

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

УДК: 619.8-009-06:578.834.1-036

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**МОЩИЧ ОСТАП ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ**  
**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПІДЛІТКІВ З**  
**ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

228 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

**О.О. МОЩИЧ**

---

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Бекетова Галина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України

Київ – 2025

## АНОТАЦІЯ

**Мощич О.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 228 “Педіатрія”. – Національний університет охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2025.

Дисертація присвячена теоретичному обґрунтуванню та клініко-експериментальному вивченню патогенетичних механізмів, факторів ризику (ФР), впливу психо-вегетативних і метаболічних порушень у підлітків та їх функціональних можливостей на формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ерозивного рефлюкс-езофагіту (ЕРЕ).

Метою дисертаційного дослідження стало удосконалення прогнозування та розробка алгоритму диференційованої терапії ГЕРХ у підлітків на підставі експериментального вивчення патогенетичної ролі ожиріння, клініко-інструментальних, метаболічних, психо-вегетативних особливостей перебігу захворювання і факторів ризику розвитку його неерозивних та ерозивних клінічних форм.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні задачі:

1. Для з’ясування сучасних тенденцій щодо частоти виявлення, тривалості, клініко-інструментальних та гендерних особливостей перебігу ГЕРХ у дітей різних вікових груп, здійснити ретроспективний аналіз даних архівних карт стаціонарних хворих за період з 1999 по 2019 роки.

2. Визначити статистично значущі комбінації факторів ризику формування ГЕРХ та ерозивного рефлюкс-езофагіту у підлітків і розробити відповідні математичні моделі їх прогнозу.

3. На експериментальній моделі глютаMAT-індукованого (аліментарного) ожиріння у експериментальних тварин з’ясувати патогенетичну роль про- і

протизапальних цитокінів у формуванні ГЕРХ та оцінити протекторний вплив мультипробіотика “Симбітер ацидофільний®” концентрований на слизову оболонку стравоходу.

4. З’ясувати психо-вегетативні і метаболічні особливості та функціональні можливості підлітків з ГЕРХ залежно від її клінічної форми.

5. Науково обґрунтувати, розробити та впровадити в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів охорони здоров’я алгоритм прогнозування, діагностики і диференційованого лікування ГЕРХ у підлітків.

Для вирішення завдань та досягнення поставленої мети, наше клініко-експериментальне дослідження було проведено у чотири етапи.

На I етапі (*організаційно-ретроспективному*) вивчали стан проблеми ГЕРХ у підлітків та здійснили порівняльний ретроспективний огляд 6785 медичних карт стаціонарних пацієнтів, датовані 1999, 2009 та 2019 роками на базі 3-х спеціалізованих гастроентерологічних відділень ДКЛ №9 м. Києва.

У порівнянні із показниками 1999 року, у 2009 та 2019 роках зафіксовано зростання частоти діагностування ГЕРХ серед дитячого населення у 2,9 та 5,5 разів відповідно. Також у 1,7 і 2,3 рази збільшилася поширеність та ступінь важкості ЕРЕ. Окрім того, відзначено частішу появу ерозивно-виразкових деструкцій СО шлунка (у 1,6 та 2 рази) і дванадцятипалої кишки (ДПК) (у 2 та 2,3 рази). Вказані тенденції виявлялися здебільшого в дітей віком понад 10 років (найвиразніше — у підлітковому віці) без суттєвих відмінностей залежно від статі.

Відповідно до розподілу по роках спостерігалися аналогічні закономірності щодо анамнестичних даних. Зокрема, у кожного п'ятого пацієнта відзначалися інтранатальна гіпоксія/асфіксія, ожиріння, а також рецидивуюча герпетична інфекція ротової порожнини (РГ РП) та щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД). Чверть хворих мала генетичну схильність до ГЕРХ та перенесені травми голови чи хребта. У третини випадків виявлено

перинатальні гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС), синдром зригування в анамнезі та гельмінтози/паразитарні інвазії.

Аналіз клінічної картини ГЕРХ показав, що у 85,0 %, 82,7 % та 81,2 % пацієнтів відповідно переважали езофагеальні прояви захворювання. Сюди відносилися больовий синдром за грудниною або в епігастральній ділянці, а також диспепсичні явища: нудота — у двох третин обстежених, печія та кисла регургітація — у кожної другої дитини. Натомість екстраезофагеальна симптоматика була представлена множинним каріозним ураженням зубів, дентальними ерозіями та галітозом.

Отже, ретроспективна оцінка отриманих відомостей стосовно поширеності, тривалості, а також характеру перебігу ГЕРХ у дитячій популяції за 20-річний період продемонструвала несприятливу динаміку, що полягає у підвищенні рівня захворюваності та ускладненні клінічної картини.

На II етапі (*експериментальному*) проведено дві серії експериментів на 50 білих нелінійних щурах-самцях зі змодельованим глутамат-індукованим ожирінням (ГІО) для визначення його впливу на цитокіновий профіль експериментальних тварин, формування та тяжкість перебігу ГЕРХ, а також для вивчення протекторного впливу мультипробіотика “Симбітер ацидофільний<sup>®</sup>” концентрований на стан слизової оболонки стравоходу (СОС) у щурів та рівень прозапальних і протизапальних цитокінів.

Встановлено, що у щурів із ГІО спостерігається персистуючий запальний процес низького ступеня активності в СОС. Це підтверджується підвищенням концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та IL-12p40) на тлі зниження рівня протизапального цитокіну IL-4 та помірної експресії IL-10. Використання мультипробіотика “Симбітер ацидофільний” концентрований, справляючи нормалізуючий вплив на склад мікрофлори травного тракту, запобігає ожирінню, зменшує та усуває запалення через відновлення

фізіологічного співвідношення про- та протизапальних цитокінів в СОС щурів з ГЮ та проявляє протекторний ефект щодо формування ГЕРХ й ЕРЕ.

III етап дослідження (*аналітико-конкретизуючий*) був присвячений з'ясуванню статистично значущих комбінацій ФР формування ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків і створення відповідних математичних моделей прогнозу (ММП), визначення функціональних можливостей, метаболічного і психо-вегетативного статусу у практично здорових підлітків та пацієнтів з неерозивною й ерозивною клінічними формами ГЕРХ для розробки сучасного алгоритму їх диференційованого лікування.

Верифікація діагнозу "ГЕРХ" здійснювалась згідно міжнародних рекомендацій [NICE guideline [NG1] 2015, updated 2019] та відповідного національного Стандарту (2023). Діагноз "рефлюкс-езофагіт" підтверджували із застосуванням критеріїв, що визначені Лос-Анджелеською ендоскопічною класифікацією ГЕРХ. Ступінь тяжкості рефлюкс-езофагіту визначали за класифікацією Savary-Miller, модифікованою Y.J. Tytgat зі співавторами.

Для виявлення статистично значущих комбінацій ФР формування ГЕРХ і ЕРЕ було проведено опитування 106 школярів у віці від 15 до 18 років (група порівняння) та 81 підлітка такого ж віку з ГЕРХ (основна група). За результатами опитування були з'ясовані статистично значущі комбінації ФР розвитку ГЕРХ: спадкова схильність до виникнення ГЕРХ, ЕРЕ і стравоходу Барретта; наявність ожиріння; постійне психоемоційне напруження (хронічний стрес) у сім'ї або закладі освіти; такі шкідливі звички, як куріння та вживання алкогольних напоїв. Окрім того, вагоме значення мали патології гастродуоденальної ділянки, зокрема виразкова хвороба шлунка чи ДПК, наявність ДГР та КК СОД.

Що стосується розвитку саме ЕРЕ у підлітковому віці, то найважливішими детермінантами виявилися: обтяжена спадковість за ГЕРХ; наявність РГ РП, поєднання патологій ЩЛД із КК СОД; порушення з боку нервової системи (включаючи ММД, випадки травмування голови чи хребта в

минулому, епілепсію та СДУГ); а також наявність ожиріння та деструктивний хронічний стрес у домашньому чи шкільному середовищі.

На підставі виявлених статистично значущих комбінацій ФР формування ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків були створені й апробовані ММП, використання яких дозволяє своєчасно визначати підлітків із високою ймовірністю виникнення патології та її ускладненого розвитку. ММП є простими для застосування, інформативними і можуть використовуватися у практиці дитячих гастроентерологів та лікарів першого контакту.

Для визначення функціональних можливостей та психо-вегетативного і метаболічного статусу були обстежені 35 практично здорових підлітків (І група (контрольна), а основна група була розподілена на 2 підгрупи – Іпн (47 хворих на неерозивну ГЕРХ) і Іпе (34 пацієнти з ЕРЕ, з них 9 з ожирінням).

Вивчення рівнів реактивної (РТ) та особистісної тривожності (ОТ) проводилось за допомогою шкали самооцінки Ч.Д. Спілбергера–Ю.Л.Ханіна (State–Trait Anxiety Inventory – STAI). При неерозивній формі ГЕРХ у підлітків спостерігається переважно середній рівень ОТ (63,8 %) та СТ (53,2 %) без достовірної гендерної різниці, а при ЕРЕ у більшості хворих виявлений високий рівень як ОТ (70,6 %), так і СТ (55,9 %) з переважанням дівчат (81,3 % і 75,0 % проти 61,1 % і 38,9 % у хлопців), особливо за наявності у них ожиріння – високий рівень ОТ (100,0 %) та СТ (88,9 %) порівняно з дівчатами з нормальним ІМТ (по 57,1% відповідно).

Оцінку вегетативного статусу та функціональних можливостей обстежених підлітків здійснювали за допомогою розробленої нами комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я, пріоритетність якої підтверджена Патентом на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року.

У більшості підлітків при неерозивній (61,7 %) і ерозивній (64,7 %) формах ГЕРХ переважає симпатикотонія і незадовільні

функціональні можливості пацієнтів (83,0 % і 97,0 %) за відсутності гендерної різниці, що можуть бути як фоном для формування захворювання, так і його наслідком.

Метаболічні порушення вивчали методом газової хроматографії маспектрометрії (ГХГ-МСМ) з визначенням в сечі органічних кислот (ОК) – ключових метаболітів практично всіх шляхів проміжного обміну (78 біомаркерів). Зміни профілю ОК сечі були проаналізовані у відділі діагностики спадкової патології лабораторії медичної генетики НДСЛ “ОХМАТДИТ” з використанням електронного каталогу “Human Metabolome Database”, що пов’язаний з каталогом МакК’юсік.

У підлітків з неерозивною ГЕРХ та ЕРЕ, особливо за наявності у них ожиріння, виявлено комплекс метаболічних порушень у вуглеводному (10,6 %, 11,8 % і 11,8 %), білковому (36,2 %, 64,7 % і 55,6 %) та жировому (2,1 %, 20,6 % і 77,8 %) обміні, у кожного десятого хворого констатований дефіцит ліпоєвої кислоти та вітамінів В<sub>1,2,3,5</sub>, а в 48,7 % підлітків Пн-підгрупи та 2/3 хворих на ЕРЕ – недостатність віт. В<sub>6</sub> та есенціального макроелемента магнію. Достовірно частіше у пацієнтів з ГЕРХ виявлені підвищені рівні гідроксипроліну дипептиду (маркера порушень кісткової та сполучної тканини), які при ЕРЕ в 2 та майже в 3 рази перевершували показники хворих з неерозивною формою захворювання і підлітків в групі контролю.

Окрім цього у 42,6 % пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ та 85,3 % хворих на ЕРЕ, особливо у поєднанні з ожирінням (88,9 %), виявлені метаболічні маркери порушень кишкового мікробіому, які здатні не тільки підтримувати запальний процес в СОС, а й сприяти прогресуванню захворювання і потребують відповідної корекції.

Окрім можливості ідентифікувати низку метаболічних порушень, результати простого, скринінгового та інформативного методу визначення рівнів ОК в сечі дають можливість диференційовано коригувати терапію, а також в динаміці контролювати її ефективність і тривалість.

На IV етапі дослідження (*узагальнюючому*) здійснена систематизація та узагальнення отриманих результатів дослідження, апробація та впровадження авторської комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я, формулювання загальних висновків та практичних рекомендацій.

На підставі отриманих результатів клініко-експериментального дослідження нами розроблений сучасний алгоритм прогнозування, діагностики та диференційованого лікування ГЕРХ / ЕРЕ у підлітків, який запропонований до застосування у практичній діяльності лікарів першого контакту (педіатрів, сімейних лікарів) та дитячих гастроентерологів.

*Ключові слова:* підлітки, школярі, діти, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастроєзофагеальний рефлюкс, ерозивний рефлюкс-езофагіт, етапи дослідження, ретроспективний аналіз, фактори ризику, математичні моделі прогнозу, харчування, спосіб життя, шкідливі звички, глутамат-індуковане ожиріння, експериментальна модель, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, стрес, особистісна та ситуативна тривожність, психо-вегетативні особливості, функціональні можливості, діагностика, алгоритм диференційованого лікування, надмірна маса тіла, ожиріння, анамнез, клінічні прояви, розповсюдженість, органічні кислоти сечі, метаболічні маркери, метаболічні порушення, газова хроматографія-маспектрографія, порушення мікробіому, недостатність магнію, дисплазія сполучної тканини, дефіцит вітаміну В<sub>6</sub>.

## ANNOTATION

**Moshchych O.O. Clinical and pathogenetic substantiation of differentiated therapy of adolescents with gastroesophageal reflux disease - A qualifying scientific work presented in manuscript form.**

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 228 "Pediatrics." - Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2025.

The thesis is devoted to theoretical substantiation and clinical and experimental study of pathogenetic mechanisms, risk factors (RF), the influence of psycho-vegetative and metabolic disorders in adolescents and their functional capabilities on the formation of gastroesophageal reflux disease (GERD) and erosive reflux esophagitis (ERE).

The aim of the dissertation study was to improve the prognosis and develop an algorithm for differentiated therapy of GERD in adolescents based on an experimental study of the pathogenic role of obesity, clinical, metabolic, psycho-vegetative features of the disease and risk factors for the development of its non-erosive and erosive clinical forms.

To achieve this goal, the following objectives were formulated:

1. To find out current trends in the frequency of detection, duration, clinical, instrumental and gender characteristics of GERD in children of different age groups, to conduct a retrospective analysis of data from archival records of inpatients for the period from 1999 to 2019.

2. To determine statistically significant combinations of risk factors for the formation of GERD and erosive reflux esophagitis in adolescents and to develop appropriate mathematical models for their prognosis.

3. To determine the pathogenetic role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the formation of GERD on the experimental model of glutamate-induced (alimentary) obesity in experimental animals and to evaluate the protective effect of the multiprobiotic “Symbiter acidophilic® concentrated” on the esophageal mucosa.

4. To find out the psycho-vegetative and metabolic features and functional capabilities of adolescents with GERD depending on its clinical form.

5. To scientifically substantiate, develop and implement an algorithm for the prognosis, diagnosis and differentiated treatment of GERD in adolescents in the practice of health care facilities.

To solve the problems and achieve the goal, our clinical and experimental study was conducted in four stages.

At Stage I (*organizational and retrospective*), the current state of the GERD problem in adolescents was studied, and a comparative retrospective review of 6,785 medical records of hospitalized patients dated 1999, 2009, and 2019 was performed based on three specialized gastroenterological departments of Children's Clinical Hospital (CCH) No. 9 in Kyiv.

Compared to the 1999 indicators, a 2.9-fold and 5.5-fold increase in the GERD detection rate among the pediatric population was recorded in 2009 and 2019, respectively. Additionally, the prevalence and severity of ERE increased by 1.7 and 2.3 times. Furthermore, a higher incidence of erosive and ulcerative destruction of the gastric mucosa (by 1.6 and 2 times) and duodenum (by 2 and 2.3 times) was noted. These trends were predominantly observed in children over 10 years of age (most pronounced in adolescence), with no significant gender differences.

According to the distribution by years, similar patterns regarding anamnesis data were observed. In particular, every fifth patient presented with intranatal hypoxia/asphyxia, obesity, as well as recurrent herpes of the oral cavity (RH OC) and maxillofacial region (MFR). A quarter of the patients had a family history of GERD and a history of head or spinal injuries. In one-third of cases, perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy / central nervous system lesions (HIS CNS), a history of regurgitation syndrome, and helminthiasis/parasitic infestations were detected.

Regarding the structure of GERD clinical manifestations, esophageal symptoms were recorded in 85.0%, 82.7%, and 81.2% of individuals. These included retrosternal or epigastric pain syndrome, as well as dyspeptic phenomena:

nausea in two-thirds of the examined patients, heartburn and acid regurgitation in every second child. Conversely, extraesophageal symptoms were represented by multiple dental caries, dental erosions, and halitosis.

Thus, a retrospective assessment of the obtained data regarding the prevalence, duration, and nature of the GERD course in the pediatric population over a 20-year period demonstrated unfavorable dynamics, consisting of an increase in the morbidity rate and a more complicated clinical presentation.

