно 58,23 % і 50,0 %), але без вірогідної різниці. Неконтрольована БА у дітей групи 2 не реєструвалася, а в дітей групи 1 становила 13,92 % (табл. 3.7).

У 15 (18,99 %) дітей групи 1 і у 6 (30,0 %) дітей групи 2 діагноз БА був встановлений вперше. Серед дітей групи 1 у 8 (10,13 %) дітей БА діагностовано несвоєчасно. Інтермітуюча БА реєструвалася тільки у дітей групи 2 ($p=0,000$).

Діти групи 1, на відміну від хворих групи 2, мали більш тривалий та тяжкий перебіг БА ($OR=4,30$; 95% CI 1,50-12,31; $p=0,004$) (табл. 3.7). Так, середня тривалість БА в дітей групи 1 становила $6,0\pm 0,5$ року, тоді як у дітей групи 2 – $3,5\pm 0,2$ року ($p<0,05$).

У дітей групи 1 з тяжким перебігом БА, на відміну від дітей групи 2, частіше виявлялись супутні захворювання з боку ЛОР органів ($r=0,41$, $p<0,05$). Патологія з боку ЛОР органів (хронічний тонзиліт та отит) визначалась і у дітей групи 3. Під час обстеження у дітей групи 3 були виявлені позастравохідні симптоми ГЕРХ у вигляді рецидивуючих болів в горлі, в вухах, а також у 4 (11,11 %) дітей спостерігалися періодично захриплість голосу, сухий кашель переважно вдень, рідше вночі. Діти групи 1 і 3 часто скаржились на швидку втомлюваність, головний біль, а їх батьки нерідко зазначали у своїх дітей про присутність емоційної лабільності та метеочутливості.

Таким чином, серед супутніх алергічних захворювань у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, вірогідно частіше зустрічається атопічний дерматит, реєструються симптоми реакції гіперчутливості на їжу.

Установлено, що наявність ГЕРХ впливає на контрольованість БА в дітей, асоціюється з нічними симптомами, потребою в бронхолітичній терапії та більш тяжким і тривалим перебігом захворювання. За даними анкетування у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ не встановлено особливих симптомів з боку ШКТ в різних групах, але найбільш характерними є: біль в епігастральній ділянці черевної порожнини, нудота, регургітація, зниження апетиту, печія. Виявлено суттєві відмінності між скаргами у дівчат і хлопців різного віку.

3.3 Вивчення особливостей сенсibilізації до білків респіраторних та харчових алергенів в дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

За результатами шкірного тестування сенсibilізація тільки до однієї групи алергенів спостерігалась достовірно частіше у дітей групи 2 ($p=0,013$), ніж у дітей групи 1. Так, полісенсibilізація у дітей групи 1 була вірогідно вища ($p=0,013$), ніж у дітей групи 2 (рис. 3.1).

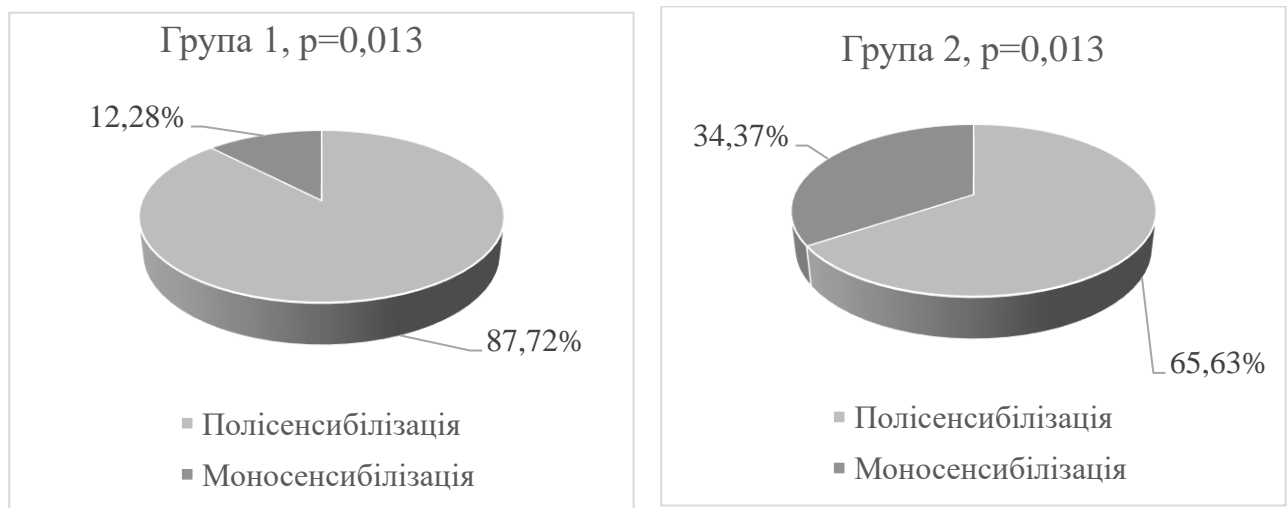


Рисунок 3.1 Частота сенсibilізації у дітей (n) в групах спостереження 1,2

За даними шкірного тестування у дітей обох груп найчастіше виявлялась сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та до епідермісу kota (рис. 3.2). Однак, діти групи 1 вірогідно частіше, на відміну від дітей групи 2, були сенсibilізовані до епідермісу собаки (21 (36,84 %) і 5 (15,63 %), $p=0,035$), до пилку берези (34 (58,63 %) і 9 (28,13 %), $p=0,0056$) та до суміші трав (14 (24,56 %) і 2 (6,25 %), $p=0,031$) (рис. 3.2). Сенсibilізація до епідермісу собаки частіше виявлялася у дітей групи 1 саме з БА середнього та легкого ступеню тяжкості ($r=0,41$, $p<0,05$). У дітей групи 2 вірогідно частіше, ніж у дітей групи 1, відмічена гіперчутливість до альтернативі (15 (46,88 %) і 7 (12,07 %), $p=0,0002$).

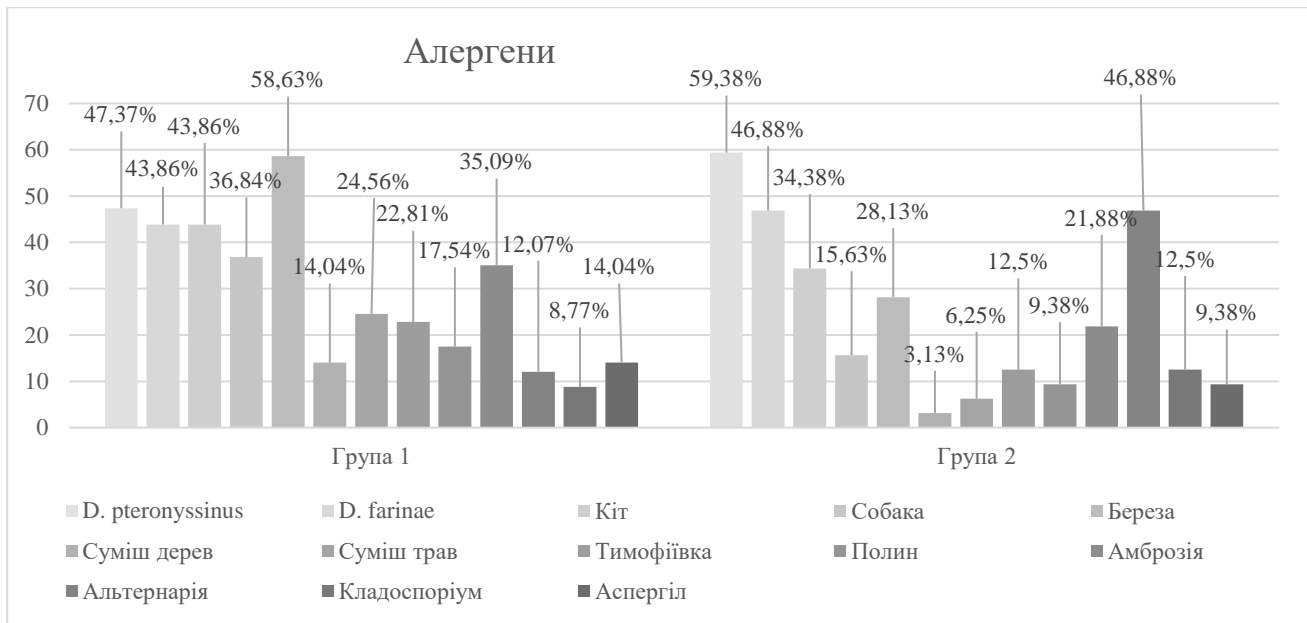


Рисунок 3.2 Профіль сенсibilізації у полісенсibilізованих дітей (n) при проведенні шкірного тестування в групах спостереження 1,2

Аналіз сенсibilізаційного профілю шляхом багатокомпонентної молекулярної діагностики обстежених дітей з моносенсibilізацією показав, що тільки у однієї дитини групи 1, на відміну від дітей групи 2, виявлена сенсibilізація до полину (Art v 1) та до плісняви (Art v 1), а у дітей групи 2, на відміну від дітей групи 1 – до мінорного компоненту тимофіївки (Phl p 12). Діти обох груп моносенсibilізовані до молекули kota (Fel d 1), до епідермального алергену собаки (Can f 1), до молекули амброзії (Amb a 1), до молекул кліщів домашнього пилу (Der f 1, Der p 1).

Найчастішою сенсibilізацією у полісенсibilізованих дітей обох груп визначеною шляхом багатокомпонентної молекулярної діагностики була сенсibilізація до епідермального алергену kota (Fel d 1, 6 (41,67 %) і 15 (46,88 %) дітей відповідно, $p=0,698$), до молекули алергену тимофіївки (Phl p 1, 6 (41,67 %) і 13 (40,63 %) дітей відповідно, $p=0,938$) (рис. 3.3).

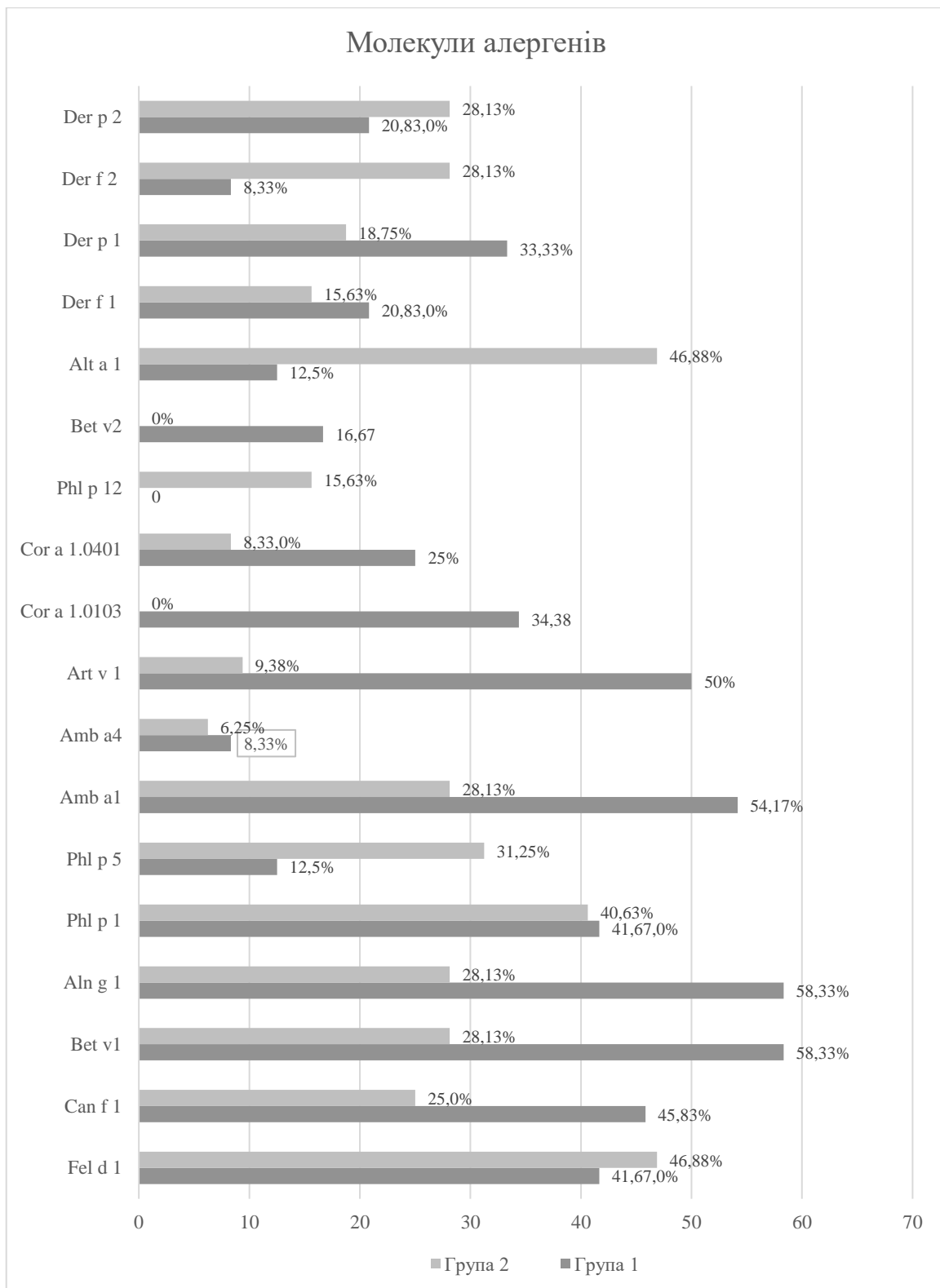


Рисунок 3.3 Профіль сенсibiliзації визначений шляхом багатокомпонентної молекулярної діагностики у полісенсibiliзованих дітей (n) в групах спостереження 1,2

У дітей групи 1, на відміну від дітей групи 2, частіше діагностовано сенсibilізацію до Cor a 1.0401 (у 25,0 % дітей, $p=0,107$) (рис 3.3). Крім того, у полісенсibilізованих дітей групи 1 вірогідно частіше зустрічалась сенсibilізація до до PR-10 молекул: алергену берези та вільхи - Bet v1 та Aln g 1 (у 58,33 % дітей, $p=0,023$), до молекули фундука - Cor a 1.0103 (у 34,38 % хворих, $p=0,001$) (рис 3.3). Ці діти окрім ГЕРХ мали клінічні прояви атопічного дерматиту.

У полісенсibilізованих дітей групи 2, на відміну від дітей групи 1, частіше визначалась сенсibilізація до компонентів алергенів кліща домашнього пилу: Der f 2 та Der p 2 (у 28,13 % дітей) ($p=0,07$ та $p=0,533$ відповідно), а також профіліну алергену тимофіївки Phl p 12 (у 15,63 % дітей, $p=0,04$), до плісняви Alt a 1 (у 46,88 % дітей, $p=0,006$) (рис 3.3).

Молекула Der p 1, за даними літератури, вважається однією з найбільш клінічно важливих і розповсюджених аероалергенів у світі. У проведеному дослідженні сенсibilізація до Der p 1 присутня у полісенсibilізованих дітей усіх груп, але за поширеністю дана молекула виявилась далеко не на першому місці. Молекулу Fel d 1 науковці ставлять на друге місце за поширеністю після кліщів домашнього пилу в приміщенні. Однак, у проведеному дослідженні вона зайняла позицію лідерства разом з молекулами берези Bet v1 та пилку тимофіївки Phl p 1 у дітей обох груп. До епідермального алергену собаки Can f 1 частіше чутливі діти групи 1 (45,83 %), ніж групи 2 (25,00 %) ($p=0,103$), але достовірна відмінність за розповсюдженістю між групами відсутня.

Порівняно з дослідженнями, які були проведені в Швеції, встановлено зростання сенсibilізації до молекул кішки та собаки [191]. Вчені Німеччини повідомляють про найбільш поширену сенсibilізацію до молекули Phl p 1 та Bet v 1 серед дітей до 10 років, а потім вже про сенсibilізацію до Fel d 1, Phl p 5, Der p 2, Der p 1, 2, Phl p 2, Alt a 1, Phl p 11 [191]. Вчені з Японії вивчаючи сенсibilізацію у дітей різного віку зазначають, що частина дітей розвивали сенсibilізацію спочатку до компонентів кліщів домашнього пилу, і пізніше до пилкових алергенів. Інша частина дітей розвивали сенсibilізацію до

даних алергенів поодиноці або до пилку та кліща разом, але жоден із дітей не мав сенсibilізацію до пилку перш, ніж розвинув її від кліщів домашнього пилу [191].

У дітей групи 3 отримані негативні результати алергологічного обстеження.

Отже, у дітей з ізольованою БА та з коморбідною БА реєструються відмінності в сенсibilізаційному профілі. Сенсibilізація тільки до однієї групи алергенів спостерігалась достовірно частіше у дітей з ізольованою БА, ніж у дітей з коморбідною патологією. Особливістю профілю сенсibilізації у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ є вірогідно частіша сенсibilізація до пилкових алергенів групи PR-10 молекул з наявністю перехресної харчової сенсibilізації переважно до горіху фундука. Сенсibilізація до Fel d 1 виглядає як маркер респіраторної алергії незалежно від коморбідності.

3.4 Стан функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Вентиляційна недостатність рестриктивного характеру I ступеня вірогідно частіше відмічалася в групі 2 – 10 (31,25 %) дітей, на відміну від групи 1 – 5 (6,33 %) дитини ($p=0,0005$). У групі 1 порівняно з групою 2 виявлялася вірогідно частіше вентиляційна недостатність обструктивного характеру (23 (29,11 %) дітей і 2 (6,25 %) дітей, $p=0,009$) і змішаного типу (25 (31,65 %) дітей і 5 (15,63 %) дітей відповідно, $p=0,085$), але без вірогідної різниці. За даними наукових досліджень, пацієнти з БА, поєднаною з ГЕРХ, мають знижену функцію дихальних шляхів [195]. Ця особливість простежувалася і у власному дослідженні, оскільки нормальні показники спірометрії спостерігалися частіше в групі 2 порівняно з групою 1 (26 (32,91 %) дітей і 15 (46,88 %) дітей відповідно, $p=0,167$) без вірогідної різниці.

Проведені дослідження щодо стану легеневої функції у дітей досліджуваних груп представлено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Типи вентиляційної недостатності в дітей 1,2 груп,

абс. (%)

Тип вентиляційної недостатності	Група			p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
	Група 1, n=79	Група 2, n=32	Група 3, n=36			
Обструктивного характеру	23 (29,11)	2 (6,25)	-	<i>0,009</i>	<i>0,0003</i>	0,128
Рестриктивного характеру	5 (6,33)	10 (31,25)	-	<i>0,0005</i>	0,123	<i>0,0003</i>
Змішаного характеру	25 (31,65)	5 (15,63)	-	0,085	<i>0,0001</i>	<i>0,014</i>
Норма	26 (32,91)	15 (46,88)	36 (100,0)	0,167	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

У всіх пацієнтів групи 3 отримано показники спірометрії в межах норми (табл. 3.8). У частини дітей групи 3 спостерігався періодично сухий кашель переважно вдень, рідше вночі.

Середньостатистичні показники функції зовнішнього дихання у обстежених дітей в залежності від тяжкості перебігу БА представлено в таблиці 3.9.

Проведені дослідження показали, що середньостатистичні показники функції зовнішнього дихання у дітей з легким/середньо-тяжким перебігом БА незалежно від супутнього ГЕРХ входили в діапазон нормальних значень та не відрізнялися між собою. Аналізуючи групи дітей з тяжким перебігом БА встановлено, що тільки показник MEF 50 був суттєво знижений в першій групі і вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від дітей з легким/середньо-тяжким перебігом захворювання. В цілому по групах у дітей з тяжким перебігом БА відмічались легкі обструктивні порушення, які статистично не відрізнялися між собою.

Результати оцінки функціонального стану рецепторного апарату бронхів і визначення гіперчутливості бронхів у обстежених дітей показали, що зворотність

обструкції під час бронходилатаційного тесту визначалася вірогідно частіше у групі 1, ніж у групі 2 (у 52 (65,82 %) і у 10 (31,25 %) дітей відповідно, $p=0,0009$), а показники індексу бронходилатації склали $(26,5\pm 3,6)$ та $(13,8\pm 1,8)$, $p<0,05$ відповідно. Проведений кореляційний аналіз встановив пряму кореляційну залежність між індексом бронходилатації та тяжкістю БА ($r=0,67$).

Таблиця 3.9

Функціональний стан зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою
у відсотках від належних значень

Показник	Група 1, n=79		Група 2, n=32	
	легка/ середньо-тяжка, n=44	тяжка, n=35	легка/ середньо-тяжка, n=27	тяжка, n=5
FVC	105,2±1,1	76,4±1,4	104,2±1,2	86,3±1,2
FEV1	100,0±1,2	74,5±6,2	102,0±1,1	84,2 ± 1,2
PEF	93,2±2,2	77,7± 3,1	94,2±2,1	79,2±2,1
FEV1/FVC	97,5±2,2	65,3± 2,4	98,5 ±2,0	74,1 ± 3,4
MEF 25	99,4±3,4	65,9± 2,8	99,3±3,4	74,3 ± 2,8
MEF 50	105,2±2,6	(55,8±4,4)*	97,2±2,6	(72,3 ± 1,1)*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно між легким/середньотяжким та тяжким перебігом БА в групах спостереження

Встановлено, що гіперчутливість бронхів до фізичного навантаження виявлено у 46,8 % хворих групи 1 та у 44,7 %, ($p>0,05$) дітей групи 2 і достовірно не відрізнялось між відповідними клінічними групами.

