

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ЖУРАВЕЛЬ ОЛЕНА ВАЛЕНТИНІВНА**

УДК [616.329-002.2-02:616.33-008.17:616.2-092]-053.6-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ  
ПОЗАСТРАВОХІДНИХ (РЕСПІРАТОРНИХ) ПРОЯВІВ  
ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ  
ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ТА ШЛЯХИ ДО ЇХ РЕАБІЛІТАЦІЇ**

14.01.10 – педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2020**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор  
**Починок Тетяна Вікторівна,**  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ),  
професор кафедри педіатрії №1

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Бекетова Галина Володимирівна,**  
Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
МОЗ України (м. Київ), завідувач  
кафедри дитячих і підліткових захворювань

доктор медичних наук, професор  
**Шадрін Олег Геннадійович**  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені  
акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ),  
завідувач відділення проблем харчування та  
соматичних захворювань дітей раннього віку

Захист відбудеться « \_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.04 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 01004, м. Київ, вул. Льва Толстого, 10.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий « \_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 року.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради Д 26.003.04,  
доктор медичних наук, професор

**А.В. Чуриліна**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини, гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у дітей залишаються однією з найбільш актуальних проблем та займають провідне місце в структурі патології дитячого віку. Щорічно в Україні реєструється до 65-70 тис. випадків ГРІ (гострої респіраторної інфекції) на 100 тис. дитячого населення, що в 2,7-3,2 рази вище, ніж у дорослих. При цьому, є група дітей, навіть підліткового віку, які хворіють на рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ), тобто мають до 10 і більше епізодів ГРІ на рік з затяжним і ускладненим перебігом та недостатньою ефективністю загальноприйнятих методів терапії (О.В.Зайцева, 2014).

На сьогодні відомо, що РРЗ – це мультифакторна патологія і однією з її причин у дітей є гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, частота ГЕРХ у загальній популяції становить від 7 до 60 %, а у дітей коливається, за даними різних авторів, від 2-4 % до 8,7-49 % (О.В. Зайцева, 2014; L. Mei, 2017) і показник щороку зростає. ГЕРХ – це патологія, що розвивається внаслідок недостатності нижнього стравохідного сфінктера та супроводжується формуванням запально-деструктивних змін слизової оболонки стравоходу (СОС) (Г.В. Бекетова і співавт., 2019; О.Г. Шадрін і співавт., 2019). За останні роки отримані нові дані щодо патогенезу недостатності кардіального сфінктера, що стосуються дисбалансу синтезу специфічного нейротрансмітера – оксиду азоту (NO), утвореного із L-аргініну за участі ферменту NO-синтази. Оксид азоту та його метаболіти зумовлюють розслаблення гладких м'язів і, зокрема, кардіального сфінктера. Механізм дії NO, в певній мірі, пов'язаний зі зміною внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, вміст яких регулюється вітаміном D, що поступає в організм не лише з їжею, а й утворюється в шкірі під впливом ультрафіолетового опромінення. За даними низки досліджень 88,5% дітей підліткового віку в Україні мають дефіцит вітаміну D, при якому розвиваються не лише порушення мінерального обміну, а й спостерігається вторинна імунна недостатність, м'язова слабкість та формується супутня патологія (В.В. Поворознюк і співавт., 2013; О.В. Тяжка, Т.В. Починок, 2014). При цьому, на сьогодні в доступній медичній літературі є недостатньо даних щодо ролі оксиду азоту та його метаболітів і вітаміну D у розвитку ГЕРХ та її позастравохідних (респіраторних) проявів у дітей.

В той же час, у 90,9 % дітей з ГЕРХ виявлено хронічні захворювання ЛОР-органів, у 92,3 % – різні патологічні зміни у порожнині рота, у 84,8 % обстежених – їх поєднання. У всіх дітей спостерігалися порушення мікробіому порожнини рота з прямим кореляційним зв'язком зі ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту, виразністю карієсу і тяжкістю супутньої ЛОР патології (Шабалов А.М., 2013).

Таким чином, значна поширеність ГЕРХ в педіатричній популяції, різноманітність її клінічних проявів, у тому числі велика кількість позастравохідних симптомів, які не враховуються лікарями, особливо за наявності частих епізодів уражень дихальної системи, обумовлює актуальність даної проблеми та диктує необхідність подальшого поглибленого вивчення клініко-патогенетичних механізмів формування рекурентної респіраторної патології (РРП) у дітей з ГЕРХ та розробки методів їх реабілітації.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації інфекційно-респіраторної, алергічної та метаболічної патології у дітей з урахуванням генетичних особливостей конституції та несприятливих чинників середовища (тютюнопаління)» (державний реєстраційний номер – 0113U000059); «Предиктори формування, особливості перебігу, діагностики, профілактики та лікування алергічної патології у дітей» (державний реєстраційний номер – 0117U000269).

**Мета:** підвищення ефективності реабілітаційних заходів у дітей пубертатного віку з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі ГЕРХ шляхом своєчасної діагностики та корекції окисного стресу, порушень імунітету, D-вітамінного забезпечення.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-анамнестичні особливості перебігу та фактори ризику формування рекурентних захворювань дихальної системи у дітей з ГЕРХ.

2. Визначити морфологічні особливості та рівень проліферативної активності епітелію слизової оболонки дистального відділу стравоходу за допомогою маркеру Ki-67 у дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ.

3. Дослідити стан гуморальної та місцевої ланок імунітету, фагоцитозу, кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, інтерлейкінів (IL-4, IL-6) у дітей з ГЕРХ та рекурентними респіраторними захворюваннями.

4. Оцінити рівень оксиду азоту (NO) та його метаболітів (NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub>) у сироватці крові та тканинах стравоходу у дітей з ГЕРХ та рекурентними респіраторними захворюваннями.

5. Дослідити рівень забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub> дітей з ГЕРХ та рекурентними респіраторними захворюваннями.

6. Обґрунтувати та розробити методи комплексної реабілітації пацієнтів з РРЗ на тлі ГЕРХ із застосуванням засобів направлених на нормалізацію окисного стресу, фагоцитозу, кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, місцевого імунітету слизових оболонок та D-вітамінного забезпечення.

*Об'єкт дослідження:* рекурентна респіраторна патологія у дітей пубертатного віку з ГЕРХ.

*Предмет дослідження:* стан місцевого імунітету слизових оболонок, окисного стресу, кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, D-вітамінного забезпечення, ефективність реабілітаційних заходів у дітей пубертатного віку з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі ГЕРХ.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, катamnестичні, інструментальні, імунологічні, біохімічні, математико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження вперше з'ясовано структуру та особливості клінічного перебігу рекурентної респіраторної патології на тлі ГЕРХ у дітей пубертатного віку. Виявлено, що в структурі РРП переважають гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), гострий фарингіт, гострий ларингіт та гострий трахеїт. Особливостями клінічного перебігу РРП є тривалість РЗ 8-18 днів (у середньому  $12,8 \pm 5,4$  дні). Тривалість лихоманки та катарального синдрому склала  $5,12 \pm 1,03$  доби і  $6,12 \pm 1,02$  доби відповідно.

Вперше визначені статистично значущі комбінації факторів ризику формування позастравохідних (респіраторних) проявів ГЕРХ у дітей: обтяжена спадковість по гастроєзофагальній рефлюксній хворобі, гестози матері та загроза переривання вагітності, народження дитини шляхом кесарського розтину, штучне вигодовування, рахіт та респіраторні захворювання більше 4-х разів на першому році життя, пасивне тютюнопаління.

Вперше на основі дослідження показників NO, NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub> у сироватці крові та у слизовій оболонці стравоходу встановлено, що їх найбільші рівні притаманні дітям пубертатного віку з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня у порівнянні з пацієнтами з РРЗ без ГЕРХ та, можливо, свідчить про участь цих метаболітів у патогенезі патологічних процесів у слизовій стравоходу, а також у підтримці запалення верхніх дихальних шляхів.