At the II stage (*experimental*), two series of experiments were conducted on 50 white nonlinear male rats with modeled glutamate-induced obesity (GIO) to determine its effect on the cytokine profile of experimental animals, formation and severity of GERD, as well as to study the protective effect of the multiprobiotic “Symbiter Acidophilic® concentrated” on the condition of the esophageal mucosa (EM) in rats and the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

It has been established that rats with GIO exhibit a persistent, low-grade inflammatory process in the oesophageal mucosa. This is confirmed by an increased concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-12p40) against the background of a decreased level of the anti-inflammatory cytokine IL-4 and moderate expression of IL-10. The use of the multiprobiotic “Symbiter Acidophilic® concentrated” by normalizing the composition of the gastrointestinal microbiota, prevents obesity, reduces and eliminates inflammation by restoring the physiological balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the EM of rats with GIO, and demonstrates a protective effect against the development of GERD and ERE.

The III stage of the study (*analytical and specification stage*) was dedicated to identifying statistically significant combinations of RF contributing to the development of GERD and ERE in adolescents, and to creating corresponding mathematical prediction models (MPMs). It also involved assessing the functional

capacity, metabolic, and psycho-vegetative status of practically healthy adolescents and patients with non-erosive and erosive clinical forms of GERD, in order to develop a modern algorithm for their differentiated treatment.

The diagnosis of “GERD” was verified in accordance with international guidelines [NICE guideline [NG1] 2015, updated 2019] and the corresponding national Standard (2023). The diagnosis of “reflux esophagitis” was confirmed based on the criteria of the Los Angeles classification and the International Endoscopic Classification of GERD (severity grade of reflux esophagitis) (according to Savary-Miller as modified by Y.J. Tytgat and coauthors).

In order to identify statistically significant combinations RF of GERD and ERE formation, a survey of 106 schoolchildren aged 15 to 18 years (comparison group) and 81 adolescents of the same age with GERD (main group) was conducted. The results of the survey revealed statistically significant combinations of RF in the *development of GERD* (burdened family history of GERD, ERE, Barrett's esophagus; obesity; chronic stress in the family/school; bad habits (smoking and alcohol consumption); diseases of the gastroduodenal zone (peptic ulcer/gastric ulcer and duodenogastric reflux (DGR); esophageal hiatal hernia (EHH)) *and* ERE in adolescents (family history of GERD; GERD and EHH; neurological disorders (minimal brain dysfunction (MBD), head/spinal trauma, epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); obesity; chronic stress in the family/school).

Based on the identified statistically significant combinations of RF contributing to the development of GERD and ERE in adolescents, MPMs were developed and tested. Their use allows for the timely identification of patients in high-risk groups for disease onset and severe progression. The MPMs are easy to apply, informative, and can be used in the practice of pediatric gastroenterologists and first contact physicians.

To assess functional capacity, as well as psycho-vegetative and metabolic status, 35 practically healthy adolescents were examined (Group I – control group), while the main group was divided into two subgroups: II-n (47 patients with non-erosive GERD) and II-e (34 patients with ERE, including 9 with obesity).

The assessment of state anxiety (SA) and trait anxiety (TA) levels was conducted using the self-assessment scale by C.D. Spielberger – Yu.L. Khanin (State–Trait Anxiety Inventory – STAI). In adolescents with non-erosive GERD, a predominantly moderate level of TA (63.8%) and SA (53.2%) was observed, with no statistically significant gender differences. In contrast, among patients with ERE, a high level of both TA (70.6%) and SA (55.9%) was found in the majority, with a higher prevalence among girls (81.3% and 75.0% versus 61.1% and 38.9% in boys), especially in those with obesity — 100.0% showed high TA and 88.9% high SA, compared to girls with normal BMI (57.1% for both, respectively).

The assessment of the autonomic status and functional capacity of the examined adolescents was carried out using a computer-based health evaluation program developed by our team, the priority of which is confirmed by Utility Model Patent No. 143026 dated July 10, 2020.

In the majority of adolescents with both non-erosive (61.7%) and erosive (64.7%) forms of GERD, sympathetic nervous system dominance (sympathicotonia) was observed, along with unsatisfactory functional capacity (83.0% and 97.0%, respectively), with no significant gender differences. These factors may serve both as a background for disease development and as a consequence of the condition.

Metabolic disorders were studied using gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS) by analyzing organic acids (OAs) in urine—key metabolites of nearly all intermediate metabolism pathways (78 biomarkers). Changes in the urinary OA profile were analyzed at the Department of Inherited Pathology Diagnostics, Medical Genetics Laboratory of the National Specialized Children’s

Hospital “OHMATDYT,” using the electronic “Human Metabolome Database,” which is linked to the McKusick catalog.

In adolescents with non-erosive GERD and ERE, especially in the presence of obesity, a complex of metabolic disorders in carbohydrate (10.6%, 11.8% and 11.8%), protein (36.2%, 64.7% and 55.6%) and fat (2, 1 %, 20.6 % and 77.8 %) metabolism, every tenth patient was diagnosed with a deficiency of lipoic acid and vitamins B1, 2, 3, 5, and 48.7 % of adolescents of the IIIn subgroup and 2/3 of patients with ERE had a deficiency of vit. B6 and the essential macronutrient magnesium. Significantly more often in patients with GERD, elevated levels of hydroxyproline dipeptide (a marker of bone and connective tissue disorders) were found, which in ERE were 2 and almost 3 times higher than in patients with non-erosive disease and adolescents in the control group.

In addition, metabolic markers of gut microbiome disturbances were identified in 42.6% of patients with non-erosive GERD and 85.3% of those with ERE—particularly in combination with obesity (88.9%). These markers not only sustain the inflammatory process in the esophageal mucosa but also contribute to disease progression and require appropriate correction.

Beyond the ability to identify a range of metabolic disorders, the results of this simple, screening, and informative method for determining OA levels in urine allow for differentiated therapeutic adjustments and enable ongoing monitoring of treatment effectiveness and duration.

At the IV stage of the study (*summarizing*), we systematized and summarized the results of the study, tested and implemented the developed by us MPM for the formation of GERD and ERE and the original computer program for assessing the state of health, formulating general conclusions and practical recommendations.

Based on the results of the clinical and experimental study, we have developed a modern algorithm for the prognosis, diagnosis and differentiated treatment of GERD/ERD in adolescents, which is proposed for use in the practice of first contact physicians (pediatricians, family doctors) and pediatric gastroenterologists.

*Keywords:* adolescents, schoolchildren, children, gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, erosive reflux esophagitis, stages of research, retrospective analysis, risk factors, mathematical models of prognosis, nutrition, lifestyle, bad habits, glutamate-induced obesity, experimental model, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, stress, personal and situational anxiety, psycho-vegetative features, functional capabilities, diagnostics, algorithm of differentiated treatment, overweight, obesity, anamnesis, clinical manifestations, prevalence, urinary organic acids, metabolic markers, metabolic disorders, gas chromatography-mass spectrometry, microbiome disorders, magnesium deficiency, connective tissue dysplasia, vitamin B6 deficiency.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Статті у вітчизняних фахових виданнях

1. Сміян ОІ, Січненко ПІ, Мошич ОП, Горбась ВА, Грін СВ, Іванушко ОВ, **Мошич ОО**. Досвід застосування алгоритму комплексної оцінки стану організму у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2020;8(1):52-71. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(1\):52-71](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(1):52-71) ISSN 2663-5909
2. Бекетова ГВ, **Мошич ОО**. Фактори ризику формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ерозивних уражень стравоходу у підлітків. // *Здоров'я дитини*, 2024;19(8):501-509. doi: 10.22141/2224-

0551.19.8.2024.1775 ISSN 2224-0551 (*журнал входить у науково-метричну базу Scopus*)

3. **Мощич ОО**, Непорада КС, Бекетова ГВ, Мощич ОП. Вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів із глутаматіндукованим ожирінням за умов періодичного введення мультипробіотика// *Фізіологічний журнал*, 2024;70(6):48-54. DOI: [10.15407/fz70.06.048](https://doi.org/10.15407/fz70.06.048) ISSN 25229028 (*журнал входить у науково-метричну базу Scopus*)

4. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Погорелова КГ, Кобилинська ЛІ. Ретроспективний аналіз частоти й особливостей гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей за 20 років. // *Здоров'я дитини*, 2025;20(2):107-116. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1800> ISSN 2224-0551 (*журнал входить у міжнародну базу Scopus*)

5. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Бекетова НВ. Особистісна та ситуативна тривожність, вегетативний статус і функціональні можливості підлітків з гастроезофагеальною рефлюксно хворобою. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;13(2): 513-525. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(2\):513-525](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):513-525) (*журнал входить у міжнародну базу Scopus*)

6. Бекетова ГВ, Маліновська ДО, **Мощич ОО**, Климова ЮВ, Бекетова НВ. Ожиріння та його наслідки для здоров'я дітей, підлітків і дорослих: що на сьогодні відомо? // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;13 (4): 974-992. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(4\):974-992](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(4):974-992) (*журнал входить у міжнародну базу Scopus*)

7. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Маліновська ДО, Мощич ОП. Метаболічні особливості гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;13(3):654-666 DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):654-666](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):654-666) URI <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/100757> (*журнал входить у міжнародну базу Scopus*)

### Статті у зарубіжних періодичних виданнях

1. **Moshchych OO**, Beketova GV, Nikitina N, Stepanova L. The level of cytokines in the esophageal mucosa of rats with glutamate-induced obesity. // *Slovak international scientific journal*, 2021;(57):7-10. ISSN 5782-5319.

### Патенти на корисну модель

1. Сміян ОІ, Січненко ПІ, Горбась ВА, Мошчич ОП, Гірін СВ, Іванушко О В, Мошчич ОО. Патент на корисну модель № 143026 “Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму” від 10.07.2020 року.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА	–	бронхіальна астма
ВВ ТТ	–	верхні відділи травного тракту
ВЖК	–	вільні жирні кислоти
ВНС	–	вегетативна нервова система
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕР	–	гастроєзофагеальний рефлюкс
ГЕРХ	–	гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ГЮ	–	глутамат-індуковане ожиріння
ГІУ ЦНС	–	гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи
ГХГ-МСМ	–	газова хроматографія–маспектрометрія
ДГР	–	дуодено-гастральний рефлюкс
ДКЛ	–	дитяча клінічна лікарня
ДПК	–	дванадцятипала кишка
ЕРЕ	–	ерозивний рефлюкс-езофагіт

ЖТ	–	жирова тканина
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІПП	–	інгібітори протонної помпи
ІПФР	–	інсуліноподібний фактор росту
КК СОД	–	ковзна кіла стравохідного отвору діафрагми
ММД	–	мінімальна мозкова дисфункція
ММП	–	математична модель прогнозу
НГЕРХ	–	неерозивна гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
НДСТ	–	недиференційована дисплазія сполучної тканини
НМТ	–	надмірна маса тіла
НСС	–	нижній стравохідний сфінктер
ОЧП	–	органи черевної порожнини
ПС	–	прогностична специфічність
ПЧ	–	прогностична чутливість
РГ	–	рецидивуючий герпес
РП	–	ротова порожнина
СДУГ	–	синдром дефіциту уваги та гіперактивності
СО	–	слизова оболонка
СОАС	–	синдром обструктивного апное сну
СОС	–	слизова оболонка стравоходу
ТТ	–	травний тракт
ФЕГДС	–	фіброезофагогастроуденоскопія
ФР	–	фактори ризику
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ЦД	–	цукровий діабет
ЦНС	–	центральна нервова система
ЩЛД	–	щелепно-лицьова ділянка
CDC	–	Centers for Disease Control and Prevention (Центри контролю та профілактики хвороб)

IL	–	інтерлейкіни
IGFBP	–	insulin-like growth factor-binding protein (протеїн, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту)
IGF	–	insulin-like growth factor (інсуліноподібний фактор росту)
IFN- $\gamma$	–	interferon- $\gamma$
NICE	–	National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги)
TLR	–	Toll-like receptor
TNF-a	–	тумор-некротичний фактор альфа

## ЗМІСТ

АННОТАЦІЯ (укр.).....	
АННОТАЦІЯ (англ.).....	
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	
ВСТУП.....	
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ВИВЧЕННЯ ПРОБЛЕМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ ХВОРОБИ В ПІДЛІТКОВОМУ ВІСІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	
1.1. Визначення поняття гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та її епідеміологічні особливості залежно від віку.....	
1.2. Особливості клінічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та підлітків.....	
1.3. Зв'язок гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з іншими захворюваннями.....	
1.4. Патогенетичні механізми формування ерозивного рефлюкс- езофагіту при гастроєзофагеальній рефлюксій хворобі.....	

1.5. Експериментальне вивчення патогенезу формування ерозивного рефлюкс-езофагіту при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі й ожирінні..	
1.6. Вплив надмірної маси тіла й ожиріння на формування та тяжкість перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків.....	
1.7. Механізми впливу жирової тканини на формування та розвиток гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби й ерозивного рефлюкс-езофагіту....	
Висновки до розділу 1.....	
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	
2.1. Етапи та дизайн клініко-експериментального дослідження.....	
2.1.1. Методика поведення ретроспективного дослідження дітей і підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою за 2000–2019 роки.....	
2.1.2. Експериментальна модель глутамат-індукованого (аліментарного) ожиріння у щурів.....	
2.1.3. Клініко-анамнестичні, психодіагностичні та лабораторно-інструментальні методи дослідження.....	
2.2. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ...</b>	
3.1. Показники цитокінової профілю в експериментальних тварин з глутамат-індукованим ожирінням.....	
3.2. Вплив мультипробіотика “Симбітер ацидофільний®” концентрований на цитокіновий профіль експериментальних тварин з глутамат-індукованим ожирінням.....	
Висновки до розділу 3.....	
<b>РОЗДІЛ 4. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИЯВЛЕННЯ ТА КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА 1999, 2009 І 2019 РОКИ...</b>	
Висновки до розділу 4.....	
<b>РОЗДІЛ 5. ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТКІВ, ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ</b>	

## МОЖЛИВОСТЕЙ ПАЦІЄНТІВ, ЇХ ПСИХО-ВЕГЕТАТИВНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ І ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ.....

5.1. Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків і створення математичних моделей прогнозу виникнення захворювання та ерозивного рефлюкс-езофагіту.....

5.2. Функціональні можливості та рівень ситуативної й особистісної тривожності у підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою .....

5.3. Рівень та спектр органічних кислот в сечі у підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою .....

5.4. Алгоритм прогнозування, діагностики і диференційованого лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків.....

Висновки до розділу 5.....

ВИСНОВКИ.....

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....

ДОДАТКИ.....

## ВСТУП.

**Актуальність.** Згідно даних Європейського Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [WHO, 2021], в останні роки в країнах Європейського регіону відмічається погіршення стану здоров'я та якості життя населення. Передусім це стосується підлітків, оскільки їм притаманний стан “вікової кризи 15-17 років” з кардинальною морфо-функціональною, структурною, метаболічною, психо-емоційною та нейроендокринною перебудовою [ЮНІСЕФ, 2019], недостатньою фізичною активністю, значною розповсюдженістю шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю, психоактивних речовин) і неоптимальним харчуванням [Шадрін О.Г., 2016]. Вказане обумовлює підвищену чутливість саме підлітків до негативних

впливів навколишнього середовища і несприятливих соціально-економічних чинників з високим ризиком формування у них функціональної та органічної патології [Няньковський С.Л., Городиловська М.І., 2018], в т.ч. і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

ГЕРХ є одним з найрозповсюдженіших мультифакторних хронічних рецидивних захворювань верхніх відділів травного тракту (ВВ ТТ) в усіх верств населення, включаючи дітей і підлітків [Antunes C, Aleem A, Curtis SA., 2025]. Вона супроводжується високою ймовірністю формування тяжких ускладнень (ерозивний рефлюкс-езофагіт (ЕРЕ), стравохід Барретта, аденокарцинома), прямими й непрямими матеріальними витратами, що обумовлюють суттєве навантаження та систему охорони здоров'я та є не тільки медичною, а й соціально-економічною проблемою для будь-якої країни [Kandulski A, Moleda L, Müller-Schilling M., 2018].

За останні два десятиліття ГЕРХ визнана “хворобою ХХІ століття”, оскільки її розповсюдженість у світі збільшилась в 3 рази та продовжує стрімко зростати зі швидкістю понад 5 % на рік і згідно даних аналітичного огляду демографічних прогнозів у глобальному масштабі за 2017 рік, сумарне розрахункове число осіб із даною патологією досягає орієнтовно 1,03 мільярда [Kim SY et al., 2019]. При цьому в країнах Європи, наприклад у Норвегії, її поширеність у підлітків сягає 33,2 %, особливо за наявності ожиріння [Visnes ES et al., 2024]. Саме т.з. “епідемія ожиріння” [Rezaei S et al., 2018; He T et al., 2024] за даними сучасних епідеміологічних досліджень, обумовлює цю негативну тенденцію у всьому світі [Argyrou A et al., 2018] зі зростанням частоти формування ЕРЕ і стравоходу Барретта [Xie M et al., 2024]. Тому на сьогодні особливе значення відводять ролі надмірної маси тіла (НМТ) й ожиріння, які супроводжуються підвищенням внутрішньочеревного тиску з минушим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера (НСС) та високим ризиком формування ГЕРХ [He T et al., 2024; Xie M et al., 2024]. На тлі великої кількості досліджень щодо наявності структурно-функціональних

змін стравоходу у пацієнтів з ожирінням [Yuan S, Larsson SC, 2022], дані стосовно таких уражень у підлітків із глутамат-індукованим (аліментарним) ожирінням відсутні. Результати омікс-менделівської рандомізації у поєднанні з методами мета-аналізу довели, що глутамат достовірно збільшує ризик формування й прогресування ГЕРХ через його негативний вплив на нервову систему та індукцію запалення [Shen J, 2025]. Водночас в світі в значній мірі спостерігається прогресивний розвиток мережі фаст-фудів, продукти яких є дешевим, а часом і головним джерелом харчування, особливо підлітків. Вказане обґрунтовує необхідність з'ясування впливу глутамат-індукованого ожиріння на розвиток ГЕРХ з використанням добре відтворюваних та загальноприйнятих у світі експериментальних моделей на тваринах.