Таким чином, проведені дослідження щодо вивчення стану функції зовнішнього дихання свідчили про функціональні відмінності ізольованої БА та коморбідної БА в дітей. Отже, ГЕРХ негативно впливає на функціональні показники зовнішнього дихання у дітей з БА, на що вказує встановлена вірогідна перевага ВН по обструктивному типу типу та позитивний тест на зворотність обструкції у дітей коморбідної групи.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Крепосняк А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Смірнова О.А., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2019). Особливості клінічного перебігу захворювань стравоходу у дітей з бронхіальною астмою. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології, 13 (3), с.5 <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

2. Buratynska A.A., Umanets T.R. (2019). The frequency of skin reactivity to food allergens in different age groups of children with asthma. Allergy School on Food Allergy. Paris.

<http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=81845&channel=8518>

Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на школі.

3. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Крепосняк А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Смірнова О.А., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2019). Бронхіальна астма поєднана з еозинофільним езофагітом у дітей: чи встановлюється дана коморбідна патологія? Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні питання алергології», (2-3 квітня 2019 р.). м. Дніпро, с.2. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

4. Umanets T.R., Buratynska A.A., Rudnev O.O., Lapshyn V.F., Antipkin Yu.G. (2020). Sensitization profile in children with allergic respiratory. Asthma and allergy, 3, 29-34. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-3-5-22. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

5. Уманець Т.Р., Буратинська А.А. (2020). Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми, поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, у дітей. Український журнал Перинатологія і Педіатрія, 3(83), с. 54-58. doi 10.15574/PP.2020.83.54 <http://med-expert.com.ua>. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні*

пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

6. Umanets T.R., Buratynska A.A., Tolkach S.I., Stepanova L.S., Matveeva S.Yu., Kondratenkova T.V., Smirnova O.A., Garaschenko T.A., Lapshyn V.F., Antipkin Yu.G. (2020). Impact of risk factors in developing bronchial asthma combined with gastroesophageal reflux disease in children. *Medicni perspektivi*, 25(4), 121-127 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221399>. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

7. Umanets T, Nakonechna A, Buratynska A, Khomenko V, Rudnev O, Kostyuchyk A, Umanets M, Lapshyn V, Antipkin Y. (2020). Relationship between house dust mites sensitization profiles and type and severity of respiratory allergic diseases in children. EAACI Digital Congress. *Allergy*, 75 (109), 149. DOI: 10.1111/all.14506. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, підготовлено тези до публікації.*

8. Буратинська А.А. (2021). Стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*, 1(85), 62-65. doi 10.15574/PP.2021.85.62. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

9. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2021). Стан функції зовнішнього дихання та рецепторного апарату бронхів у дітей з бронхіальною астмою та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків),*

2(131), с.52. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

10. Буратинська А.А. (2021). Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків), 2(131), с.54. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

11. Umanets T., Buratynska A., Antipkin Y., Lapshyn V., Pustovalova O., Khomenko V. (2021). Sputum Cell Count and its Association with Reflux Severity in Asthmatic Children with Gastroesophageal Reflux Disease. EAACI Digital Congress. Allergy, 1147, 570. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15096>. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

12. Буратинська А.А. (2021). Профіль сенсibilізації у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (12-13 жовтня 2021 року. м.Київ). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

13. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Руднев О.О., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І. (2021). Молекулярний профіль сенсibilізації дітей з респіраторними алергічними захворюваннями. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

14. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. (2021). Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук, розроблено анкету, оформлено документацію, заявку.*

РОЗДІЛ 4

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ТА БРОНХІВ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ, ЩО ПОЄДНАНА З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

4.1 Вивчення гістологічних ознак та імуногістохімічних маркерів запалення слизової оболонки стравоходу у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Серед 43 дітей, які дали згоду на проведення ФЕГДС і яким підтверджено езофагіт (Е), 42 (97,67 %) хворі мали катаральну форму і в 1 (2,33 %) дитини з БА тяжкого перебігу визначено ендоскопічні ознаки ерозивного езофагіту ступеню А, який не підтвердився за результатами гістологічного дослідження.

За даними гістологічного дослідження біоптатів слизової стравоходу дітей з ГЕРХ було виявлено три групи порушень, які визначались у дистальному відділі: епітеліальне пошкодження, інтраепітеліальна запальна клітинна інфільтрація та зміни в lamina propria («сосочків») (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Гістологічні зміни слизової стравоходу у дітей (n) в групах спостереження,
абс.ч. (%)

Гістологічні зміни	Група 1, n=13	Група 2, n=16	Група 3, n=14	OR _{1,2} CI 95 %	OR _{2,3} CI 95 %	OR _{1,3} CI 95 %
1	2	3	4	5	6	7
Епітеліальне пошкодження: - гіперплазія базального шару:						
а) від 15 до 30 % епітеліального шару (легке)	1 (7,69)	9 (56,25)	9 (64,29)	15,43 (1,60- 148,83)	1,40 (0,32-6,11)	21,60 (2,13- 218,59)

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
б) > 30 % епітеліального шару (тяжке)	12 (92,31)	7 (43,75)	5 (35,71)	<i>15,43</i> (1,60- 148,83)	1,40 (0,32-6,11)	<i>21,60</i> (2,13- 218,59)
- дисхроноз (вогнища гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару)	12 (92,31)	6 (37,50)	0 (0,0)	<i>20,0</i> (2,05-195,01)	-	-
- вогнищева проліферація багатошарового епітелію	7 (53,85)	5 (31,25)	9 (64,3)	<i>2,57</i> (0,56-11,72)	3,96 (0,87-18,12)	1,54 (0,33-7,23)
Запальна клітинна інфільтрація (до 5 в полі зору):						
- Лімфоцити	13 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)	-	-	-
- Еозинофіли	8 (61,54)	15 (93,75)	0 (0,0)	<i>9,38</i> (0,93-94,66)	-	-
- Еозинофіли, в т.ч. скупчення в «сосочках» (>6 в полі зору)	5 (38,46)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
- Нейтрофіли	4 (30,77)	5 (31,25)	0 (0,0)	<i>1,02</i> (0,21-4,98)	-	-
Зміни в lamina propria:						
- подовження «сосочків»:						
А) ≥66 % до 75 %	8 (61,54)	16 (100,0)	14 (100,0)	-	-	-
Б) > 75 % (тяжке)	5 (38,46)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
- дилатація судин «сосочків»	5 (38,46)	4 (25,0)	5 (35,71)	<i>1,88</i> (0,38-9,20)	1,67 (0,35-8,04)	1,13 (0,24-5,37)
Мікрвогнища фіброзу:						
а) в стінках судин	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (28,5)	-	-	-
б) навколо епітелію	5 (38,46)	5 (31,25)	0 (0,0)	<i>1,38</i> (0,30- 6,40)	-	-

Примітка. Значення р курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

При гістологічному дослідженні у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ структурні зміни відрізнялись в залежності від тяжкості БА. Так, для важкого перебігу БА характерною ознакою епітеліального пошкодження визначено дисхроноз, який характеризувався

вогнищами гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару ($OR_{1,2}=20,0$; 95 % CI, 2,05-195,01) (рис. 4.1). Крім того, тяжка базальна гіперплазія реєструвалась майже у всіх біоптатах цих дітей, а її частота вірогідно відрізнялась від дітей з БА легкого/середньотяжкого перебігу та дітей без БА ($OR_{1,2}=15,43$; 95 % CI, 1,60-148,83 і $OR_{1,3}=21,60$; 95 % CI, 2,13-218,59) (табл. 4.1). Щодо вогнищевої проліферації багатошарового епітелію стравоходу, дана ознака визначалась в 21 біоптатах дітей з ГЕРХ незалежно від наявності БА (рис. 4.2).

Інтраепітеліальні поодинокі лімфоцити (до 5 в полі зору) реєструвались у дітей всіх груп спостереження, а поодинокі еозинофіли та нейтрофіли - лише у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ, включаючи дитину з ерозивним Е, і не визначались в біоптатах слизової стравоходу дітей без БА. В 5 біоптатах дітей з тяжким перебігом БА реєструвались скупчення (>6 в полі зору) еозинофілів в «сосочкових» структурах (рис. 4.3), що відповідає «еозинофільним абсцесам», але у цих дітей не встановлено еозинофільного езофагіту, оскільки кількість еозинофілів не відповідала діагностичним критеріям (>15 еозинофілів). Лише 1 дитина з тяжким перебігом БА мала ознаки еозинофільного езофагіту (описано в клінічному випадку), що склало 3,45 % серед всіх дітей з БА та ГЕРХ включених у дослідження.

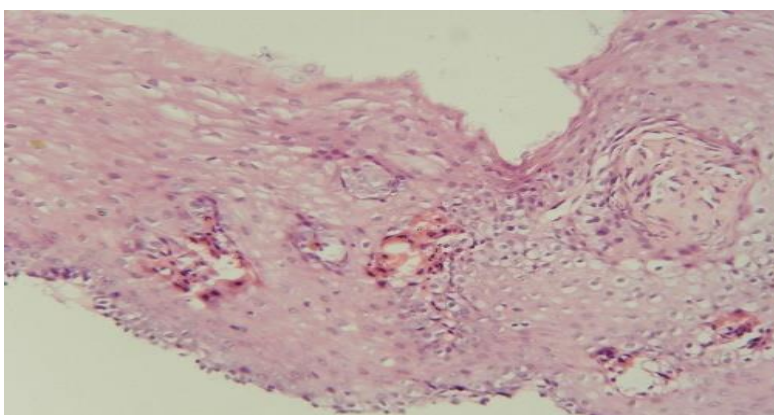


Рисунок 4.1 Стравохід. Вогнище гіпотрофії базального шару з дистрофією епітеліальних клітин дитини 10 років з тяжким перебігом БА поєднаною з ГЕРХ та катаральним езофагітом. Забарвлення – гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

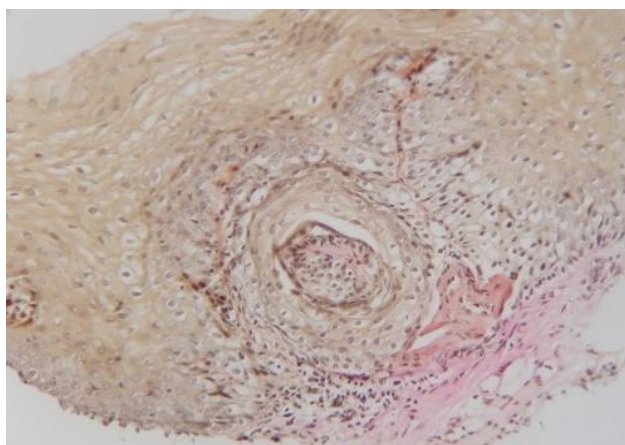


Рисунок 4.2 Вогнищева проліферація багат шарового епітелію дитини 7 років з середньо-тяжким перебігом БА поєднаною з ГЕРХ та катаральним езофагітом. Забарвлення – пікрофуксином за Ван-Гізоном. Збільшення x100.

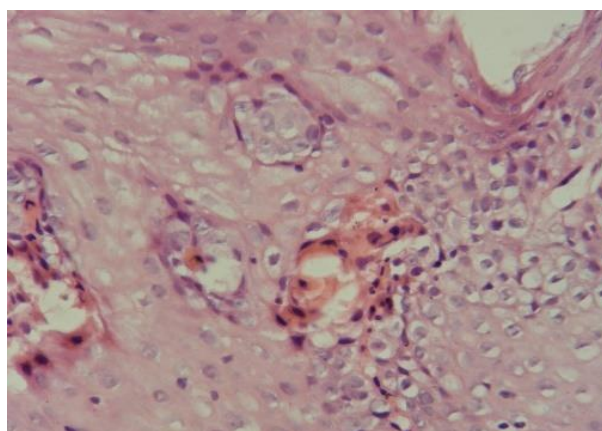


Рисунок 4.3 Стравохід. Вогнище еозинофільної інфільтрації у дитини 11 років з тяжким перебігом БА поєднаною з ГЕРХ та катаральним езофагітом. Забарвлення – гематоксилін-еозин. Збільшення x200.

Визначені зміни в Lamina propria у дітей досліджуваних груп характеризувались подовженням «сосочків» та дилатацію їх судин, наявністю мікровогниць фіброзу. Подовження «сосочків» різного ступеню тяжкості зареєстровано у всіх досліджуваних біоптатах. Тяжке подовження (>75 % епітеліального шару) «сосочків» визначено лише у дітей з БА тяжкого перебігу (рис. 4.4).

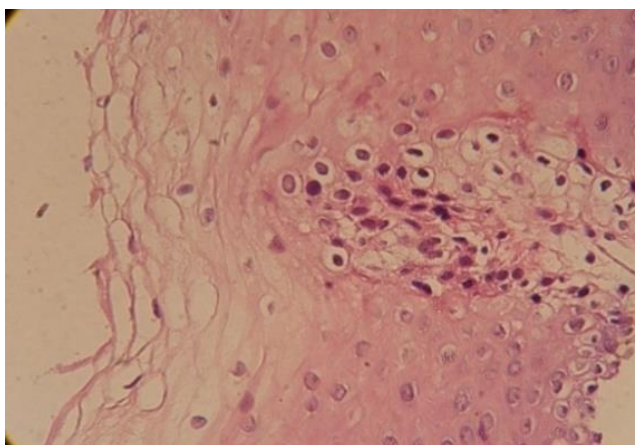


Рисунок 4.4 Стравохід. Катаральний езофагіт у дитини 12 років з тяжким перебігом БА поєднаною з ГЕРХ. Вогнищева проліферація базального шару. Проліферація та подовження (>70 % епітеліального шару) в «сосочках». Забарвлення – пікрофуксин за Ван-Гізоном. Збільшення x200.

В біоптатах усіх дітей БА легкого/середньотяжкого поєднаною з ГЕРХ та дітей з ГЕРХ без БА визначалось подовження «сосочкових» структур від 66 % до 75 %.

Дилатація судин «сосочків» не мала вірогідних відмінностей в біоптатах дітей досліджуваних груп. Мікровогнища фіброзу в стінці судин реєструвались лише в біоптатах 4 дітей з ГЕРХ без БА. У дітей з БА незалежно від тяжкості перебігу визначено мікровогнища фіброзу навколо епітелію стравоходу.

Слід відмітити, що у 1 дитини з ерозивним Е, який встановлений ендоскопічно, не визначено гістологічних ознак ерозії.

В таблиці 4.2 представлені результати імуногістохімічного дослідження біоптатів слизової стравоходу дітей з ГЕРХ з та/без БА.

Встановлено, що експресія антигену Кі-67 суттєво відрізнялась у дітей з БА тяжкого перебігу (рис. 4.5) і визначена як дуже виразна в ядрах багат шарового епітелію стравоходу порівняно з слабкою експресією даного маркеру у дітей без БА групи (за U- критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Таблиця 4.2

**Диференціально-діагностичні імуногістохімічні біомаркери запалення
слизової стравоходу у дітей (n) досліджуваних груп**

Експресія маркерів	БА тяжкого перебігу з ГЕРХ, n=13	БА легкого/середньо- тяжкого перебігу з ГЕРХ, n=16	ГЕРХ без БА, n=14
Експресія цитоплазматичних біологічних маркерів: - IgE, - CD 68, - MMP-9, - VEGF, - BCL-2.	Помірна Слабка Слабка в стінці судин Слабка Слабка в базальному шарі та багатошаровому епітелію	Нерівномірна – Слабка в «сосочках», помірна в базальному шарі Помірна Відсутня Відсутня Слабка в багатошаровому епітелію	Відсутня Дуже виразна Відсутня Відсутня Відсутня
Експресія ядерного біологічного маркеру: - Ki-67.	Дуже виразна в ядрах багатошарового епітелію Ядерний поліморфізм з наявністю збільшення розміру ядра	Помірна в базальному шарі та «сосочках»	Слабка

У дітей з ГЕРХ без БА не визначена експресія таких маркерів як MMP-9, VEGF, BCL-2 та IgE. Однак, у дітей даної групи експресія макрофагального маркеру CD 68 була дуже виразною, порівняно з іншими групами і свідчила про активацію макрофагальної реакції, яка була слабкою у дітей з БА тяжкого перебігу.

Лише у дітей з БА тяжкого перебігу встановлена слабка експресія маркерів ремоделювання MMP-9 та VEGF, що при гістологічному дослідженні асоціювалось з наявністю мікрочастинок фіброзу навколо епітелію стравоходу.

Цікавим є факт встановлення експресії IgE (від слабкої в «сосочках» до помірної в мембранних структурах епітелію) у дітей з БА та ГЕРХ, що може свідчити про вклад IgE-залежного механізму в запальних процес слизової стравоходу. Також у цих дітей визначена слабка експресія проапоптичного маркеру BCL-2 в клітинах базального та багат шарового епітелію.

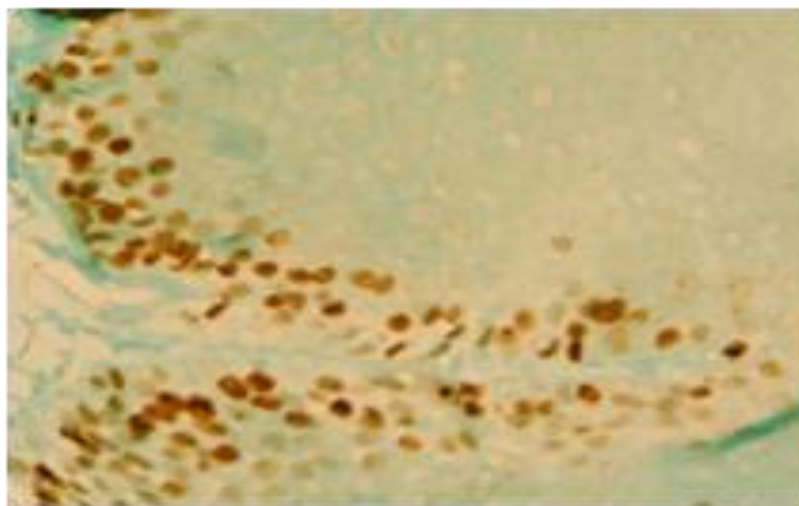


Рисунок 4.5 Стравохід. Виражена позитивна експресія Ki-67 в ядрах епітелію «сосочкових» структур дитини 12 років з тяжким перебігом БА поєднаною з ГЕРХ та катаральним езофагітом. Збільшення x100.

За даними літератури, гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу неспецифічні і спостерігаються при інших різновидах езофагітів, а також при фізіологічному рефлюксі. Найбільш інформативними змінами слизової оболонки

стравоходу при GERX з E: гіперплазія базального шару плоского епітелію; подовження «сосочків»; розширення міжклітинного простору в епітеліальному та в шарі шиповидних клітин епітелію [80,175,177]; інфільтрація еозинофілами та нейтрофілами; ерозії, які представлені некрозом з грануляційною тканиною та / або фібрином з нейтрофілами [80,175].

Виявлений комплекс морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у дітей ідентичний описаним в літературі, але у дорослих пацієнтів [175]. У дітей з тяжким перебігом БА поєднаної з GERX встановлено вірогідно більш тяжке епітеліальне пошкодження, а саме виражену гіперплазію базального шару (>30 % товщини епітеліального шару) та дисхроноз (вогнища гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару), який не визначався у дітей з GERX без БА.

Крім того, в групі дітей з БА поєднаної з GERX та E на відміну від дітей з GERX без БА в біоптатах слизової стравоходу визначались поодинокі інтраепітеліальні еозинофіли та нейтрофіли, що не визначається в нормі і вказує на наявність запального процесу в слизовій стравоходу. Щодо наявності інтраепітеліальних лімфоцитів, які визначались у дітей усіх груп, деякі дослідники вважають, що лімфоцити не відіграють значної ролі в діагностиці мікроскопічного езофагіту [175].

Не визначено вірогідної різниці змін в *Lamina propria* у дітей досліджуваних груп. Однак лише у дітей з тяжкою коморбідною БА визначалось тяжке подовження «сосочкових» структур (> 75 % від товщини епітеліального шару).

Окрім встановлених патоморфологічних особливостей слизової стравоходу у дітей з БА поєднаної з GERX та E вивчено експресію цитоплазматичних та ядерного (Ki-67) маркерів запалення. Тільки одиночні публікації окреслили роль даного маркеру у дітей з EE та GERX [114].

В дослідженні встановлено, що експресія Ki-67 була дуже виразною лише у дітей з тяжким перебігом БА поєднаної з GERX та E і вірогідно відрізнялась від дітей з ізольованим GERX.

Відомо, що головним механізмом розвитку алергічного запалення є імунологічний, пов'язаний з реакінзалежним типом алергічної реакції внаслідок активації IgE-сенсibiliзованих тучних клітин специфічним алергеном. Контакт низьких доз алергена з слизовою оболонкою у сенсibiliзованих хворих внаслідок послідовних складних процесів призводить до продукції IgE, який переважно накопичується в тканинах органів-мішеней [114,118]. Визначена нами експресія локального маркера атопії IgE в слизовій стравоходу у дітей з БА і відсутність даного маркера у дітей з ГЕРХ без БА групи може пояснювати вклад IgE-залежного механізму в запальний процес слизової стравоходу і більш виражені виявлені мікроскопічні ознаки езофагіту у дітей з тяжким перебігом БА. Слід відмітити, що лише у дітей з тяжким перебігом БА поєднаної з ГЕРХ та Е (38,46 %) реєструвались скупчення еозинофілів в «сосочкових» структурах, що поряд із встановленою помірною локальною експресією IgE спекулятивно можна вважати предиктором розвитку еозинофільного езофагіту. Однак, це потребує подальших досліджень і моніторингу даної групи дітей.