Вперше проведено визначення проліферативної активності епітелію слизової оболонки дистального відділу стравоходу у дітей за допомогою маркеру Ki-67, який констатував наявність 50,0 % та більше позитивних пухлинних клітин у третини (33,3 % пацієнтів), що може вказувати на схильність в подальшому до розвитку онкологічних захворювань.

Вперше доведено, що у дітей пубертатного віку з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня є порушення показників гуморального та місцевого імунітету, фагоцитозу, кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, місцевого імунітету, інтерлейкінів, а саме: зниження рівнів фагоцитозу, лізоциму, IgA та s IgA на фоні підвищення ЦК та IgG, дозволяє включити дітей з РРП та супутньою ГЕРХ II ступеня у групу «адаптаційного ризику» з метою розробки профілактичних та терапевтичних заходів для удосконалення методів реабілітації з урахуванням виявлених змін у стані імунної системи обстежених дітей.

Вперше виявлено наявність дефіциту та недостатності вітаміну D3 у 67,8 % і 22,2 % дітей пубертатного віку з РРЗ на тлі ГЕРХ відповідно та

підтверджено його патогенетичну роль у формуванні позастравохідних (респіраторних) проявів при GERX.

На підставі отриманих результатів дослідження вперше для пацієнтів з GERX II ступеня та РРЗ встановлено, що застосування у них реабілітаційно-профілактичного комплексу з включенням медикаментозних засобів, а саме препарату імуотропної дії, що містить ехінацею пурпурову, вітаміну D<sub>3</sub> та омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) на тлі режиму доби, дієтотерапії, санації вогнищ хронічної інфекції та базисної терапії сприяє укріпленню здоров'я, запобігає розвитку позастравохідних ускладнень GERX II ступеня, нормалізації гуморального та місцевого імунітету слизових оболонок, фагоцитозу та кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, підвищенню рівня вітаміну D<sub>3</sub> в організмі підлітків. Реабілітаційні курси дітям з GERX II ступеня на тлі РРЗ рекомендовані двічі на рік.

Катамнестичні спостереження у продовж одного року за дітьми з РРЗ на тлі GERX II ступеня з різними схемами реабілітаційно-профілактичних комплексів показали різну ефективність по тривалості респіраторних захворювань: в Іб підгрупі – 42,97 %, в Ів підгрупі – 24,22 %, в Іа підгрупі 10,15%.

**Практичне значення одержаних результатів.** Використання розробленого комплексу факторів ризику дозволить прогнозувати розвиток рекурентних респіраторних захворювань та GERX II ступеня у дітей при амбулаторному спостереженні

Вперше сформульовані критерії оцінки морфологічних змін слизової оболонки дистального відділу стравоходу у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі GERX II ступеня та розроблений метод прогнозування схильності таких пацієнтів до розвитку онкологічних процесів у стравоході на тлі виразної проліферативної активності епітелію слизової оболонки стравоходу.

Включення в комплексну терапію РРЗ на тлі GERX II ступеня препаратів, що нормалізують клітинний неспецифічний імунний захист, окисний стрес та рівень вітаміну D<sub>3</sub> дозволяє підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів при цій патології.

Вперше розроблений спосіб діагностики гастроєзофагальної рефлюксної хвороби у дітей пубертатного віку, які хворіють на рекурентні респіраторні захворювання, пріоритетність якого підтверджена деклараційним патентом на корисну модель (№130627; Бюл. № 23 від 10.12.2018).

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в роботу лікувально-профілактичних закладів м. Києва (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», КНП «Дитяча клінічна лікарня №4 Солом'янського району м. Києва», Центр первинної медико-санітарної допомоги №4 Деснянського району м. Києва, КП «Клінічна лікарня №1 на залізничному транспорті», Амбулаторно-поліклінічний заклад «Київський міський дитячий

діагностичний центр», Дитяча клінічна лікарня №9 Подільського району м. Києва), в навчально-педагогічний процес кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Також методи корекції лікування GERX II ступеня у дітей з РРЗ можуть бути використані дільничними педіатрами та гастроентерологами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистим завершеним науковим дослідженням. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук та проаналізовані літературні джерела. Разом з науковим керівником визначено мету і завдання дисертаційного дослідження, проведено аналіз отриманих результатів, сформульовані висновки.

Особисто виконані клінічні обстеження пацієнтів із забором матеріалів для гістологічних, біохімічних та імунологічних досліджень. Проаналізовано дані морфо-гістологічних обстежень, показники імунного, D-вітамінного гомеостазу та окисного стресу. Проведена статистична обробка отриманих результатів. Обґрунтований та розроблений реабілітаційно-профілактичний комплекс у дітей підліткового віку з GERX II ступеня та РРЗ. Підготовлені виступи на конференціях та наукові праці до друку. У наукових працях участь пошукувача є визначною. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення виконаної дисертаційної роботи були опубліковані, висвітлені та обговорені у вигляді доповідей на: Miedzynarodowa konferencji EVIDAS: “Witamina D – Minimum, maximum, optimum” (Warszawa, 16.10.2015-17.10.2015); XIX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Полтава, 20-22 вересня 2017); XII конгресі педіатрів України (м. Київ, жовтень 2017); XIII Конгресі педіатрів України (м. Київ, жовтень 2018); XXI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Київ, 16-17 вересня 2020); IX Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути» (м. Київ, 16 жовтня 2020).

**Публікації.** Основні результати дослідження та положення дисертації опубліковані у 11 друкованих працях, з яких 5 статей – в журналах, рекомендованих Департаментом атестації кадрів МОН України, 1 стаття у виданні – Scopus в іноземному провідному фаховому виданні; 4 тез надруковано у збірках науково-практичних конференцій, з'їздів. Отримано патент України на корисну модель (Пат. №130627, «Спосіб діагностики гастроезофагальної рефлюксної хвороби у дітей пубертатного віку, часто хворіючих на рекурентні респіраторні захворювання», Бюл. № 23 / 2018 від 10.12.2018)

**Структура та обсяг дисертації.** Робота викладена державною мовою на 211 сторінках тексту, ілюстрована 30 таблицями, 23 рисунками. Включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Вибір напрямку та загальної

методології дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації і список використаних джерел. Список літератури складає 191 джерело (67 кирилицею та 124 – латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було обстежено 297 дітей віком від 10 до 16 років, що зверталися до некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №4» Деснянського району, «Дитячої клінічної лікарні №9» м. Києва, а також до Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (кафедра педіатрії №1 на базі Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця», філія «Центр охорони здоров'я», Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №1). Обстежені діти були розподілені на наступні групи: I група (основна) – 90 пацієнтів з РРЗ та ГЕРХ II ступеня, II група (порівняння) – 30 хворих на РРЗ без ГЕРХ; III група (контрольна) – 30 практично здорових дітей. Групу виключення склали 147 дітей, які мали ГЕРХ I ступеня (98 чоловік) та ГЕРХ III ступеня (49 чоловік).

Діагноз гастроезофагальна рефлюксна хвороба було встановлено згідно міжнародному класифікатору хвороб МКХ-10 на основі комплексного клінічного, лабораторного, інструментального та морфологічного досліджень. Були детально проаналізовані скарги, сімейний анамнез, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження, медична документація, на основі яких були заповнені «Карти пацієнта» на кожного хворого.