Окрім ожиріння, на сьогодні у формуванні ГЕРХ доведена важлива роль швидкого зростання дитини, особливо у підлітковому віці [Няньковський С. Л., 2016], обтяженого перинатального анамнезу [Sintusek P, Mutalib M, Thapar N., 2023], недиференційної дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [Nica AE et al., 2016], несприятливих чинників довкілля та недотримання здорового способу життя [Cheng Yu, 2021], генетичних чинників [Singendonk, M., 2019], впливу деяких класів лікарських препаратів (холіноблокатори, седативні і снодійні засоби,  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати та інші), тривалих моторно-евакуаторних розладів ВВ ТТ та кліренсу стравоходу з ураженням органу кислим вмістом шлунку, порушень мікробіому ТТ, алергії [Liu Y, Yu J, 2024; Liu J, Zhang T, Liu X, Wang Q, Zhang H., 2024], запалення [Sugihartono T, 2024], хронічного стресу [Paul S, 2022], дисфункції вегетативної нервової системи (ВНС) (недостатність антирефлюксних механізмів) [NICE, 2019; Крючко ТО, 2023]. Ось чому сучасна стратегія лікування ГЕРХ спрямована передусім на медикаментозну корекцію порушень моторної функції стравоходу та рівню кислотопродукції шлунку. Однак, у дітей і, особливо, у підлітків недостатньо вивченими є патогенетичні механізми впливу аліментарного ожиріння, психологічних і метаболічних розладів на формування клінічних форм ГЕРХ

та відсутність сучасного алгоритму диференційованого підходу до лікування захворювання.

Вказане свідчить про актуальність обраної теми клініко-експериментального дослідження та обґрунтовує необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів формування ГЕРХ та ЕРЕ з використанням відповідних експериментальних моделей на тваринах, з'ясування статистично значущих комбінацій ФР зі створенням математичних моделей прогнозу, розробки алгоритму диференційованого лікування захворювання для підвищення його ефективності.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація виконана на кафедрі педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у рамках науково-дослідної роботи “Клініко-патогенетичні та психологічні особливості формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-профілактичних заходів” (№ державної реєстрації 0119 U 100944).

**Мета роботи:** удосконалення прогнозування та розробка алгоритму диференційованої терапії ГЕРХ у підлітків на підставі експериментального вивчення патогенетичної ролі ожиріння, клініко-інструментальних, метаболічних, психо-вегетативних особливостей перебігу захворювання і факторів ризику розвитку його неерозивних та ерозивних клінічних форм.

### **Задачі дослідження.**

1. Для з'ясування сучасних тенденцій щодо частоти виявлення, тривалості перебігу, клініко-інструментальних та гендерних особливостей перебігу ГЕРХ

у дітей різних вікових груп, здійснити ретроспективний аналіз архівних даних карт стаціонарних хворих за період з 1999 по 2019 роки.

2. Визначити статистично значущі комбінації факторів ризику формування ГЕРХ та ерозивних рефлюкс-езофагітів у підлітків і розробити відповідні математичні моделі їх прогнозу.

3. На експериментальній моделі глютамат-індукованого (аліментарного) ожиріння у експериментальних тварин з'ясувати патогенетичну роль прозапальних та протизапальних цитокінів у формуванні ГЕРХ та оцінити протекторний вплив мультипробіотика “Симбітер ацидофільний<sup>®</sup>” концентрований на слизову оболонку стравоходу.

4. З'ясувати психологічні, вегетативні і метаболічні особливості та функціональні можливості підлітків з ГЕРХ залежно від форми захворювання.

5. Науково обґрунтувати, розробити та впровадити в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я алгоритм прогнозування, діагностики і диференційованого лікування ГЕРХ у підлітків.

**Об'єкт дослідження.** Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у підлітків.

**Предмет дослідження.** Особливості клінічного перебігу, фактори ризику формування ГЕРХ та ерозивного рефлюкс-езофагіту у підлітків, метаболічні маркери, психологічні та вегетативні особливості, функціональні можливості, алгоритм диференційованого лікування підлітків з ГЕРХ.

Для розв'язання поставлених завдань було використано наступні **методи дослідження:**

*теоретичні:* аналіз (в тому числі, ретроспективний аналіз), синтез, порівняння, узагальнення та систематизація літературних джерел; проведений огляд літературних (вітчизняних та іншомовних) джерел з визначеної проблематики;

*емпіричні:* спостереження, анкетування, тестування, експертне оцінювання;

*клініко-анамнестичні* (опитування підлітків та членів їх родин за розробленим нами опитувальником);

*лабораторні методи* (визначенням в сечі рівнів органічних кислот – ключових метаболітів проміжного обміну речовин методом газової хроматографії–маспектрометрії);

*інструментальні методи* (рН-метрія стравоходу, УЗД ОЧП, ФЕГДС СО стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки);

*психодіагностичні і функціональні методиками:* оцінка психоемоційного статусу з використанням опитувальника Спілбергера-Ханіна (STAI) та інтегральна оцінка вегетативного гомеостазу і функціональних можливостей підлітків з використанням створеної нами комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я (Патент на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року);

*математичні методи:* математичний аналіз зібраного масиву інформації виконували за допомогою стандартного інструментарію варіаційної статистики. Обробку та статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel 2021, SAS® OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, США) і IBM® SPSS® Statistics (IBM Corp, США). Оцінювання відповідності розподілу закону нормальності здійснювали шляхом застосування критерію **Шапіро-Уїлка**. Для дескриптивного представлення якісних показників використовували відсоткові частки та абсолютну кількість спостережень — % (n). Міжгрупові порівняння для таких даних реалізували за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона, тоді як відмінності між незалежними вибірками за кількісними ознаками визначали за критерієм Манна-Вітні (U).

Отримані середні значення та їхні стандартні помилки детермінували у форматі ( $M \pm m$ ), де символом M позначено центральну тенденцію вибірки у вигляді середнього арифметичного, а m відображає величину стандартної

похибки для цього параметра. При зіставленні середніх величин за умов нормального розподілу спиралися на t-критерій Стьюдента; в інших випадках задіювали U-критерій Манна-Вітні, кореляційний аналіз Спірмена, а також методик порівняння двох часток. Рівень статистичної значущості для всіх видів аналізу було прийнято як  $p < 0,05$ . Для виділення з множини загально відомих факторів ризику статистично значущих їх комбінацій застосовували комплексний підхід, що включав кореляційно-регресійне моделювання, одно- та багатофакторний аналізи, а також процедури покрокового дискримінантного аналізу та лінійної дискримінантної функції Фішера [Гублер Е. В., 1978].

**Наукова новизна і теоретичне значення** наукового дослідження полягає у тому, що

- *вперше:*

- за період з 1999 по 2019 роки здійснено ретроспективний аналіз частоти виявлення, тривалості перебігу, клініко-анамнестичних та інструментальних особливостей ГЕРХ у дітей різних вікових груп і з'ясовані сучасні тенденції перебігу захворювання;

- визначені статистично значимі комбінації факторів ризику формування ГЕРХ та ерозивних рефлюкс-езофагітів у підлітків та створені відповідні прогностичні математичні моделі;

- вивчена роль метаболічних маркерів залежно від клінічної форми ГЕРХ у підлітків та виявлені комплексні метаболічні розлади у білковому, вуглеводному та ліпідному обміні речовин, що є особливо виразними у пацієнтів з ерозивним рефлюкс-езофагітом у поєднанні з НМТ/ожирінням;

- на експериментальній моделі з'ясована патогенетична роль глутамат-індукованого (аліментарного) ожиріння у формуванні ГЕРХ у експериментальних тварин;

- комплексно вивчені функціональні можливості, клініко-анамнестичні, психо-вегетативні та метаболічні особливості ГЕРХ у підлітків залежно від клінічної форми захворювання, що стало підґрунтям для створення алгоритму диференційованого лікування;

- *поглиблені й уточнені:*

- уявлення про взаємозв'язок ожиріння та особливостями перебігу і тяжкістю ГЕРХ у підлітків;

- *набули подальшого розвитку:*

- система поглядів на сутність проблематики гастроезофагеальної хвороби у підлітків;

- підходи щодо факторів ризику формування ГЕРХ та ерозивного рефлюкс-езофагіту у підлітків;

- алгоритм щодо диференційованого ведення підлітків з ГЕРХ.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

1. Розроблена та впроваджена в роботу лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я комп'ютерна програма оцінки стану здоров'я (інтегральної оцінки вегетативного статусу та функціональних можливостей дітей і підлітків), пріоритетність якої підтверджена Патентом на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року "Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму".

2. На підставі з'ясування комплексу статистично значущих факторів ризику формування ГЕРХ та ерозивного рефлюкс-езофагіту у підлітків створені відповідні математичні моделі прогнозу.

3. Розроблений алгоритм диференційованого ведення підлітків з ГЕРХ.

### **Інформація щодо впровадження результатів роботи.**

В практичну роботу лікувально-профілактичних закладів впроваджена авторська комп'ютерна програма оцінки стану здоров'я (інтегральної оцінки вегетативного статусу та функціональних можливостей дітей і підлітків), пріоритетність якої підтверджена Патентом на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року "Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму".

Результати досліджень впроваджено у практику роботи КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зинаїди» Сумської міської ради, інфекційного відділення, КНП «ЦПМСД №2» Голосіївського району м. Києва.

Основні положення, отримані результати та висновки наукового клініко-експериментального дослідження застосовуються в педагогічному процесі кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на циклах тематичного удосконалення та циклах спеціалізації з дитячої гастроентерології.

### **Особистий внесок здобувача.**

Безпосередньо автором здійснено: літературний та патентний пошук з подальшим аналізом, узагальненням результатів та визначенням напрямків дослідження, проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури; визначено мету і завдання, розроблено дизайн дослідження. Здобувачем виконано порівняльний ретроспективний перегляд архівних медичних карт стаціонарних пацієнтів за часові зрізи 1999, 2009 та 2019 років особисто виконано збір клінічного матеріалу (проведено клініко-анамнестичне, обстеження підлітків, хворих на ГЕРХ та практично здорових школярів такого ж віку, їх психодагностика, інтегральна оцінка вегетативного та метаболічного статусу), розроблені математичні моделі прогнозу та алгоритм

диференційованої діагностики та терапії пацієнтів, здійснений статистичний аналіз та обробка даних клінічного, лабораторного та психологічного обстеження. Здобувачем представлено результати досліджень на конгресах та конференціях міжнародного і національного рівня. За результатами дисертаційної роботи автором опубліковані наукові праці, написані усі розділи дисертаційної роботи, отримані результати впроваджені у навчальний процес вищого навчального закладу.

### **Апробація матеріалів дисертації.**

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися й отримали схвалення на: науково-практичній конференції з міжнародною участю “X Академічна школа педіатрії” (9-11.06.2022 року, м.Київ (у on-line форматі); “XI Академічна школа педіатрії” (7-10.10.2022 року, м.Київ (у on-line форматі); “XII Академічна школа педіатрії” (1-4.03.2023 року, м.Київ (у on-line форматі); науково-практичній конференції з міжнародною участю “XIII Академічна школа педіатрії” (12-15.10.2023 року, м.Київ (у змішаному форматі); “XIV Академічна школа педіатрії” (29.02-3.03.2024 року, м.Трускавець (у on-line та off-line форматі); “XV Академічна школа педіатрії” (8.10-11.10.2024 року, Буковель (у on-line та off-line форматі), “XVI Академічна школа педіатрії” (27.02-2.03.2025 року, м. Трускавець (у on-line та off-line форматі), “XVII Академічна школа педіатрії” (15.10-18.10.2025 року, м. Львів (у on-line та off-line форматі).

### **Публікації.**

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з них 6 у фахових виданнях, що входять у міжнародну базу даних Scopus, 1 у закордонному науковому фаховому журналі та 1 Патент України на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Обсяг дисертації складає 222 сторінки друкованого тексту. Рукопис складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 320 літературних джерел, з них 21 кирилицею та 299 латиницею і займають 200 сторінок. Дисертаційна робота ілюстрована 23 таблицями та 14 рисунками.

## **РОЗДІЛ 1.**

### **ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ВИВЧЕННЯ ПРОБЛЕМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ ХВОРОБИ В ПІДЛІТКОВОМУ ВІСІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

#### **1.1. Визначення поняття гастроєзофагеальної хвороби та її епідеміологічні особливості залежно від віку**

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є хронічним рецидивним захворюванням, що характеризується низкою стравохідних і

позастравохідних клінічних проявів та різноманітними морфологічними змінами слизової оболонки (СО) стравоходу внаслідок ретроградного закиду в нього шлункового чи шлунково-кишкового вмісту [КН, 2023].

Безпосередньою причиною ГЕРХ є гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР), який згідно настанов Європейського та Північноамериканського товариств дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN і NAPSPGHAN) [Rosen R et al., 2018; Vieira SCF et al., 2018] визначено як патологічний стан, при якому шлунковий або шлунково-кишковий вміст ретроградно потрапляє в стравохід і може спричинити фізико-хімічне пошкодження СО органу, розвиток симптомів (дискомфорт, біль) та ускладнень, таких як езофагіт або легенева аспірація, що є серйозною підставою для звернення за медичною допомогою [КН, 2023].

Діагноз ГЕРХ є клінічним, однак, наявність атипових симптомів, які нерідко зустрічаються, суттєво ускладнюють його встановлення. При цьому відсутність “золотого стандарту” в діагностиці ГЕРХ означає, що неможливо зробити докази чіткими на основі рекомендацій щодо постановки діагнозу цього захворювання [КН, 2023].

Частота ГЕРХ у дітей достеменно не відома, оскільки застосування інвазивних методів обстеження (рН-метрії та ендоскопії), особливо в молодшому віці, суттєво обмежене і в структурі гастроентерологічної захворюваності за даними різних авторів вона складає від 8 до 25 %, зокрема, у віці до 5 років життя – 0,9 на 1000 дітей, а в старшій віковій групі (12-15 років) – має місце у кожній другій дитині [КН, 2023].

При обстеженні із застосуванням фіброезофагогастроуденоскопії (ФЕГДС), в 23 % дітей виявляють рефлюкс-езофагіт. Можна припустити, що з віком частота ГЕРХ збільшується, оскільки водночас із новими її випадками в популяції відбувається збільшення частки дітей з раніше діагностованим

захворюванням, що є хронічним і супроводжує процес дорослішання [КН, 2023].

ГЕРХ відносять до найпоширеніших захворювань ВВ ТТ. Так, в західних країнах, включаючи США, поширеність ГЕРХ становить від 10 до 30 %, в Азії, включаючи Японію, цей показник дещо нижчий і становлять від 5 до 10 % [Katzka DA et al., 2020].

Епідеміологічні дослідження [Nasi A et al., 2018; Leung AK et al., 2019; Chatila AT et al., 2020; Bellomo-Brandão MA et al., 2021] з урахуванням віку та статі дітей свідчать про те, що ГЕР зустрічається приблизно у 50 % немовлят перших 2 місяців життя, у 60-70 % – у віці 3-4 місяців, і до 5 % – з 6 до 12 місяців. Співвідношення хлопчиків і дівчаток становить приблизно 2:1 [Ferguson TD., 2018]. При цьому поодинокі епізоди регургітації у дітей першого року життя переважно є фізіологічними і спонтанно минають з часом. Однак, недоношені діти перебувають у групі ризику щодо розвитку ГЕРХ [Jeník A., 2018; Sawyer C et al., 2022], що пов'язано з фізіологічною незрілістю НСС, порушеннями перистальтики органу, відносно інтенсивним споживанням молока та його повільнішою евакуацією зі шлунку. Так, частота ГЕРХ у немовлят, які народжені до 34 тижнів вагітності становить приблизно 22 % [Sanchez JB et al., 2021]. Щодо інших вікових груп то частота ГЕРХ є дещо нижчою у дітей молодшого віку і частіше захворювання реєструють у старших дітей та підлітків. За даними опитування батьків та дітей в рамках проведення в Сполучений Штатах Америки (США) епідеміологічного дослідження [Poddar U, 2019], серед 566 дітей віком 3–9 років та 615 дітей 10–17 років, печія, як постійний симптом, виявлена у 1,8 % та у 3,5 % дітей відповідно, що свідчить про зростання з віком частоти проявів ГЕРХ. Водночас ця цифра є набагато нижчою в порівнянні з поширеністю ГЕРХ у дорослих [Simadibrata DM, 2023].