Матриксна металопротеїназа (ММР-9) є однією з найбільш широко досліджуваних маркерів, яка відіграє життєво важливу роль у багатьох біологічних процесах [144] і вважається маркером структурних змін (ремоделінгу та неоваскуляризації) [167]. ММР-9 може розщеплювати багато білків позаклітинного матриксу з метою регулювання його реконструкції [144]. Експресія ММР-9 зустрічається найчастіше при важких формах ГЕРХ в порівнянні з легкими формами [181]. Ще одним маркером ремоделювання вважається VEGF, який вивчався у сироватці крові хворих з важким ступенем БА або з еозинофільним фенотипом БА [156]. Відсутні дані щодо експресії VEGF в слизовій стравоходу хворих з ГЕРХ та Е. В нашому дослідженні слабка експресія ММР-9, VEGF визначалась лише у дітей з тяжким перебігом БА поєднаної з ГЕРХ та Е. Відсутня та слабка експресія даних маркерів у дітей досліджуваних груп може бути пов'язана з невеликою кількістю стромальних структур та наявністю переважно багат шарового плоского епітелію стравоходу в отриманих біоптатах дітей, що асоційовано зі складнощами проведення біопсії у дітей.

CD 68 є глікозильованим глікопротеїном, який експресується в макрофагах та інших одноядерних фагоцитах [94]. Макрофагальна реакція відіграє велику роль в індукції процесу апоптозу клітин та порушенні регенерації епітеліальних структур [20,22,94]. Це може пояснювати встановлені нами особливості між підвищеною експресією макрофагального маркера CD 68 та слабкою експресією маркера проліферації Ki-67 у дітей з ГЕРХ. У дітей з ГЕРХ та БА визначалась слабка та помірна експресія CD 68 в слизовій стравоходу. В доступній літературі не має даних щодо експресії даного маркера у хворих з ГЕРХ та Е.

Існують негативні результати щодо вивчення VCL-2 як маркера ГЕРХ [51], що було встановлено і в нашому дослідженні у дітей з ГЕРХ без БА. В епітеліальних структурах слизової стравоходу дітей з БА поєднаної з ГЕРХ виявлена лише слабка експресія VCL-2.

Таким чином, патоморфологічні ознаки запального процесу слизової стравоходу дітей з БА поєднаною з ГЕРХ та езофагітом характеризуються у 79,3 % еозинофільним типом (серед них одна дитина відповідала критеріям еозинофільного езофагіту, що описано в клінічному випадку) і залежать від ступеню тяжкості захворювання. У дітей з тяжким перебігом БА визначаються більш тяжкі епітеліальні пошкодження та подовження «сосочкових» структур, а характерною патоморфологічною ознакою визначено дисхроноз, який характеризувався вогнищевою гіпотрофією паралельно з фокальною гіперплазією базального шару. Особливостями експресії маркерів запального процесу слизової стравоходу у дітей з ГЕРХ та езофагітом і БА тяжкого перебігу встановлено підвищену експресію антигену Ki-67 та IgE, що свідчить про проліферативну активність епітелію стравоходу та можливий вклад IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової стравоходу.

Клінічний випадок

Дівчинка М., 10 років. звернулась в алергоцентр інституту зі скаргами на часті приступи ядухи, нічний сухий кашель, відчуття клубка в горлі, утруднене ковтання, болі в епігастральній ділянці черевної порожнини, відрижку.

Anamnesis vitae: Дитина народилась від II вагітності (I вагітність позаматкова). Під час вагітності у матері спостерігався токсикоз першої половини, гостра респіраторна вірусна інфекція. Зі слів матері був вплив хімічних шкідливостей під час вагітності. Під час пологів було раннє злиття навколоплідних вод, слабкість пологової діяльності. Пологи на 39-40 тижні - шляхом кесаревого розтину.

Народилась доношеною, з вагою 3000 г, зріст – 51 см. З народження була на штучному вигодовуванні. Отримувала фототерапію впродовж 24 год з метою лікування жовтухи. Виписана з пологового будинку на 5-ту добу. Сімейний алергологічний анамнез обтяжений по бронхіальній астмі. Обтяжена спадковість по харчовій алергії по лінії мами. Наявність алергічних проявів в родині відмічають тато і мама. В сім'ї є молодший хлопчик, який, за словами батьків, здоровий.

Anamnesis morbi: Діагноз бронхіальної астми встановлено у віці 1 рік. З 3-х місячного віку відмічався сухий кашель. З 6 місяців родина змінювала постійне місце проживання (з Москви до Луганської області). В 8 місяців у дівчинки була втрата свідомості, утруднене дихання, інтубація трахеї. В 1 рік була госпіталізована, приймала преднізолон впродовж 3 місяців. Дитина перенесла 33 реанімації з 8 місяців до 2 років життя. В 2,5 роки впродовж 1,5 місяців дитина перебувала на ШВЛ. В 2,5 роки у дитини спостерігалось полегшення стану на тлі зміни місця мешкання. З 2014 року отримувала різне базисне лікування :сингуляр, в різному дозуванні (від низьких до середніх доз) – фліксотид, серетид, симбікорт тривало; для лікування супутньої патології – назонекс, антигістамінні препарати. Однак досягти повного контролю над симптомами БА не вдалось, незважаючи на дотримання рекомендацій. Напади бронхіальної астми провокували емоції, фізичні навантаження, контакт з котом, гостра респіраторна вірусна інфекція. Останні роки у дівчинки в період цвітіння (весняно-літній) відмічається нежить та чхання. В анамнезі вказівка на харчову алергію на шоколад і молоко.

Хвора скерована в дитячі клініки інституту для обстеження та корекції лікування. За даними прик-тестування виявлена сенсibiliзація до берези, до суміші дерев, до тимофіївки, до амброзії, епідермісу kota, екстракту молока; молекулярної компонентної

алергодіагностики – сенсибілізація до PR-10 протеїнів; спірометрії – вентиляційна недостатність змішаного типу, зворотність обструкції 14,0 %; гідросонографії верхніх відділів травної системи – УЗ-ознаки гастроптозу та гастроезофагеального рефлюксу; даних ФЕГДС – рефлюкс-езофагіт, недостатність кардії. Під час проведення ФЕГДС здійснено біопсію слизової оболонки дистального та проксимального відділів слизової оболонки стравоходу. Морфологічний діагноз: катаральний езофагіт; в шарах багатошарового плоского епітелію з різних відділів слизової стравоходу виявлені нерівномірні вогнища еозинофільної інфільтрації із скупченнями в поверхневому шарі; кількість еозинофілів 49 в 5 полях зору на збільшенні 400; відмічаються невеликі вогнища гіперплазії епітеліального шару: 30-35 шарів (норма 20-25 шарів).

На відбитку слизової оболонки стравоходу: епітелій – 65 %, нейтрофіли – 18 %, лімфоцити – 7 %, еозинофіли – 8 %, базофіли – 0 %, макрофаги – 2 %.

Діагноз: Бронхіальна астма, тяжкий перебіг, частково контрольована, ДН 0-1 (ВН за змішаним типом 2 ст.). Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба з еозинофільним езофагітом. Алергічний сезонний персистуючий риніт, легкий перебіг. Поліалергія: перехресний пилокво-харчовий синдром (пилкок берези – яблуко, соя, фундук, арахіс), алергія на пилкок злакових та бур'янів, казеїн, епідерміс кота.

Дитині проведено корекцію лікування та рекомендовано:

1. Фліксотид 125 мкг – вранці 2 вдохи 2 рази на добу; при приступі ядухи – вентолін 100 мкг 2 вдохи.
2. Омепразол у дозуванні 20 мг один раз на день протягом 8 тижнів.
3. Туалет носа сольовим розчином.
4. Дієтотерапія з виключенням причинних продуктів
5. Виключити контакт з котом.

Хвора оглянута в динаміці. Через місяць у дівчинки не спостерігались симптоми БА, відмічались періодичні скарги з боку ШКТ, які через 2 місяця лікування повністю

контролювались. При проведенні спірометрії реєструвалась позитивна динаміка у вигляді покращення $ОФВ_1$ з 67,0 % до 82,0 % з негативним тестом на зворотність обструкції. В подальшому хворій рекомендовано передсезонну алерген-специфічну імунотерапію з алергенами суміші дерев.

4.2 Цитологічні особливості мазків-відбитків зі слизової стравоходу дітей з бронхіальною астмою, поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Для вивчення клітинного складу запального інфільтрату та встановлення інформативності методу мазку-відбитку зі слизової стравоходу обстежено 29 дітей з ГЕРХ та ознаками мікроскопічного езофагіту з та без БА (рис. 4.6).

За отриманими даними не встановлено вірогідної різниці в складі запального інфільтрату у обстежених дітей, а серед клітин переважали нейтрофіли (19,16+0,09 %).

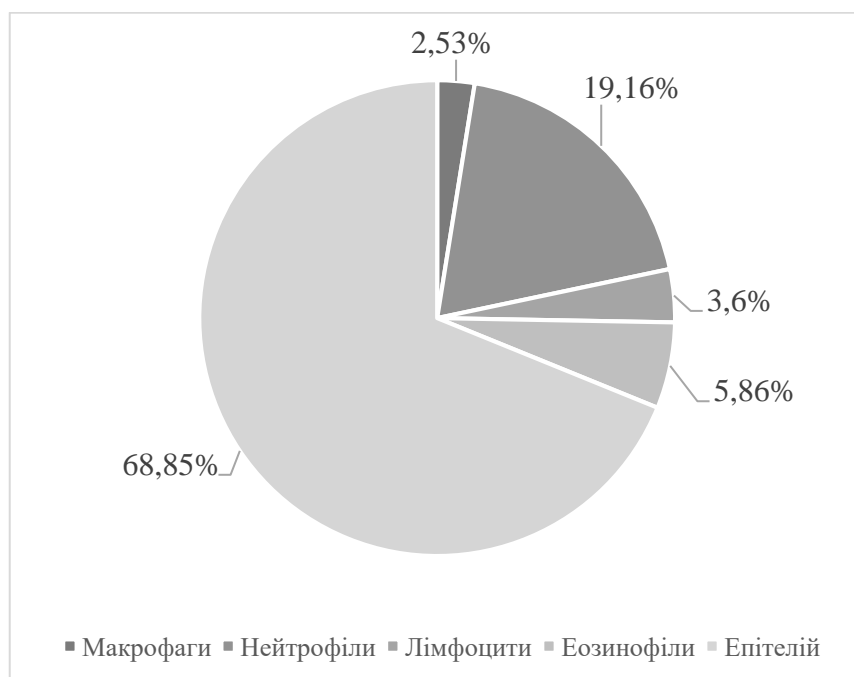


Рисунок 4.6 Клітинний склад запального інфільтрату в мазках-відбитках зі стравоходу обстежених дітей (n), у відсотках

На рисунку 4.7. представлено мазок-відбиток зі стравоходу дитини 11 років з БА поєднаної з ГЕРХ та езофагітом.

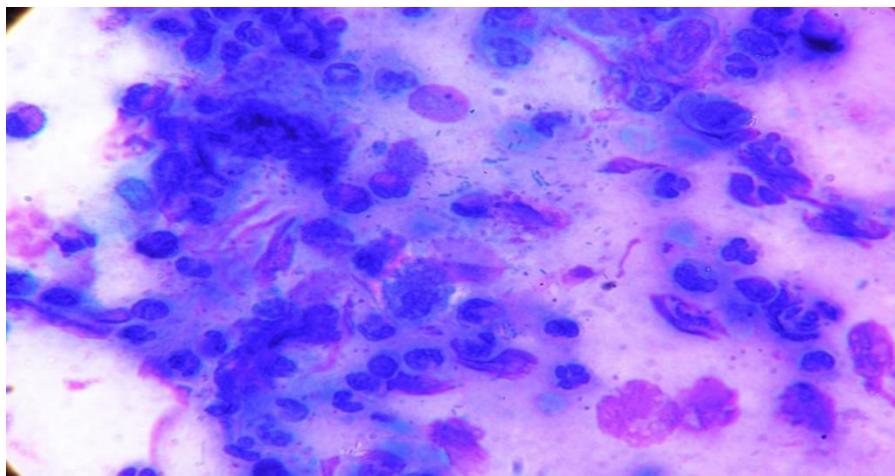


Рисунок 4.7 Мазок відбиток зі стравоходу дитини 11 років з БА поєднаної з ГЕРХ та езофагітом. Виразна нейтрофільна інфільтрація та поодинокі еозинофіли. Ок.10, об.100.

Еозинофільна інфільтрація була представлена нерівномірно в різних досліджуваних зразках матеріалу. Так, у 12 (41,4 %) досліджуваних мазків-відбитків еозинофіли склали від 1 до 5 на 100 клітин, у 15 (51,7 %) еозинофіли склали від 10 до 18 на 100 клітин, у 2 (6,9 %) дітей з тяжким перебігом БА еозинофіли склали 20-25 на 100 клітин (рисунок 4.8). Це свідчило про секреторну еозинофілію в слизовій стравоходу всіх обстежених дітей. Нами встановлено слабку пряму кореляційну залежність ($r=0,36$) між секреторною еозинофілією в мазках-відбитках зі слизової стравоходу та тяжкістю БА, що відповідало і результатам гістологічних досліджень. Однак, кореляційного зв'язку між клітинами запальної інфільтрації в мазку-відбитку та біоптатах слизової стравоходу не встановлено. Тому даний метод не можна вважати інформативним для оцінки типу запалення слизової стравоходу.

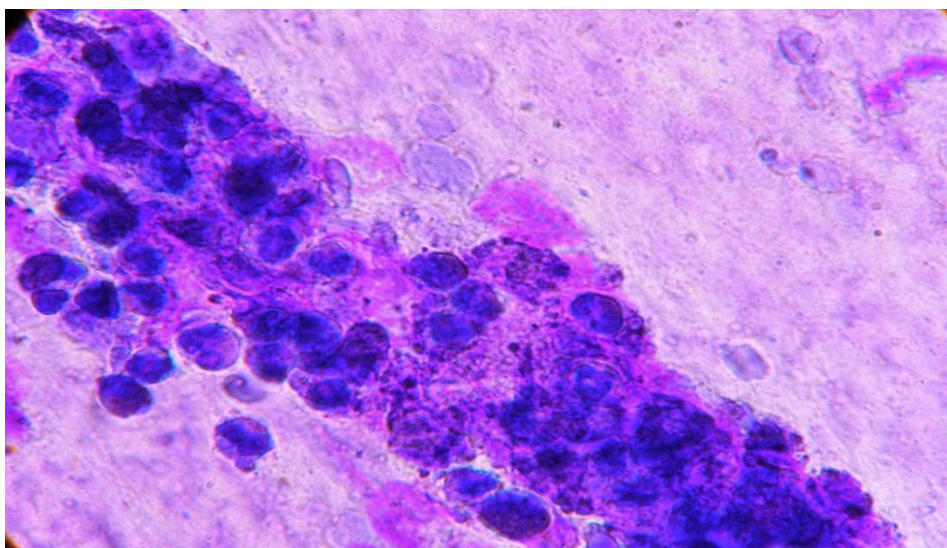


Рисунок 4.8 Мазок-відбиток зі стравоходу дитини 15 років з БА та езофагітом. Виразна еозинофільна інфільтрація. Ок.10, об.100.

Таким чином, при цитологічному дослідженні мазків-відбитків зі слизової оболонки стравоходу дітей з ГЕРХ та езофагітом виявлено, що в запальному інфільтраті кількісно переважали нейтрофіли, а секреторна еозинофілія носила нерівномірний характер. Не встановлено кореляційного зв'язку між клітинами запальної інфільтрації в мазку-відбитку та біоптатах слизової стравоходу у обстежених дітей, що свідчить про неінформативність даного неінвазивного методу.

4.3 Встановлення особливостей запального процесу дихальних шляхів в дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та езофагітом

Встановлений кореляційний зв'язок між еозинофілією індукованого мокротиння (ІМ) та гістологічними ознаками езофагіту з перевагою еозинофільного типу запалення ($r=0,53$). На рисунку 4.9 представлено мазок ІМ дитини з коморбідною БА.

У дітей з БА і здоровими дітьми відмічалася вірогідна різниця тільки між епітеліальними клітинами, еозинофілами та базофілами ІМ (табл. 4.3).

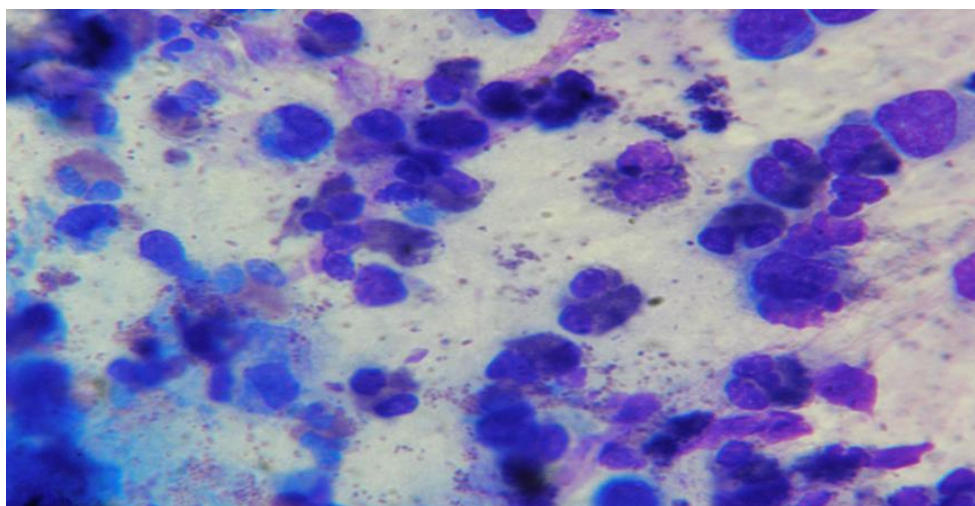


Рисунок 4.9 Мазок індукованого мокротиння дитини 14 років з БА поєднаної з ГЕРХ. Виразна еозинофільна інфільтрація. Ок.10, об.100.

Результати дослідження ІМ дітей усіх груп наведено в таблиці 4.3. У дітей групи 1 в ІМ виявлено вірогідно меншу кількість епітеліальних клітин ($13,86 \pm 7,89$), ніж у дітей групи 2 ($58,56 \pm 10,41$), групи 3 ($58,25 \pm 10,08$) та групи 4 ($71,10 \pm 11,85$), ($p < 0,05$), що можна пояснити теорією рефлюксу з пошкодженням епітеліоцитів у разі потрапляння гастродуоденального вмісту на слизову оболонку бронхів [136,185]. У дітей групи 1 спостерігалася вірогідно більша кількість нейтрофілів ($38,57 \pm 9,10$), лімфоцитів ($5,86 \pm 1,14$), еозинофілів ($16,43 \pm 2,59$) і макрофагів ($25,29 \pm 10,88$), а базофілів не виявлено зовсім порівняно з дітьми груп 2,3 і 4 ($p < 0,05$). У дітей груп 2 і 4 відмічалася вірогідна різниця тільки між епітеліальними клітинами, еозинофілами та базофілами ($p < 0,05$) (табл. 4.3). У дітей групи 3 кількість нейтрофілів ($28,92 \pm 7,06$) вірогідно більша, ніж у дітей в групах 2 і 4 ($23,25 \pm 9,72$ і $21,73 \pm 10,05$ відповідно) ($p < 0,05$). Кількість еозинофілів у дітей групи 3 ($2,08 \pm 3,11$) вірогідно менша, ніж у дітей груп 1 і 2 ($16,43 \pm 2,59$ і $7,62 \pm 2,73$ відповідно), і вірогідно більша, ніж у дітей групи 4 ($0,47 \pm 0,73$) ($p < 0,05$).

За даними наукової літератури, ліпофаги спостерігаються в ІМ пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, але відсутні в ІМ пацієнтів з ізольованою БА [79]. Дослідники зазначають про більшу кількість макрофагів у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, ніж у

пацієнтів з ізольованою БА, але ця різниця не була вірогідною ($p < 0,53$) [79], порівняно з даними власного дослідження ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Клітинний склад індукованого мокротиння в дітей (n) досліджуваних груп

Клітини запальної інфільтрації	Група				p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}
	1-ша, n=35	2-га, n=32	3-тя, n=36	4-та, n=30						
Епітеліальні клітини	13,86±7,89	58,56±10,41	58,25±10,08	71,10±11,85	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Нейтрофіли	38,57±9,10	23,25±9,72	28,92±7,06	21,73±10,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Лімфоцити	5,86±1,14	4,56±3,31	4,92±2,76	2,60±1,85	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Еозинофіли	16,43±2,59	7,62±2,73	2,08±3,11	0,47±0,73	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Базофіли	0,0±0,0	1,37±0,49	1,33±0,76	0,50±0,68	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Макрофаги	25,29±10,88	4,62±1,29	4,50±1,99	3,60±1,69	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Не встановлено вірогідної різниці між імуноцитохімічними маркерами (CD68, bcl-2, MMP-9, VEGF) в ІМ у дітей з ГЕРХ з або без БА.

Результати досліджень свідчили, що експресія імуноглобуліну Е (IgE) в мазках індукованого мокротиння дітей з БА поєднаної з ГЕРХ та езофагітом була від помірної до виразної (від 2 до 3 балів) в цитоплазмі нейтрофілів та еозинофілів і в середньому становила 2,6 бала (рис. 4.10).