Для визначення ефективності удосконаленого лікування основна група була розподілена на три лікувальні підгрупи: Ia підгрупа – 30 пацієнтів з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня, які отримують базисну терапію відповідно до Уніфікованого протоколу МОЗ України №59 від 31.01.2013 року (Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із гастроезофагальною рефлюксною хворобою). Ib – підгрупа – 30 хворих, які отримують удосконалену терапію, що включала: імуноотропний препарат ехінацеї пурпурової (1 таблетка 3 рази на день впродовж 30 днів), омега-3 ПНЖК (1 капсула 2 рази на добу впродовж 30 днів) та жиророзчинний препарат вітаміну D<sub>3</sub> (по 8 крапель (4000 МО) 1 раз на день впродовж 30 днів). Ic – підгрупа (30 дітей), яким включали в базисну терапію омега-3 ПНЖК та холекальциферол. Всім дітям реабілітація проводилась на фоні раціонального режиму доби, дієтотерапії, санації вогнищ хронічної інфекції, водних загартовуваних процедур.

У всіх обстежених підлітків було проведено антропометричне дослідження з використанням програми ВООЗ «AnthroPlus».

Для вивчення стану слизової оболонки стравоходу, шлунку і дванадцятипалої кишки, проводили фіброезофагогастроуденоскопію гнучким фіброскопом Gif-P3 фірми «OLYMPUS» (Японія). Інтрагастральну



pH-метрію здійснювали за методичними рекомендаціями В.Н. Чорнобрового (1991). Наявність чи відсутність антитіл до *H.pylori* IgG та їх концентрацію визначали з використанням діагностичного набору «UBI Magivel» (США) та напівавтоматичного імунологічного аналізатора «Stat Fax 303» (США). Імуногістохімічні дослідження виконувались на серійних парафінових зрізах у відповідності зі стандартними протоколами з застосуванням моноклональних Ki-67 і поліклональних NitricOxideSynthase, endothelial (eNOS) антитіл та системи візуалізації Ultra Vision Quanto Detection System HRP DABSample (ThermoScientific). Мікропрепарати вивчали під мікроскопом «Olympus BX51». Для виявлення рівня експресії Ki-67 та eNOS був використаний непрямий стрептавидін-пероксидазний метод. Визначення рівнів IgG, IgA, IgM в сироватці крові проводились за методом радіальної імунодифузії (Mancini et. al., 1965) з використанням моноспецифічних сироваток інституту імені П.Ф. Гамалєї. Показники фагоцитозу вивчали в лабораторних умовах за методом Patterson-Delfield et. al., 1977. Функціональну активність нейтрофілів (кисень-залежний метаболізм) у периферичній крові визначали за реакцією відновлювального нітросинього тетразолію. Місцевий імунітет досліджували за допомогою визначення рівнів IgG, A, M, sIgA за допомогою моноспецифічних сироваток до окремих класів імуноглобулінів за методом Mancini et al., 1965. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали в модифікації В.І. Петрова та співавт. (1983). Рівень лізоциму в сироватці крові та слині визначили також за допомогою методу радіальної імунодифузії в гелі з використанням однодобової культури сухого порошку *Micrococcus Lyzodeiticus* за методикою Н.С. Мотавкіної (1979). Концентрацію IL-6 та IL-4 в сироватці крові досліджували імуноферментним методом за тест-набором «Інтерлейкин-6» ИФА-БЕСТ та «Інтерлейкин-4» ИФА-БЕСТ (Росія).

Визначення концентрації синтази оксиду азоту (eNOS) в плазмі крові здійснювали методом імуноферментного аналізу. Рівень 25(OH)D в сироватці крові вивчали за допомогою електрохемилюмінесцентного методу на апараті Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест-систем Cobas.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера для параметричних даних. Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при розподілі показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл представлені у вигляді середнє  $\pm$  стандартне відхилення. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Розробка критеріїв діагностики

здійснювалась з урахуванням чутливості, специфічності, позитивного та негативного прогностичного значення клінічних ознак.

### **Результати власних досліджень та їх обговорення.**

За результатами проведеного аналізу анамнестичних даних, у 18,8 % пацієнтів основної групи було зареєстровано в сім'ї тютюнопаління обох батьків, в групі порівняння та контролю цей показник складав відповідно 16,7 % та 6,7 % ( $p < 0,05$ ). При цьому, факт тютюнопаління матері був встановлений у 12,2 % сімей обстежених з ГЕРХ II ступеня, у 10,0 % дітей з РРП без супутньої патології ШКТ та в 3,3 % сімей здорових однолітків. Звертає на себе увагу те, що наявність факту тютюнопаління батька було верифіковане у третини (30,0 %) дітей, які хворіють на РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня, що було достовірно частіше ( $p < 0,01$ ), ніж у здорових підлітків (13,3 %). В групі порівняння цей показник був документований у кожного п'ятого пацієнта (20,0 %). Аналіз перебігу епізодів гострих респіраторних захворювань показав, що у обстежених підлітків з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою РРЗ мали довшу тривалість та більшу виразність симптомів.

Аналіз даних анамнезу показав, що 90 дітей з РРП та тлі ГЕРХ II ступеня мали 6-8 епізодів ГРЗ на рік, тривалістю від 8-18 днів (у середньому  $12,8 \pm 3,4$  доби). Тривалість лихоманки та катарального синдрому склала  $5,12 \pm 1,03$  доби і  $6,12 \pm 1,02$  доби відповідно. Також було встановлено, що серед скарг з боку системи травлення у обстежених дітей переважали: печія у 90 (100,0 %) пацієнтів, відрижка кислим – у 83 (92,2 %), регургітація – у 48 (53,3 %), біль в епігастрії – у 86 (95,6 %). При цьому порушення сну внаслідок печії було відмічено у 83 (92,2 %) хворих.

При проведенні оцінки фізичного розвитку обстежених дітей виявлено, що найбільша кількість пацієнтів з ГЕРХ II ступеня на фоні коморбідного перебігу ГРЗ (74,4 %) мали вище середнього дисгармонійний фізичний розвиток, що було достовірно ( $p < 0,01$ ) частіше у порівнянні з дітьми без патології шлунково-кишкового тракту. При цьому, у більшій кількості підлітків з РРП без ГЕРХ (53,4 %) та у всіх обстежених III групи (100 %) був документований середній гармонійний фізичний розвиток.

За результатом оцінки морфо-функціонального стану слизової оболонки стравоходу у дітей пубертатного віку при поєднаному перебігу захворювань органів дихання та гастроєзофагальної рефлюксної хвороби було встановлено: наявність 10 різних типів морфологічних ознак, при цьому з найбільшою частотою (100,0 %) та коефіцієнтом діагностичної цінності зареєстровані запальна інфільтрація (чутливість – 100,0 %, специфічність – 40,0 %, загальна цінність – 81,3 %) та дистрофія епітелію (чутливість – 100,0 %, специфічність – 93,3 %, загальна цінність – 96,8 %). Визначення проліферативної активності епітелію слизової оболонки дистального відділу стравоходу обстежених дітей за допомогою маркеру Ki-67 констатувало наявність 50,0 % та більше позитивних пухлинних клітин у третини (33,3 %,

n=30) пацієнтів, що може вказувати на схильність в подальшому до розвитку онкологічних захворювань.

Результати проведеного лабораторного обстеження показали, що тільки у 10,0 % дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня відмічалась оптимальна концентрація вітаміну D3, недостатність – у 22,2 %; дефіцит – у 67,8 %, в той час, як в групі здорових дітей (n = 30) оптимальна концентрація вітаміну D відмічалась у 30,0 % , а недостатність – у 63,3 %.