## 1.2. Особливості клінічного перебігу ГЕРХ у дітей та підлітків

Клінічно виділяють 2 типи ГЕРХ: ерозивний тип (підтверджений ендоскопічно, або ГЕРХ з езофагітом) і неерозивний тип (неерозивна рефлюксна хвороба) [Marabotto E et al., 2022]. Ерозивний тип ГЕРХ характеризується наявністю ушкодження СО стравоходу, езофагітом, який спостерігається у 18–25 % пацієнтів із симптомами захворювання [Grando M et al., 2023; Lata T et al., 2023]. ЕРЕ може перебігати з типовими симптомам, але інколи може бути і безсимптомним [Choudhry Vet al., 2023]. Езофагіт виявляють під час ендоскопії, а ступінь його верифікують відповідно до Лос-Анджелеської класифікації [Calabrese F et al., 2023], за якою визначають розмір ерозивних ділянок СО стравоходу та їх кількість (від А до D).

Пацієнти із ЕРЕ здебільшого потребують тривалого лікування з використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП), оскільки припинення терапії часто призводить до рецидиву хвороби [Коор Н., 2018].

У дітей більш старшого віку та підлітків симптоми ГЕРХ схожі на її прояви, що спостерігають у дорослих [Calabrese F et al., 2023] – нічний біль, регургітація, відрижка кислим. Не менш вагомими є і “позастравхідні” симптоми, які домінують у дітей старшого віку і включають кашель, що здебільшого виникає вночі, хрипи, рецидивуючу пневмонію [Ghisa M et al., 2019; Fass R et al., 2021; Tuğcu GD et al., 2021], біль у горлі, захриплість голосу, рідше буває хронічний синусит [Lechien JR et al., 2023], ларингіт, ерозія емалі зубів [Ortiz AC et al., 2021; Chatzidimitriou K et al., 2023]. У дітей також спостерігається нудота, блювання, біль у животі, анорексія, відмова від їжі [Weterle-Smolińska K et al., 2021; Voulgaris Tet al., 2023].

## 1.3. Зв’язок ГЕРХ з іншими захворюваннями

Численні дослідження та огляди літератури показали, що існує двобічний взаємозв'язок між ГЕРХ та бронхіальною астмою (БА) [Tariq K et al., 2019; Ravi A et al., 2020; Perotin JM et al., 2022; Brew BK et al., 2022], який зумовлений тривалою аспірацією кислого вмісту шлунку в дихальні шляхи, що призводить до хронічного запального ураження бронхів і бронхіол, стимулювання волокон блукаючого нерву та, відповідно, до бронхоспазму [Diab N et al., 2022; Scaramozzino MU et al., 2023]. Результати наукових досліджень показали [Rodrigues LC et al., 2019], що за допомогою впливу на мікробіом кишечника, зменшення споживання пацієнтами жирних кислот і збільшення кількості клітковини в раціоні, можна досягнути кращого ефекту у лікуванні як БА, так і ГЕРХ у поєднанні з ожирінням. Крім того з'ясовано, що регулярне використання постійного позитивного тиску у дихальних шляхах сприяє нормалізації спірометричних показників та покращенню якості життя у пацієнтів з БА та ожирінням, а також зменшує системне запалення й частоту позалегенових симптомів ГЕРХ [Mazzola M et al., 2022; Althoff MD et al., 2023].

Встановлено також зв'язок ГЕРХ з синдромом обструктивного апное сну (СОАС), що також був більш притаманним пацієнтам з ожирінням [Tawaranurak K et al., 2023; Al-Mohaidly MT et al., 2023]. Кожен з цих патологічних станів відіграє певну роль у виникненні прозапальних стимулів, передусім через механізми активації цитокінів, що визначаються схильністю до ожиріння та опосередкованою еозинофілами імунною відповіддю Th<sub>2</sub>-типу [Olsen TC et al., 2021; Althoff MD et al., 2021; Guedj N, 2023]. У пацієнтів з ГЕРХ і СОАС періодична гіпоксія призводить до бронхообструкції, домінування Th<sub>1</sub>-типу імунної відповіді та зростання рівню інтерлейкіну 8 (IL-8) і металопротеїнази 9 [Li M et al., 2021; Sundbom F et al., 2022; Wang D et al., 2023].

Підвищений ризик важкого перебігу ГЕРХ мають хворі з трахео-стравохідними норицями, атрезією стравоходу [Tuğba RG et al., 2021], а також діти із відставаннями у психомоторному розвитку [Aуça S et al., 2021].

Чинники, що визначають езофагеальні прояви ГЕРХ включають: тривалість експозиції кислого вмісту шлунку у стравоході (що залежить від частоти та тривалості рефлюксу), агресивність рефлюксату та сприйнятливність СО органу до пошкодження [Vogt CD et al., 2020; Dìpasquale V et al. 2023] і дуже важливу роль у реалізації цих патогентичних впливів відіграє стан НСС. Як відомо, НСС підтримується ніжкою діафрагми в шлунково-стравохідному переході, формуючи антирефлюксний бар'єр [Fuchs КН et al., 2021], а недостатній його тонус чи аномальна частота розслаблень [Fuchs КН et al., 2021; Liu L et al., 2019] навіть при фізіологічному підвищенні внутрішньочеревного тиску (при напруженні чи дихальних зусиллях), може зумовити збільшення частоти епізодів рефлюксу і бути передумовою розвитку ГЕРХ [Qin S et al., 2023]. Тривалість епізодів рефлюксу збільшується при відсутності ковтання (зокрема під час сну) [Zhang L et al., 2019] і порушеннях перистальтики стравоходу. Таким чином виникає хибне коло, оскільки езофагіт викликає перистальтичну дисфункцію стравоходу, зниження тонусу його НСС [Jandee S et al., 2022] і запальне вкорочення органу з формуванням ковзної кили стравохідного отвору діафрагми (КК СОД), тим самим підсилюючи рефлюкс [Kolb JM et al., 2023].

#### **1.4. Патогентичні механізми формування рефлюкс-езофагіту при ГЕРХ**

Деякі дослідники вважають, що основним механізмом виникнення рефлюксу є транзиторні релаксації НСС (Transient lower esophageal sphincter relaxation – TLESR) [Geysen H et al., 2021], що виникають незалежно від

ковтання, знижуючи тиск сфінктера до 0–2 мм рт. ст. і тривають >10 секунд [Siboni S et al., 2022].

Традиційно вважалося, що рефлюкс-езофагіт розвивається внаслідок хімічного опіку СОС кислим вмістом шлунку при ГЕР [Davis TA et al., 2024]. А наступною ланкою патогенезу захворювання є інфільтрація СО органу запальними клітинами для видалення клітинних залишків. Тривалий вплив шлункового вмісту на стравохід призводить до глибшого ураження його СО з деградацією сполучних білків, порушенням функції епітелію та підтриманням запалення.

Індукована кислотою загибель поверхневих клітин СОС викликає гостру гранулоцитарну запальну реакцію, яка розпочинається в епітелії і згодом переходить у власну пластинку, а при утворенні виразок – ще й у підслизову оболонку. Втрата поверхневих клітин стравоходу також стимулює гіперплазію клітин-попередників у базальному шарі плоского епітелію, що є характерною гістологічною ознакою ГЕРХ [Kataria J et al., 2023]. Під час цього процесу цитокіни та хемокіни синтезуються не лише інфільтрованими запальними клітинами, але й епітеліоцитами, кератиноцитами та фібробластами. Вказані процеси при ГЕРХ можуть призвести до формування деструктивних уражень (лінійних ерозій та виразок) СО стравоходу і за відсутності лікування – до розвитку пептичних стриктур.

Однак, у 2009 році концепція т.з. “кислотного опіку”, як причини формування ЕРЕ, була докорінно переглянута та сформульована нова гіпотеза патогенезу ГЕРХ, що була підтверджена, як результатами експериментальних, так і клінічних досліджень.

### **1.5. Експериментальне вивчення патогенезу формування рефлюкс-езофагіту при ГЕРХ**

В експерименті, вивчаючи гістологічні зміни при ГЕРХ у щурів, у яких рефлюкс був викликаний езофагодуоденостомією [Ustaoglu A et al., 2020], вчені з'ясували зовсім інші механізми формування езофагіту. Виявилось, що рефлюкс-езофагіт у експериментальних тварин починався не із загибелі поверхневих клітин стравоходу й епітеліальної інфільтрації гранулоцитами, а за участі Т-лімфоцитів, які спочатку інфільтрували підслизову оболонку органу, а потім проникали у його власну пластинку та епітелій. При цьому ерозії СОС з'являються лише через кілька тижнів після езофагодуоденостомії, а базально-клітинна гіперплазія розвивається ще перед омертвінням поверхневих клітин [Ustaoglu A et al., 2023].

Ще в одному дослідженні *in vitro* встановлено, що шлунковий сік у культурі епітеліальних клітин стравоходу стимулює виділення прозапальних та проліферативних цитокінів, зокрема IL-8 [Rochman M et al., 2018; Hill DA et al., 2023]. Ці дослідження стали основою альтернативної гіпотези патогенезу ГЕРХ, згідно з якою шлунковий сік не уражує безпосередньо епітеліальні клітини стравоходу, а стимулює секрецію цитокінів, що стимулюють проліферативні зміни епітелію, сприяють міграції Т-лімфоцитів та інших запальних клітин, індукують імунopatологічні механізми пошкодження СО органу.

Підтвердження опосередкованого цитокінами патогенезу рефлюкс-езофагіту відображене також у результатах клінічного дослідження [Samaddar S et al., 2023], де у 12 пацієнтів з ЕРЕ, які успішно лікувалися ІПП, дослідники викликали гострий епізод езофагіту шляхом переривання терапії. Ендоскопічні обстеження, проведені через 1 і 2 тижні після припинення лікування, показали, що у всіх пацієнтів протягом двох тижнів відновилися прояви ЕРЕ, а гістологічні дослідження біопсій стравоходу підтвердили, що, як і в моделі на щурах, гострий рефлюкс-езофагіт у людей починається з переважного Т-лімфоцитарного запалення та базально-клітинної гіперплазії, що розвивається ще до втрати стравоходом своїх поверхневих клітин.

Дослідженням вмісту цитокінів у зразках біопсій стравоходу пацієнтів з метапластичною трансформацією його епітелію (стравохід Барретта) [Sahm V et al., 2022] встановлено, що рівні IL-1 $\beta$  були максимальними в проксимальних сегментах органу, а періодичний, але не безперервний вплив кислоти та жовчі на СО органу значно посилював експресію IL-1 $\beta$ . Рівні IL-1 $\beta$  вірогідно корелювали з продукцією IL-8 СОС. Експресія інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), який є репрезентативним цитокіном Th<sub>1</sub>-типу імунної відповіді, за оцінкою напівкількісної методології RT-PCR, була підвищена в біоптатах СОС пацієнтів з ГЕРХ, порівняно з контрольною групою. Також спостерігалось помірне збільшення експресії протизапального IL-10 без підвищення експресії IL-4 [Sahm V et al., 2022]. Водночас у СО хворих зі стравоходом Барретта експресія IFN- $\gamma$  була незначною при суттєвому зростанні продукції Th<sub>2</sub>-протизапальних цитокінів (IL-10 та IL-4), порівняно з тканинами неураженого стравоходу і результатами біопсій при ГЕРХ [Song J et al., 2018, Zavala-Solares MR et al., 2021].

Ще одним патогенетичним аспектом формування езофагіту була активація Toll-подібних рецепторів (Toll-like receptor – TLR) вродженого імунітету (TLR2 і TLR4), які розпізнають патоген-асоційовані структури у клітинах плоского епітелію стравоходу. TLR2 і TLR4 можуть активувати універсальний внутрішньоклітинний шлях MyD88/NF- $\kappa$ B, що призводить до транскрипції прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-10) та інтерферонів, що було підтверджено клінічно. Так, в репрезентативних групах пацієнтів з рефлюкс-езофагітом і без нього, за допомогою методів імуногістохімії та гібридизації *in situ* [Ruffner MA et al., 2019] було з'ясовано, що при ЕРЕ експресія TLR2 значно підвищувалась в клітинах епітелію стравоходу при незмінній експресії TLR4. Ядерний рецептор FXR, що відіграє ключову роль у зв'язуванні жовчних кислот, слабо експресувався в епітелії незміненої СОС. При цьому експресія FXR посилювалася при езофагіті і корелювала з експресією TLR2. Ці результати свідчать про те, що в основі

ГЕРХ є запальний процес з активацію механізмів вродженого імунітету [Nortunen M et al., 2021].

За результатами обстеження 60 хворих з ГЕРХ [Morozov S et al., 2022] встановлено достовірно вищу експресію IL-18, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , TLR4, GATA-зв'язуючого білка 3 в СОС при ЕРЕ, порівняно з неерозивним типом захворювання. Експозиція кислоти в стравоході корелювала з експресією IL-1 $\beta$  (ранг Спірмена  $r = 0,29$ ), IL-18 ( $r = 0,31$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,35$ ), GATA3 ( $r = 0,34$ ), TLR4 ( $r = 0,29$ ) і CD68 ( $r = 0,37$ ), а середнє рН стравоходу обернено корелювало з експресією IL-18, TNF- $\alpha$ , GATA3, TLR4 та CD68. При цьому доведено, що цитокіни та хемокіни виробляються не лише інфільтрованими запальними клітинами, але й епітеліоцитами, кератиноцитами та фібробластами, що може призвести до формування ЕРЕ з лінійними ерозіями і навіть виразками СОС та стриктурами органу [Davis TA et al., 2024].

#### **1.6. Вплив надмірної маси тіла й ожиріння на формування та тяжкість перебігу ГЕРХ у підлітків**

На сьогодні продовжуються дослідження щодо впливу на розвиток різних захворювань, в т.ч. і ГЕРХ, НМТ й ожиріння, розповсюдженість яких має безпрецедентно високий рівень та зберігає тенденцію до зростання і розцінюється у світі як “неінфекційна епідемія” [Koemel NA, Skilton MR, 2022; Kolb H, 2022]. За оцінками експертів ВООЗ, 58 % дорослих у світі досягнуть діагностичних критеріїв ожиріння до початку 2030 року [Evans M et al., 2023].

Ожиріння, згідно визначення ВООЗ – це ненормальне або надмірне накопичення жиру, що становить ризик для здоров'я і вважається складним генетичним захворюванням, спричиненим взаємодією генетичної схильності, епігенетики, метагеноміки та несприятливих факторів навколишнього середовища [Keller M et al., 2023].

Доведено, що НМТ та ожиріння впливають на організм як механічним шляхом, так і через низку гуморальних факторів, що пов'язані з індукованими ожирінням прозапальними та запальними цитокінами і викликають збільшення рівнів вільних жирних кислот (ЖК), лептину, інгібітора активатора плазміногену, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), резистину та зниження показників адипонектину. Це призводить до формування інсулінорезистентності та зростання концентрації протеїнів, що зв'язують інсуліноподібні фактори росту (ІПФР) 1 і 2 (insulin-like growth factor-binding protein – IGFBP1 і IGFBP2). Внаслідок цього підвищується біодоступність ІПФР 1 (інсуліноподібний фактор росту) (insulin growth factor – IGF-1), пригнічується апоптоз і наростає проліферація клітин-мішеней.

Відомо, що частота ЕРЕ і стравоходу Барретта корелюють з індексом маси тіла (ІМТ) (відношення шансів 1,33; 95 % довірчий інтервал 1,07-1,64) і, відповідно, з ожирінням (відношення шансів 1,70; 95 % довірчий інтервал 1,36 до 2,12) [Nortunen M et al., 2021].

Для епідеміологічних цілей і рутинної клінічної практики, як скринінговий інструмент, використовують саме індекс маси тіла ( $ІМТ = \text{вага} / \text{зріст}^2, \text{ kg/m}^2$ ), що є непрямим показником ожиріння у дітей та підлітків, з поправкою на стать і вік [Simmonds M et al., 2016; Reilly JJ et al., 2018].

Для дітей старшого віку та підлітків НМТ визначається як  $ІМТ \geq 1SD$ , а ожиріння – як  $ІМТ \geq 2SD$  від медіани для віку та статі. Міжнародна група з питань ожиріння (The International Obesity Task Force) визначила патологічне ожиріння як  $ІМТ = 35 \text{ кг/м}^2$  або вищий у підлітків віком до 18 років із поправкою на вік і стать [Vita Š et al., 2023], а Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) характеризує ожиріння важкого ступеня, як  $ІМТ = 120\%$  або більше від 95-го перцентиля ІМТ для даного віку та статі [Fyfe-Johnson AL et al., 2018].