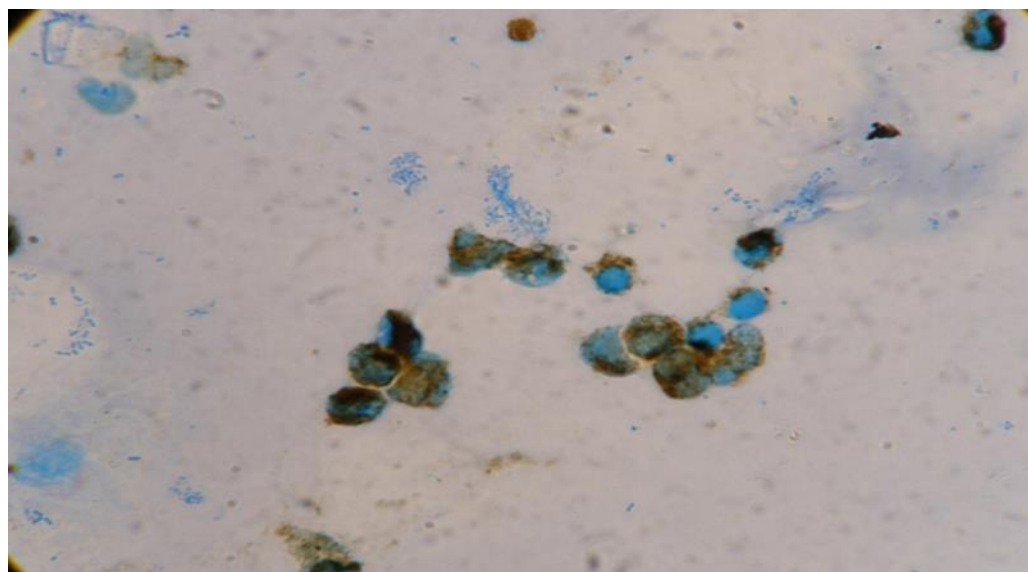


Рисунок 4.10 Мазок індукованого мокротиння дитини 12 років з БА, що поєднана з ГЕРХ та езофагітом. Виразна експресія (3 бала) імуноглобуліну Е (Ig E) в цитоплазмі нейтрофілів та еозинофілів. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.40.

Таким чином, при БА, що поєднана з ГЕРХ, у дітей реєструвався більш виражений запальний процес нижніх дихальних шляхів, який характеризувався перевагою еозинофільного типу запалення зі зменшенням незмінених епітеліальних клітин та макрофагальною реакцією, на відміну від дітей з ізольованим перебігом БА та ГЕРХ. Про що свідчить вірогідно вища кількість ефektorних клітин (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, макрофагів) і менша кількість епітеліальних клітин в індукованому мокротинні. Виразна експресія IgE в індукованому мокротинні підтверджувала провідний IgE-залежний механізм розвитку БА у дітей.

Встановлено, що у дітей з ГЕРХ без БА реєструвався субклінічний нейтрофільний запальний процес нижніх дихальних шляхів.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Буратинська А.А. (2021). Стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Український журнал Перинатологія і

Педіатрія, 1(85), 62-65. doi 10.15574/PP.2021.85.62. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

2. Umanets T., Buratynska A., Antipkin Y., Lapshyn V., Pustovalova O., Khomenko V. (2021). Sputum Cell Count and its Association with Reflux Severity in Asthmatic Children with Gastroesophageal Reflux Disease. EAACI Digital Congress. Allergy, 1147, 570. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15096>. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

3. Zadorozhna T.D., Antypkin Yu.H., Umanets T.R., Buratynska A.A., Archakova T.M., Kiurdzhiieva M.I., Kylykhevych S.M. (2021). Pathomorphological and immunohistochemical features of the esophageal mucosa in children with asthma combined with reflux esophagitis. Pathologia, 18 (2), 159-166. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.237538. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

4. Антипкін Ю.Г., Задорожна Т.Д., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Пустовалова О.І. (2021). Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та рефлюкс-езофагітом у дітей. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

5. Антипкін Ю.Г., Задорожна Т.Д., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Пустовалова О.І., Килихевич С.М. (2021). Морфологічні і імуногістохімічні особливості слизової стравоходу дітей з бронхіальною астмою поєднаною з рефлюкс-езофагітом. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 108428. 5 жовтня 2021 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку.*

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ ТА ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ, ЩО ПОЄДНАНА З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

5.1 Обґрунтування та вивчення ефективності лікувально-профілактичного комплексу фармакотерапії у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Інгібітори протонної помпи (ІПП) використовують для поліпшення симптомів ГЕРХ, проте науковці в своїх наукових дослідженнях отримують помірний та мінливий вплив на контроль БА на тлі супутньої ГЕРХ [226]. Вчені наголошують на важливості призначення лікарських препаратів для лікування ГЕРХ у дітей саме при наявності клінічних симптомів даної патології з метою уникнення серйозних побічних явищ [90].

Використання інгібіторів протонної помпи (ІПП) з метою лікування ГЕРХ призводить до зменшення загострень та поліпшення перебігу БА у пацієнтів, покращення легеневої функції [188], але довгострокове лікування пов'язане з можливими ризиками розвитку респіраторної інфекції (включаючи *Clostridium*), мальабсорбції, діареї, дефіциту В12, електролітів, аномалії та остеопорозу. Отже, тривале його використання пацієнтами з БА при безсимптомній ГЕРХ вважається не виправданим [188].

Відомо, що бета2-агоністи тривалої дії можуть викликати розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру [121], провокуючи потрапляння вмісту шлунку до стравоходу. Діти групи 1 до початку обстеження вірогідно частіше отримували комбіновані препарати базисної терапії тривалістю більше року, які містять бета2-агоністи тривалої дії, на відміну від дітей групи 2, більшість яких отримували монотерапію інгаляційними кортикостероїдами (OR=2,60, 95% CI 1,9-7,5; p=0,044). Враховуючи, що тривале

застосування комбінованої терапії ІГКС та бета2-агоністів тривалої дії в нашому дослідженні є вірогідним фактором ризику ГЕРХ у дітей з БА та встановлені більш виражені запальні зміни в дихальних шляхах у цієї категорії хворих, нами в якості базисної терапії комбіновані препарати були замінені на монотерапію ІГКС.

Для порівняння ефективності лікування БА поєднаної з ГЕРХ нами під моніторингове спостереження було включено 79 дітей віком 6-17 років, які методом рандомізації були розподілені на дві групи: основну (40 дітей) та порівняльну (39 дітей).

Всі діти отримували лікувально-профілактичний комплекс, який включав антирефлюксні немедикаментозні заходи (79 дітей), при наявності перехресної харчової алергії - дієтотерапію з виключенням причинного продукту, базисну терапію із застосуванням ІГКС (будесоніду в дозуванні 200-400 мкг), що відповідало ступеню тяжкості БА (для дітей старше 12 років – в комбінації з монтелукастом 5 мг або 10 мг відповідно віку). Дітям основної групи до лікувально-профілактичного комплексу було призначено омепразол у дозуванні 20 мг один раз на день протягом 8 тижнів, а решті дітей групи 1 (39 дітей) - лікування БА препаратами базисної терапії без омепразолу.

Критеріями ефективності призначеного лікування були динаміка симптомів ГЕРХ та рівень контрольованості БА, які оцінювали на 4, 8 та на 12 тижнях лікування. Оцінку симптомів ГЕРХ проводили за даними анкетування.

Серед обстежених хворих переважали діти 6-11 років (середній вік склав $10,96 \pm 3,23$ роки), а за статтю - хлопчики (74,68 %). Більшість дітей з БА, які включені в дослідження, мали легкий та середньо-тяжкий (55,69 %), частково-контрольований перебіг (58,23 %).

Найчастішими скаргами ГЕРХ у дітей з БА були: біль в епігастральній ділянці черевної порожнини (70,89 %), нудота (60,76 %), неприємний присмак у роті (50,63 %), печія (43,04 %) та зниження апетиту (40,51 %). Діти старшого віку (від 12 років до 17 років) вірогідно частіше скаржились на печію (OR=4,76; 95% CI 1,32-17,22; $r=0,39$, $p<0,05$), ніж діти віком від 6 до 11 років.

Таблиця 5.1

**Динаміка частоти езофагеальних скарг у дітей (n) основної групи на тлі
лікувально-профілактичних заходів**

абс.ч (%)

Скарги	Показники	Легкий/середньо-тяжкий перебіг БА, n = 22	Тяжкий перебіг БА, n = 18
1	2	4	3
Біль в епігастральній ділянці черевної порожнини	До лікування	14 (63,64)	15 (83,33)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	7 (38,89)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,000	0,006
	p 8 тижнів	0,000	0,000
	p 12 тижнів	0,000	0,000
Нудота	До лікування	10 (45,45)	15 (83,33)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	3 (16,67)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,000	0,0001
	p 8 тижнів	0,000	0,000
	p 12 тижнів	0,000	0,000
Неприємний присмак у роті	До лікування	9 (40,91)	11 (61,11)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	8 (44,44)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,000	0,317
	p 8 тижнів	0,000	0,0001
	p 12 тижнів	0,000	0,0001
Печія	До лікування	10 (45,45)	7 (38,89)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	3 (16,67)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,000	0,137
	p 8 тижнів	0,000	0,003
	p 12 тижнів	0,000	0,003

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
Зниження апетиту	До лікування	8 (36,36)	10 (55,56)
	Після лікування 4 тижні	2 (9,09)	5 (27,78)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	4 (22,22)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	4 (22,22)
	p 4 тижні	0,031	0,091
	p 8 тижнів	0,002	0,040
	p 12 тижнів	0,002	0,040
Відмова від їжі	До лікування	6 (27,27)	5 (27,78)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	3 (16,67)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,008	0,423
	p 8 тижнів	0,008	0,016
	p 12 тижнів	0,008	0,016
Дискомфорт за грудиною	До лікування	5 (22,72)	3 (16,67)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	3 (16,67)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,018	1,000
	p 8 тижнів	0,018	0,070
	p 12 тижнів	0,018	0,070
Утруднене ковтання	До лікування	5 (22,72)	4 (22,22)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,018	0,034
	p 8 тижнів	0,018	0,034
	p 12 тижнів	0,018	0,034
Відчуття клубка в горлі	До лікування	5 (22,72)	4 (22,22)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,018	0,034
	p 8 тижнів	0,018	0,034
	p 12 тижнів	0,018	0,034

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
Відчуття харчової пробки	До лікування	5 (22,72)	4 (22,22)
	Після лікування 4 тижні	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після лікування 8 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	Після 12 тижнів	0 (0,0)	0 (0,0)
	p 4 тижні	0,018	0,034
	p 8 тижнів	0,018	0,034
	p 12 тижнів	0,018	0,034

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Симптом «відчуття клубка в горлі» ($r=0,39$, $p<0,05$) був більш характерний для дівчат, ніж для хлопців і для дітей, які більш тривалий час хворіють на БА ($r=0,41$, $p<0,05$). Встановлена відмінність симптомів із боку травної системи у обстежених дітей можливо характеризує вікові і статеві особливості усвідомлення власних відчуттів щодо сприйняття симптомів.

Таблиця 5.2

Динаміка частоти езофагеальних скарг у дітей (n) групи порівняння на тлі лікувально-профілактичних заходів

абс.ч (%)

Скарги	Показники	Легкий/середньо-тяжкий перебіг БА, n = 22	Тяжкий перебіг БА, n = 17
1	2	4	3
Біль в епігастральній ділянці черевної порожнини	До лікування	12 (54,55)	14 (82,35)
	Після лікування 4 тижні	12 (54,55)	12 (70,59)
	Після лікування 8 тижнів	11 (50,0)	11 (64,71)
	Після 12 тижнів	9 (40,91)	10 (58,82)
	p 4 тижні	1,000	0,419
	p 8 тижнів	0,763	0,244
	p 12 тижнів	0,365	0,132
Нудота	До лікування	9 (40,91)	13 (76,47)
	Після лікування 4 тижні	9 (40,91)	11 (64,71)

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4
Нудота	Після лікування 8 тижнів	8 (36,36)	10 (58,82)
	Після 12 тижнів	8 (36,36)	9 (52,94)
	p 4 тижні	1,000	0,452
	p 8 тижнів	0,757	0,271
	p 12 тижнів	0,757	0,151
Неприємний присмак у роті	До лікування	9 (40,91)	10 (58,82)
	Після лікування 4 тижні	9 (40,91)	9 (52,94)
	Після лікування 8 тижнів	9 (40,91)	8 (47,06)
	Після 12 тижнів	8 (36,36)	7 (41,18)
	p 4 тижні	1,000	0,730
	p 8 тижнів	1,000	0,492
	p 12 тижнів	0,757	0,304
Печія	До лікування	9 (40,91)	7 (41,18)
	Після лікування 4 тижні	9 (40,91)	6 (35,29)
	Після лікування 8 тижнів	8 (36,36)	6 (35,29)
	Після 12 тижнів	7 (31,81)	5 (29,41)
	p 4 тижні	1,000	0,724
	p 8 тижнів	0,757	0,724
	p 12 тижнів	0,531	0,473
Зниження апетиту	До лікування	7 (31,81)	7 (41,18)
	Після лікування 4 тижні	7 (31,81)	7 (41,18)
	Після лікування 8 тижнів	7 (31,81)	7 (41,18)
	Після 12 тижнів	5 (22,73)	6 (35,29)
	p 4 тижні	1,000	1,000
	p 8 тижнів	1,000	1,000
	p 12 тижнів	0,498	0,724
Відмова від їжі	До лікування	5 (22,73)	4 (23,53)
	Після лікування 4 тижні	5 (22,73)	4 (23,53)
	Після лікування 8 тижнів	5 (22,73)	4 (23,53)
	Після 12 тижнів	4 (18,18)	3 (17,65)
	p 4 тижні	1,000	1,000
	p 8 тижнів	1,000	1,000
	p 12 тижнів	0,709	0,672
Дискомфорт за грудиною	До лікування	5 (22,73)	4 (23,53)
	Після лікування 4 тижні	5 (22,73)	4 (23,53)

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4
Дискомфорт за грудиною	Після лікування 8 тижнів	4 (18,18)	3 (17,65)
	Після 12 тижнів	3 (13,64)	3 (17,65)
	<i>p</i> 4 тижні	1,000	1,000
	<i>p</i> 8 тижнів	0,709	0,672
	<i>p</i> 12 тижнів	0,434	0,672
Утруднене ковтання	До лікування	3 (13,64)	3 (17,65)
	Після лікування 4 тижні	3 (13,64)	3 (17,65)
	Після лікування 8 тижнів	3 (13,64)	2 (11,76)
	Після 12 тижнів	1 (4,55)	2 (11,76)
	<i>p</i> 4 тижні	1,000	1,000
	<i>p</i> 8 тижнів	1,000	0,628
	<i>p</i> 12 тижнів	0,294	0,628
Відчуття клубка в горлі	До лікування	4 (18,18)	4 (23,53)
	Після лікування 4 тижні	4 (18,18)	4 (23,53)
	Після лікування 8 тижнів	3 (13,64)	3 (17,65)
	Після 12 тижнів	3 (13,64)	3 (17,65)
	<i>p</i> 4 тижні	1,000	1,000
	<i>p</i> 8 тижнів	0,680	0,672
	<i>p</i> 12 тижнів	0,680	0,672
Відчуття харчової пробки	До лікування	3 (13,64)	3 (17,65)
	Після лікування 4 тижні	3 (13,64)	3 (17,65)
	Після лікування 8 тижнів	1 (4,55)	2 (11,76)
	Після 12 тижнів	1 (4,55)	1 (5,88)
	<i>p</i> 4 тижні	1,000	1,000
	<i>p</i> 8 тижнів	0,294	0,628
	<i>p</i> 12 тижнів	0,294	0,287

Примітка. Значення *p* курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Застосування омепразолу у обстежених дітей позитивно впливало на симптоми езофагеальної дисфункції. В таблицях 5.1, 5.2 представлено динаміку симптомів езофагеальної дисфункції у обстежених дітей основної групи та групи порівняння.

Як видно з наведених даних, лише у 8 (44,4 %) пацієнтів з тяжким перебігом БА через 4 тижні застосування лікувального профілактичного комплексу з включенням

омепразолу залишались епізодичні скарги (біль в епігастральній ділянці черевної порожнини, нудота, неприємний присмак у роті, зниження апетиту, печія), а такі симптоми гастроєзофагеальної дисфункції як утруднене ковтання, відчуття клубка в горлі та харчової пробки не спостерігались. У дітей з легким/середньо-тяжким перебігом БА через 4 тижні лікування симптоми гастроєзофагеальної дисфункції не спостерігались і лише 2 (9,09 %) хворих відмічали зниження апетиту.

Таблиця 5.3

Динаміка рівню контролю бронхіальної астми у дітей (n) основної групи,
абс.ч (%)

Показники	Легка / Середньо-тяжка БА, n=22			Тяжка БА, n =18		
	Контрольована	Частково-контрольована	Неконтрольована	Контрольована	Частково-контрольована	Неконтрольована
До лікування	10 (45,45)	12 (54,55)	-	-	18 (100,0)	-
Після лікування 4 тижні	18 (81,82)	4 (18,18)	-	1 (5,56)	17 (94,44)	-
Після лікування 8 тижнів	22 (100,0)	0 (0,0)	-	7 (38,89)	11 (61,11)	-
Після 12 тижнів	22 (100,0)	0 (0,0)	-	9 (50,0)	9 (50,0)	-
p 4 тижні	<i>0,012</i>	<i>0,012</i>	-	0,311	0,311	-
p 8 тижнів	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	-	<i>0,003</i>	<i>0,003</i>	-
p 12 тижнів	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	-	<i>0,0005</i>	<i>0,0005</i>	-

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Отже, у 30 (75,0 %) пацієнтів для повного регресу симптомів ГЕРХ достатньо було 4-тижневого курсу лікування омепразолом, а майже половина дітей з БА тяжкого

перебігу – 8-тижневого. Це можна пояснити більш глибокими морфологічними змінами стравоходу у даної категорії дітей, що потребує більш тривалого застосування ІПП [23]. Через 8 та 12 тижнів спостереження симптоми ГЕРХ не реєструвались у дітей основної групи. Лише у 4 (22,2 %) дітей з тяжким перебігом БА відмічалось зниження апетиту ($p=0,040$).

Таблиця 5.4

**Динаміка рівню контролю бронхіальної астми у дітей (n) групи порівняння
абс.ч (%)**

Показники	Легка / Середньо-тяжка БА, n=22			Тяжка БА, n=17		
	Контрольована	Частково-контрольована	Неконтрольована	Контрольована	Частково-контрольована	Неконтрольована
До лікування	12 (54,55)	10 (45,45)	-	-	6 (35,29)	11 (64,71)
Після лікування 4 тижні	13 (59,09)	9 (40,91)	-	-	7 (41,18)	10 (58,82)
Після лікування 8 тижнів	14 (63,64)	8 (36,36)	-	-	8 (47,06)	9 (52,94)
Після 12 тижнів	16 (72,73)	6 (27,27)	-	7 (41,18)	10 (58,82)	
<i>p</i> 4 тижні	0,761	0,761	-	-	0,724	0,724
<i>p</i> 8 тижнів	0,540	0,540	-	-	0,486	0,486
<i>p</i> 12 тижнів	0,210	0,210	-	0,059	0,001	0,001

Примітка. Значення *p* курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

У дітей, групи порівняння зберігались симптоми у 12 (70,59 %) дітей з тяжким перебігом БА та у 12 (54,55 %) дітей з легкою та середньотяжкою БА на 4 тижні лікування; у 11 (64,71 %) дітей з тяжким перебігом БА та у 11 (50,0 %) дітей з легкою та середньотяжкою БА на 8 тижні. Незважаючи на тенденцію у покращенні динаміки

езофагеальних симптомів на тлі скорегованої базисної терапії та немедикаментозних антирефлюксних заходів, їх збереження у 9 (40,91 %) дітей з легкою та середньотяжкою БА свідчило про недостатність цих заходів, особливо у хворих з тяжким перебігом БА – 10 (58,82 %).

В таблицях 5.3, 5.4 представлено динаміку рівня контролю БА у дітей основної та порівняльної груп спостереження.

На 4 тижні лікування у 4 (18,18 %) дітей основної групи легкою та середньотяжкою перебігом відмічалася частковоконтрольована БА ($p=0,012$), а на 8 та на 12 тижні – у жодної дитини ($p=0,000$). У 7 (38,89 %) дітей основної групи досягнуто контролю БА тяжкого ступеню на 8 тижні лікування ($p=0,003$), а на 12 тижні – у половини дітей 9 (50,0 %) ($p=0,0005$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.5

Вірогідна різниця (p) між дітьми основної та порівняльної груп в залежності від контрольованості перебігу БА на тлі лікування в групах

p	Контрольована		Частково-контрольована		Неконтрольована	
	Легка / Середньотяжка БА	Тяжка БА	Легка / Середньотяжка БА	Тяжка БА	Легка / Середньотяжка БА	Тяжка БА
До лікування	0,547	-	0,547	0,000	-	0,000
Після лікування 4 тижні	0,099	0,525	0,099	0,0002	-	0,0002
Після лікування 8 тижнів	0,002	0,039	0,002	0,0034	-	0,0034
Після 12 тижнів	0,008	0,601	0,008	-	-	-

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Оцінюючи рівень контролю БА обстежених дітей відмічена позитивна динаміка у збільшенні кількості хворих з контрольованим перебігом захворювання через 12 тижнів

спостереження у дітей основної групи ($p=0,000$). У дітей, які пройшли тільки курс базисної терапії без призначення омепразолу, відмічена позитивна динаміка рівню контролю БА, однак без вірогідної різниці при нетяжкій БА і при тяжкій БА ($p=0,210$ і $p=0,059$ відповідно) (табл. 5.3, 5.4, 5.5).

Таким чином, отримані дані проведеного дослідження показали, що більшість дітей з БА та ГЕРХ чутливі до ППІ, включення яких до лікувально-профілактичного комплексу вірогідно впливало на контрольованість БА через 12 тижнів спостереження. У 76,09 % дітей з нетяжкою БА та ГЕРХ призначення омепразолу до лікувально-профілактичного комплексу дозволило досягти повного регресу симптомів езофагеальної дисфункції через 4 тижні, а повного контролю БА - через 8 тижнів спостереження. Діти з тяжким перебігом БА в 44,4 % випадків потребували 8-тижневого курсу омепразолу для контролю симптомів ГЕРХ та БА. Проведені дослідження дозволили розробити алгоритм для обстеження дітей з БА (рис. 5.1).