Порівняльний аналіз показників клітинного неспецифічного захисту в II групі хворих показав, що середнє значення активності фагоцитозу становило  $35,1 \pm 1,5$  %, а в I (основній) групі –  $32,9 \pm 0,6$  % проти  $45,4 \pm 0,5$  % в контролі ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$  відповідно). В I групі дітей виявлено достовірне підвищення показників інтенсивності фагоцитозу до ( $9,1 \pm 0,2$  ум.од. проти  $7,1 \pm 0,2$  ум.од. у здорових дітей) ( $p < 0,01$ ), разом з тим, в II групі хворих ці показники склали  $6,5 \pm 0,3$  ум.од. і вірогідно не відрізнялось від аналогічних показників практично здорових дітей. Характерним для пацієнтів основної групи було достовірне підвищення показників спонтанного НСТ-тесту ( $20,3 \pm 0,4$  %) ( $p < 0,01$ ), тоді як в II групі хворих цей показник не відрізнявся від даних дітей контрольної групи (відповідно  $17,8 \pm 1,1$  % і  $15,7 \pm 0,3$  %). В обох дослідних групах виявлено вірогідне зниження показників стимульованого НСТ-тесту (група I –  $29,4 \pm 0,4$  %; група II –  $28,9 \pm 1,1$  %; група III –  $35,6 \pm 0,9$  %) ( $p < 0,01$ ) та функціонального резерву ( $9,0 \pm 0,3$  %;  $9,4 \pm 0,4$  % і  $17,5 \pm 0,7$  % відповідного групового розподілу), але ці зміни також були статистично більш значущі в групі дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня ( $p < 0,001$ ).

Порівняльний аналіз показників гуморального специфічного захисту за вмістом основних імуноглобулінів класу G, A, M у сироватці крові показав наступне: у хворих II і I груп, порівняно зі здоровими дітьми, спостерігалось достовірне підвищення рівнів IgG ( $11,40 \pm 0,54$  г/л та  $13,80 \pm 0,62$  г/л проти  $9,45 \pm 0,13$  г/л відповідно,  $p < 0,01$ ). Також в обох групах дітей у сироватці крові зафіксовано вірогідне підвищення вмісту ЦІК порівняно з контролем ( $0,032 \pm 0,004$  г/л,  $0,029 \pm 0,001$  г/л, та  $0,028 \pm 0,003$  г/л відповідно) ( $p < 0,01$ ).

При дослідженні місцевого імунітету встановлено вірогідне зниження концентрації IgA в групі дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня ( $0,034 \pm 0,004$  г/л проти  $0,095 \pm 0,005$  г/л в контролі,  $p < 0,01$ ). Водночас вміст sIgA в слині дітей, які хворіють на рекурентні респіраторні захворювання на тлі ГЕРХ II ступеня, був достовірно нижчим в порівнянні з даними групи контролю ( $0,57 \pm 0,09$  г/л та  $0,90 \pm 0,12$  г/л,  $p < 0,05$ ). Також, концентрація IgG була вірогідно вища за дані контрольної групи і склала відповідно  $0,064 \pm 0,002$  г/л проти  $0,034 \pm 0,002$  г/л ( $p < 0,01$ ).

Рівень нітриту азоту в плазмі крові дітей основної групи склав  $33,4 \pm 2,19$  мкмоль/л, що було вище, ніж у пацієнтів з РРП без супутньої патології травної системи ( $30,1 \pm 2,11$  мкмоль/л), та достовірно вище ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показником здорових однолітків ( $26,2 \pm 1,27$  мкмоль/л). В основній групі середня концентрація нітрату азоту в плазмі крові

zareєстрована на рівні  $49,5 \pm 3,15$  мкмоль/л, що достовірно вище ( $p < 0,01$ ), ніж показник здорових обстежених ( $35,3 \pm 2,11$  мкмоль/л) та вище у порівнянні з рівнем забезпеченості крові  $\text{NO}_3$  однолітків II групи ( $42,6 \pm 1,83$  мкмоль/л). Середнє значення концентрації сумарного монооксиду азоту в плазмі крові дітей з РРП на тлі GERX II ступеня становило  $79,7 \pm 1,28$  мкмоль/л. Зазначений показник був достовірно ( $p < 0,01$ ) вищим у порівнянні з рівнем концентрації у здорових підлітків ( $61,5 \pm 1,54$  мкмоль/л) та вищим, ніж у однолітків з РРП без GERX ( $75,9 \pm 3,41$  мкмоль/л).

Результати кореляційного аналізу (за Пірсоном) концентрації метаболітів монооксиду азоту представлені на рис. 1-3 та свідчать про наявність в усіх випадках прямого кореляційного зв'язку середньої сили.

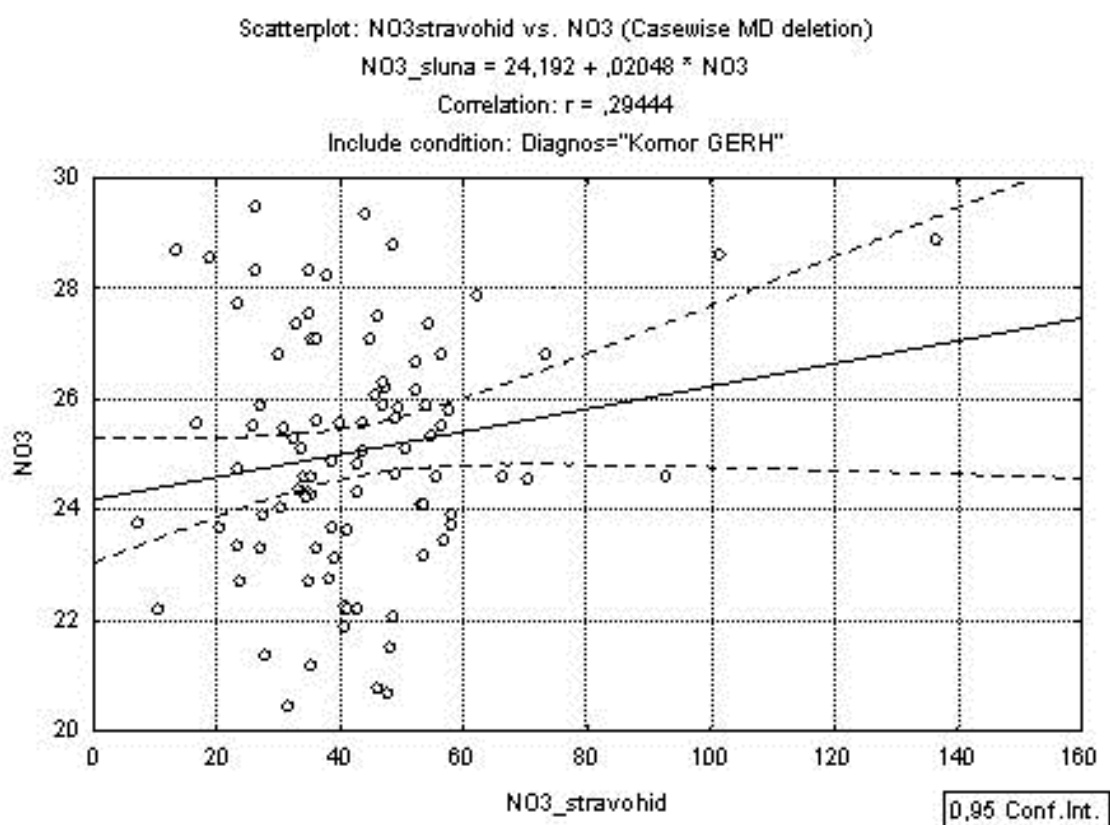


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між вмістом метаболіту  $\text{NO}_3$  у слизовій оболонці стравоходу та плазмі крові у дітей з РРЗ на тлі GERX II ступеня.

Встановлено вірогідний ( $p < 0,05$ ) прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,29$ ) між вмістом нітрату азоту в слизовій оболонці стравоходу та плазмі крові підлітків з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі GERX II ступеня.

Верифікована наявність вірогідного ( $p < 0,05$ ) прямого кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = 0,35$ ) між вмістом нітриту азоту в слизовій оболонці стравоходу та плазмі крові дітей основної групи.

