

Тема дисертації

Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у дітей

АНОТАЦІЯ

Буратинська А.А. Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроезофагеальною 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 гастроезофагеальною 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 гастроезофагальною 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 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 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 розподілені 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 атопічний дерматит (у 46,84 % хворих), реєструються симптоми реакції гіперчутливості на їжу (у 74,68 % дітей).

Особливістю сенсibilізації у дітей з БА поєднаною з ГЕРХ була вірогідно частіша полісенсibilізація (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 сенсibilізації переважно до горіху фундука. Сенсibilізація 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 мікровогнищ 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 сенсibilізаційному профілі дітей з бронхіальною астмою 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 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 фіб्रोєзофагогастродуоденоскопію 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 ІПП. У дітей з БА поєднаною з ГЕРХ доведена клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням ІПП на контрольованість захворювань.

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

ANNOTATION

Buratyńska 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 ($8,5 \pm 0,5$ inhalations per month) and more severe (in 44,31 %) and long-term ($6,0 \pm 0,5$ 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 microfibrin 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.