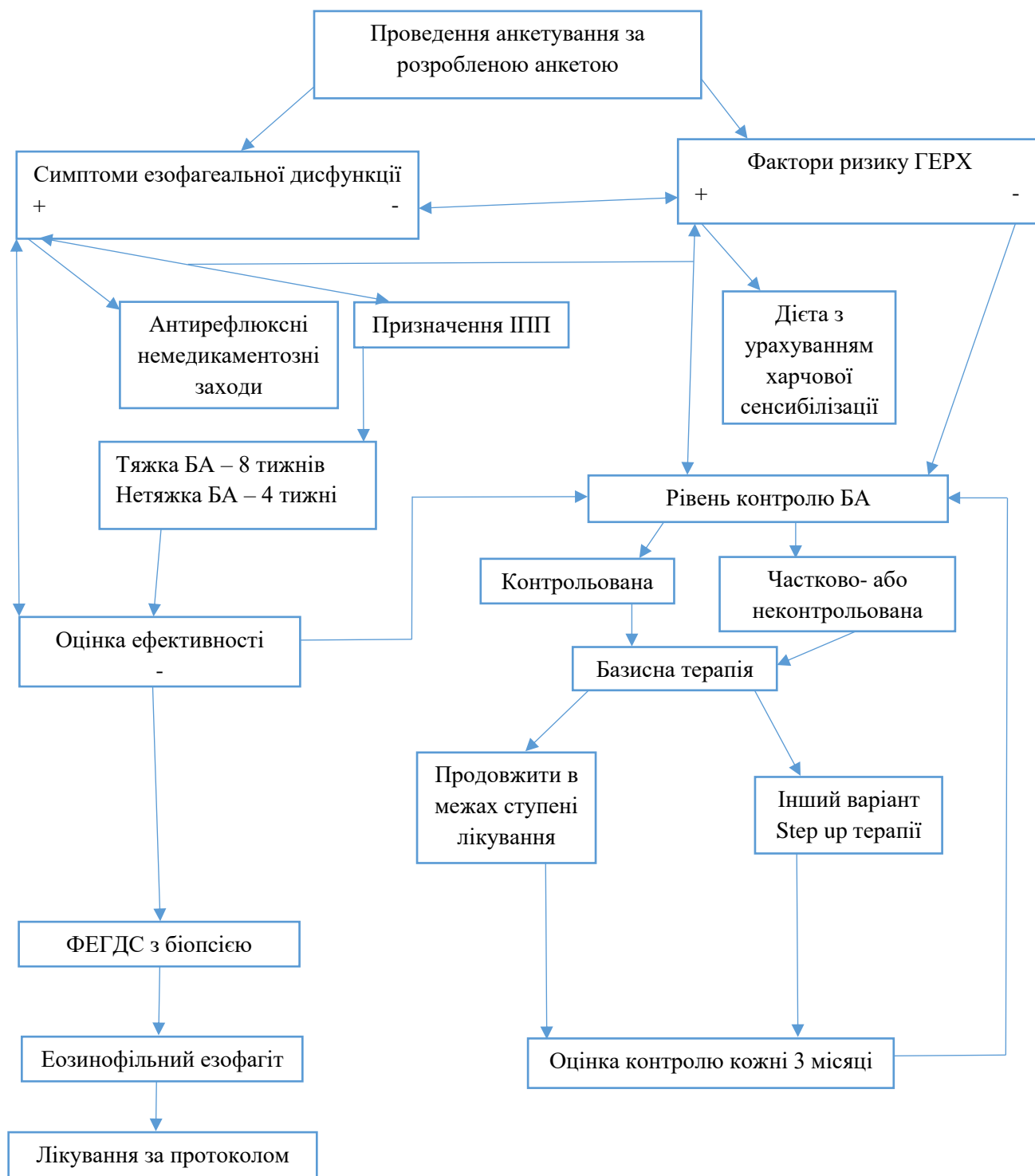


Рисунок 5.1 Алгоритм для обстеження дітей з БА

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І. (2021). Ефективність лікування інгібіторами протонної помпи у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з рефлюкс-езофагітом. Астма і алергія, 4, 21-26. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-21-26. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії - підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з ГЕРХ шляхом вивчення факторів ризику, обтяжливого впливу на клінічний перебіг, особливості запального процесу дихальних шляхів, слизової оболонки стравоходу коморбідної патології, обґрунтованому виборі базисної терапії і оцінки ефективності інгібітору протонної помпи.

1. У 79 (50,97 %) хворих БА поєднується з ГЕРХ, яка супроводжується рецидивуванням гастроєзофагеальних симптомів: болем в епігастральній дялянці черевної порожнини (70,89 %), нудотою (60,76 %), неприємним присмаком у роті (50,63 %), печією (43,04 %), регургітацією (46,84 %).
2. Вірогідними факторами ризику формування ГЕРХ у дітей з БА є перинатальні чинники (гострі респіраторні захворювання під час вагітності (OR=8,09; 95% CI, 2,28-28,77, p=0,0003), загроза переривання вагітності (OR=6,45; 95% CI, 2,25-18,47, p=0,0002), багатоводдя (p=0,011), слабкість пологової діяльності (p=0,000)), реакції гіперчутливості на їжу (OR=4,83; 95% CI, 1,3-18,6, p=0,013), atopічний дерматит (OR=1,87; 95 % CI, 1,0-3,57, p=0,034), тяжкий перебіг БА (OR=4,3; 95 % CI, 1,5-12,31, p=0,004), тривале застосування (більше року) комбінації інгаляційного кортикостероїда/бронхолітика тривалої дії (OR=2,60; 95% CI, 1,9-7,5, p=0,044).
3. Встановлено, що наявність ГЕРХ впливає на контрольованість БА в дітей, асоціюється з нічними симптомами, потребою в бронхолітичній терапії (8,5±0,5 інгаляцій на місяць) та більш тяжким (у 44,31 %) і тривалим (6,0±0,5 років) перебігом захворювання.
4. У дітей з БА поєднаною з ГЕРХ порівняно з хворими з ізольованою БА доведено перевагу полісенсibiliзації (у 87,7 % хворих, p=0,013), вірогідно частішу сенсibiliзацію до пилоквих алергенів групи PR-10 (у 58,33 % дітей, p=0,023) з

наявністю перехресної харчової сенсibiliзації, більш виражений запальний процес нижніх дихальних шляхів, який асоціюється з обструктивним типом вентиляційної недостатності ($p=0,009$) та вищими показниками зворотності обструкції ($p=0,0009$).

5. Визначено, що перебіг ГЕРХ у обстежених дітей з БА характеризувався макро- та мікроскопічними ознаками катарального езофагіту з перевагою еозинофільного типу запалення (у 79,3 % дітей), що корелювало з еозинофілією індукованого мокротиння ($r=0,53$).
6. Доведено, що у дітей з тяжким перебігом БА визначаються більш тяжкі епітеліальні пошкодження (у 92,31 % дітей) та подовження «сосочкових» структур (у 38,46 % дітей), а характерною патоморфологічною ознакою є дисхроноз (у 92,31 % дітей), який характеризувався вогнищевою гіпотрофією паралельно з фокальною гіперплазією базального шару, вища експресія антигену Ki-67 (3 бали, за U-критерієм Манна-Уїтні, $p<0,05$) та IgE (2 бали), що свідчить про проліферативну активність епітелію і вклад IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової стравоходу.
7. Застосування препарату ІПП на основі омепразолу на тлі лікувально-профілактичного комплексу у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ впливало на контрольованість симптомів езофагеальної дисфункції та симптомів БА, а ефективність курсу лікування залежала від тяжкості перебігу БА. Діти з тяжким перебігом БА в 44,4 % випадків потребували 8-тижневого курсу ІПП для контролю симптомів ГЕРХ та БА.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою визначення групи ризику та раннього виявлення ГЕРХ у дітей з БА рекомендовано застосовувати розроблену анкету-опитувальник.
2. Дітей з тяжким перебігом БА, тривалим (більше року) застосуванням комбінації інгаляційного кортикостероїда/бронхолітика тривалої дії, реакціями

гіперчутливості на їжу, atopічним дерматитом та сенсibiliзацією до пилоквих алергенів групи PR-10 розглядати як групу високого ризику розвитку ГЕРХ, яка потребує збільшення частоти планових оглядів для своєчасної корекції лікувально-профілактичних заходів.

3. Для ранньої діагностики ГЕРХ з езофагітом у дітей з БА рекомендовано проводити ФЕГДС з біопсією з проксимального та дистального відділів слизової оболонки стравоходу із наступною оцінкою імуногістохімічних маркерів запалення: Ki-67 і IgE.
4. Лікувально-профілактичні заходи дітям з БА поєднаною з ГЕРХ повинні включати дієтотерапію з урахуванням перехресної сенсibiliзації до харчових алергенів, антирефлюксні заходи та призначення курсу ІПП відповідно тяжкості перебігу БА. У дітей з тяжким перебігом БА поєднаної з ГЕРХ та езофагітом тривалість курсу повинно складати не менше 8 тижнів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеева Е.П. (2006). Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой. автореф. дисс. канд. мед. наук. 14.00.05. Е.П. Алексеева. М. 18 с.
2. Антипкін Ю.Г., Чумаченко Н.Г., Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. Перинатология и педиатрия. 1(65), 95-99.
3. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Крепосняк А.А. та ін. (2019). Бронхіальна астма поєднана з еозинофільним езофагітом у дітей: чи встановлюється дана коморбідна патологія? Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції: Сучасні питання алергології. 3. https://armed.org.ua/wp-content/uploads/2019/04/Tezi-Dnipro-redaktsiya-29_03.pdf
4. Антипкін Ю.Г., Марушко Ю.В. (2011). Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей. Науково-інформаційний посібник. Київ. 496.
5. Антипкін Ю.Г., Надточій Т.Г. (2011). Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури). Перинатология и педиатрия. 1(45), 19-23.
6. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. (2021). Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.
7. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Розов Д.Н. и др. (2018). Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. Вестник новых медицинских технологий. 25 (3): 7-14. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16057.

8. Баринов С.С., Яценко О.В. (2015). Новые возможности стабильного контроля бронхиальной астмы. Астма та алергія. 3, 61-64.
9. Белоусова О.Ю., Слободянюк О.Л., Павленко Н.В., Ганзій О.Б., Волошин К.В. (2018). Фактори ризику та можливості запобігання формуванню гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку. Здоровье ребенка. 13(1): S73-S78. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131183.
10. Биткова Е.Н. (2015). Влияние психотерапевтических методов на качество жизни больных и характер течения заболевания при бронхиальной астме, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их сочетании: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.04. Е.Н. Биткова. Москва. 26.
11. Больбот Ю.К., Калічевська М. В. (2015). Фактори ризику розвитку патології верхнього відділу травного тракту у дітей із бронхіальною астмою. Здоров'я дитини. 3(62):40-43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_3_10.
12. Больбот Ю.К., Калічевська М.В. (2014). Особенности перебігу бронхіальної астми у дітей із поверхневими та деструктивними ураженнями слизової оболонки травного тракту. Проблеми клінічної педіатрії. 2 (24), 21-24.
13. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Суржик А.В., Ерешко О.А. (2016). Эозинофильный эзофагит у детей. Обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 15 (3), 239-249. DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1560.
14. Буталий Я.А. (2008). Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в купировании гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.04. Я.А. Буталий. Москва. 24.
15. Власова О.В. (2016). Клініко-анамнестичні особливості фенотипу бронхіальної астми фізичного навантаження у дітей. Молодий вчений. 1 (28). 3. 46-51.
16. Войтенкова О.В. (2010). Частота и клинико-функциональные особенности патологии пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.08. О.В. Войтенкова. Смоленск. 19.

17. Волкова Д.В. (2007). Патоморфологическое исследование эпителия слизистых оболочек при бронхиальной астме, ассоциированной с гастроэзофагеальным рефлюксом: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.15. Д.В. Волкова. Новосибирск. 22.
18. Галимова Е.С. (2013). Распространенность бронхиальной астмы в республике Башкортостан и клинико-иммунологические особенности ее сочетаний с заболеваниями системы пищеварения: автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.01.04. 14.03.09. Е.С. Галимова. Челябинск. 44.
19. Гацька Д.О. (2015). Поширеність та клінічні особливості бронхіальної астми серед дітей та молоді Вінницької області. Вісник Вінницького національного медичного університету. №2, Т.19. с.489-493.
20. Голубева В.В. (2014). Низкочастотное переменное магнитное поле в комплексе с нафталаном в реабилитации больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей бронхолегочной патологией: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.03.11. В.В. Голубева. Москва. 24.
21. Городиловська М.І., Няньковський С.Л. (2014). Особливості діагностики та лікування еозинофільних езофагітів у дітей шкільного віку. Науковий вісник Ужгородського університету. «Медицина». 1 (49), 214-218.
22. Добронравов В.А., Мухаметдинова А.О., Храброва М.С., Набоков А.В., Грене Х., Клим Ф. (2018). Прогностическое значение CD3+, CD68+, CD20+ клеток в интерстиции у больных с гломерулитом аллографта почки. Нефрология. 22(6):47-55. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-47-55>.
23. Задорожна ТД, Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Буратинська АА, Арчакова ТМ, Кюрджієва МІ, Кирихевич СМ. (2021). Патоморфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу в дітей із бронхіальною астмою, що поєднана з рефлюкс-езофагітом. Патологія. 18(2):159-166. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.237538.

24. Зайков С.В. (2019). Аллергенные молекулы бронхиальной астмы. Астма и аллергия. 4. 62-63.
25. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О. (2012). Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. РЖГГК. 1, 71-81.
26. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. (2013). Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. М. АИСПИРАН. 80.
27. Илюхина Л.Н. (2010). Клинико-морфофункциональные особенности эзофагогастроуденального отдела у больных бронхиальной астмой при лечении глюкокортикоидами: автореф. дисс. канд. мед. наук. 14.01.25. 14.01.04. Л.Н. Илюхина. Благовещенск. 26.
28. Курик Л.М. (2016). Основні складові якості життя хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Астма та алергія. 4, 16-24.
29. Литвиненко С.Н. (2013). Тихонова Н.К. Самооценка детьми степени контроля над бронхиальной астмой. Актуальные вопросы педиатрии: Мат. конф. Калининград. 22-27.
30. Литвинець Л.Я. (2016). Бронхіальна астма у дітей: аспекти перебігу та профілактики. Современная педиатрия. 3(75), 90-93. doi10.15574/SP.2016.75.90.
31. Лямина С.В. (2013). Формирование воспалительного компонента в бронхолегочной системе при заболеваниях легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль сурфактантного белка D и репрограмирования макрофагов: автореф. дисс. докт. мед. наук. 14.03.03. 14.01.04. С.В. Лямина. Москва. 50.
32. Маев И.В., Лямина С.В., Калиш С.В., Малышева Е.В., Юренев Г.Л., Малышев И.Ю. (2013). Функциональная активность альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Клиническая Медицина. 91(6)41-7.

33. Маев И.В., Лямина С.В., Малышева Е.В., Юренев Г.Л., Малышев И.Ю. (2015). Иммуный ответ и фенотип альвеолярных макрофагов при бронхиальной астме, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их сочетании. Терапевтический архив. 87(3):34-41. doi: 10.17116/terarkh201587334-41.
34. Майданник В.Г., Сміян О.І. (2017). Бронхіальна астма у дітей. Навчальний посібник. Суми. 244. https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/51770/1/Maidannyk_bronkhialna.pdf;jsessionid=ADD13DB43C4436EE03DB60E7AC871B97.
35. Мартишин О.О. (2018). Алергічні й аутоімунні захворювання у дітей: актуальні питання діагностики та лікування. Український медичний часопис. 3(2), 17-23.
36. Марушко Ю.В., Асонов Ю.А. (2017). Досвід використання пантопрозолу у комплексній терапії захворювань травного тракту різних вікових груп. Ліки України. №3(209): 19-32.
37. Марченко Т.З., Сакалош Л.П. (2010). Гастроінтестинальні прояви харчової алергії. Огляд літератури. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Кафедра педіатрії і неонатології ФПДО. News of medicine and pharmacy. 10 (326) <http://www.mif-ua.com/archive/article/12779>.
38. Матвійчук Б.О., Макара В.З., Стасишин А.Р. (2018). Гістологічне дослідження слизової оболонки стравоходу при ускладненій гастроэзофагеальній рефлюксній хворобі. Art of medicine. 4(8): 121-123.
39. Мошко Ю.О. (2009). Еозинофільний езофагіт. Кримський терапевтичний журнал. 2, 29-31.
40. Новик Г.А., Ткаченко М.А. (2012). Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. Лечащий врач. 1, 16–25.
41. Няньковський С.Л., Городиловська М.І., Іванців В.А., Бойко О.І. (2014). Діагностика, диференційна діагностика та лікування еозинофільних езофагітів у дітей шкільного віку. Проблеми клінічної педіатрії. 2 (24), 52-63.

42. Островський М.М. (2016). Бронхіальна астма, вірус-індуковані загострення: погляд через призму метаболізму лейкотрієнів. Астма та алергія. 4, 79-82.
43. Пикулев Д.В., Алексеева О.П., Долбин И.В. (2012). Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения. Медицинский альманах. 1. 43-47.
44. Рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України. (2002). НАМН України. 18.
45. Румянцева Д.Е. (2020). Клинико-морфологические характеристики рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.04. Д.Е. Румянцева. Москва. 24.
46. Тайгибова А.Г. (2010). Бронхорцепторные нарушения у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.0. А.Г. Тайгибова. Махачкала.19.
47. Уманец Т.Р. (2015). Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплайенса и эффективности лечения. Астма та алергія. 1. 61-64.
48. Уманець Т.Р. (2013). Фенотипи перебігу бронхіальної астми: патогенетичні механізми розвитку, діагностика, лікування та методи вторинної профілактики: дисс. докт. мед. наук.: 14.01.10/ Т.Р. Уманець - Київ.
49. Уманець Т.Р. (2016). Місце небулайзерної терапії в лікуванні загострень бронхіальної астми у дітей: ефективність небутамолу. Астма та алергія. 4. 45-51.
50. Уманець Т.Р., Крепосняк А.А. (2019). Бронхіальна астма, поєднана з еозинофільним езофагітом у дітей: сучасний стан проблеми. Огляд літератури. Астма та алергія. 1. 36-43.
51. Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. (2009). Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины. Здоров'я України. 4. 14-17.
52. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. (2013). Наказ Міністерства охорони

здоров'я України № 59 від 29 січня 2013 р.

https://zakononline.com.ua/documents/show/117384_531299#n70.

53. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. (2017). Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 59 перегляд протоколу від 21 липня 2017 р.
54. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (2013). Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 868 від 08 жовтня 2013 р., с. 36-46.
55. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (2021). Наказ Міністерства охорони здоров'я України № ГС 2021-2856 від 23 грудня 2021 р., с. 10-11.
56. Халиль А.М. (2012). Роль гастроєзофагеальної рефлюксної болезни в формировании и прогрессировании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.04/ А.М. Халиль - Санкт-Петербург. 19.
57. Черниш Ю.Р., Охотнікова О.М. (2017). Клінічні прояви гастроінтестинальної форми харчової алергії у дітей і підходи до її діагностики. Здоровье ребенка. 12(5). 611-622.
58. Черниш Ю.Р., Охотнікова О.М. (2018). Сучасні особливості ведення дітей із гастроінтестинальною формою харчової алергії. Здоровье ребенка. 13 (2). 215-223. <http://childshealth.zaslavsky.com.ua>.
59. Чернышева О.Е. (2014). Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. Здоровье ребенка. 5 (56). 84-90.
60. Abhishek Watts, Jeffrey A. Alexander, Sandeep K. (2016). Gupta Gastrointestinal endoscopy. 83 (2). 307-308. www.giejournal.org.
61. Abonia J.P., Rothenberg M.E. (2012). Eosinophilic esophagitis: rapidly advancing insights. Annu Rev Med. 63:421-434.

62. Abu-Sultaneh SM, Durst P, Maynard V, Elitsur Y. (2011). Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 56:97-102.
63. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, et al. (2010). Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy.* 65:109-16.
64. Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA et al. (2009). A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 103: 401-6.
65. Aceves SS. (2014). Food allergy testing in eosinophilic esophagitis: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 12:1216-23.
66. Ahmed M. (2016). Eosinophilic esophagitis in adults: An update. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 7(2):207-13. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i2.207.
67. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. (2014). Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 134(5):1084-1092.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.021.
68. Alexander JA, Jung KW, Arora AS et al. (2012). Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic responses of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10:742-9. e1.
69. Ali ER, Abdelhamid HM, Shalaby H. (2016). Effect of gastroesophageal reflux disease on spirometry, lung diffusion, and impulse oscillometry. *Egypt J Bronchol.* 10: 189-196. doi: org/10.4103/1687-8426.184368.
70. Ali Samer Abdullatif. (2021). Gastro-esophageal reflux disease and poorly controlled asthma in pediatric population: are they linked? Effect of anti-reflux treatment. *World Family Medicine.* 19(5):97-110 DOI: 10.5742/MEWFM.2021.94056.

71. Ally MR, Maydonovitch CL, Betteridge JD, Veerappan GR, Moawad FJ. (2015). Prevalence of eosinophilic esophagitis in a United States military health-care population. *Dis Esophagus*. 28(6):505-11.
72. Altomare A, Ma J, Guarino MP, et al. (2012). Platelet-activating factor and distinct chemokines are elevated in mucosal biopsies of erosive compared with nonerosive reflux disease patients and controls. *Neurogastroenterol Mot*. 24(10):943–e463.
73. Anderson S.D. (2010). Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 138 (2). 25S–30S.
74. Anis. K., Chandnani. A., Ahmed. M., et al. (2019). Retrospective Analysis of Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus* 11(7), e5252. <https://doi.org/10.7759/cureus.5252>.
75. Antico A, Fante R. (2014). Esophageal hypereosinophilia induced by grass sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 133:1482-4.
76. ATS. (2000). Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am. J. Respir. Crit.Care Med*. 161. 309–329.
77. Attwood S.E., Smyrk T.C., Demeester T.R., Jones J.B. (1993). Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 38. 109-16.
78. Ayhan S, Nalbant OA, Isisag A, et al. (2010). Immunohistochemical analysis of Ki-67, p53 and Bcl-2 expression related to histological features in gastroesophageal reflux disease. *Turkish J Gastroenterol*. 21(3):199–205.
79. Barril S, Sebastian L, Cotta G, Crespo A, Mateus E, Torrejan M et al. (2016). Utilidad del esputo inducido en la practica clinica habitual. *Arch Bronconeumol*. 52: 250-255. doi: 10.1016/j.arbr.2016.03.008.
80. Baruah, B., Kumar, T., Das, P., Thakur, B. et al. (2017). Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux symptoms: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in North India. *Indian Journal of Gastroenterology*. 36 (5), 353-360. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0789-6>.