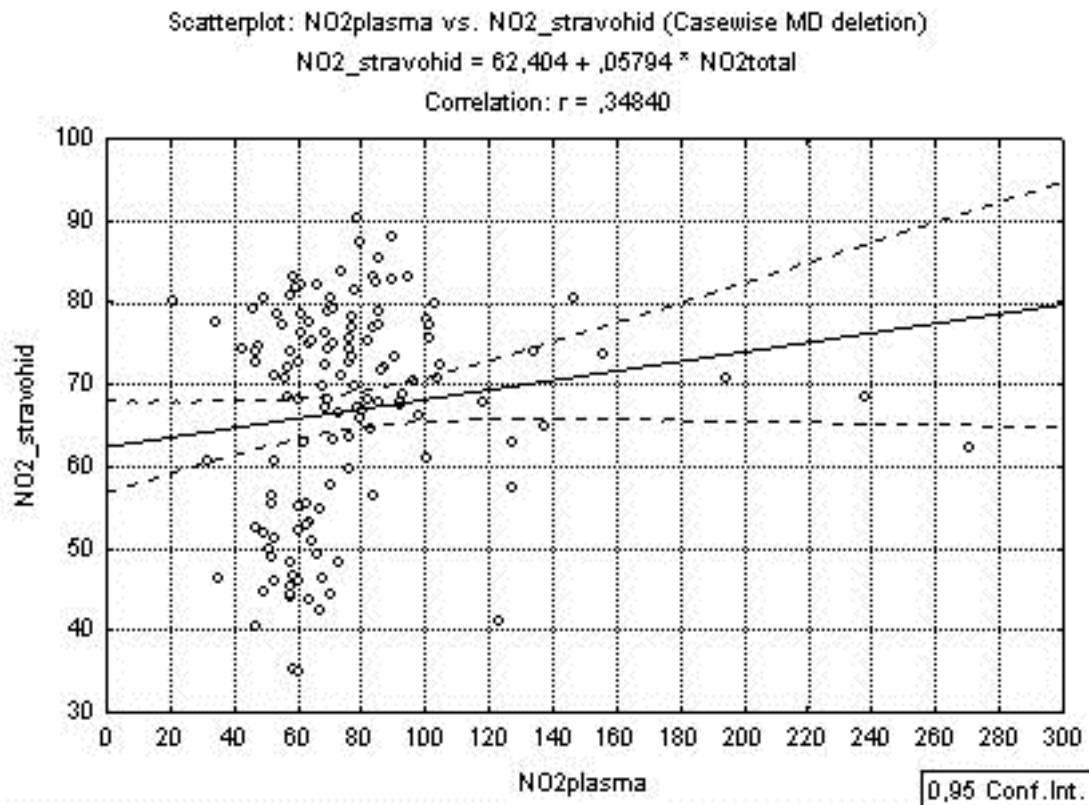


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом метаболіту  $\text{NO}_2$  у слизовій оболонці стравоходу та плазмі крові у дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня.

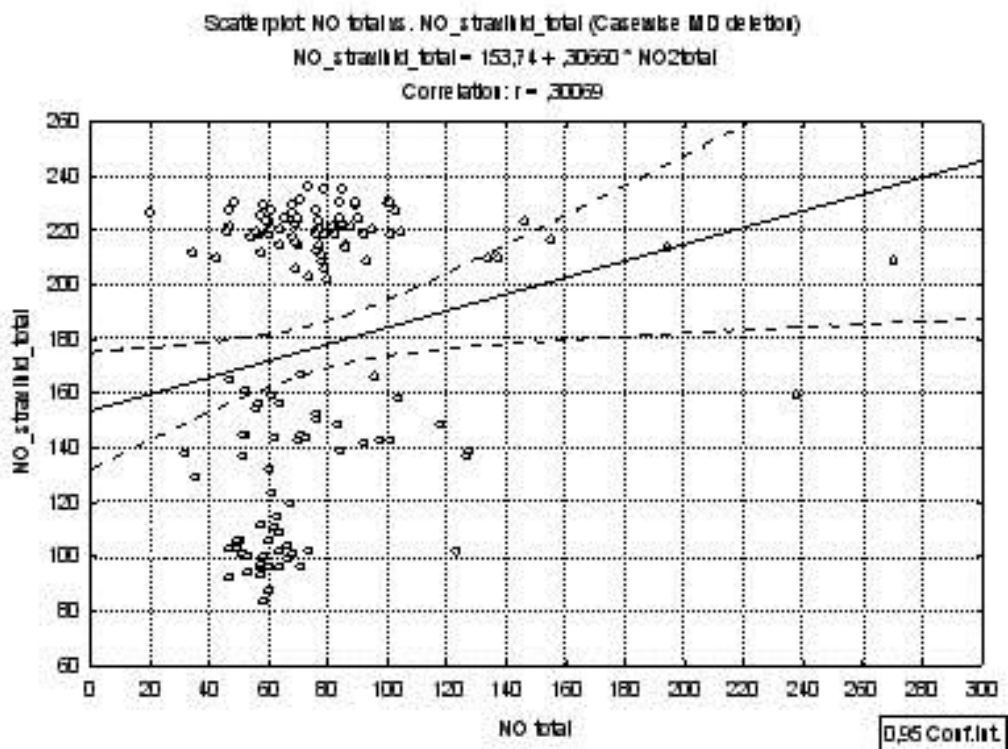


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом метаболіту NO сумарного у слизовій оболонці стравоходу та плазмі крові у дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ.

Документована вірогідна ( $p < 0,05$ ) пряма кореляційна залежність середнього ступеня виразності ( $r = 0,30$ ) між вмістом сумарного монооксиду азоту в слизовій оболонці стравоходу та плазмі крові пацієнтів з гастроезофагальною рефлюксною хворобою II ступеня на тлі рекурентних респіраторних захворювань.

Визначено рівень середньої концентрації вітаміну D3 у обстежених підлітків з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі ГЕРХ II ступеня, що становив  $17,98 \pm 0,91$  нг/мл, і, за даними M.F. Holick et al. (2011) свідчить про наявність в організмі дефіциту 25(OH)D, що нижче, ніж в II групі ( $20,88 \pm 2,36$  нг/мл) та достовірно нижче в порівнянні з контрольною групою дітей ( $24,97 \pm 1,11$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

За допомогою методу рандомізації підлітки I (основної) групи з рекурентними респіраторними захворюваннями та ГЕРХ II ступеня були розподілені на три підгрупи: Ia – 30 дітей; Ib – 30 дітей; Iv – 30 дітей.

Після проведеного лікування у обстежених дітей скарги з боку системи травлення достовірно зафіксовані у значно меншій кількості пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Так, скарги на печію зникли у 80,0 % пацієнтів, на відрижку кислим – у 80,1 %, регургітацію – у 47,1 %, біль в епігастрії – у 84 % і порушення сну внаслідок печії – у 87,5 % дітей. Окремо слід зазначити, що скарги на регургітацію та порушення сну внаслідок печії у жодного пацієнта підгрупи Ib після проведення комплексного лікування не були виявлені.

В підгрупі Ia (базисна терапія) концентрація вітаміну D3 до лікування становила  $17,15 \pm 2,01$  нг/мл та  $17,28 \pm 1,86$  нг/мл – після лікування; в підгрупі Ib рівень вітаміну D3 вірогідно підвищився з  $19,46 \pm 1,32$  нг/мл до  $24,97 \pm 1,11$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), але не досягав оптимальних величин, в підгрупі Iv також відмічено вірогідне зростання рівня вітаміну D3 в сироватці крові обстежених дітей з  $17,34 \pm 1,3$  нг/мл до  $23,24 \pm 0,94$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), однак, також не було досягнуто норми.