Ожиріння у підлітків може в подальшому призвести до розвитку багатьох супутніх захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, цукрового діабету (ЦД) II типу, метаболічного синдрому, стеатозу печінки, ЕРЕ, стравоходу Барретта та інших.

Ожиріння, яке діагностовано у підлітковому віці, у більшості випадків спостерігається й у дорослих. В американському дослідженні було показано, що у підлітків ожиріння зберігалось в подальшому у молодому віці приблизно у двох третин осіб [Di Figlia-Peck S et al., 2020].

У ще одному великому популяційному дослідженні в США приблизно 75% підлітків із важким ожирінням (ІМТ >120 % від 95-го перцентиля) продовжували мати таке ж важке ожиріння у дорослому віці (ІМТ >40 кг/м<sup>2</sup>), а у 8 % підлітків, у яких було виявлено помірний ступінь ожиріння, у дорослому віці розвинулося важке ожиріння [The NS et al., 2010].

Щорічно в Україні серед підлітків фіксують 19–20 тис. нових випадків ожиріння і захворюваність у них становить 3–3,7 %, а поширеність цієї недуги складає 15,6 на 1000 осіб дитячого населення [Артеменко АС, 2018].

Сучасний погляд на проблему ожиріння у дітей і підлітків зосереджується переважно на поведінкових і екологічних факторах, які сприяли зростанню поширеності ожиріння в усьому світі [Coutinho W et al., 2024]. Ці фактори включають технологічний прогрес, який дозволяє вести малорухливий спосіб життя, тим самим зменшуючи витрати енергії, а також доступність енергетично багатих продуктів (які переважно пропонуються споживачам великими порціями) і маркетинг нездорової їжі (фаст фуд, що містить велику кількість підсилювача смаку глутамату), головною цільовою аудиторією якого є діти та підлітки [Naqq AM et al., 2021]. Незважаючи на зростаючу поширеність ожиріння в усьому світі, сприйнятливність до нього серед людей різна, що свідчить про значну роль спадковості [Brandkvist M et al. 2020; Hinney A et al., 2022; Hemmingsson E et al., 2023]. Тому важливими

для профілактики та лікування ожиріння є врахування генетичних компонентів, що не пов'язані з вибором дитиною чи батьками продуктів харчування, їх кількості та якості.

Однак, найсучаснішими дослідженнями встановлено, що не значення ІМТ, а наявність абдомінального вісцерального ожиріння [Bilski J et al., 2022] значно тісніше пов'язане з ЕРЕ та ГЕРХ. На підставі даних дослідження, у яке було залучено 5329 осіб з'ясовано, що співвідношення шансів (OR) для ЕРЕ корелює з ожирінням, визначеним за ІМТ, обводом талії та об'ємом вісцеральної жирової тканини (ЖТ) черевної порожнини ( $p < 0,001$  для кожного фактора). Багатофакторний OR для ЕРЕ становив 1,97 для об'єму вісцеральної ЖТ від 500 до 999  $\text{cm}^3$ ; 2,27 для 1000–1499  $\text{cm}^3$  та 2,94 для  $\geq 1500 \text{ cm}^3$ , порівняно з пацієнтами, які мали її об'єм менше 500  $\text{cm}^3$  [Uno K et al., 2023].

Відомо, що основною причиною розвитку вісцеральної ЖТ є надмірне споживання калорій, у тому числі вуглеводів, які легко завоюються [Nozato Y et al., 2020]. Метаболічний контроль організму зазвичай налагоджений таким чином, що надлишок калорій не утилізується генеруванням додаткової теплової енергії, а зберігається у вигляді тригліцеридів в адипоцитах. Надмірне споживання калорій викликає підвищення рівня циркулюючого інсуліну після та між прийомами їжі. Інсулін, як анаболічний гормон пригнічує ліполіз і сприяє акумулюванню жиру в адипоцитах. Фармакологічне зниження рівня інсуліну зменшує ступінь ожиріння, що вказує на підтримку ліпогенезу інсуліном [Kolb H., 2022]. Однак ці регуляторні ефекти інсуліну не поширюються на всі адипоцити. У підшкірній клітковині близько половини зрілих адипоцитів є чутливими до інсуліну, два інших їх підтипи виявляють незначну транскрипційну активність під впливом гіперінсулінемії [Backdahl J et al., 2021]. Ліпогенез призводить до збільшення кількості зрілих адипоцитів через більшу кількість жиру, що зберігається в одній великій ліпідній крапельній органелі. Збільшення об'єму клітини може досягати кілька тисяч

разів, при цьому діаметр клітини зростає від 20 до 300 мкм [Stenkula KG et al., 2018]. Також відбувається диференціація та ріст преадипоцитів, але у вісцеральному жирі гіперплазія менше сприяє збільшенню жирової маси, ніж гіпертрофія адипоцитів [Longo M et al., 2019]. Утворення нових насичених жиром адипоцитів з клітин-попередників, очевидно, починається тоді, коли збільшені зрілі адипоцити досягають критичного розміру клітини та вивільняють медіатори, що стимулюють ріст і диференціацію преадипоцитів. Таким чином, гіперплазія жирових клітин є другим шляхом подолання надлишку циркулюючих поживних речовин [Naczeuni F et al., 2018].

ЖТ, надмір якої виникає при ожирінні, містить зрілі адипоцити (14–24 %), стовбурові клітини адипоцитів (ADSC, 30 %), ендотеліальні клітини (15 %), фібробласти/ гладком'язові клітини (30 %) та імунні клітини (9 %) [Paris S et al., 2021; Emont MP et al., 2023]. А її гіпертрофія – це механізм буферизації надлишку поживних речовин. При дисбалансі між споживанням калорій і витратами енергії може виникнути ожиріння, яке ще більше сприяє розростанню ЖТ [Wang S et al., 2023; Ruze R et al., 2023], переважно в підшкірному та вісцеральному жирі.

Дослідження показали, що розподіл ЖТ є сильним предиктором розвитку метаболічного синдрому. У пацієнтів із ожирінням збільшення вісцеральної ЖТ пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних та метаболічних захворювань та їх серйозних ускладнень, тоді як у пацієнтів із ожирінням та підшкірними запасами жиру цей ризик є значно нижчим [Marcelin G et al., 2019].

### **1.7. Механізми впливу компонентів жирової тканини на формування та розвиток ГЕРХ і рефлюкс-езофагіту**

При ожирінні зрілі адипоцити становлять понад 90 % об'єму вісцеральної ЖТ [O'Sullivan J et al., 2018]. Відомо, що ЖТ інервується, з одного

боку, симпатичними волокнами ВНС, що стимулюють ліполіз під час голодування та під впливом холоду, з іншого – парасимпатичними волокнами, які сприяють накопиченню ліпідів після прийому їжі. Аферентні нерви, що постачають ЖТ, дозволяють адипоцитам “спілкуватися” з мозком для передачі інформації щодо стану харчування людини [Camp HS et al., -2002].

Важливо зазначити, що існує поділ на білу ЖТ (WAT) і буру ЖТ (BAT). Як критичний резервуар енергії, ЖТ відіграє вирішальну роль у підтримці енергетичного гомеостазу та метаболізму в організмі людини [Pan R et al., 2021]. Біла ЖТ є основним місцем зберігання енергії і характеризується значним вмістом білих адипоцитів. Вона відіграє ключову роль в енергетичному статусі та метаболізмі всього організму і не тільки утримує надлишок енергії, але також виділяє різні гормони та метаболіти для регулювання енергетичного балансу організму [Heinonen S et al., 2020; Lin Y et al., 2023]. За даними гістологічних досліджень біла ЖТ складається з великих адипоцитів з одиничними ліпідними краплями та меншою кількістю мітохондрій, які наділяють її здатністю зберігати енергію та підтримувати гомеостаз у відповідь на потреби в харчуванні [Liu Z et al., 2020].

У людини білу ЖТ можна класифікувати відповідно до її розподілу в резервуарах нагромадження: вісцеральна біла ЖТ (VAT), яка включає сальникову, мезентеріальну, заочеревинну, гонадну та перикардіальну зони, і підшкірну білу ЖТ (SAT) [Ghesmati Z et al., 2023].

Бура ЖТ характеризується високим вмістом мітохондрій і кращою васкуляризацією, ніж біла. Це зумовлено більшою потребою цієї тканини в кисні [Cinti S., 2018]. Крім того, вона має більше нервових волокон, ніж білі адипоцити. Бура ЖТ добре розвинута у новонароджених, оскільки вони схильні до зниження температури тіла через більші співвідношення об’єму поверхні та тіла. У плода і новонародженого бура ЖТ присутня в пахвових ділянках, на шії, у периренальних ділянках, навколо надниркових залоз, її кількість досить швидко зменшується після народження [Koemel NA et al.,

2022]. З'ясовано, що кількість бурого ЖТ зменшується з віком, незважаючи на збільшення маси тіла, водночас причинно-наслідковий зв'язок між цими показниками не встановлений [Ou MY et al., 2022; Nirengi S et al., 2023]. У підлітків та дорослих бурий жир виявляється на шиї, надключичній, пахвовій, паравертебральній, середостінній та епігастральній ділянках [Sievers W et al., 2020; Roth CL et al., 2021].

Бура ЖТ відповідає за витрату енергії і термогенез, на відміну від білої, яка зберігає енергію і має теплоізоляційні властивості. Термогенез відбувається за допомогою експресії білка роз'єднання 1 (Uncoupling protein 1 – UCP1). Цей білок міститься у внутрішній мітохондріальній мембрані, він розсіює протонний електрохімічний градієнт, що генерується диханням, продукуючи таким чином тепло [Gagelin A et al., 2023].

Ще декілька десятиліть тому вважалося, що підшкірно-жирова клітковина має лише функції енергетичного депо. На сьогодні ЖТ вважають високо динамічною ендокринною структурою, що складається із зрілих високоспеціалізованих клітин (адипоцитів) і стромально-васкулярної фракції, яка містить стовбурові клітини жирового походження, клітини крові, фібробласти та нервові волокна [Kim DJ et al., 2023; Niwczyk O et al., 2023]. Цій тканині притаманна низка ендокринних, паракринних і аутокринних функцій [Romero-Herrera I et al., 2023; Wang Set al., 2023; Ordóñez-Díaz MD et al., 2020]: синтез естрогенів, ангіотензиногену, простагландинів, ТНП- $\alpha$ , ІЛ-6, лептину, резистину, адипонектину, вісфатину, васпіну, ІПФР-1, інгібітора-активатора плазміногену (ІАП)-1, апеліну, оментину, ретинол-зв'язувального протеїну (РЗП-4), інших хемокінів (MCP-1, RANTES) [Шутова Н. А., Кузьміна І.Ю., 2021].

Ожиріння викликає зміни в ЖТ, що призводить до формування прозапального фенотипу її імунних клітин. Порушений метаболізм ЖТ зі збільшенням співвідношення вісцерального компоненту до підшкірного,

призводить до скорочення тривалості життя і є ознаками ожиріння [Johnson AA et al., 2019].

Найновіші дослідження підтвердили, що у пацієнтів із ожирінням порушуються гомеостатичні механізми між функцією ЖТ та секретомом, а також погіршується контроль локальних міжклітинних взаємодій. Системне або місцеве запалення та інсулінорезистентність призводять до переходу від протизапальних і антиатерогенних до прозапальних і проатерогенних секреторних властостей ЖТ, тобто для ожиріння характерний запальний процес [Reyes-Farias M et al., 2021].

Саме адипоцити виділяють прозапальні цитокіни локально й системно, які, у свою чергу, порушують нормальну функцію самої ЖТ та внутрішніх органів, а ожиріння може зумовити гіпертрофію та гіперплазію адипоцитів [Kawai T et al., 2020]. Ця гіперплазія призводить до повторної диференціації адипоцитів з клітин-попередників, тоді як гіпертрофія – це процес збільшення розміру кожного адипоцита для акумулювання зростаючої кількості енергетичного матеріалу.

Адипоцити беруть участь у різних фізіологічних процесах, включаючи ріст і розвиток, імунну регуляцію та запалення, а також впливають на функцію інших органів шляхом секреції гормонів, цитокінів і ВЖК [Fico BG et al., 2023; Xu ZH et al., 2023]. При цьому, білі адипоцити виділяють адипокіни (лептин і ліпокалін), що вивільняються у відповідь на певний енергетичний стан та відіграють важливу ендокринну функцію, регулюючи роботу ЦНС або метаболічну активність периферичних органів для підтримки енергетичного балансу [Marcelin G et al., 2019].

Але і бура ЖТ може мати секреторні ефекти, опосередковані іризином, фактором росту фібробластів-21, ІЛ-6 і нейрегуліном-4, які взаємодіють з іншими органами [Villarroya J et al., 2019].

Виділяють також бежеві адипоцити які є перехідним (метаболічним) станом між білими та бурими адипоцитами. Вони не утворюють чіткого жирового депо, але з'являються в білій ЖТ шляхом диференціації від білих адипоцитів у відповідь на холодний подразник або  $\beta$ 3-адренергічну стимуляцію [Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., 2020].

ЖТ також здатна вивільняти різні ендокринні сигнальні молекули, включаючи білки, ліпіди та мікро-РНК у кровообіг, щоб здійснювати регуляторний вплив на тканини або органи-мішені [Shamsi F et al., 2021]. Подібним чином інші органи продукують відповідні цитокіни для регуляції термогенезу ЖТ. Однак ненормальне функціонування ЖТ може спричинити низку патологічних станів та захворювань, наприклад ЦД II типу, гіпертонію та атеросклероз, що тісно пов'язані з порушенням функціонування саме ЖТ. Отже, при ожирінні ЖТ за рахунок синтезу великої кількості прозапальних адипокінів (фактор некрозу пухлини і резистин), що індукують інсулінорезистентність, формуються умови для розвитку метаболічних розладів [Rawal K et al., 2021].

Адипокіни відіграють важливу роль як у метаболічному контролі [Würfel Met al., 2023; Unamuno X et al., 2018] (лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, РЗБ, апетин, васпін, оментин, хемерин, білок, що стимулює ацилювання) та запальному процесі (резистин, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, IL-10, антагоніст рецептора IL-1, CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL10, фактор інгібітору міграції макрофагів, гепсидин, адипсин і сироватковий амілоїдний протеїн А), так і у регенерації тканин (ангіотензин, ренін, PAI-1, фактор росту судинного ендотелію, TФР- $\beta$ , фактор росту гепатоцитів, епідермальний фактор росту людини, ІПФ1 і тканинний фактор) [Gilani A et al., 2024; Laurindo LF et al., 2022].

Адипокіни також беруть участь у модулюванні інсулінорезистентності, що лежить в основі захворювань ТТ, пов'язаних із ожирінням [Kerr AG et al., 2023], зокрема, поліпів та раку товстої кишки, жовчного міхура, підшлункової

залози, стравоходу, холангіокарциноми, неалкогольної жирової хвороби печінки, гепатиту, жовчнокам'яної хвороби, ЦД, а також ГЕРХ, ЕРЕ, стравоходу Барретта [Mohy-Ud-Din N et al., 2020; Dalamaga M et al., 2024].

Оскільки печінка є центральним метаболічним центром вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, саме вона разом з ЖТ відіграє важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу організму [Liu Y et al., 2023], а тривалий метаболічний стрес призводить до дисфункції ЖТ, запалення та вивільнення адипокінів, викликаючи збільшення надходження ліпідів до печінки, що призводить до її жирової дистрофії [Azzu V et al., 2019].

Крім того, адипокінами ЖТ опосередкований тісний зв'язок між ендокринною та імунною системами. Прикладом цього є змінений паттерн експресії адипокінів у ЖТ, що локалізована біля вогнища запалення. [Kathamuthu GR et al., 2022].

ЖТ не є єдиним місцем експресії цитокінів при ожирінні. Встановлено, що в тканинах інших органів (печінка, підшлункова залоза, мозок [Soujanya KV et al., 2022; Olean-Oliveira T et al., 2023; Vieira E et al., 2020], м'язи, а також стравохід) [Vieira E et al., 2020] при ожирінні спостерігаються запальні реакції з продукцією цитокінів [Król-Kulikowska M et al., 2024]. Водночас при метаболічному запаленні, зумовленому ожирінням, експресія цитокінів у тканинах є значно меншою у порівнянні з цитокінемією при інфекціях, травмах або імунній відповіді при гострих запальних процесах [Kolb H., 2022].

На сьогодні описано понад сто адипокінів, що виділяються у кров адипоцитами. Серед них рівень лептину є прямо пропорційним ІМТ, вмісту ЖТ і харчовій поведінці людини. Лептин продукується нерівномірно протягом доби, найвищий його рівень у крові спостерігається вночі, а мінімальна концентрація – в середині дня [Mechanick JJ et al., 2018; Dogan A et al., 2023]. Лептинові рецептори, в основному, локалізовані всередині аркуатного

і вентромедіального ядер гіпоталамуса – зон, де знаходяться центри голоду, насичення і терморегуляції, однак вони є і в периферичних тканинах – печінці, підшлунковій залозі, яєчниках, ендометрії [Li Y et al., 2021].