81. Bediwy A.S., Elkholy G.M., Al-Biltagi M., Amer H.G. et al. (2011). Induced Sputum Substance P in Children with Difficult-to-Treat Bronchial Asthma and Gastroesophageal Reflux: Effect of Esomeprazole Therapy. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Pediatrics. Article ID 967460. 8. doi:10.1155/2011/967460.
82. Benninger M.S., Strohl M., Holy C.E., Hanick A.L., Bryson P.C. (2017). Prevalence of atopic disease in patients with eosinophilic esophagitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 7(8):757-762. doi: 10.1002/alr.21968.
83. Binkovitz LA, Lorenz EA, Di Lorenzo C, Kahwash S. (2010). Pediatric eosinophilic esophagitis: radiologic findings with pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 40:714-9.
84. Bohm M, Malik Z, Sebastiano C, Thomas R, Gaughan J, Kelsen S, et al. (2012). Mucosal eosinophilia: prevalence and racial/ethnic differences in symptoms and endoscopic findings in adults over 10 years in an urban hospital. *J Clin Gastroenterol.* 46:567-74.
85. Bolan Yu, Lijuan Dai, Juanjuan Chen et al. (2019). Prenatal and neonatal factors involved in the development of childhood allergic diseases in Guangzhou primary and middle school students. *BMC Pediatrics.* 19:479. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1865-0>
86. Bolbot YuK., Kalichevska MV. (2015). Features of the course of asthma in children with superficial and destructive lesions of the mucous membrane of the digestive system. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta ginekologii.* 2(16). 7-10. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.2.4746>
87. Bongiovanni A, Parisi GF, Scuderi MG, Licari A, Brambilla I, Marseglia GL, Leonardi S. (2019). Gastroesophageal Reflux and Respiratory Diseases: Does a Real Link Exist? *Minerva Pediatr.* 71(6):515-523. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05531-2.
88. Bordea M.A., Pîrvan A., Gheban D., Silaghi C., Lupan Iu. Et al. (2020). Infectious Esophagitis in Romanian Children: From Etiology and Risk Factors to Clinical Characteristics and Endoscopic Features. *J Clin Med.* 9(4):939. doi: 10.3390/jcm9040939.

89. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, Gonsalves N, Lin Z, Pandolfino JE. (2017). Improvement in esophageal distensibility in response to medical and diet therapy in eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol* 8:e119.
90. Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, Kantar A, et al. (2019). Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*;156(1):131-140. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.035. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31002783. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(19\)30831-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(19)30831-1/fulltext)
91. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. (2007). Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 45:319-28.
92. Chen JW, Kao JY. (2017). Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *BMJ.* 359. j4482.
93. Chhabra SK, Chhabra P. (2011). Gender differences in perception of dyspnea, assessment of control, and quality of life in asthma. *J Asthma.* 48(6):609–615.
94. Chistiakov, D., Killingsworth, M., Myasoedova, V. et al. (2017). CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest* 97, 4–13. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.116>.
95. Clayton F., Fang J.C., Gleich G.J., Lucendo A.J., et al. (2014). Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 147(3):602-9. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.036.
96. Cockcroft DW. (2010). Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. / D.W. Cockcroft // *Chest.* 138(2). 18S–24S.
97. Convention on Human Rights and Biomedicine. <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007d004>.
98. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, et al. (2003). Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc.* 58:516-22.

99. Cunnion KM et al. (2016). Eosinophil Quantitated Urine Kinetic: A novel assay for assessment of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116(5):435-9. doi: 10.1016/j.anai.2016.02.011.
100. Dahlen HG, Foster JP, Psaila K, Spence K et al. (2018). Gastro-oesophageal reflux: a mixed methods study of infants admitted to hospital in the first 12 months following birth in NSW (2000–2011). *BMC Pediatr.* 18, 30. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-0999-9>.
101. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, et al. (2015). Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 6(4):150-158. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.150.
102. Dellon E., Kim H., Sperry S., et al. (2014). A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest. Endosc.* 79(4):577-85. doi: 10.1016/j.gie.2013.10.027.
103. Dellon E.S. (2012). Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10(10):1066-78. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.003.
104. Dellon E.S. et al. (2018). Clinical-Alimentary tract. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the Agree Conference. *Gastroenterology.* 155:1022-1033. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>.
105. Dellon E.S., Chen X., Miller C.R., Woosley J.T., Shaheen N.J. (2012). Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 107:1503–1511.
106. Dellon E.S., Gebhart J.H., Higgins L.L., Hathorn K.E., Woosley J.T., Shaheen N.J. (2016). The esophageal biopsy “pull” sign: a highly specific and treatment-responsive endoscopic finding in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc.* 83(1):92-100. doi: 10.1016/j.gie.2015.05.046.
107. Dellon E.S., Hirano I. (2017). Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 154:319-332.e3.

108. Dellon ES et al. (2013). ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *The American Journal of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol*. 108:679-692; doi:10.1038/ajg.2013.71.
109. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. (2009). Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:1305-13. quiz 261.
110. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. (2014). Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 12(4):589-96.
111. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, Ivanovic M, Chau A, Woosley JT, Madanick RD, Orlando RC, Shaheen NJ. (2012). Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 143(2):321-4.
112. Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, et al. (2011). Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma*. 48:707–13.
113. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. (2010). Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 139(2):418-29.
114. Drazdauskaitė, G., Layhadi, J.A. & Shamji, M.H. (2021). Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 21, 2. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00977-7>.
115. Dunbar, K.B., Agoston, A.T., Odze, R.D., et al. (2017). Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*. 315(19), 2104–2112. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5657>.
116. Dundas I., Chan E.Y., Bridge P.D., McKenzie S.A. (2005). Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax*. 60(1). 13–16.

117. Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects: Declaration of Helsinki (2013). World Medical Association. JAMA. 310(20). 2191-2194. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
118. Fang, L, Sun, Q., Roth, M. (2020). Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. Int. J. Mol. Sci., 21, 757. <https://doi.org/10.3390/ijms21030757>.
119. Fass R, Gasiorowska A. (2008). Refractory GERD: what is it? Curr Gastroenterol Rep 10:252-7.
120. Ferguson AE, Mukkada VA, Fulkerson PC. (2018). Pediatric Eosinophilic Esophagitis Endotypes: Are We Closer to Predicting Treatment Response? Clin Rev Allergy Immunol. 55(1):43-55. doi: 10.1007/s12016-017-8658-8.
121. Fernando Maria de Benedictis, Anna Maria Tocco and Giuliano Lombardi. (2017). Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease in Children – Completing the Puzzle. European Respiratory & Pulmonary Diseases, 2017;3(1):29–31 DOI: <https://doi.org/10.17925/ERPD.2017.03.01.29>.
122. Fitzpatrick AM et al. (2014). Exhaled breath condensate pH does not discriminate asymptomatic gastroesophageal reflux or the response to lansoprazole treatment in children with poorly controlled asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2(5):579-86.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.006.
123. Furuta G.T., Katzka D.A. (2015). Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 373(17):1640-1648. doi: 10.1056/nejmra1502863.
124. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. (2007). Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology. 133:1342-63.
125. Global Initiative for Asthma. (2018). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginasthma.org.
126. Global Initiative for Asthma. (2020). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Available from: www.ginasthma.org.

127. Global Initiative for Asthma. (2021). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginasthma.org.
128. Global strategy for asthma management and prevention. (2016). National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised. <http://www.ginasthma.org>.
129. Godwin B. et al. (2020). EoE disease monitoring. Where we are and where we are going. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 124, 240e247. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.004>.
130. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. (2012). Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 142:1451-1459.e1. quiz e14-e15.
131. Gonsalves N. (2008). Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 18:1-9; vii.
132. Gonzalez-Cervera J, Arias A, Redondo-Gonzalez O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. (2017). Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 118:582-590.e2.
133. Grossi, L., Ciccaglione, A.F., Marzio, L. (2017). Esophagitis and its causes: Who is “guilty” when acid is found “not guilty”? *World J Gastroenterol*, 23(17), 3011-3016. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3011>.
134. Grzela K, Zagorska W, Krejner A, Litwiniuk M, Zawadzka-Krajewska A, Banaszekiewicz A, Kulus M, Grzela T. (2015). Prolonged treatment with inhaled corticosteroids does not normalize high activity of matrix metalloproteinase-9 in exhaled breath condensates of children with asthma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 63:231-237.
135. Grzela K. et al. (2016). Increased angiogenic factors in exhaled breath condensate of children with severe asthma e New markers of disease progression? *Respir Med*. 118:119-121. doi: 10.1016/j.rmed.2016.08.005.

136. Gupta S, Lodha R, Kabra SK. (2018). Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr.* 85 (10): 887-892. doi: 10.1007/s12098-017-2484-0.
137. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK et al. (1997). Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc.* 45:485-9.
138. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. (2015). Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 13(1):66-76.
139. Hait EJ, McDonald DR. (2019). Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Mucosal Immunity and Atopic Disorders. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.*;57(2):213-225. doi: 10.1007/s12016-018-8701-4. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-018-8701-4>.
140. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. (1996). Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 100:395–405.
141. Helou EF, Simonson J, Arora AS. (2008). 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 103(9):2194-9.
142. Hoversten P., Kamboj A.K., Wu T.T., Katzka D.A. (2019). Risk Factors, Endoscopic Features, and Clinical Outcomes of Cytomegalovirus Based on a 10-year Analysis at a Single Center. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 18. 736–738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.066>.
143. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM, Swiss EoE study group. (2011). Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* 128(6):1349-50.
144. Huang, H. (2018). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(10), 3249. <https://doi.org/10.3390/s18103249>.

145. Hunt E.B., Ward C., Power S. et al. (2017). The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest*. 151(6):1272-1278. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.005.
146. Hunt, R, Armstrong, D, Katelaris, P, Afihene, M et al. (2017). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51 (6), 467–478.
https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2017/07000/world_gastroenterology_organisation_global.5.aspx. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854.
147. Iwanczak B, Janczyk W, Ryzko J, et al. (2011). Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. *Adv Med Sci*. 56(2):151-157. doi: 10.2478/v10039-011-0038-7.
148. Jang, Choi, Lee, et al. (2000). Bcl-2 expression in sputum eosinophils in patients with acute asthma. *Thorax*. 55:370–374. doi: 10.1136/thorax.55.5.370.
149. Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, Rea BA, Masterson JC, Mukkada V, et al. (2012). Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 129:1387-1396.e7.
150. Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, Straumann A, Hruz P. (2015). Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. *Am J Med*. 128:196-9.
151. Kanakala V., Lamb C.A., Haigh C., Stirling R.W., Attwood S.E. (2010). The diagnosis of primary eosinophilic oesophagitis in adults: missed or misinterpreted? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 22:848–855.
152. Kapel RC, Miller JK, Torres C et al. (2008). Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 134:1316-21.
153. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC et al. (1995). Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 109:1503-12.

154. Kia Leila, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. (2016). Biomarkers for Reflux Disease: A Literature Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 14(6): 790–797. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.014.
155. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ et al. (2012). The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10:988-96. e5.
156. Kim Joo-Hee. (2017). Serum vascular endothelial growth factor as a marker of asthma exacerbation. *Korean J Intern Med* 32:258-260. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.066>.
157. Krupp Nadia L et al. (2016). Increased prevalence of airway reactivity in children with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Pulmonol.* 51(5):478-83. doi: 10.1002/ppul.23327.
158. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Bussmann C, Vavricka S, Netzer P, Reinhard A, Portmann S, Schoepfer AM. (2014). Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 69(9):1248-54.
159. Lee KY, Lee KS, Park SJ, et al. (2008). Clinical significance of plasma and serum vascular endothelial growth factor in asthma. *J Asthma.* 45:735-739.
160. Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR. (1998). Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 93:1060–3.
161. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. (2011). Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 128:3-20. e6. quiz 1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
162. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. (2005). Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3(12):1198-1206. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00885-2.
163. Liacouras CA. (2003). Eosinophilic esophagitis in children and adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 37 (Suppl 1): S23-8.

164. Lieberman JA, Morotti RA, Konstantinou GN, Yershov O, Chehade M. (2012). Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy*. 67:1299-307.
165. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, Huang B, Samra NK; Lansoprazole asthma study group. (2005). Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest*. 128:1128–35.
166. Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C. et al. (2007). Development and cross-sectional validation of the childhood asthma control test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 119, no. 4, pp. 817–825.
167. Liu, Li-Li et al. (2018). Influence of rutin on the effects of neonatal cigarette smoke exposure-induced exacerbated MMP-9 expression, Th17 cytokines and NF- κ B/iNOS-mediated inflammatory responses in asthmatic mice model. *Korean J Physiol Pharmacol*, 22(5), 481-491. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.5.481>.
168. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X. (2015). Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Pædiatrica*. 104:38–53. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13132>.
169. Lucendo AJ, Arias A, de Rezende LC, Yague-Compadre JL, Mota-Huertas T, Gonzalez-Castillo S, et al. (2011). Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 128:1037-46.
170. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. (2017). Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 5:335-58.

171. Lucendo AJ, Pascual-Turrion JM, Navarro M, et al. (2007). Endoscopic, bioptic, and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy*. 39:765-71.
172. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B et al. (2008). Clinical trial: eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 28:1140-6.
173. Malyshev I, Lyamina S, Yurenev G, Maev I. (2015). Alveolar macrophages phenotype in patients with asthma and its combination with gastroesophageal reflux disease with pulmonary manifestations. *European Respiratory Journal* 46: PA377; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA377.
174. Martin L.J., He H., Collins M.H., Abonia J. P. et al. (2017). Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *J Allergy Clin Immunol*. 141(5). 1690-1698. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.046>.
175. Mastracci, L, Grillo, F, Parente, P, et al. (2020). Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: an overview with an histologic diagnostic approach. *Pathologica*, 112, 117-127. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-162>.
176. Matheson MC, DO AL, Burgess JA, Giles GG, Hopper JL, Johns DP, Abramson MJ, Walters EH, Dharmage SC. (2017). Preterm birth and low birth weight continue to increase the risk of asthma from age 7 to 43. *J Asthma*. 54(6):616–23. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1249284>.
177. Matviychuk, BO, Makara, VZ, Stasyshyn, AR. (2018). Histological examination of the esophageal mucosa in complicated gastroesophageal reflux disease. *Art of medicine*, 4(8), 121-123. <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/58/39>.
178. Mehra D, Sternberg DI, Jia Y, Canfield S, Lemaitre V, Nkyimbeng T, Wilder J, Sonett J, D'Armiento J. (2010). Altered lymphocyte trafficking and diminished airway reactivity in transgenic mice expressing human MMP-9 in a mouse model of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 298:L189-196.

179. Menzella F. et al. (2016). Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 12. 907- 916.
180. Miehke S, Alpan O, Schroder S, Straumann A. (2013). Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 7:363-8.
181. Montiel-Jarquín Á.J. et al. (2019). Expression of metalloproteinase-9 in patients with mild and severe forms of gastroesophageal reflux disease. *Cirugia y Cirujanos*. 87(4):436-442. doi: 10.24875/CIRU.18000691.
182. Mukkada VA, Haas A, Maune NC et al. (2010). Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics*. 126:e672-7.
183. Muller S, Puhl S, Vieth M. et al. (2007). Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 39:339-44.
184. Muraro A., Roberts G., editors EAACI (2014). *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines*. <http://www.eaaci.org/re-sources/guidelines/faa-guidelines.html>.
185. Naik RD, Vaezi MF. (2015). Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 9:969–82.
186. Odze R.D. (2009). Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol*. 104(2):485-90. doi: 10.1038/ajg.2008.40.
187. Order of the Ministry of Health of Ukraine. (October 8, 2013) № 868. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_868_ykpm_dor.pdf.
188. Owen C, Marks DJ, Banks M. (2014). The dangers of proton pump inhibitor therapy. *Br J Hosp Med (Lond)*. 75:C108–12.
189. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. (2014). Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 58(1):107-118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
190. Papadopoulou A., Dias J.A. (2014). Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood — review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr*. 2:129. doi: 10.3389/fped.2014.00129.

191. Pasha S.F., Sharma V.K., Crowell M.D. (2006). Current concepts and treatment options in eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 7:992–996.
192. Persad R. (2012). Angiogenic remodeling in pediatric EoE is associated with increased levels of VEGF-A, angiogenin, IL-8, and activation of the TNF- α -NF κ B pathway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 55(3):251-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824b6391.
193. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR 3rd, Talley NJ. (2009). Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 7(10):1055-61.
194. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y et al. (2007). Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 102:2627-32.
195. Puneeth M., Prashanth Kumar M. (2019). Effect of Gastroesophageal Reflux Disease on Pulmonary Function Tests. *International Journal of Physiology*, 7(4), 175–178. <https://doi.org/10.37506/ijop.v7i4.85>.
196. Radas MR. (2019). Expression of MUC2 glycoprotein antibody and vascular endothelial growth factor in Barrett’s mucosa. *Acta Clin Croat*. 58(1):23-28. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.03.
197. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, Dohil R, Broide DH, Aceves SS. (2016). Longterm assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 137:147-156.e8.
198. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA, Spergel JM. (2015). Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 115(3):224-8.

199. Rassbach W, Rubenstein JH, Elkins M, DeMatos V, Greenson JK, Greenhawt M. (2015). Age-based differences in the diagnosis and management of esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 3:81-87.e1.
200. Reed CC, Wolf WA, Cotton CC, Rusin S, Perjar I, Hollyfield J, et al. (2018). Optimal histologic cutpoints for treatment response in patients with eosinophilic esophagitis: analysis of data from a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 16:226-233.e2.
201. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. (2006). Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 63:3-12.
202. Rokosz M, Bauer C, Schroeder S. (2017). Eosinophilic esophagitis induced by aeroallergen sublingual immunotherapy in an enteral feeding tube-dependent pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 119:88-9.
203. Rosen R. et al. (2018). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66(3): 516–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
204. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH et al. (2001). Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 108:891-4.
205. Rothenberg ME. (2009). Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 137. 1238-49.
206. Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, Baiz N. (2017). Mode of Delivery and Asthma at School Age in 9 European Birth Cohorts. *American Journal of Epidemiology.* 185:6. doi: [https://doi.org/ 10.1093/aje/kwx021](https://doi.org/10.1093/aje/kwx021).
207. Samriti Gupta, Rakesh Lodha, S. K. Kabra. (2018). Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr.* 85(10):887–892. DOI 10.1007/s12098-017-2484-0.

208. Sawant DV et al. (2015). Serum MicroRNA-21 as a Biomarker for Allergic Inflammatory Disease in Children. *Microna*. 4(1). 36-40. doi: 10.2174/2211536604666150220232507.
209. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP et al. (2008). Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 6:165-73.
210. Silva, J., Canão, P., Espinheira, M.C. et al. (2018). Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? *Virchows Archiv*. 473. 313–320. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2405-2>.
211. Sobieska-Poszwa O, Krogulska A. (2020). GERD as a cause of asthma and cough in children – epidemiology, pathomechanism, treatment – current data. *Alergia Astma Immunologia*. 25(2):82–89.
212. Sopo M., Iacono D., Monicaa G., Giovannac M. (2014). Clinical management of food protein induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 14(3). 240-5. doi: 10.1097/ACI.0000000000000058.
213. Souza, RF., Bayeh, L., Spechler, SJ., Tambar, UK., Bruick, RK. (2017). A New Paradigm for GERD Pathogenesis: Not Acid Injury, But Cytokine-Mediated Inflammation Driven by HIF-2 α : A Potential Role for Targeting HIF-2 α to Prevent and Treat Reflux Esophagitis. *Curr Opin Pharmacol*. 37, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.10.004>.
214. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. (2009). 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 48:30-6.
215. Sperry SLW, Woosley JT, Shaheen NJ et al. (2012). Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 107:215-21.
216. Stein MR. (2003). Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med*. 115. 55–9.

217. Steinbach EC., Hernandez M, Dellon ES. (2018). Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* Volume 6. Number 5. P. 1483-1495. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.012>.
218. Stordal K, Johannessdottir GB, Bentsen BS, et al. (2005). Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastroesophageal disease. *Arch Dis Child.* 90:956-60.
219. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. (2010). Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 139(5). 1526-37.
220. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. (2011). Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9(5). 400-9.
221. Straumann A, Rossi L, Simon HU et al. (2003). Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc.* 57:407-12.
222. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. (1994). Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings [in German]. *Schweiz Med Wochenschr.* 124:1419-29.
223. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA et al. (2004). Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion.* 70. 109-16.
224. Straumann A., Aceves S.S., Blanchard C., et al. (2012). Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy.* 67(4):477-90. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02787.x.
225. Stuart C, Edmond S. Chan, Wade Watson. (2018). Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 14(Suppl2). 58 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0287-0>.