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, що були початково зниженими вірогідно підвищувались на фоні застосування реабілітаційних комплексів: так показники відсотка фагоцитуючих клітин склали в підгрупі Ia –  $33,8 \pm 0,9$  %, після реабілітації –  $40,0 \pm 1,2$  % ( $p < 0,01$ ); в підгрупі Ib –  $32,5 \pm 0,8$  %, після реабілітації –  $44,1 \pm 1,1$  % ( $p < 0,001$ ); в підгрупі Iv –  $32,6 \pm 0,9$  %, після реабілітації –  $41,7 \pm 1,0$  % ( $p < 0,001$ ). Окрім того, було встановлено, що значний приріст фагоцитарної активності зафіксовано в підгрупі Iv, де цей показник досягав значень контрольної групи ( $44,1 \pm 1,1$  % та  $45,4 \pm 0,5$  % відповідно).

При аналізі показників НСТ-тесту через 1 місяць після реабілітації виявлено вірогідне зниження спонтанного рівня, який в Ia підгрупі до лікування склав  $20,0 \pm 0,7$  %, після лікування –  $18,0 \pm 0,4$  % ( $p < 0,05$ ); в Ib підгрупі – до реабілітації  $21,0 \pm 0,6$  %, після –  $14,9 \pm 0,5$  % ( $p < 0,01$ ); в Iv підгрупі – до реабілітації  $20,7 \pm 0,8$  %, після реабілітації  $16,6 \pm 0,3$  %

( $p < 0,05$ ). Також після лікування показники стимульованого НСТ-тесту значно і вірогідно підвищились. До лікування цей показник в Іа підгрупі склав  $8,7 \pm 0,5 \%$ , після лікування –  $12,7 \pm 0,6 \%$  ( $p < 0,01$ ); в Іб підгрупі до реабілітації –  $9,4 \pm 0,7 \%$  та після –  $24,6 \pm 0,8 \%$  відповідно ( $p < 0,001$ ); в Ів підгрупі до реабілітації  $9,0 \pm 0,8 \%$ , після реабілітації –  $17,6 \pm 0,5 \%$  ( $p < 0,01$ ). Однак, слід зазначити, що в Іа підгрупі дітей, які отримували базисне лікування ГЕРХ дані фагоцитарного резерву залишались вірогідно зниженими по відношенню до контрольних показників і склали відповідно:  $12,7 \pm 0,6 \%$  і  $17,5 \pm 0,7 \%$  ( $p < 0,01$ ); в Іб підгрупі дітей, цей показник вірогідно перевищував контрольні дані –  $24,6 \pm 0,8 \%$  та  $17,5 \pm 0,7 \%$  ( $p < 0,01$ ); а в Ів підгрупі хворих, показники функціонального резерву досягли рівня значень контрольної групи ( $17,6 \pm 0,5 \%$  та  $17,5 \pm 0,7 \%$  відповідно). Нормалізація показників фагоцитозу зумовлює, в свою чергу, суттєве зниження концентрації циркулюючих імунних комплексів в периферичній крові та сприяє підвищенню рівня лізоциму у обстежених дітей. До початку лікування та реабілітації у дітей всіх лікувальних підгруп концентрація ЦІК була вірогідно вище за дані контрольної групи – нормальний рівень –  $0,020 \pm 0,004$  г/л. Після лікування в Іа підгрупі рівень ЦІК знизився з  $0,030 \pm 0,003$  г/л до  $0,028 \pm 0,002$  г/л ( $p > 0,05$ ), але залишався вірогідно вищим за дані контрольної групи ( $p < 0,05$ ); в Іб підгрупі – до призначення реабілітаційного комплексу рівень ЦІК становив  $0,033 \pm 0,001$  г/л, після –  $0,022 \pm 0,001$  г/л ( $p < 0,001$ ) і досягав рівня контрольної групи; в Ів підгрупі концентрація ЦІК вірогідно знизилась з  $0,034 \pm 0,002$  г/л до  $0,025 \pm 0,001$  г/л ( $p < 0,01$ ), але залишалась ще вірогідно вищою за дані групи здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Концентрація лізоциму підвищилась з  $0,015 \pm 0,001$  г/л до  $0,025 \pm 0,001$  г/л ( $p < 0,01$ ) у підгрупі Іа; в Іб підгрупі – з  $0,021 \pm 0,001$  г/л до  $0,028 \pm 0,001$  г/л після реабілітації ( $p < 0,01$ ) і в Ів групі відповідно з  $0,018 \pm 0,001$  г/л до  $0,029 \pm 0,002$  г/л ( $p < 0,01$ ).

Після проведеного лікування відмічена позитивна динаміка щодо вмісту sIgA, рівень якого в слині обстежених дітей початково був вірогідно зниженим в порівнянні з його рівнем в контрольній групі і становив в підгрупі Іа  $0,57 \pm 0,06$  г/л, в підгрупі Іб –  $0,58 \pm 0,09$  г/л, в підгрупі Ів –  $0,57 \pm 0,08$  г/л проти  $0,90 \pm 0,12$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Концентрація мономерного IgA вірогідно зросла після лікування в підгрупі Іа з  $0,039 \pm 0,003$  г/л до  $0,054 \pm 0,004$  г/л, ( $p < 0,05$ ); в підгрупі Іб – з  $0,029 \pm 0,004$  г/л до  $0,071 \pm 0,005$  г/л, ( $p < 0,001$ ); в підгрупі Ів – з  $0,033 \pm 0,003$  г/л до  $0,067 \pm 0,004$  г/л, ( $p < 0,001$ ). Концентрація IgG знизилась в підгрупі Іа з  $0,064 \pm 0,005$  г/л до  $0,049 \pm 0,004$  г/л ( $p < 0,05$ ), в Іб підгрупі – з  $0,065 \pm 0,007$  г/л до  $0,035 \pm 0,002$  г/л ( $p < 0,01$ ); в Ів підгрупі – з  $0,062 \pm 0,005$  г/л до  $0,038 \pm 0,003$  г/л ( $p < 0,01$ ). Після реабілітації концентрація лізоциму в слині вірогідно зростає тільки у дітей Іб підгрупи з  $0,044 \pm 0,005$  г/л до  $0,066 \pm 0,005$  г/л, ( $p < 0,05$ ) та Ів підгрупи – з  $0,033 \pm 0,003$  г/л до  $0,043 \pm 0,003$  г/л відповідно, ( $p < 0,05$ ). В Іа групі дітей

концентрація лізоциму в динаміці лікування зростає, але не вірогідно і становить  $0,030 \pm 0,003$  г/л і  $0,036 \pm 0,002$  г/л відповідно.

Катамнестичне спостереження у продовж одного року за Ia, Ib та Iv підгрупами дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня показало, що після застосування терапії зменшилась кількість респіраторних захворювань у підгрупі Ib (30 дітей): у 23-х дітей РЗ становили 1-2 рази на рік, у 5-ти – 2-3 рази на рік, у 2-х – 3-4 рази на рік з тривалістю  $7,3 \pm 1,1$  доби з легким перебігом; у підгрупі Iv (30 дітей): у 19 дітей – 3-4 рази на рік, у 11 дітей – 4-5 разів на рік з тривалістю  $9,7 \pm 1,2$  доби з легким (13 дітей) та середньотяжким (17 дітей) перебігом; у підгрупі Ia (30 дітей): у 20-ти дітей – 5-6 разів на рік, у 7-ми – 4-5 разів на рік, у 3-х – 3-4 рази на рік з тривалістю  $11,5 \pm 1,3$  доби з середньотяжким перебігом. Ефективність лікування підрахована по тривалості респіраторних захворювань і становила відповідно: в Ib підгрупі – 42,97%, в Iv підгрупі – 24,22%, в Ia підгрупі 10,15%.

## ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на численні дослідження гострі респіраторні захворювання є актуальною проблемою дитячої пульмонології. На сьогодні недостатньо уваги приділяється належному виявленню ГЕРХ, порушень імунітету, окисному стресу та забезпеченістю вітаміном D організму дітей з зазначеною патологією. Тому оптимізація діагностики РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня, розробка методів корекції сприяє позитивному прогнозу перебігу респіраторної патології і є важливим завданням сучасної педіатрії.