У пацієнтів із ожирінням та GERX рівні лептину є вищими, а експресія рецепторів лептину нижчою, ніж у пацієнтів із GERX без ожиріння [Ghobrial G et al., 2018]. При цьому рівні лептину позитивно корелюють з частотою симптомів GERX [Sugano K et al., 2022], тяжкістю її перебігу та змінами СО стравоходу при ендоскопії [Pardak P et al., 2021].

Багатовимірний аналіз, проведений за результатами визначення низки параметрів, включаючи рівні лептину, частоту GERX та тривалість її епізодів, дозволяє ідентифікувати пацієнтів із стравоходом Барретта [Stawinski PM et al., 2023], оскільки виявилось, що рівні лептину позитивно корелюють із ризиком його розвитку [Maev IV et al., 2019]. Лептин може сприяти формуванню GERX через посилення запальної реакції, спричиненої інгібуючим фактором міграції макрофагів [Murata T et al., 2018].

Лептин також стимулює клітинну проліферацію та пригнічує апоптоз у клітинах остеофагальної аденокарциноми через позаклітинну сигнал-регульовану кіназу (ERK), фактор апоптозу p38, мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК), фосфоінозитид-3-кіназу (PI3K)/Akt та JAK2-залежну активацію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і синтез простагландину E2 (PGE2) [Bilski J et al., 2022]. Рецептори лептину інтенсивно експресуються на епітеліальних клітинах стравоходу. Виявлено, що пацієнти із стравоходом Барретта мали вищі рівні лептину, ніж люди з нормальною СО органу [Chang ML et al., 2020].

Біла ЖТ продукує й інші протеїни з гормоноподібними властивостями, одним з яких є адипонектин [Lee YA et al., 2018], що має декілька ізоформ. Протизапальні ефекти адипонектину є специфічними для його низькомолекулярної ізоформи і його високі рівні асоціюються зі зниженим

ризиком розвитку ЕРЕ та стравоходу Барретта [Tawaranurak K, Werathammo M., 2023] і навпаки [Tae CH et al., 2020].

При ожирінні, як і при багатьох онкологічних та запальних захворюваннях (рак товстої кишки, коліт) рівень адипонектину знижується [da Cruz Nascimento SS et al., 2022; Choi HM et al., 2020]. Специфічні моделі змін експресії адипокіну та пов'язані з цим механізми розвитку різних захворювань ТТ можуть сприяти ідентифікації прогностичних біомаркерів та розробці відповідних терапевтичних і профілактичних підходів.

Встановлено, що адипонектин (AdipoQ) це ліпоцитокін з молекулярною масою 26кДа. Його ген експресується у ЖТ і локалізується у хромосомі 3q27 [Corbi G et al., 2019]. Адипонектин бере безпосередню участь у регуляції енергетичного обміну, стимулюючи аденозинмонофосфаткіназу (АМФК) [Домбровська Н.С., 2017] і водночас пригнічуючи активність ацетилКоА-карбоксилази. Активація АМФК стимулює окиснення ВЖК. AdipoQ притаманна і протизапальна дія, яка полягає у супресії активності макрофагів та мієломонцитів та пригніченні синтезу прозапальних цитокінів макрофагами [Liu X et al., 2023]. Імунологічні ефекти адипонектину обумовлені його здатністю пригнічувати TLR4-стимульовану активацію універсального регулятора запалення – ядерного фактора NF- $\kappa$ B, який посилює транскрипцію багатьох прозапальних генів, що кодують синтез адипоцитокінів, цитокінів (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ ) та хемокінів (CCL2, CCL5, CCL11) [Kwaifa IK et al., 2020; Li D et al., 2021].

Окрім цього, під впливом AdipoQ у моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах інтенсивно продукуються протизапальні цитокіни – IL-10 та IL-1RA (антагоністи розчинних рецепторів IL-1), пригнічується вироблення IFN- $\gamma$  у стимульованих макрофагах.

Екотон ЖТ відображає взаємодію адипоцитів з її іншими клітинами [Wu L et al., 2019], оскільки вона складається не тільки з адипоцитів, а й з клітин

імунної системи, ендотеліальних і гладком'язових клітин та клітин-попередників. Ці популяції клітин викликають динамічні зміни в процесі розвитку ожиріння. При цьому, саме адипоцити відіграють важливу роль у процесах ремоделювання ЖТ у відповідь на зовнішні подразники, в основному на температуру навколишнього середовища та дієту.

Таким чином, вивчення клітинних популяцій у ЖТ та міжклітинних перехресних перешкод у тканинному екотоні є важливим для розуміння регуляторного стану цього органу [Kislev N et al., 2021].

Збільшення адипоцитів, через швидкий ріст ЖТ супроводиться недостатнім ангіогенезом та гіпоксією цих клітин, хоча ЖТ є однією з найбільш васкуляризованих тканин і кожен адипоцит оточений капілярами [Liu W et al., 2023]. Зниження концентрації кисню в оточенні адипоцитів спричиняє перехід від окисного фосфорилування до анаеробного гліколізу та змінює експресію понад 1000 генів [Kolb H., 2022]. Прозапальні медіатори, які виділяються зрілими адипоцитами під час гіпоксії, включають хемокіни та цитокіни, такі як PAI-1, CCL5 та IL-6, а також мікроРНК [Dahan T et al., 2022; Mori MA et al., 2019].

Активація імунних клітин і продукція ними прозапальних цитокінів може сприяти ожирінню та інсулінорезистентності. Виникає хронічне запалення із залученням макрофагів як медіаторів запалення, включаючи інфільтрацію моноцитів та їх диференціацію в макрофаги, що згодом призводить до поглинання надлишкових ліпідів з подальшим утриманням клітин та їх апоптозом.

У ЖТ виявляють макрофаги M1- і M2-фенотипу, і вважається, що перехід від протизапального M2-фенотипу до прозапального M1-фенотипу є основною причиною запалення ЖТ у пацієнтів із ожирінням. При цьому тканинні макрофаги, що мають майже протилежні функції (від клінінгової до репаративної) набувають їх після активації в тканинах у відповідь на сигнали

з її оточення [Шинкевич В. І., Кайдашев І. П., 2019; Liu R, Nikolajczyk BS., 2019].

Інфільтрація ЖТ імунокомпетентними клітинами і підвищена продукція в ній прозапальних цитокінів сприяють розвитку інсулінорезистентності та запалення при ожирінні. Порівняно з білою ЖТ, бурий жир менш сприйнятливий до локального запалення, викликаного ожирінням. Однак вироблення прозапальних цитокінів може зрештою призвести до прозапального середовища в бурому жирі, що може безпосередньо впливати на його термогенну активність, порушуючи механізми витрати енергії та метаболізм глюкози. Це сприяє розвитку метаболічних розладів, пов'язаних із ожирінням [Villarroya F et al., 2018].

Інтерлейкін-1 бета (IL-1b) є типовим прозапальним цитокіном, що виділяється макрофагами M1. IL-1b може інгібувати експресію роз'єднуючого білка 1 (UCP1), індуковану стимуляцією бета-адренорецепторів в адипоцитах, що призводить до порушення продукції тепла як *in vivo*, так і *in vitro* [Shaik Mohamed Sayed UF et al., 2023].

Макрофаги можуть поглинати та розщеплювати різні типи ліпідів і ліпідних частинок, включаючи ліпопротеїни низької та високої щільності, які, в основному, переносять тригліцериди та холестерин. Коли частинки ліпідів поглинаються макрофагами, вони розщеплюються, а отримані продукти або використовуються макрофагами для отримання енергії, або піддаються подальшій обробці та вивільненню назад у кровотік чи тканини [Remmerie A., Scott C. L., 2018]. Під час запалення макрофаги зазвичай зберігають ліпіди у внутрішньоклітинних ліпідних краплях, надаючи цим клітинам мікроскопічний вигляд пінистих клітин. Ліпідні краплі — це органели, які зберігають і контролюють виділення ліпідів. Вони також регулюють запалення, надаючи енергію для підтримки кількох імунних процесів, таких як очищення від мікробів, синтез медіаторів запалення та презентація антигену [Brok M. H., 2018].

Акумуляція надлишку жиру є результатом багатьох чинників, включаючи порушення регуляції шляхів притоку-відтоку та окислення жирних кислот. Важливо, що макрофаги можуть утилізувати надлишок ліпідів, таких як холестерин, і скеровувати транспортування їх в печінку для подальшого перерозподілу, розщеплення або виведення [Cinti S, 2023].

Запальні реакції супроводяться вивільненням цитокінів, як імунними так і неімунними клітинами, чим залучають інші імунні клітини до місця пошкодження чи інфекції. Цитокіни відіграють ключову роль у регуляції інтенсивності та тривалості запальної відповіді [Ehrchen JM, 2019]. Цитокіни, такі як IL-10 та IL-4, скеровують специфічну імунну відповідь, для усунення запалення, і опосередковано впливають на відновлення пошкоджених тканин, з метою запобігання хронічному запаленню, яке може призвести до тривалого ураження тканин [Watanabe S et al., 2019].

На сьогодні дослідники продовжують вивчати фізіологічні та патологічні характеристики ЖТ, її екологічну нішу та взаємодію з внутрішніми органами, а також її роль у розвитку та перебігу низки захворювань, в тому числі і ГЕРХ.

Однак, при цьому, механізми впливу вісцеральної адипозної тканини на запалення стравоходу, до кінця не з'ясовані. Встановлено, що адипозна тканина сприяє системному запаленню продукцією прозапальних цитокінів, які зумовлюють запалення стравоходу [Frasca D., 2022]. Але, не зовсім зрозуміло, чому ці запальні цитокіни, викликаючи запалення в стравоході, водночас не уражають шлунок і дванадцятипалу кишку (ДПК).

Одним із можливих пояснень такого феномену є наявність жирового прошарку у стравохідно-шлунковому переході, який оточує дистальний відділ стравоходу та має спільну судинну систему. Цей прошарок є місцем нагромадження при ожирінні вісцеральної адипозної тканини [Neo JW et al., 2021], тому можна припустити, що прозапальні цитокіни, які виробляються у

цьому місці, матимуть найбільший вплив на стравохід. З іншого боку, вважається, що плоский епітелій стравоходу є більш сприйнятливим до запального пошкодження, ніж стовпчастий епітелій шлунку та ДПК.

### **Висновки до розділу 1.**

1. Аналітичний огляд результатів найсучасніших досліджень, свідчить про те, що на сьогодні у світі створена та продовжує активно розроблятися альтернативна концепція формування ГЕРХ, включаючи ерозивні ураження СО стравоходу, в основі якої не стільки механізми т.з. “хімічного опіку”, а передусім, запалення. В цьому плані важливе значення має НМТ та ожиріння у пацієнтів з тяжкими проявами ГЕРХ та розуміння ролі ЖТ, як потужного джерела прозапальних цитокінів.

2. В міжнародних базах даних є недостатньо інформації щодо експериментального доведення ролі основних цитокінів ЖТ у формуванні та прогресуванні ГЕРХ при ожирінні, а також відсутні фізіологічні підходи, що можуть зменшити активність запального процесу та оптимізувати комплексне лікування таких пацієнтів.

3. В доступній науковій літературі є велика кількість досліджень що стосуються різних ФР формування ГЕРХ та ЕРЕ, однак відсутні дані щодо ролі їх статистично значущих комбінацій саме у підлітків для створення сучасних математичних моделей прогнозу захворювання та більш тяжкого його перебігу.

4. Відсутні також сучасні дані щодо розповсюдженості ГЕРХ у дітей різних вікових груп в Україні протягом останніх 20 років та особливостей її клінічного перебігу, залежно від віку, статі, тривалості захворювання та коморбідності, що потребує проведення ретроспективного дослідження.

5. Недостаньо даних щодо функціональних можливостей підлітків та психо-вегетативних і метаболічних особливостей перебігу ГЕРХ у них залежно від статі та форми захворювання.

Саме ці недостатньо з'ясовані питання стали підґрунтям вибору напрямку та теми нашого клініко-експериментального наукового дослідження, що дозволить експериментально уточнити патогенетичні механізми формування ГЕРХ при глутамат-індукованому (аліментарному) ожирінні, отримати дані щодо частоти виявлення захворювання у дітей різних вікових груп протягом останніх двох десятиліть, його клініко-анамнестичних та ендоскопічних особливостей залежно від віку, статі та тривалості, визначити статистично значимі комбінації ФР для створення відповідних математичних моделей прогнозу та розробки сучасного алгоритму диференційованого лікування підлітків з неерозивною та ерозивною клінічними формами ГЕРХ.

*Публікації, у яких висвітлені результати дослідження, представлені в розділі 1.*

1. **Moshchych OO, Beketova GV, Nikitina N, Stepanova L.** The level of cytokines in the esophageal mucosa of rats with glutamate-induced obesity. // *Slovak international scientific journal*, 2021;(57):7-10. ISSN 5782-5319.

2. Бекетова ГВ, **Мощич ОО.** Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ерозивних уражень стравоходу у підлітків. // *Здоров'я дитини*, 2024;19(8):501-509. doi: 10.22141/2224-0551.19.8.2024.1775 ISSN 2224-0551 (*журнал входить у науково-метричну базу Scopus*)

3. **Мощич ОО,** Непорада КС, Бекетова ГВ, Мощич ОП. Вплив мультипробіотика на вміст цитокінів слизовій оболонці стравоходу щурів з глутамат-індукованим ожирінням. // *Фізіологічний журнал*, 2024;(6):48-54. DOI: [10.15407/fz70.06.048](https://doi.org/10.15407/fz70.06.048) ISSN 25229028 (*журнал входить у науково-метричну базу Scopus*)

4. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Маліновська ДО, Бекетова НВ. Особистісна та ситуативна тривожність, вегетативний статус і функціональні можливості підлітків з гастроезофагеальною рефлюксно хворобою. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;(): *(журнал входить у міжнародну базу Scopus)*

5. Бекетова ГВ, Маліновська ДО, **Мощич ОО**, Климова ЮВ, Бекетова НВ. Ожиріння та його наслідки для здоров'я дітей, підлітків і дорослих: що на сьогодні відомо? // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;(): *(журнал входить у міжнародну базу Scopus)*

## РОЗДІЛ 2.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Етапи та дизайн клініко-експериментального дослідження

Дисертаційна робота виконана в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на клінічних базах кафедри дитячих і підліткових захворювань (завідувачка кафедри – член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, доктор мед. наук, професор Бекетова Г.В.) (з 2023 року – кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, завідувачка кафедри – кандидат мед. наук, доцент Назар О. В.) – дитячій клінічній лікарні (ДКЛ) №9 Подільського району м.Києва (директор доктор мед. наук Дробот В.О.) та Київській обласній дитячій лікарні м. Боярка (генеральний директор, заслужений лікар України, кандидат мед. наук, доцент Савінова К.Б.).

Наукова робота проведена відповідно до етичних принципів медичного дослідження, яке виконується на людях, що були прийняті Гельсінською декларацією у 2008 році, після отримання висновку комісії з питань етики

Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (з 2022 року Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика) (наказ № 225 від 10.02.2021 р.) про те, що дисертаційне дослідження виконане відповідно до принципів біоетики та етики (Протокол засідання комісії з питань етики № 1 від 18.01.2019 р.).

Від усіх підлітків, які брали участь у науковому дослідженні, отримано інформовану згоду на проведення опитування та обстеження. При проведенні наукового дослідження суворо дотримувалася конфіденційність, правила етики та захист емоційної сфери обстежуваних.

*Критеріями включення в дослідження були наступні:*

1. діти у віці від 15 до 18 років;
2. наявність інформованої згоди підлітка на проведення обстеження;
3. наявність підтвердженого діагнозу гастроезогаstralної рефлюксної хвороби;
4. відсутність тяжкої алергічної, імунної та аутоімунної патології.

*Критерії невключення у дослідження:*

1. вік підлітка менше 15 років чи старше 18 років;
2. відсутність інформованої згоди підлітка на проведення обстеження;
3. відсутність верифікованого діагнозу гастроезофагеальной рефлюксної хвороби;
4. наявність тяжкої алергічної, імунної та аутоімунної патології.

В науковому дослідженні брали участь діти у віці 15-17 років включно, які згідно офіційної загально прийнятої медичної вікової періодизації в Україні вважаються підлітками. В той же час, за визначенням експертів Організації Об'єднаних Націй (ООН) підлітками вважаються діти у віці з 10 до 19 років з умовним розподілом на молодший (10-12 років), середній (13-17 років) і старший підлітковий (юнацький) вік (18-19 років). Однак, при цьому, саме вік 15-17 років вважається найбільш вразливим щодо формування соматичних, психо-вегетативних та ендокринних розладів, оскільки згідно з принципами розподілу за віком, що пропонуються Міжнародним дитячим фондом ООН

(ЮНІСЕФ), на зазначений етап припадає так звана «вікова криза 15–17 років». Цей період відзначається збільшенням рівнем уразливості до несприятливих впливів навколишнього середовища, стресу, значною тривожністю та напруженістю у зв'язку з гормональною перебудовою організму дитини та стрімкими нейро-фізіологічними, психологічними і соціальними змінами [ЮНІСЕФ, 2019].