226. Tang M, Blake KV, Lima JJ, Mougey EB, et al. (2019). Genotype tailored treatment of mild symptomatic acid reflux in children with uncontrolled asthma (GenARA): Rationale and methods. *Contemporary Clinical Trials*. 78:27-33. DOI10.1016/j.cct.2019.01.009.
227. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. (2010). Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 125. e925–30.
228. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. (2013). *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 1(1), 103-104. [https://doi.org/10.1016/S2212-0971\(13\)70046-3](https://doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70046-3) (<https://iwgco.net/la-classification/>).
229. Torrijos EG et al. (2017). Eosinophilic Esophagitis: Demographic, Clinical, Endoscopic, Histologic, and Atopic Characteristics of Children and Teenagers in a Region in Central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 27(2). 104-110. doi: 10.18176/jiaci.0112.
230. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Asthma in children". (2016). *Clinical immunology, allergology, infectology*. 1 (90), 36-46. <https://kiai.com.ua/ua/archive/2016/1%2890%29/pages-36-46/unifikovaniy-klinichniy-protokol-pervinnoyi-vtorinnoyi-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-bronhialna-astma-u-ditey->
231. van Rhijn BD, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RM, de Jonge WJ, et al. (2015). Histological response to fluticasone propionate in patients with eosinophilic esophagitis is associated with improved functional esophageal mucosal integrity. *Am J Gastroenterol*. 110. 1289-97.
232. Vieth, M, Mastracci, L., Vakil, N, Dent, J. et al. (2016). Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 14, 1544–1551. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.018>.
233. Virchow J. Christian (2014). Eosinophilic Esophagitis: Asthma of the Esophagus? *Digestive Diseases. Histology and Epidemiology: EoE a New or Simply a Newly Recognized Disease? Dig Dis*. 32:54–60. 55-60.

234. Wang, CC, Chiu, YC, Chen, WL, Yang, TW, Tsai, MC, Tseng, MHA. (2021). Deep Learning Model for Classification of Endoscopic Gastroesophageal Reflux Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 2428. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052428>.
235. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, van Hamersveld PHP, van Rhijn BD, van Ampting MTJ, et al. (2017). Esophageal and small intestinal mucosal integrity in eosinophilic esophagitis and response to an elemental diet. *Am J Gastroenterol*. 112:1061-71.
236. Wolf WA, Cotton CC, Green DJ, Hughes JT, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. (2015). Evaluation of histologic cutpoints for treatment response in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 4:1780-7.
237. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. (2014). Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 12:1272-9.
238. Wright BL et al. (2018). Normalized serum eosinophil peroxidase levels are inversely correlated with esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 31(2):dox139. doi: 10.1093/dote/dox139.
239. Yagoubi A, et al. (2021). Does omeprazole improve asthma-control in poorly-controlled asthmatic children with gastro-esophageal reflux. *Journal of Asthma*. DOI: 10.1080/02770903.2021.1917606.
240. Yanan Liu et al. (2020). The profibrotic effects of chronic microaspiration of bile acids on lungs of rats at different stages. *Int Immunopharmacol*. 84:106545. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106545.
241. Zampeli E, Karamanolis G, Morfopoulos G, et al. (2012). Increased expression of VEGF, COX-2, and Ki-67 in Barrett's esophagus: does the length matter? *Dig Dis Sci*. 57:1190-1196. DOI: 10.1007/s10620-011-1990-6.
242. Zhang Q. (2019). Acidic Bile Salts Induce Epithelial to Mesenchymal Transition via VEGF Signaling in Non-Neoplastic Barrett's Cells. *Gastroenterology*. 156(1): 130–144.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.09.046.

243. Zhu GC, Gao Xiang, Wang ZG, Hu ZW, Zhang CC, Lai YG, Ji F, Wu JM. (2014). Experimental study for the mechanism of gastroesophageal-reflux-associated asthma. *Dis Esophagus*. 27(4):318-24. doi: 10.1111/dote.12108.
244. Zou H, Fang QH, Ma YM, Wang XY. (2014). Analysis of growth factors in serum and induced sputum from patients with asthma. *Exp Ther Med*. 8:573-578.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Umanets T.R., Kreposniak A.A. (2019). Asthma combined with eosinophilic esophagitis in children: modern condition of the problem. *Asthma and allergy*, 1, 36-43. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-36-43. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.*

2. Buratynska A.A., Umanets T.R., Lapshin V.F., Antipkin Yu.G. (2019). Eosinophilic esophagitis in children – current state of the problem». *Pediatrics Polska – Polish Journal of Paediatrics*, 94(6), 373-378. DOI: 10.5114/polp.2019.92971. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.*

3. Umanets T.R., Buratynska A.A., Rudnev O.O., Lapshyn V.F., Antipkin Yu.G. (2020). Sensitization profile in children with allergic respiratory. *Asthma and allergy*, 3, 29-34. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-3-5-22. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

4. Уманець Т.Р., Буратинська А.А. (2020). Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми, поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, у дітей. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*, 3(83), с. 54-58. doi 10.15574/PP.2020.83.54 <http://med-expert.com.ua>. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

5. Umanets T.R., Buratynska A.A., Tolkach S.I., Stepanova L.S., Matveeva S.Yu., Kondratenkova T.V., Smirnova O.A., Garaschenko T.A., Lapshyn V.F., Antipkin Yu.G. (2020). Impact of risk factors in developing bronchial asthma combined with gastroesophageal

reflux disease in children. *Medicni perspektivi*, 25(4), 121-127 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221399>. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

6. Буратинська А.А. (2021). Стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*, 1(85), 62-65. doi 10.15574/PP.2021.85.62. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

7. Zadorozhna T.D., Antypkin Yu.H., Umanets T.R., Buratynska A.A., Archakova T.M., Kiurdzhiieva M.I., Kylykhevych S.M. (2021). Pathomorphological and immunohistochemical features of the esophageal mucosa in children with asthma combined with reflux esophagitis. *Pathologia*, 18 (2), 159-166. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.2.237538. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

8. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І. (2021). Ефективність лікування інгібіторами протонної помпи у дітей з бронхіальною астмою поєднаною з рефлюкс-езофагітом. *Астма і алергія*, 4, 21-26. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-21-26. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймала участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

9. Антипкін Ю.Г., Задорожна Т.Д., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Пустовалова О.І., Килихевич С.М. (2021). Морфологічні і імуногістохімічні особливості слизової стравоходу дітей з бронхіальною астмою поєднаною з рефлюкс-езофагітом. *Свідectво*

про реєстрацію авторського права на твір № 108428. 5 жовтня 2021 р. *Дисертантом* проведено інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Крепосняк А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Смірнова О.А., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2019). Особливості клінічного перебігу захворювань стравоходу у дітей з бронхіальною астмою. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології, 13 (3), с.5 <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

11. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Крепосняк А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Смірнова О.А., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2019). Бронхіальна астма поєднана з еозинофільним езофагітом у дітей: чи встановлюється дана коморбідна патологія? Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні питання алергології», (2-3 квітня 2019 р.). м. Дніпро, с.2. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

12. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Матвєєва С.Ю., Кондратенкова Т.В. (2021). Стан функції зовнішнього дихання та рецепторного апарату бронхів у дітей з бронхіальною астмою та гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків), 2(131), с.52. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

13. Буратинська А.А. (2021). Поширеність гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м.

Харків), 2(131), с.54. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

14. Буратинська А.А. (2021). Профіль сенсibilізації у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (12-13 жовтня 2021 року. м.Київ). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

15. Антипкін Ю.Г., Задорожна Т.Д., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І., Пустовалова О.І. (2021). Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу бронхіальної астми поєднаної з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та рефлюкс-езофагітом у дітей. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

16. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Руднев О.О., Буратинська А.А., Чумаченко Н.Г., Степанова Л.С., Толкач С.І. (2021). Молекулярний профіль сенсibilізації дітей з респіраторними алергічними захворюваннями. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

17. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. (2021). Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук, розроблено анкету, оформлено документацію, заявку.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

18. Buratynska A.A., Umanets T.R. (2019). The frequency of skin reactivity to food allergens in different age groups of children with asthma. Allergy School on Food Allergy. Paris.

<http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=81845&channel=8518>

Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на школі.

19. Umanets T, Nakonechna A, Buratynska A, Khomenko V, Rudnev O, Kostyuchyk A, Umanets M, Lapshyn V, Antipkin Y. (2020). Relationship between house dust mites sensitization profiles and type and severity of respiratory allergic diseases in children. EAACI Digital Congress. Allergy, 75 (109), 149. DOI: 10.1111/all.14506. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, підготовлено тези до публікації.*

20. Umanets T., Buratynska A., Antipkin Y., Lapshyn V., Pustovalova O., Khomenko V. (2021). Sputum Cell Count and its Association with Reflux Severity in Asthmatic Children with Gastroesophageal Reflux Disease. EAACI Digital Congress. Allergy, 1147, 570. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15096>. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

ДОДАТОК Б

ТЕСТ ПО КОНТРОЛЮ НАД БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ У ДІТЕЙ

Тест по контролю над БА у дітей до 12 років (АСТ-дитячий)

Запитання для дітей	Варіанти відповіді
1. Як у тебе справи сьогодні з БА?	0 – дуже погано 1 – погано 2 – добре 3 – дуже добре
2. Як сильно БА заважає тобі бігати, займатись фізичним навантаженням або грати в спортивні ігри?	0 – дуже заважає, я зовсім не можу робити те, що я хочу 1 – заважає і це мене засмучує 2 – не дуже заважає, але це нічого 3 – не заважає
3. Внаслідок БА у тебе є кашель?	0 – так, весь час 1 – так, часто 2 – так, інколи 3 – ні, ніколи
4. Ти прокидаєшся вночі внаслідок БА?	0 – так, весь час 1 – так, часто 2 – так, інколи 3 – ні, ніколи

Запитання для батьків: 5 – Як часто за останні 4 тижні Ваша дитина мала будь-які симптоми БА вдень?; 6 – Як часто за останні 4 тижні у Вашої дитини було свистюче дихання внаслідок БА вдень?; 7 – Як часто за останні 4 тижні Ваша дитина прокидалася вночі внаслідок БА? Відповідь: 5 – ні жодного разу, 4 – 1-3 дня, 3 – 4-10 днів, 2 – 11- 18 днів, 1–19-24 дня, 0 – кожний день.

Тест по контролю над БА для дітей віком від 12 років (АСТ-тест)

Питання	Варіанти відповіді
1. Як часто протягом останніх 4-х тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)?	1 – весь час 2 – дуже часто 3 – іноді 4 – зрідка 5 – ніколи
2. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання?	1 – частіше, ніж 1 раз на день 2 – 1 раз на день 3 – від 3 до 6 разів на тиждень 4 – 1-2 рази на тиждень 5 – жодного разу
3. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви прокидались вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистючого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)?	1 – ≥ 4 ночей за тиждень 2 – 2-3 ночі за тиждень 3 – раз на тиждень 4 – 1-2 рази 5 – жодного разу
4. Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор “швидкої допомоги” або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1 – ≥ 3 рази на день 2 – 1-2 рази на день 3 – 2-3 рази на день 4 – ≤ 1 рази на тиждень 5 – жодного разу
5. Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдавалося контролювати астму протягом останніх 4-х тижнів?	1 – зовсім не вдавалося 2 – погано 3 – в деякій мірі 4 – добре 5 – повністю вдавалось контролювати
Загальна оцінка (сума балів)	

За даними АСТ-тесту сума в 25 балів означає повний контроль. Сума в 20-24 бала означає, що астма контролюється добре, але не повністю. Сума 19 балів і менше вказує на неконтрольовану БА.

ДОДАТОК В

АНКЕТА ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ І ФАКТОРІВ РИЗИКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

АНКЕТА

вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою

Автори

Директор ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової Ю.Г. Антипкін НАМН України», зав. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор

Заступник директора з науково-орг. роботи ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, доктор медичних наук, професор

Головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук

Молодший науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

2021 р.

Інформація для дітей, які приймають участь у дослідженні

Ми хотіли б запросити тебе прийняти участь у дослідженні “Оптимізація діагностики та лікувально-профілактичних заходів бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у дітей”.

Тема ініційована та виконується в ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук’янової НАМН України” за методологією, затвердженою Вченою Радою інституту.

Прочитайте уважно цей лист перед тим, як дати згоду на участь у даному дослідженні.

Твоя участь є добровільною і ти можеш будь-коли відмовитись від участі у програмі, і це ніяк не відіб’ється на якості твого обстеження і лікування.

У тебе бронхіальна астма. Цим захворюванням страждає багато інших дітей і дорослих в усьому світі. Дослідження допоможе краще зрозуміти чому ти хворієш та краще лікувати таких пацієнтів.

Дослідження буде проводитись в інституті, де ти спостерігаєшся та лікуєшся. В ньому приймуть участь 105 дітей віком 7-17 років для вивчення особливостей формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з бронхіальною астмою у дітей, що надасть можливість поглиблено вивчити дані захворювання. Дослідження необхідне для вивчення механізмів хвороби, а також пошуку більш ефективних методів діагностики, лікування та профілактики з метою їх подальшого застосування при даному захворюванні.

Якщо ти вирішив(ла) приймати участь у дослідженні, тобі необхідно буде пройти обстеження згідно порад лікаря.

Впродовж дослідження тобі буде запропоновано дослідження функції зовнішнього дихання, алергологічні проби (прик-тести з пилковими, з харчовими алергенами, зі свіжими фруктами, з овочами) та проведення фіброєзофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) (інструментальний метод огляду стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки за допомогою гнучкого оптичного прибору-ендоскопу), електрокардіографію, ультразвукове дослідження, вимірювання артеріального тиску. Дослідження не принесуть шкоди твоєму здоров’ю.

В будь-який час ти можеш відмовитися від продовження дослідження, лікування, і, якщо це не загрожуватиме твоєму здоров’ю, ми не будемо заважати тобі приймати самостійні рішення.

Твій лікар завжди дасть тобі відповідь на усі запитання, які тебе зацікавлять.

Практично відсутній ризик, пов’язаний із тестами і обстеженнями.

При заборі крові ти можеш відчувати незначний дискомфорт або болісність та рідко виникнення синцю на місці уколу.

Ти будеш приймати участь у дослідженні тільки за умов, що відповідають усім критеріям, що стосуються твого здоров’я, - це буде встановлено лікарем, і тільки після твоєї згоди, наданої в письмовій формі.

При проведенні дослідження ти повинен слідувати усім інструкціям лікаря, який проводить дане дослідження.

Дане дослідження буде проводитись у відповідності з Гельсінською декларацією прав людини. У випадку виникнення ускладнень, пов’язаних з обстеженням тобі буде надано кваліфікаційну допомогу співробітниками нашого інституту.

Отримані дані про тебе є суворо конфіденційними. Доступ до ідентифікованої медичної документації матимуть лише лікарі, які безпосередньо зайняті виконанням дослідження.

Дані, отримані в результаті досліджень, будуть зберігатися в ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук’янової НАМН України”. Узагальнені дані за результатами досліджень не будуть містити ніякої інформації стосовно тебе.

Твоя участь у дослідженні є проявом твоєї доброї волі та сумління.

Твої батьки отримають результати твого повного обстеження та їх інтерпретацію, наразі як тільки це буде можливим.

Для отримання подальшої інформації стосовно даного дослідження та у випадку виникнення невідкладної ситуації, будь ласка, звертайся до лікаря Буратинської Антоніни Анатоліївни, телефон: +38050-733-0056.

Форма інформованої згоди дитини на участь в дослідженні

Я, _____ згоден(на), прийняти участь в проведенні дослідження щодо удосконалення діагностики та лікувально-профілактичних заходів бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Я проінформований(а) лікарем, яка проводить дане дослідження про його мету. Мені надали Інформаційний лист учасника дослідження. Отримавши роз'яснення, я згоден(на) до співробітництва з лікарем.

Я проінформований(а) про те, що я можу припинити участь у дослідженні в будь-який час і це не впливатиме на моє подальше лікування.

Я знаю, що про мою участь в дослідженні нікому не буде відомо.

Я згоден(на) з тим, що результати дослідження можуть обговорюватися моїми лікарями.

Я одержав(ла) інформацію про характер мого захворювання, особливості його перебігу, діагностики та лікування.

Я ознайомлений(а) з планом обстеження і лікування.

Отримав(ла) інформацію в повному обсязі роз'яснення про характер, мету, орієнтовну тривалість діагностично-лікувального процесу та про можливі несприятливі наслідки під час його проведення, про необхідність дотримання визначеного лікарем режиму в процесі лікування. Зобов'язуюсь негайно повідомляти лікаря про будь-яке погіршення самопочуття. Я проінформований(а), що недотримання рекомендацій лікаря, режиму прийому призначених препаратів, безконтрольне самолікування можуть ускладнити лікувальний процес та негативно позначитися на стані здоров'я.

Мені надали в доступній формі інформацію про ймовірний перебіг захворювання і наслідки у разі відмови від лікування.

Я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять, стосовно стану здоров'я, перебігу захворювання, діагностики і лікування та одержав(ла) на них відповіді.

Підпис дитини

Дата _____

Ім'я лікаря, що здійснював процедуру отримання інформованої згоди _____

Підпис лікаря що інформує _____

Дата _____

Форма інформованої згоди батьків пацієнта на участь в дослідженні

Я, _____ (прізвище, ім'я по-батькові) згоден(на), щоб моя дитина прийняла участь в проведенні дослідження щодо удосконалення діагностики та лікувально-профілактичних заходів бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Я проінформований(на) лікарем, яка проводить дане дослідження про мету та задачі.

Я мав(ла) змогу задати запитання про усі аспекти дослідження.

Мені надали Інформаційний лист учасника дослідження.

Отримав(ла) роз'яснення, я згоден(на) до співробітництва з лікарем.

Я проінформований(на) про те, що моя дитина може припинити участь у дослідженні в будь-який час і це не впливатиме на отримання моєю дитиною допомоги.

Я знаю, що дані про участь моєї дитини в дослідженні залишаться суворо конфіденційними.

Я згоден(на) з тим, що результати дослідження можуть обговорюватися особами, які його проводять та керівниками дослідження.

Підпис батьків дитини

Дата _____

ПРАВИЛА ЗАПОВНЮВАННЯ АНКЕТИ

Відповідаючи, просимо Вас, уважно читати кожне запитання та вказати Ваш варіант відповіді, ставлячи «галочку» на місці правильної відповіді.

Наприклад:

1. Якої статі Ваша дитина ?

чоловічої	1 V
жіночої	2

Це означає, що Ваша дитина - хлопчик

2. Яке вигодовування було у Вашої дитини до 1 року:

грудне	1 V
штучне	2
змішане	3

Це означає, що дитину мати вигодовувала груддю.

Будь ласка, дайте відповідь на кожне запитання.

Деякі запитання потребують описання. Було б добре, якби Ви описали відповідь якомога чіткіше.

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

1. Вкажіть дату заповнення анкети ____ / ____ / ____
день місяць рік

2. Вкажіть прізвище, ім'я та по-батькові Вашої дитини _____

3. Якої статі Ваша дитина ?

чоловічої	1
жіночої	2

4. Дата народження Вашої дитини ____ / ____ / ____
день місяць рік

5. Вік Вашої дитини _____ (повних років)

6. Зріст Вашої дитини _____ (см) 6. Вага Вашої дитини _____ (кг)

7. Вкажіть Вашу повну домашню адресу _____
(необов'язково)

8. Ваш телефон: дом. _____ роб. _____

9. Повна назва дошкільного/шкільного закладу, який відвідує Ваша дитина (необов'язково)

СОЦІАЛЬНО-ПОБУТОВІ ФАКТОРИ РИЗИКУ

1. Де постійно мешкає Ваша дитина:

місто

1

селище міського типу

2

село

3

хутір

4

2. Яка сім'я Вашої дитини:

повна (наявність матері і батька, які мешкають разом з дитиною)

1

неповна (наявність матері чи батька, які мешкають з дитиною)

2

3. Кількість членів сім'ї, що проживають разом _____

4. Скільки всього дітей у сім'ї _____

5. Вкажіть де постійно мешкає Ваша дитина:

у власній окремій квартирі

1

у найманій квартирі

2

у власному будинку

3

у гуртожитку

4

в кімнаті комунальної квартири

5

інше

6

Якщо інше, будь ласка, опишіть _____

6. Як Ви оцінюєте санітарно-гігієнічні умови мешкання Вашої дитини:

задовільні	1
незадовільні	2

7. Кількість членів сім'ї на 1 кімнату:

один	1
два	2
три	3
чотири і більше	4

8. Чи знаходиться місце постійного мешкання Вашої дитини біля:

дорожньої магістралі	1
залізничної дороги	2
великих виробництв	3

9. Який рівень освіти батьків дитини:

Мати Батько

незакінчена середня	1	1
середня	2	2
професійно-технічна	3	3
незакінчена вища	4	4
вища	5	5
інше	6	6

Якщо інше, будь ласка, опишіть для матері _____

Якщо інше, будь ласка, опишіть для батька _____

10. Вкажіть соціальний статус родини з якої походить Ваша дитина:

	Мати	Батько
робітники	1	1
службовці	2	2
селяни	3	3
військові	4	4
інше (вкажіть нижче)	5	5

Якщо інше, будь ласка, опишіть для матері _____

Якщо інше, будь ласка, опишіть для батька _____

11. Яка професійна діяльність батьків дитини:

	Мати	Батько
робітник	1	1

сільгоспробітник	2	2
лікар	3	3
вчитель	4	4
інженер	5	5
військовий	6	6
службовець	7	7
інше (опишіть, будь ласка,)	8	8

Графа інше для матері: _____

Графа інше для батька: _____

12. Опишіть теперішню або останню роботу батьків дитини:

	мати	батько
студент(ка)	1	1
працюю оператором машинного доїння	2	2
працюю свинаркою	3	3
працюю ланковою	4	4
працюю агрономом	5	5
працюю зоотехніком	6	6
працюю птаховодом	7	7
працюю робітником	8	8
працюю службовцем	9	9
працюю керівником	10	10
на пенсії	11	11
не можу працювати за станом здоров'я	12	12
безробітний(а)	13	13
домогосподиня	14	14
інше (опишіть, будь ласка)	15	15

Графа інше для матері: _____

Графа інше для батька: _____

13. Опишіть, будь ласка, характер праці батьків дитини:

	Мати	Батько
переважно фізична	1	1
фізична і розумова	2	2
переважно розумова	3	3

14. Опишіть, будь ласка, характер психо-емоційного напруження на роботі батьків дитини:

	Мати	Батько
напружений	1	1
помірно напружений	2	2
мало напружений	3	3

15. Опишіть, будь ласка, інтенсивність роботи батьків дитини:

	мати	батько
працюю на двох і більше роботах	1	1
працюю на повну ставку	2	2
працюю на півставки	3	3
працюю на непостійній роботі	4	4

інше (опишіть, будь ласка) _____

16. Чи мали батьки дитини профшкідливості до народження дитини?