2. Клініко-анамнестичними особливостями перебігу РРП у дітей з ГЕРХ II ступеня є більш тривалий ( $12,8 \pm 3,12$  доби) порівняно з пацієнтами з РРП без ГЕРХ ( $7,4 \pm 2,12$  доби) та тяжкий перебіг з ускладненнями у вигляді несправжнього крупу, ретро-фаренгіального та паратонзиллярного абсцесів. Факторами ризику, що сприяють формуванню групи дітей підліткового віку з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі ГЕРХ II ступеня є обтяжена спадковість дитини по захворюваннях ШКТ, в тому числі ГЕРХ, наявність у матері гестозу I та II ступенів і загрози переривання вагітності, народження дитини шляхом кесарського розтину, штучне вигодовування, рахіт та респіраторні захворювання більше 4-5 разів на першому році життя, пасивне тютюнопаління.

3. Морфологічними особливостями змін слизової оболонки дистального відділу стравоходу у дітей з РРЗ на тлі ГЕРХ II ступеня є: наявність ерозій, витончення, чергування ділянок витончення та потовщення, дистрофії епітелію, подовження сосочків, запальної інфільтрації, гіперплазії базального шару, судинного повнокров'я. У біоптаті епітелію слизової оболонки дистального відділу стравоходу у 33,3 % пацієнтів з ГЕРХ II ступеня при визначенні проліферативної активності клітин за допомогою маркера Ki-67 виявлено понад 50,0 % позитивних пухлинних клітин.



4. У підлітків з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі GERX II ступеня виявлені як загальні, так і локальні імунологічні порушення за рахунок підвищення в сироватці крові рівня IgG ( $13,8 \pm 0,62$  г/л), ЦІК ( $0,032 \pm 0,004$  г/л) та ІЛ-6 ( $16,42 \pm 1,28$  пг/мл) при зниженні показників локального імунітету слизових оболонок, активності фагоцитозу та кисень-залежного метаболізму нейтрофілів.

5. У плазмі крові дітей з GERX II ступеня та поєднаним перебігом захворювання органів дихання спостерігається зростання концентрації монооксиду нітрогену ( $79,7 \pm 1,28$  мкмоль/л проти  $75,9 \pm 3,41$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) та його метаболітів ( $\text{NO}_2$  і  $\text{NO}_3$ ) – маркерів окисного стресу, які прямо корелюють зі зростанням цих показників у біоптатах слизової оболонки стравоходу.

6. Діти підліткового віку з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі GERX II ступеня мають зниження на рівні дефіциту у венозній крові вітаміну  $\text{D}_3$  ( $17,98 \pm 91$  нг/мл); в той час як у однолітків без GERX спостерігалась недостатність цього вітаміну ( $20,88 \pm 2,36$  нг/мл).

7. Застосування реабілітаційно-профілактичного комплексу, що включає раціональне харчування, правильно організований режим доби, санацію вогнищ хронічної інфекції, водних загартовуючих процедур, а також включення в базисне лікування місцевого імуномодулюючого препарату ехінацеї пурпурової, омега-3 ПНЖК та вітаміну  $\text{D}_3$  у продовж 1 місяця сприяє покращенню загального стану здоров'я дітей, запобігає розвитку позастравохідних ускладнень GERX II ступеня, сприяє нормалізації показників окисного стресу, клітинного неспецифічного імунного захисту, локального імунітету слизових оболонок, підвищення рівня вітаміну  $\text{D}_3$  в організмі підлітків. Катамнестичне спостереження впродовж одного року за підгрупами дітей, що отримували різні схеми реабілітації показало їх ефективність за даними тривалості респіраторних захворювань відповідно: в Іб підгрупі – 42,97 %, в Ів підгрупі – 24,22 %, в Іа підгрупі 10,15%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування формування GERX та РРП у підлітків слід враховувати дані сімейного анамнезу, зокрема наявність у матері дитини: гестозу I та II ступенів і загрози переривання вагітності, пологів шляхом кесарського розтину; у дитини: штучне вигодовування, рахіт, більше 4-х респіраторних захворювань на першому році життя, пасивного тютюнопаління; у родичів: захворювання ШКТ, в тому числі GERX.

2. Для підтвердження діагнозу та визначення активності запального процесу у слизовій стравоходу у дітей з РРЗ на тлі GERX II ступеня необхідно здійснювати оцінку морфологічних змін слизової оболонки дистального відділу стравоходу за наступними ознаками: наявність ерозій, витончення, чергування ділянок витончення та потовщення та дистрофію епітелію,

подовження сосочків, наявність запальної інфільтрації, гіперплазії базального шару, судинного повнокров'я.

3. Для прогнозування схильності дітей з ГЕРХ II ступеня та РРП до розвитку онкологічних процесів у стравоході на тлі вираженої проліферативної активності епітелію слизової оболонки необхідно проводити оцінку дистрофічних змін кератоцитів в поверхневих відділах багатощарового плоского епітелію та проліферативної активності його клітин за допомогою моноклональних Ki-67 та поліклональних Nstric Oxide Synthase, endothelial (eNOS) антитіл.

4. З метою покращення стану здоров'я, запобігання розвитку позастравохідних (респіраторних) ускладнень ГЕРХ II ступеня, нормалізації клітинного неспецифічного імунного захисту, локального імунітету слизових оболонок, підвищення рівня вітаміну D<sub>3</sub> в організмі підлітків доцільно призначати реабілітаційно-профілактичний комплекс, що включає раціональне харчування, правильно організований режим дня, санації вогнищ хронічної інфекції, водних загартовуючих процедур, а також місцевий імуномодулюючий препарат ехінацеї пурпурової по 1 табл. за 20 хвилин до їжі, тричі на добу, упродовж 1 місяця, омега-3 ПНЖК в дозі 2 капсули на добу під час їжі упродовж 1 місяця та вітаміну D<sub>3</sub> у дозі 4000 МО під час їжі 30 днів та продовження його вживання у профілактичних дозах 1000 МО/день протягом року, крім літніх місяців на фоні базисної терапії ГЕРХ на протязі 1 місяця, з повторенням реабілітаційно-профілактичного курсу двічі на рік.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Починок Т. В., **Журавель О. В.**, Чернов О. В. Вміст оксиду азоту та його метаболітів у крові та слизовій стравоходу у дітей з частими респіраторними захворюваннями на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / Журнал Современная педиатрия. – 2019 2(98). – С. 31-34. *(Дисертантом здійснено пошук літературних даних, самостійно забезпечила відбір, обстеження; обробку, аналіз та узагальнення отриманих результаті та підготовку матеріалу до друку).*

2. Починок Т. В., Стамболі Л. В., Сліпачук Л. В., **Журавель О. В.** Порушення імунітету у дітей підліткового віку, що страждають на часті гострі респіраторні захворювання / Журнал Современная педиатрия. – 2019 1(97). – С. 40-44. *(Дисертант провела збір матеріалу, обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

3. Починок Т. В., **Журавель О. В.**, Вороніна С. С., Гур'єва О. В. Позастравохідні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей, що часто хворіють / Журнал Современная педиатрия. – 2018 3(91). – С. 65-69.