Для вирішення поставлених завдань та досягнення мети дисертаційної роботи, наше клініко-експериментальне дослідження було проведено у чотири етапи (етапи та дизайн наукового клініко-експериментального дисертаційного дослідження надані на рис. 2.1.).



**Рис. 2.1. Етапи та дизайн наукового клініко-експериментального дослідження**

### 2.1.1. Методика поведіння ретроспективного дослідження дітей і підлітків щодо GERX за 2000 – 2019 роки

На **I етапі** (*організаційно-ретроспективному*) (2018–2019 роки) — проводилося вивчення стану проблеми ГЕРХ у підлітків та її відображення у вітчизняній і зарубіжній науковій літературі та педіатричній практиці, здійснювалась розробка вихідних положень, методологічних засад та методів проведення дослідження, а також проведений порівняльний ретроспективний аналіз 6785 медичних карт стаціонарних пацієнтів (з архівів) у трьох профільних гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 Подільського району м. Києва. Часові зрізи охоплювали 1999, 2009 та 2019 роки, що дозволило оцінити показники поширеності, тривалості перебігу ГЕРХ, а також простежити характер змін її клініко-анамнестичних, ендоскопічних, вікових та статевих параметрів поряд із загальними векторами розвитку даної патології у дітей різних вікових груп.

*Критерієм включення у ретроспективну частину роботи слугувала наявність верифікованого основного клінічного діагнозу «ГЕРХ» в архівній медичній документації осіб, які проходили лікування у гастроентерологічному стаціонарі ДКЛ №9 Подільського району м. Києва у періоди 1999, 2009 та 2019 років. Відповідно, підставою для виключення була відсутність підтвердженого діагнозу в картах за вказані роки. Оскільки аналітична оцінка архівних даних проводилася без безпосереднього залучення самих пацієнтів, це не передбачало обов'язкового отримання від них добровільної інформованої згоди на участь у науковій роботі.*

Ретроспективний аналіз охопив 2405 медичних карт стаціонарних хворих за 1999 рік, 2086 — за 2009 рік та 2294 — за 2019 рік. Під час опрацювання документації встановлено, що заключний діагноз ГЕРХ був підтверджений у 60 (2,5 %), 150 (7,2 %) та 313 (13,64 %) пацієнтів відповідно.

### **2.1.2. Експериментальна модель глютаMAT-індукованого (аліментарного) ожиріння у щурів**

На **II етапі** наукової роботи (*експериментальному*) (2019 рік) здійснювали експериментальне дослідження, яке включало дві серії. Експериментальне дослідження проводили на 50 експериментальних тваринах – білих нелінійних щурах-самцях, оскільки ураження стравоходу, зокрема його аденокарцинома, реєструється у осіб чоловічої статі достовірно частіше, ніж у представниць жіночої статі [Coleman, 2018].

Для з'ясування впливу ожиріння на цитокіновий профіль, формування та тяжкість перебігу ГЕРХ у експериментальних тварин проведена перша серія експериментального дослідження на 20 білих нелінійних щурах-самцях. Формування експериментальної вибірки базувалося на 24 щурятах, народжених чотирма самицями з різницею в термінах гестації 24–48 годин. Упродовж початкового періоду спостереження було зафіксовано летальність 4 особин. Решту 20 тварин методом рандомізації було розподілено на дві рівноцінні групи:

- I група була інтактним контролем (n = 10);
- у щурів II групи моделювали ГЮ (n = 10) [Nakanishi, 2008; Kobylak, 2016].

Друга серія експериментального дослідження стосувалася вивчення вмісту цитокінів в слизовій оболонці стравоходу (СОС) щурів із глутамат-індукованим (аліментарним) ожирінням (ГЮ) та з'ясування протективного впливу мультипробіотика “Симбітер ацидофільний®” концентрований і здійснювалась на 30 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у віварії Навчального і Наукового Центру “Інститут Біології” Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Експериментальні дослідження проведені з дотриманням правил Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Страсбург, 1986] і затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (Київ, 2001).

Для другої серії експерименту було відібрано 32 щури, народжені шістьма самицями з інтервалом в один–два дні. Після вибуття 2 особин у ранньому постнатальному періоді, 30 інтактних тварин шляхом рандомізації було розподілено на три групи:

- I група була інтактним контролем, яким перорально періодично вводили воду (n = 10);
- у щурів II групи (n = 10) моделювали ГЮ та періодично вводили перорально воду;
- експериментальні тварини III групи (n = 10) зі змодельованим ГЮ періодично отримували per os мультипробіотик “Симбітер ацидофільний<sup>®</sup>” концентрований.

Глутамат-індуковане ожиріння моделювали шляхом неонатального введення розчину мононатрію глутамату (4 мг/г маси тіла, у воді для ін'єкцій, доза 8 мкл/г). Протокол ін'єкцій застосовували до щурів I групи (перша серія) та II, III груп (друга серія) згідно з методикою [Nakanishi, 2008; Kobylak, 2016]. Глутамат натрію вводили підшкірно на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й і 10-й день після народження. Загальна кількість ін'єкцій дорівнювала 5-ти.

Після відлучення від самок всі експериментальні тварини отримували стандартний корм "Purina rodent chow" (жир – 20,6%, білок – 32,4%, вуглеводи – 47%) та мали вільний доступ до води. III групі щурів другої серії експерименту, починаючи з 1-го місяця життя, періодично per os вводили “Симбітер ацидофільний<sup>®</sup>” концентрований (140 мг/кг) в об'ємі 0,25 мл/100 г. Щурам I групи (в першій серії) та I і II груп (в другій серії) експерименту у період введення Симбітеру per os щурам III групи (другої серії дослідження), вводили воду в об'ємі, еквівалентному об'єму розчину "Симбітеру (0,25 мл/100 г). Введення води щурам I групи (в першій серії) та I і II груп (в другій серії) дослідження було необхідним з метою створення умов аналогічних для III групи (другої серії експерименту), оскільки пероральне введення щурам є

певним для них стресом. Застосовували переривчастий курс введення "Симбітеру" та води за схемою: 14 діб введення, 14 діб перерви.

Після досягнення 16-тижневого віку тварин зважували, піддавали евтаназії та вимірювали назоанальну довжину. Потім визначали масу вісцерального жиру (епідидимального, периренального та сальникового). Наявність ожиріння у щурів оцінювали за індексом Лі (відношення кубічного кореня з маси тіла в грамах до назоанальної довжини в сантиметрах) [Bernardis, 1968]. Якщо індекс Лі дорівнював або був меншим за 0,300, ожиріння вважалось відсутнім. Якщо індекс Лі перевищував 0,300, тварину класифікували як таку, що має ожиріння. Після цього стравохід вилучали, вивертали слизову оболонку назовні та обережно натягували на прозорий циліндр із плексигласу. Слизову оболонку оглядали у всіх тварин за допомогою біноклярної лупи Magnifer 81007-A із десятикратним збільшенням та LED-підсвіткою. Далі слизову оболонку знімали, гомогенізували та зберігали в епіндорфах у морозильній камері при температурі  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Вміст цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p40) у слизовій оболонці визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційних наборів Amersham відповідно до інструкції виробника

### **2.1.3. Клініко-анамнестичні, психодігностичні та лабораторно-інструментальні методи дослідження**

**III етап** дослідження (*аналітико-конкретизуючий*) (2019-2020 роки) був присвячений з'ясуванню статистично значущих комбінацій ФР формування ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків на підставі вивчення їх клініко-анамнестичних особливостей для подальшого створення відповідних ММП, а також визначення функціональних можливостей, метаболічного і психо-вегетативного статусу у практично здорових підлітків та пацієнтів у віці від 15

до 18 років з неерозивною та ерозивною клінічними формами ГЕРХ для розробки сучасного алгоритму диференційованого лікування таких хворих.

Верифікація діагнозу “ГЕРХ” здійснювалась відповідно до міжнародних узгоджених настанов [NICE guideline [NG1] 2015, updated 2019], на базі яких розроблено відповідну Національну клінічну настанову, побудовану на принципах доказової медицини, а також Стандарт надання медичної допомоги «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей» [Наказ МОЗ]. Зважаючи на те, що ГЕРХ належить до нозологій, які верифікують на підставі типової клінічної картини (відчуття печії, кисла регургітація), симптоматика хворих характеризується суттєвою варіабельністю. Вона детермінована віком пацієнтів, наявністю коморбідних станів, особливостями раціону, медикаментозною терапією, психоемоційним напруженням та іншими чинниками. У зв'язку з цим, підтвердження діагностичних критеріїв базувалося на комплексному аналізі скарг, тривалості проявів, даних об'єктивного огляду та анамнестичних відомостей. слід зазначити, що оцінка суб'єктивної клінічної симптоматики має найбільшу діагностичну цінність у дітей старшого віку. Як і дорослі пацієнти, вони найчастіше відмічають характерні для ГЕРХ скарги, зокрема на печію та кислотну регургітацію [Наказ МОЗ].

Відповідно Стандарту, лікар незалежно від спеціальності може запідозрити та діагностувати захворювання на підставі виявлення у пацієнта типових *стравохідних* симптомів, до яких належать печія, кисла відрижка, дисфагія, біль у животі, нічний або загрудинний біль, больові відчуття в епігастральній ділянці, періодичне блювання та одинофагія (біль при проходженні харчової грудки стравоходом), що найчастіше асоціюється з його ерозивно-виразковими змінами, а також *позастравохідних* проявів ГЕР або ГЕРХ, зокрема стоматологічних, ларингофарингіальних, бронхолегеневих і кардіальних.

Пацієнтам, у яких спостерігалися такі клінічні ознаки, як гематемезис, мелена, дисфагія, відсутність позитивної динаміки регургітації протягом одного року (або її пізній дебют), затримка фізичного розвитку, асоційована з регургітацією, незрозумілий дистрес за наявності порушень комунікації, ретростернальний, епігастральний або біль у верхніх відділах живота, що потребував невідкладної медичної допомоги чи не піддавався медикаментозній терапії, відразу до прийому їжі, регургітація в анамнезі, а також залізодефіцитна анемія невстановленого походження, проводили фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) з метою підтвердження діагнозу рефлюкс-езофагіту. Оцінювання проводили згідно з критеріями Лос-Анджелеської класифікації (LA classification system), яка визначає ступінь ураження слизової оболонки стравоходу, а також Міжнародної ендоскопічної класифікації ГЕРХ (Savary–Miller у модифікації Y.J. Tytgat і співавт.), що використовується для встановлення тяжкості рефлюкс-езофагіту [Наказ МОЗ, 2023], із виділенням відповідних ступенів ушкодження слизової оболонки стравоходу (СОС):

- *ступінь А* – один або більше дефектів СО, обмежених її складками, довжина яких не перевищує 5 мм;
- *ступінь В* – один або більше дефектів СО, обмежених її складками, довжина яких перевищує 5 мм;
- *ступінь С* – один або більше дефектів СО, розміщених на складках і між ними (можуть зливатися між собою), але ураження займає менш ніж 75 % периметра стравоходу;
- *ступінь D* – пошкодження СО займає більш ніж 75% периметра стравоходу.

Виявлення під час ФЕГДС характерних змін слизової оболонки стравоходу у вигляді ерозивних або виразкових дефектів, локалізованих на рівні чи безпосередньо проксимальніше гастроезофагеального переходу,

розглядається як один із діагностичних критеріїв ГЕРХ та рефлюкс-езофагіту. За даними Asreah R. (2021), специфічність цієї ендоскопічної ознаки становить близько 90–95 %.

Для виявлення ФР формування ГЕРХ та ЕРЕ, а також розробки відповідних математичних моделей прогнозування (ММП), у період з листопада 2019 по березень 2020 року нами проведено анкетне опитування 106 школярів віком від 15 до 18 років (група порівняння), серед яких було 49 дівчат (46,2 %) та 57 хлопців (53,8 %). Крім того, до дослідження було залучено 81 підлітка з ГЕРХ (основна група II), які перебували на обстеженні та лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ № 9 м. Києва. Із них у 34 (42,0 %) пацієнтів відповідного віку на тлі ГЕРХ ендоскопічно верифіковано ЕРЕ (підгрупа Пє), зокрема у 18 хлопців (52,9 %) та 16 дівчат (47,1 %), а у 47 (58,0 %) підлітків діагностовано неерозивну форму ГЕРХ (підгрупа Пн), серед яких було 24 хлопці (51,1 %) та 23 дівчини (48,9 %). З числа 106 підлітків групи порівняння для подальшого проведення клініко-параклінічного дослідження виділена група I (контрольна), у яку увійшли 35 практично здорових підлітків (хлопців – 18 (51,4 %) і дівчат – 17 (49,6 %)), яким був здійснений диспансерний огляд педіатром, дитячим стоматологом, дитячим гастроентерологом, дитячим хірургом-ортопедом.

Для проведення опитування було використано розроблений нами опитувальник, який попередньо верифікували та адаптували відповідно до особливостей дитячого віку і який містив 68 запитань, об'єднаних у чотири групи: біологічні, соціально-гігієнічні, соціально-економічні та соціально-психологічні.

За підсумками проведеного анкетування практично здорових школярів-підлітків та пацієнтів віком 15–17 років із ГЕРХ шляхом застосування кореляційно-регресійного аналізу визначено сукупність статистично значущих факторів ризику розвитку захворювання та ЕРЕ на його тлі. Для

виявлення груп ризику по формуванню GERX та EPE на підставі отриманих даних обстеження здорових та хворих дітей створені відповідні ММП.

Для визначення функціональних можливостей та психо-вегетативного і метаболічного статусу обстежених всіх груп здійснене комплексне клініко-анамнестичне, лабораторне, психологічне та інструментальне обстеження проводилось за загальноприйнятими методами. Основні та супутні діагнози верифіковані згідно МКХ-10.

У всіх обстежених підлітків основної та контрольної груп для оцінки рівня фізичного розвитку був використаний метод розподілу за перцентилями. За допомогою перцентильних кривих оцінювали антропометричні параметри (розміри тіла, масу, ІМТ).

Для вивчення психоемоційних особливостей у підлітків з GERX застосовували клініко-психологічні дослідження – аналіз реактивної та особистісної тривожності за допомогою шкали самооцінки Ч.Д. Спілбергера–Ю.Л.Ханіна (State–Trait Anxiety Inventory – STAI) [Spielberger C.D. et al., 1980].

Підлітки самостійно заповнювали опитувальник, розділений на два блоки:

- блок ситуативної (реактивної) тривожності (стан особистості) та
- блок особистісної тривожності (характеристика особистості).

Кожен блок містить по 20 тверджень (загалом 40 тверджень). Праворуч від тверджень наведено варіанти відповідей, що полягають у відношенні пацієнта до даного твердження: від “Ні, це не так” до “Абсолютно вірно”. Кожному з варіантів відповідає певна кількість балів: від 1 до 4. При цьому у кожному блоці є так звані прямі та зворотні питання (твердження).

Підліткам пропонувалось відповісти на 40 запитань. Із 4 запропонованих варіантів вони повинні були вибрати той, що найбільш точно відповідав їх почуттям в момент обстеження. Шкала самооцінки складається із 2 частин, що

окремо визначають реактивну (РТ, запитання №1 - 20) та особистісну (ОТ, запитання № 21 - 40) тривожності.

Показники РТ та ОТ підраховувались за формулами:

$$РТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 50,$$

де  $\Sigma 1$  – сума закреслених цифр на бланкові по пунктах шкали 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18;  $\Sigma 2$  – сума решти закреслених цифр (пункти 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20).

$$ОТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35,$$

де  $\Sigma 1$  – сума закреслених цифр на бланці по пунктам шкали 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;  $\Sigma 2$  – сума решти закреслених цифр (пункти 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

Для обчислення рівню ситуативної та особистісної тривожності використовуються наступні формули:

*ситуативна тривожність* = прями питання (бали) – (мінус) зворотні питання (бали) + (плюс) 50 (балів);

*особистісна тривожність* = прями питання (бали) – (мінус) зворотні питання (бали) + (плюс) 35 (балів).

Інтерпретація результатів була наступною:

- до 30 балів – низький рівень тривожності;
- від 30 до 45 балів – помірний рівень тривожності;
- $\geq 45$  балів – високий рівень тривожності.

Шкала ОТ та СТ Спілбергера-Ханіна є єдиною методикою, що дозволяє диференційовано визначати тривожність і як особистісну рису, і як її стан [Чала ЮМ, Шахрайчук АМ., 2018].

Оцінку вегетативного статусу та функціональних можливостей обстежених підлітків основної та контрольної груп здійснювали за допомогою

спеціально розробленої нами комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я, пріоритетність якої підтверджена Патентом на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року “Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму”.

Фрагмент створеної нами комп'ютерної програми, що стосується інтегральної оцінки вегетативного балансу обстежених підлітків включав визначення вегетативного індексу (ВІ) (індекс Кердо), що розраховується за формулою:  $ВІ = 1 - (АТ \text{ діаст.} : ЧСС) * 100$ . При значенні  $ВІ \geq 11$  у.о. констатували симпатикотонію;  $(-1) - 10$  у.о. – ейтонію (вегетативну рівновагу);  $< -1$  у.о. – ваготонію.