так	1
ні	2
не знаю	3

Якщо так, будь ласка, вкажіть що саме (відмітьте все, що стосується):

	Мати	Батько
радіація	1	1
вібрація	2	2
запиленість	3	3
хімічні речовини (опишіть)	4	4
пестициди, гербіциди	5	5
високі температури	6	6
низькі температури	7	7
підвищена вологість	8	8
шум	9	9
задимленість або загазованість	10	10
інші (опишіть) _____	11	11

17. Як часто батьки дитини мали контакт із профшкідливостями?

	Мати	Батько
завжди	1	1
часто	2	2

деколи
рідко
ніколи

3	3
4	4
5	5

18. До якої групи населення відноситься сім'я дитини?

дуже бідна	1
бідна	2
нижче середнього рівня	3
середній рівень	4
заможна	5
дуже заможна	6

19. Оцініть співвідношення рівня життя сім'ї дитини з прожитковим мінімумом

нижчий в 2 рази	1
нижчий в 1,5-2 рази	2
рівні	3
вищий в 1,5-2 рази	4

20. Чи достатньо батьки дитини заробляють, щоб мати можливість повноцінно харчуватись?

достатньо	1
недостатньо	2

21. Яка частина сімейного бюджету витрачається на продукти?

100% від заробітку	1
більше 50% від заробітку	2
50% від заробітку	3
менше 50% від заробітку	4
інше	5

Інше опишіть, будь ласка _____

22. Чи отримують батьки дитини будь-які дотації чи матеріальну допомогу?

так	1
ні	2

Якщо так, від кого саме

держави	1
органів допомоги	2
родичів за кордоном	3

інших спонсорів

4

Опишіть, будь ласка _____

23. Чи отримуєте Ви дотації на оплату комунальних послуг?

так

1

ні

2

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ**Анамнестичні дані:**

1. Чи страждає хтось в сім'ї Вашої дитини на харчову алергію?

батько

1

мама

2

брат

3

сестра

4

не страждають

5

2. Чи страждає хтось в сім'ї Вашої дитини на бронхіальну астму?

батько

1

мама

2

брат

3

сестра

4

не страждають

5

3. Чи мають близькі родичі Вашої дитини алергічні прояви?

батько

1

мама

2

брат

3

сестра

4

не мають

5

4. Чи мають близькі родичі Вашої дитини захворювання травної системи?

батько

1

мама

2

брат

3

сестра

4

не мають

5

5. Чи палить хтось в сім'ї Вашої дитини?

батько

1

мама

2

брат

3

сестра

4

дитина

5

не палять

6

6. Чи зловживає алкоголем хтось в сім'ї Вашої дитини?

батько

1

мама

2

брат

3

сестра

4

дитина

5

не зловживають

6

7. Чи палила мати Вашої дитини?

до вагітності

1

під час вагітності

2

після вагітності

3

постійно палить

4

8. Чи палив батько Вашої дитини?

до вагітності

1

під час вагітності

2

після вагітності

3

постійно палить

4

9. Чи працювала мати Вашої дитини на шкідливому виробництві?

до вагітності

1

під час вагітності

2

після вагітності

3

постійно

4

10. Чи працював батько Вашої дитини на шкідливому виробництві?

до вагітності

1

під час вагітності

2

після вагітності

3

постійно

4

11. Вкажіть, будь ласка, вік матері при народженні Вашої дитини
(роки)12. Чи були наявні хронічні захворювання у матері Вашої дитини
під час вагітності?

так

1

ні

2

Якщо так, будь ласка, вкажіть які: _____

13. Чи страждала мати Вашої дитини під час вагітності на гострі респіраторні захворювання?

так	1
ні	2

14. Чи були у матері Вашої дитини під час I половини вагітності токсикози (гестози)?

так	1
ні	2

15. Чи були у матері Вашої дитини під час II половини вагітності токсикози (гестози)?

так	1
ні	2

16. Який був перебіг вагітності у матері Вашої дитини?

нормальний	1
загроза переривання вагітності	2
нефропатія	3
білок в сечі	4
набряки	5
підвищення артеріального тиску	6
багатоводдя	7
маловоддя	8

17. На якому тижні вагітності народилась Ваша дитина? _____

18. Чи були у матері пологи передчасними при народженні Вашої дитини?

так	1
ні	2

19. Який був перебіг пологів у матері Вашої дитини?

передчасне злиття навколоплідних вод	1
кесаревий розтин	2
слабкість пологової діяльності	3
стрімкі пологи	4

20. Чи реєструвалась при народженні Вашої дитини недостатність кисню в тканинах - гостра асфіксія?

так	1
ні	2

21. Скільки балів по шкалі Апгар поставили Вашій дитині при народженні? _____

22. Чи було обвиття пуповини навколо шиї або іншої частини тіла Вашої дитини?

так	1
ні	2

23. З якою масою тіла народилась Ваша дитина? _____

24. З якою довжиною тіла народилась Ваша дитина? _____

25. Чи була жовтяниця у Вашої дитини в період новонародженості?

так	1
ні	2

26. Яке вигодовування було у Вашої дитини до 1 року?

грудне	1
штучне	2
змішане	3

27. Якщо Ваша дитина вигодовувалась груддю, яка була тривалість грудного вигодовування _____ (місяці)?

28. Чи є у Вашої дитини харчова алергія?

так	1
ні	2

29. Чи була у Вашої дитини харчова алергія до 1 року?

так	1
ні	2

30. На які продукти була у Вашої дитини харчова алергія до 1 року?

куряче яйце	1
молоко	2
не було	3

31. З якого віку у Вашої дитини є харчова алергія? _____

32. На які продукти харчова алергія у Вашої дитини, якщо вона є?

33. Які прояви харчової алергії у Вашої дитини?

висип на шкірі	1
кропив'янка	2

рідкий стул (діарея)	3
закреп	4
бронхоспазм	5
кашель	6
набряк Квінке	7
інше	8
інші прояви, будь ласка, опишіть _____	

34. Чи були ознаки atopічного дерматиту у Вашої дитини до 1 року?

так	1
ні	2

35. Чи хворіє Ваша дитина на?

алергічний риніт	1
atopічний дерматит	2
не хворіє	3

36. Чи мала Ваша дитина наступні скарги до 1 року:

зригування	1
відрижка	2
коліки	3
блювання	4
не мала	5

37. З якого віку з'явилися скарги з боку органів травлення у Вашої дитини? _____

38. Чи має Ваша дитина наступні скарги:

зниження апетиту	1
відмова від їжі	2
біль під час ковтання (одиофагія)	3
утруднене ковтання (дисфагія)	4
відчуття клубка в горлі	5
відчуття харчової пробки	6
відрижку	7
печію	8
блювання	9
болі в черевній порожнині	10
дискомфорт за грудиною	11
неприємний присмак у роті	12
регургітацію (повернення вмісту шлунку до ротової порожнини)	13

нудоту	14
не має	15

39. Чи має Ваша дитина певні переваги щодо їжі?

солодка	1
солоня	2
кисла	3
гірка	4
не має	5

40. Чи з'являються у Вашої дитини болі за грудиною, спровоковані фізичним навантаженням?

так	1
ні	2

41. Як часто Вашу дитину турбує печія?

не турбує	1
рідше за один раз на тиждень	2
один раз на тиждень	3
більше одного разу на тиждень	4

42. Після якої їжі виникає печія?

жирної	1
кислої	2
кава	3
інше	4

Інше опишіть, будь ласка _____

43. Як часто турбує печія маму Вашої дитини?

не турбує	1
рідше за один раз на тиждень	2
один раз на тиждень	3
більше одного разу на тиждень	4

44. Як часто турбує печія батька Вашої дитини?

не турбує	1
рідше за один раз на тиждень	2
один раз на тиждень	3
більше одного разу на тиждень	4

45. Чи пов'язані вищеперераховані скарги у Вашої дитини з певним періодом року?

цілорічно	1
-----------	---

літо	2
осінь	3
зима	4
весна	5

46. Чи встановлювалися Вашій дитині діагнози?

гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	1
рефлюкс-езофагіт	2

47. Чи проводили Вашій дитині фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС)?

так	1
ні	2

48. Чи встановлювалися Вашій дитині діагнози після проведення фіброезофагогастродуоденоскопії?

гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	1
рефлюкс-езофагіт	2
інше	3

Інші діагнози _____

49. Чи бувають у Вашої дитини болі в ділянці серця?

так	1
ні	2

50. Чи є скарги в період цвітіння у Вашої дитини?

так	1
ні	2

51. Які є скарги у Вашої дитини в період цвітіння?

нежить	1
набряк в носі	2
кашель	3
труднене дихання	4
сльозоточивість	5
інше	6

Інші скарги _____

52. Чи приймала Ваша дитина сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ)?

драже	1
таблетки	2
краплі (спрей)	3
не приймала	4

приймає зараз

5

53.3 якого віку у Вашої дитини відмітили початок бронхіальної астми?

54. Чи був початок бронхіальної астми у Вашої дитини у вигляді нападів ядухи?

так	1
ні	2

55. Чи були обструктивні бронхіти у Вашої дитини?

так	1
ні	2

56. В якому віці Вашій дитині встановлений діагноз бронхіальної астми? _____

57. Що провокує напади бронхіальної обструкції у Вашої дитини?

фізичні навантаження	1
емоційні переживання	2
стрес	3
ГРВІ	4
інше	5

Інше опишіть, будь ласка _____

58. Чи приймає Ваша дитина препарати протиастматичної терапії впродовж останніх трьох місяців?

так	1
ні	2

59. Чи є покращення на фоні протиастматичної терапії у Вашої дитини?

так	1
ні	2

60. Чи були у Вашої дитини загострення з бронхіальної астми за останній рік?

так	1
ні	2

61. Чи були напади ядухи у Вашої дитини за останні чотири тижні?

так	1
ні	2

62. В середньому за останній тиждень як часто Ваша дитина просиналась вночі із-за нападів ядухи?

ніколи	0
майже ніколи	1
дуже рідко	2
декілька разів	3
багато разів	4
дуже багато разів	5
не може спати із-за бронхіальної астми	6

63. В середньому за останній тиждень наскільки вираженими були симптоми бронхіальної астми при пробудженні вранці у Вашої дитини?

відсутність симптомів	0
дуже легкі симптоми	1
легкі симптоми	2
помірні симптоми	3
достатньо тяжкі симптоми	4
тяжкі симптоми	5
дуже тяжкі симптоми	6

64. В загальному за останній тиждень наскільки Ваша дитина була обмежена у повсякденній діяльності із-за бронхіальної астми?

зовсім не обмежена	0
обмежена незначно	1
легка обмеженість	2
помірна обмеженість	3
дуже обмежена	4
занадто обмежена	5
повністю обмежена	6

65. В загальному за останній тиждень опишіть ступінь задишки у Вашої дитини, що пов'язана із бронхіальною астмою?

відсутня	0
дуже невелика	1
невелика	2
помірна	3
достатньо виражена	4
значна	5
дуже виражена	6

66. В загальному за останній тиждень скільки часу Ваша дитина відчувала затруднене дихання?

жодного разу	0
--------------	---

практично не відчувала	1
невелику кількість часу	2
помірну кількість часу	3
велику кількість часу	4
більшу частину часу	5
увесь час	6

67. Коли частіше у Вашої дитини бувають напади бронхіальної астми?

вдень	1
вночі	2
інше	3

Інше опишіть, будь ласка _____

68. Які лікарські препарати отримує Ваша дитина щодо лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби?

Антациди (алгелдрат та магнію гідроксид; магалдрат; кальцію карбонат та магнію карбонат; кальцію та магнію карбонат, натрія алгінат)	1
Антагоністи H2-гістамінових рецепторів (ранітидин)	2
Інгібітори протонної помпи (езомепразол; омепразол)	3
не отримує	4
інше	5

Інше опишіть, будь ласка _____

69. Як довго отримувала Ваша дитина лікарські препарати щодо лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби?

декілька днів	1
до 4-х тижнів	2
4-8 тижнів	3
інше	4

Інше опишіть, будь ласка _____

70. Які лікарські препарати отримує Ваша дитина щодо лікування бронхіальної астми?

Бронхолітики тривалої дії і стероїди (сальметерол і флутиказону пропіонат; будесонід і формотерол)	1
--	---

Глюкокортикостероїди (мометазону фураат, флутиказону пропіонат, будесонід)	2
Селективні агоністи β_2 -адренорецепторів (сальбутамол, формотерол)	3
Блокатори лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст)	4
не отримує	5
інше	6

Інше опишіть, будь ласка _____

71. Як довго отримувала Ваша дитина лікарські препарати щодо лікування бронхіальної астми?

три місяці	1
досі отримує	2
зараз не отримує	3
інше	4

Інше опишіть, будь ласка _____

Дані об'єктивного статусу (заповнюються лікарем)

1. Конституційний тип:

нормостенія	1
астенія	2
гіперстенія	3

2. Висип на шкірі:

відсутній	1
є	2

Якщо є, будь ласка, опишіть _____

3. Частота дихання за 1 хв _____

4. Участь у диханні допоміжної мускулатури:

відсутня	1
є	2

5. Перкуторний звук:

ясний	1
притуплений	2
коробковий	3

локалізацію, будь ласка, опишіть _____

6. Дихання при аускультатії:

везикулярне	1
жорстке	2

7. Наявність хрипів:

відсутні	1
сухі	2
сухі свистячі	3
дрібнопухирчасті	4
середньопухирчасті	5
великопухирчасті	6

локалізацію, будь ласка, опишіть _____

8. Кашель є?

так	1
ні	2

9. Кашель який?

постійний	1
нападоподібний	2

10. Задишка є?

так	1
ні	2

11. Задишка яка?

інспіраторна	1
експіраторна	2
змішана	3

12. Напади задухи є?

так	1
ні	2

13. Чи спостерігається біль у ділянці серця ?

так	1
ні	2

14. Який апетит?

збережений	1
підвищений	2
надмірний	3
знижений	4

15. Чи турбує біль в животі?

так	1
ні	2

16. Живіт

доступний пальпації	1
здутий	2

ступінь D: одне (чи більше) ураження слизової оболонки, яке займає більше кільця стравоходу

4

2. Гістологічне дослідження слизової оболонки стравоходу:

Заключення _____

3. Спірометрія:

Дата обстеження ____ / ____ / ____
число місяць рік

Вентиляційна недостатність (ВН)

ВН за обструктивним типом

I ступеню	1
II ступеню	2
III ступеню	3

ВН за рестриктивним типом

I ступеню	4
II ступеню	5
III ступеню	6

ВН за змішаним типом

I ступеню	4
II ступеню	5
III ступеню	6
ВН відсутня	7

Проба з бронхолітиком (% бронходилятації):

до 12%	4
12-15%	5
15% і вище	6

Проба з фізичним навантаженням (% бронхоспазму):

до 12%	4
12-15%	5
15% і вище	6

Заключення _____

4. Результати шкірного прик-тесту

Дата обстеження ____ / ____ / ____
число місяць рік

Кіт	1
Собака	2

D. pteronissimus	3
D. farinae	4
Береза	5
Суміш дерев	6
Суміш лугових трав	7
Тимофіївка	8
Амброзія	9
Полин	10
Альтернарія	11
Кладоспоріум	12
Аспергілюс	13

5. Електрокардіограма

Дата обстеження ____ / ____ / ____
число місяць рік

Частота серцевих скорочень _____

Ритм _____

Провідність _____

Заключення ЕКГ _____

ЗАКЛЮЧНИЙ ДІАГНОЗ

Діагноз основного захворювання

(шифр МКХ)

Ускладнення основного захворювання:

(шифр МКХ)

Діагноз супутнього захворювання:

(шифр МКХ)

ДОДАТОК Г**КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП «Міська дитяча поліклініка №23»

Харківської міської ради

Хижняк В.М.



" 01 " XI

(підпис)

М.П.

20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.
2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.
Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.
3. **Джерело інформації:**
Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.
4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):**
КНП «Міська дитяча поліклініка №23» Харківської міської ради
5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 36 дітей.

6. **Ефективність впровадження підвищення ефективності виявлення дітей з патологією шлунково-кишкового тракту, стандартизація роботи лікаря-педіатра, раціоналізація організації робочого часу медичного персоналу.**
7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.
8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №2

ХНМУ

Проф. Клименко В.А.

(відповідальний за впровадження)

(підпис)

« 1 » 20 21 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №19» ХМР
С.О. Ковалівська

(підпис)

" 28 "

10

20 21 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.

3. **Джерело інформації:**

Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №19» Харківської міської ради

5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 30 дітей.

6. **Ефективність впровадження** 93%

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Доц. кафедри пропедевтич.
(відповідальний за впровадження)

каф. педіатрії №2 ХМНУ
Карпенко Ю.В.

(підпис)

(підпис)

« 28 » 10 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 (керівник лікувально-профілактичного закладу)
 ДУБ, Кресьмівський медичний
 центр "Агапіт"
 Корольчук В. В.
 М.П.
 " 01 " жовтня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.

3. **Джерело інформації:**

Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** _____

ДУБ, Кресьмівський медичний центр "Агапіт"

5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 56 дітей.
 застосовуючи анкету у дітей шкіли

6. **Ефективність впровадження:** яко бім з бронхіальною астмою до
випод проведення опитування більшість дітей
повідомляють про

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %!

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Гавриш
 (відповідальний за впровадження)
Антонієв

Гавриш
 (підпис)
 « 01 » жовтня 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ЧУЖА «ЗДІЛСА НА»
 (керівник лікувально-профілактичного закладу)
 Яковенко Катерина М. Київ
 В.о. директора
 С.М. Яковенко
 " 19 " _____ 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.

3. **Джерело інформації:**

Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** _____

Лікувально-профілактичне ЗД-СМ НА

5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 30 дітей.

6. **Ефективність впровадження** 92%

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

В.о. зав. амб. ЗД-СМ НА

(відповідальний за впровадження)

Яковенко С. Ю.

« 19 »



20 21 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ліви́т Д. З.

(керівник лікувально-профілактичного закладу)



*Головний лікар
Ліви́т Д. З. м. Львів, вул. Миколаївська, 4*

(підпис) М.П.

" 13 листопада 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.

3. **Джерело інформації:**
Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):**
дитячий відділення ЦНП "Молл" м. Львів

5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 40 дітей.

6. **Ефективність впровадження** 95%

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Володимир кафедри
(відповідальний за впровадження)
Ліви́т Д. З. м. Львів
Ліви́т Д. З. м. Львів
Ліви́т Д. З. м. Львів
Ліви́т Д. З. м. Львів
Ліви́т Д. З. м. Львів
(підпис)
" 13 листопада 2021 р.


Васи́льська Васи́лівна
професор
керівник Львівського міського
дитячого алергологічного центру

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
 (керівник лікувально-профілактичного закладу)
КМП, Міська дитяча лікарня №5
Заморської Густої Катерини
Шевченко Р.Л.

(підпис) М.П.

" 11 " жовтня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.
- 2. Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.
Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.
- 3. Джерело інформації:**
 Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.
- 4. Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):**
Дитячий емоціонар Соціалістично профільно поліклінічного
бізнесу №1
- 5. Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.
- Загальна кількість спостережень:** 26 дітей.
- 6. Ефективність впровадження** 97%
- 7. Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.
- 8. Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Завідувачка дитячої
 (відповідальний за впровадження)
Соціалістично профільно
бізнесу №1
д.мед.н. Погомогук О.Л.

(підпис)

" 11 " жовтня 2021 р.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Беловишій І.І.
(керівник лікувально-профілактичного закладу)
Національний інститут фізичної реабілітації та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ
Ф.Т. Яновського НАМНУ
М.П. Олександрович М.С.
(підпис) М.П.
" " 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.

3. **Джерело інформації:**

Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):**
Відділення дитячої пульмонології
та алергології

5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 30 дітей.

6. **Ефективність впровадження** _____

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Завідуюча відділенням
(відповідальний за впровадження)

Драшова Н.В.
(підпис)

«1» листопада 20 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального директора
НДСЛ «Охматдит» з лікувальної роботи
Іванова Тетяна Павлівна

М.П.
" " 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.
2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ШПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.
Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.
3. **Джерело інформації:**
Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.
4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** педіатричне відділення НДСЛ «Охматдит»
5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 20 дітей.

6. **Ефективність впровадження** 98%

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Завідуюча педіатричного відділення
НДСЛ «Охматдит»
Грищенко О.М.

« 31 » 10 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Володимир Селіва
 (керівник лікувально-профілактичного закладу)
Володимир Селіва
 Директор СП «Місцях»
Володимир Селіва
 (підпис) М.П.
 « 28 » 10 20 21 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження анкети вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей.

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф., д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р., мол.н.с. Буратинська А.А.

3. **Джерело інформації:**

Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Буратинська А.А. Анкета вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6094. 13 травня 2021 р.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** _____

СП «Місцях» Директор

5. **Термін впровадження:** з 15.09.2021 р. до 31.10.2021 р.

Загальна кількість спостережень: _____ дітей.

6. **Ефективність впровадження:** *Відрізняє ефективність вивчення*

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** підвищення ефективності виявлення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою на 50 %.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Мер. Меркава / мер
 (відповідальний за впровадження)
Меркава
 (підпис)
 « 28 » 10 20 21 р.