*(Здобувач провела огляд літератури, обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів та підготовку матеріалу до друку).*

4. Починок Т. В., **Журавель О. В.**, П'янкова О. В., Вороніна С. С., Стамболі Л. В. Особливості фізичного розвитку та імунологічної реактивності у дітей з рецидивною респіраторною патологією при супутній гастроезофагеальній / Журнал Современная педиатрия. – 2018 7(95). – С. 27-33. *(Автор самостійно забезпечила відбір, обстеження та спостереження хворих; обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

5. Починок Т. В., **Журавель Е. В.**, Воронина С. С., Гурьева О. В. Патогенетические механизмы коморбидного течения респираторной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у часто болеющих детей / Журнал Перинатология и педиатрия. – 2018 1(73) – С. 98-104. *(Автор самостійно забезпечила відбір, обстеження та спостереження хворих; обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

6. **Olena Zhuravel**, Tetyana Pochinok, Tamara Zadorozhna, Tetyana Archakova. Diagnostic value morphological changes in gastroesophageal reflux disease in biopsy material of the distal esophagus in adolescents sickly with acute respiratory diseases / Eureka: health sciences, volume. – 2019 (1) – P. 15-23. *(Дисертант провела збір матеріалу, обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів підготувала статтю до друку).*

7. Pochinok T.V., Tyazhka O.V., **Zhuravel O.V.**, Barzylovych V.D. The undifferentiated connective tissue dysplasia provide the vitamin D3 for adolescent children / Miedzynarodowa konferencja EVIDAS: “Witaminy D – Minimum, maximum, Optimum”.- Warszawa, 16.10.2015-17.10.2015 Standardy Medyczne Pediatria 2015.- T.12.-P. 896 (22). *(Здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал, підготовлені тези до друку).*

8. Починок Т.В., **Журавель О.В.**, Галазюк Л.В., Сліпачук Л.В., Чернишова О.В. Порушення деяких показників імунної системи у частохворюючих дітей підліткового віку / Матеріали XII Конгресу педіатрів України (10 -12 жовтня 2017, м. Київ) / Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.-2017.-Т.11.-№3.-С.53-54. *(Дисертант провела збір матеріалу, обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

9. Починок Т.В., Горобець Н.І., Фік Л.А., Чернишова О.В., **Журавель О.В.** Ризик формування ендотеліальної дисфункції у дітей пубертатного віку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (10-12 жовтня 2018, м. Київ) / Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.-2018.-Т.12.-№3.-С.55. *(Автором зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал, підготовлені тези до друку).*

10. Починок Т.В., **Журавель О.В.** Гістологічні зміни слизової оболонки дистального відділу стравоходу дітей пубертатного віку з

гастроезофагеальною рефлюксною хворобою / Матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (16 жовтня 2020, м. Київ) / Журнал сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути. *(Дисертант провела збір матеріалу, обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).*

11. Починок Т. В., **Журавель О. В.**, Арчакова Т.М. Патент на корисну модель: Спосіб діагностики гастроєзофагальної рефлюксної хвороби у дітей пубертатного віку, часто хворіючих на рекурентні респіраторні захворювання. Патент №130627, Бюл. №23/2018. *(Здобувачу належить ідея корисної моделі, ним було проведено статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на корисну модель).*

## АНОТАЦІЯ

**Журавель О.В. Клініко-патогенетичні механізми формування позастравохідних (респіраторних) проявів гастроєзофагальної рефлюксної хвороби у дітей підліткового віку та шляхи до їх реабілітації.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії №1, Київ, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності реабілітаційних заходів у дітей пубертатного віку з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) шляхом своєчасної діагностики та корекції окисного стресу, порушень імунітету, D-вітамінного забезпечення.

У дисертаційній роботі встановлено, що гастроєзофагальна рефлюксна хвороба погіршує перебіг та призводить до збільшення частоти респіраторних захворювань у дітей підліткового віку.

Оцінка морфологічних змін слизової оболонки дистального відділу стравоходу у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі ГЕРХ II ступеня повинна враховувати наступні ознаки: наявність ерозій, витончення, чергування ділянок витончення та потовщення, дистрофію епітелію, подовження сосочків, наявність запальної інфільтрації, гіперплазію базального шару, судинного повнокрів'я; оцінку дистрофічних змін кератоцитів в поверхневих відділах багатошарового плоского епітелію та проліферативної активності його клітин, визначеною за допомогою моноклональних Ki-67 та поліклональних Nitric Oxide Synthase, endothelial (eNOS) антитіл.

З метою покращення стану здоров'я, нормалізації клітинного неспецифічного імунного захисту, локального імунітету слизових оболонок, підвищення рівня вітаміну D<sub>3</sub> в організмі та запобігання розвитку

позастравохідних ускладнень ГЕРХ у підлітків розроблений реабілітаційно-профілактичний комплекс.

**Ключові слова:** гастрозофагальна рефлюксна хвороба, підлітки, рекурентні респіраторні захворювання.

## АННОТАЦИЯ

**Журавель Е.В. Клинико-патогенетические механизмы формирования внепищеводных (респираторных) проявлений гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей подросткового возраста и подходы к их реабилитации.** – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2020.

Диссертация посвящена повышению эффективности реабилитационных мероприятий у детей пубертатного возраста с рекуррентными респираторными заболеваниями на фоне гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) путем своевременной диагностики и коррекции окислительного стресса, нарушений иммунитета, D-витаминового обеспечения.

В диссертационной работе установлено, что гастроэзофагальная рефлюксная болезнь ухудшает течение и приводит к увеличению частоты респираторных заболеваний у детей подросткового возраста.

Оценка морфологических изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями на фоне ГЭРБ II степени должна учитывать следующие признаки: наличие эрозий, истончение, чередование участков истончения с утолщением, дистрофию эпителия, удлинение сосочков, наличие воспалительной инфильтрации, гиперплазию базального слоя, сосудистого полнокровие; оценку дистрофических изменений кератоцитов в поверхностных отделах многослойного плоского эпителия и пролиферативной активности его клеток, определенной с помощью моноклональных Ki-67 и поликлональных Nitric Oxide Synthase, endothelial (eNOS) антител.

С целью улучшения состояния здоровья, нормализации клеточной неспецифической иммунной защиты, местного иммунитета слизистых оболочек, повышения уровня витамина D3 в организме и предотвращения развития непищеводных осложнений ГЭРБ у подростков разработан реабилитационно-профилактический комплекс.

**Ключевые слова:** гастрозофагальная рефлюксная болезнь, подростки, респираторные заболевания.

## ANNOTATION

**Zhuravel O.V. Clinical and pathogenetic mechanisms of developing of extraesophageal (respiratory) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adolescents and ways to their rehabilitation.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Degree of Candidate of Medical Sciences in Specialty 14.01.10 – Pediatrics. – Bogomolet's National Medical University, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to increase of efficiency of rehabilitation actions at children of pubertal age with frequent episodes of respiratory diseases affected by GERD by timely diagnostics and correction of oxidative stress, disturbances of immunity, D-vitamin maintenance.

In the dissertation it is established that gastroesophageal reflux disease worsens the course and leads to an increase in the incidence of respiratory diseases in adolescents.

Assessment of morphological changes of the mucous membrane of the distal esophagus in children with frequent recurrent RH on the background of GERD II degree should take into account the following signs: the presence of erosions, thinning, alternation of areas of thinning and thickening, epithelial dystrophy, elongation of papillae, the presence of inflammatory infiltration, basal layer hyperplasia, vascular congestion; evaluation of dystrophic changes of keratocytes in the superficial parts of the multilayered squamous epithelium and the proliferative activity of its cells, determined using monoclonal Ki-67 and polyclonal Nitric Oxide Synthase, endothelial (eNOS) antibodies.

In order to improve health, normalize cellular non-specific immune protection, local immunity of mucous membranes, increase the level of vitamin D<sub>3</sub> in the body and prevent the development of extraesophageal complications of GERD in adolescents, a rehabilitation and prevention complex has been developed.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, adolescents, recurrent respiratory diseases.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГЕРХ	– гастроезофагальна рефлюксна хвороба
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ГРВІ	– гострі респіраторні вірусні інфекції
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
РЗ	– респіраторні захворювання
РРП	– рекурентна респіраторна патологія
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
РРЗ	– рекурентні респіраторні захворювання
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
Ig	– імуноглобулін
sIg	– секреторний імуноглобулін
25(OH)D <sub>3</sub>	– 25-оксихолекальциферол