Інтегральні функціональні можливості дитини оцінювали за індексом функціональних змін (ІФЗ), що розраховуються за формулою:

$ІФЗ = 0,011 * ЧСС + 0,014 * (САТ + вік) + 0,008 * ДАТ + 0,009 * (маса - зріст) - 0,27$ , де ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, маса тіла в кг та зріст у см. Значення ІФЗ до 2,59 у.о. відповідало задовільним функціональним можливостям пацієнта; більше 2,59 у.о. – незадовільним.

Вивчення стану суміжних органів травлення (печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза) проводилось методом ультразвукового дослідження (УЗД) за допомогою апаратів: “Philips” – Germany; “Aloka-280”, “Toshiba” – Японія. Для уточнення функціонального стану жовчовивідних шляхів проводили УЗД з жовчогінним сніданком.

Метаболічні порушення вивчали методом газової хроматографії маспектрометрії (ГХГ-МСМ) сечі з визначенням в ній органічних кислот (ОК) – ключових метаболітів практично всіх шляхів прміжного обміну.

ОК утворюються в організмі людини як продукти метаболізму амінокислот, вуглеводів, нейротрансмітерів, жирних кислот, холестерину, пуринів і піримидинів. Метод ГХГ-МСМ дозволяє ідентифікувати низку хімічних сполук, які можливо аналізувати як по групах хімічних процесів, так і окремо, якщо виявлений метаболіт вважається маркерним до даних порушень.

Матеріалом для дослідження ОК була ранішня сеча, яку збирали у стерильний контейнер та в охолоджену вигляді (Т -10°C) транспортувалася у відділ діагностики спадкової патології лабораторії медичної генетики НДСЛ “ОХМАТДИТ” МОЗ України, де визначали їх рівень за допомогою методу ГХГ-МСМ (Атестат про акредитацію ISO 15189-2022 № 30095 від 30.12.22).

В якості першого етапу селективного скринінгу порушень метаболізму були застосовані експрес-тести з використанням аналізатора сечі Arkrau і тест-смужок (Action Sticks AE ray), які включають визначення рН, рівня глюкози, білірубину, уробіліногену, білка, питомої ваги, кетонів, нітритів, кількості еритроцитів та лейкоцитів.

Хроматографічний аналіз виконували з використанням газового хроматографа мас-спектрометра Agilent (ГХ 6890, МС 5975С) на капілярній колонці Agilent HP-5MS 5% PhenylMethylSiloxan в режимі температурного графієнту. В якості газу-носія використовували гелій. Поділ на колонці проводився протягом 54 хвилин. Як внутрішній стандарт використовувався розчин ізопропілмалонової кислоти у концентрації 200 мкмоль/л. Якісний аналіз ОК проводили шляхом візуальної оцінки і накладення загальних іонних хроматограм і мвс-спектрів. Для ідентифікації ОК відновлювали їх первинну структуру (до утворення похідних).

Ідентифікацію та кількісний розрахунок ОК виконували з використанням програми “Chemstation”, пошук та ідентифікацію речовин за характерними іонами – за допомогою програми “AMDIS”, реєстрацію тривіальних назв знайдених компонентів – за допомогою програм “NIST”

електронного каталогу “Human Metabolome Database”. Кількісний аналіз хроматограм проводили на основі побудови графіків градуїрованої залежності ОК. Перерахунок кільсних результатів виконували з перерахунку на рівень креатиніну згідно методики, прийнятої у світовій практиці. (21, 150). Визначення півню креатиніну сечі проводили колориметричним методом з використанням тест-систем на біохімічному аналізаторі Microlab-300.

Отримані при аналізі профілю ОК сечі зміни були проаналізовані групою спеціалістів-біохіміків відділу діагностики спадкової патології лабораторії медичної генетики НДСЛ “ОХМАТДИТ” МОЗ України з використанням електронного каталогу “Human Metabolome Database”, що пов’язаний з каталогом МакК’юсік. Аналізувалися як рівні метаболітів, так і взаємозв’язок між собою в комплексі з клінічними проявами захворювання.

Нами проведений аналіз рівнів 78 хімічних сполук у сечі по наступних групах біохімічних процесів:

- проміжні продукти гліколізу та метаболізму вуглеводів (молочна кислота (лактат), піровиноградна кислота (піруват) (2);
- маркери метаболізму в циклі трикарбонових кислот, енергозабезпечення клітин, мітохондріальної дисфункції, вітамінів групи В, коензиму Q та магнію (лимонна кислота (цитрат), 2-кетоглутарова кислота, бурштинова кислота (сукцинат), яблучна (оксибурштинова) кислота, фумарова кислота) (6);
- маркери кетогенезу та  $\beta$ -окислення жирних кислот (цикл Кнооп-Ліннена) (3-гідроксимасляна кислота, ацетооцтова кислота, малінова кислота, етилмалінова кислота, метилбурштинова кислота, адипінова кислота, суберінова кислота, себацінова кислота, пімелікова кислота, азелаїнова кислота, 3-гідроксисебацінова кислота, 7-гідроксиоктанова кислота, 3-

гідроксидодеканова кислота, бутирилгліцин, ізовалерилгліцин, гексаноїлгліцин, 2-метилбутирилгліцин) (17);

- метаболіти триптофану, лізину (5-гідроксиіндолілоцтова кислота (*Trp*), квінолінова кислота (*Trp*), кінуренова кислота (*Trp*), глутарова кислота (*Lys, Trp*), пімелікова кислота (*Lys*)) (5);
- маркери метаболізму розгалужених амінокислот (лейцин, ізолейцин, валін) (2-кето-3-метилвалеріанова кислота (*Ile*), 2-кетоізокапронова кислота (*Leu*), 2-гідроксиізокапронова кислота (*Leu*), 2-кетоізовалеріанова кислота (*Val*), 3-гідрокси-3-метилглутарова кислота (*Leu*), 3-метилглутаконова кислота (*Ile*), 3-метилглутарова кислота (*Ile*), 3-гідроксиізовалеріанова кислота (*Leu*), ізовалерилгліцин (*Leu*), 2-метил-3-гідроксималяна кислота (*Ile*), 3-гідроксиметилглутарова кислота (*Leu*), 3-метилкротонілгліцин (*Leu*), еритронова кислота (*Ile*), ізобутирилгліцин (*Val*), тиглілгліцин (*Ile*), 2-метилбутирилгліцин (*Ile*)) (16);
- метаболіти ароматичних амінокислот (фенілаланіну і тирозину) (4-гідроксифенілмолочна кислота (*Tyr*), 4-гідроксифенілпіровиноградна кислота (*Tyr*), фенілмолочна кислота (*Phe*), гомогентизинова кислота (*Tyr*), фенілоцтова (*Phe*), фенілпіровиноградна кислота (*Phe*), мигдальна кислота (*Phe*)) (8);
- маркери нейротрансміттерного метаболізму (гомованілова кислота (*допамін*), 5-гідроксиіндолілоцтова кислота (*серотонін*), 3,4-дигідроксифенілоцтова кислота (*допамін*), ванілінмигдальна кислота (*норадреналін*)) (4);
- маркери метаболізму оксалатів (оксалова кислота, гліколева кислота) (2);
- маркери метаболізму піримідинів (урацил, оротова кислота (*оротат*)) (2);

- маркери обміну вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти, порушення процесів метилювання (метилмалонова кислота (*vit. B<sub>12</sub>, B<sub>5</sub>*), ванілінмигдальна кислота (*порушення процесів метилювання*), гомованілова кислота (*порушення процесів метилювання*), 3-гідроксіпропіонова кислота, метилцитрат) (5);
- маркери детоксикації та ендогенної інтоксикації (піроглутамінова кислота (*глутатіон*), оротова кислота (*надлишок аміаку*), 2-гідроксимасляна кислота, N-ацетил-L-аспарат) (4);
- метаболіти дріжджів та грибків (оксоглутарова кислота, 3-гідроксиметілглутарова кислота) (2);
- метаболіти бактерій (3-гідроксіфеніл-3-гідроксіпропіонова кислота, 3-гідроксіфенілпропанолова кислота, бензойна (драцилова) кислота) (3);
- метаболіти кісткової та сполучної тканини (фосфорна кислота, гідроксіпролін дипептид) (2).

На **IV етапі** дослідження (*узагальнюючому*) здійснена систематизація та узагальнення отриманих результатів дослідження, апробація, розроблених нами ММП формування GERX і EPE, алгоритму диференційованого лікування підлітків з неерозивною та ерозивною клінічними формами GERX, а також впровадження авторської комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я, пріоритетність якої підтверджена Патентом на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року, формулювання загальних висновків та практичних рекомендацій.

## **2.2. Методи статистичної обробки результатів дослідження**

Для статистичного опрацювання результатів використовували загальноприйняті методи медичної варіаційної статистики та програмне забезпечення Microsoft Excel 2021, SAS® OnDemand for Academics (SAS

Institute Inc., США) і IBM® SPSS® Statistics (IBM Corp., США). Характер розподілу кількісних показників оцінювали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка.

Якісні показники наводили у вигляді абсолютних значень та відсоткового співвідношення (n, %), а їх порівняльний аналіз здійснювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Характер нормальності розподілу перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. За умови нормального розподілу кількісних даних для їх статистичного аналізу використовували t-критерій Стюдента або однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Якщо розподіл показників відрізнявся від нормального, при порівнянні двох незалежних груп застосовували критерій Манна–Уїтні. Усі статистичні тести були двосторонніми, а відмінності між показниками вважали статистично значущими при значенні  $p < 0,05$ .

Для розробки ММП застосовували кореляційно-регресійний, одно- та багатофакторний аналіз, а також покроковий і дискримінантний аналіз Фішера [Гублер Е.В., 1978].

Для оцінки прогностичної чутливості (ПЧ) ММП використовували співвідношення істинно позитивних результатів до загальної кількості обстежених пацієнтів за формулою:  $ПЧ = \frac{П}{X} \times 100 \%$ , де П — істинно позитивні результати, а X — число обстежених осіб.

Прогностичну специфічність (ПС) ММП визначали як відношення кількості істинно негативних результатів до числа осіб без захворювання за формулою:  $ПС = \frac{ІН}{НХ} \times 100 \%$ , де ІН — істинно негативні результати, а НХ — кількість осіб без наявності хвороби.

Позитивну прогностичну цінність (ППЦ) розраховували за формулою:  $ППЦ = \frac{П}{(П + ХП)}$ , де П — істинно позитивний результат, ХП — хибнопозитивний результат, а (П + ХП) — загальна кількість позитивних результатів.

Негативну прогностичну цінність (НПЦ) обчислювали таким чином:  $НПЦ = \frac{ІН}{(ІН + ХН)}$ , де ІН – істинно негативний результат, ХН – хибнонегативний результат, а (ІН + ХН) – загальна кількість негативних результатів.

*Публікації, у яких висвітлені результати дослідження, представлені в розділі 2.*

1. Сміян ОІ, Січненко ПІ, Мощич ОП, Горбась ВА, Гірін СВ, Іванушко ОВ, **Мощич ОО**. Досвід застосування алгоритму комплексної оцінки стану організму у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2020;8(1):52-71. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(1\):52-71](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(1):52-71) ISSN 2663-5909

2. Сміян ОІ, Січненко ПІ, Горбась ВА, Мощич ОП, Гірін СВ, Іванушко О В, **Мощич ОО**. Патент на корисну модель № 143026 “Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму” від 10.07.2020 року

3. **Moshchych ОО**, Beketova GV, Nikitina N, Stepanova L. The level of cytokines in the esophageal mucosa of rats with glutamate-induced obesity. // *Slovak international scientific journal*, 2021;(57):7-10. ISSN 5782-5319.

4. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**. Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ерозивних уражень стравоходу у підлітків. // *Здоров'я дитини*, 2024;19(8):501-509. doi: 10.22141/2224-0551.19.8.2024.1775 ISSN 2224-0551 (*журнал входить у науково-метричну базу Scopus*)

5. **Мощич ОО**, Непорада КС, Бекетова ГВ, Мощич ОП. Вплив мультипробіотика на вміст цитокінів слизовій оболонці стравоходу щурів з глутамат-індукованим ожирінням. // *Фізіологічний журнал*, 2024;(6):48-54.

DOI: [10.15407/fz70.06.048](https://doi.org/10.15407/fz70.06.048) ISSN 25229028 (журнал входить у науково-метричну базу Scopus)

6. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Погорелова КГ, Кобилинська ЛІ. Ретроспективний аналіз частоти й особливостей гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей за 20 років. // *Здоров'я дитини*, 2025;20(2):107-116. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1800> ISSN 2224-0551 (журнал входить у міжнародну базу Scopus)

7. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Маліновська ДО, Бекетова НВ. Особистісна та ситуативна тривожність, вегетативний статус і функціональні можливості підлітків з гастроезофагеальною рефлюксно хворобою. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;(): (журнал входить у міжнародну базу Scopus)

### РОЗДІЛ 3.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.

##### **3.1. Показники цитокінового профілю в експериментальних тварин з глютамат-індукованим (аліментарним) ожирінням**

Згідно сучасних даних статистики ГЕРХ формується у більшості хворих із ожирінням на тлі неправильного харчування [Orozco EB, Duran AE., 2021; Burmeister MA, 2023], що включає регулярне споживання їжі з високим вмістом глютамату натрію, який є одним із найпоширеніших підсилювачів смаку та аромату і замінників солі. Глутамат натрію – це харчова добавка, що надає смаку умамі, яка широко використовується як підсилювач смаку [Zanfirescu A, 2019] та забезпечує специфічний смак м'ясу й іншим білковим речовинам. Це харчова добавка групи E600-E699, що широко використовується у виробництві ковбасних виробів, оскільки вона добре маскує смак сої, надаючи їй смаку м'яса. Щорічне споживання глютамату

натрію у світі досягло 200 000 тон [10diet.net]. Регулярне споживання їжі з високим вмістом глютаму натрію викликає фізичне і психічне звикання до такої їжі, що робить зрозумілим залежність людей від ресторанів “фаст фуд”, які широко використовують глютамат натрію. Відомо, що глютамат натрію викликає низку захворювань: “синдром китайського ресторану”, хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку й ожиріння. На сьогодні добре доведеним є зв’язок між ожирінням та “фаст-фудом”, їжа з якого збагачена глютаматом натрію [Insawang T, 2012].

Тому дослідження, що проводяться на експериментальних тваринах із ГІО, набувають сьогодні особливої актуальності і дають можливість з’ясувати найменш вивчений зв’язок між ГЕРХ у дітей і, особливо, у підлітків, які страждають на ожиріння.

За даними літератури, ожиріння, насамперед абдомінальне, є одним із головних ФР розвитку ГЕРХ [Chen, 2021; Richter, 2018; Rubinstein, 2013; Coleman, 2018]. Доведено, що існують тісні кореляційні зв’язки між ожирінням і прогресуванням ГЕРХ від ЕРЕ до аденокарциноми стравоходу [Corley, 2007; Spechler, 2014; Coleman, 2018].

Виникає питання, який механізм зв’язку ожиріння з ГЕРХ? Експериментально доведено, що саме при ожирінні адипоцитами секретується велика кількість цитокіну лептину [Murata, 2018; Myers, 2010]. При цьому типове ожиріння характеризується, з одного боку лептинрезистентністю, а з другого – гіперлептинемією [Farr, 2015], на тлі якої посилюються прояви рефлюкс-езофагіту у щурів. Даний ефект автори пов’язують із збільшенням інфільтрації тканин стравоходу CD3+ Т-лімфоцитами та підвищенням в них рівня макрофаг-інгібуючого фактора. Означене призводить до зростання рівня білків TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 у СОС і підвищеної індукції сигнальних шляхів STAT3 та АКТ. Вказані результати свідчать про участь лептину у посиленні рефлюкс-індукованого запалення стравоходу. При цьому у вісцеральних адипоцитах щурів з ГІО зростає вміст прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6,

що також є свідченням запального процесу [Roman-Ramos, 2011]. Проте, ми не знайшли у доступній нам літературі даних щодо вмісту цих цитокінів у СОС в експериментальних тварин зі змодельованим ГІО, методика формування якого надана у розділі 2 “Матеріали та методи дослідження”.

Серія експериментального дослідження що стосується вмісту прозапальних цитокінів у СОС експериментальних тварин з ГІО, була проведена на 20 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у віварії Навчального і Наукового Центру “Інститут Біології” Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка з дотриманням правил Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Страсбург, 1986] та затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (Київ, 2001). Експериментальне дослідження проведене саме на самцях, оскільки тяжкі ураження стравоходу, включаючи його аденокарциному достовірно частіше реєструються у осіб чоловічої статі, ніж у представниць жіночої статі [Coleman, 2018].

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у 4-місячних щурів, яким у неонатальному періоді вводили глютамат натрію, розвивалося ожиріння. Це підтверджувалося достовірним збільшенням маси тіла на 20,8 % ( $p < 0,05$ ), маси вісцерального жиру на 202,9 % ( $p < 0,001$ ) та підвищенням індексу Лі (табл. 3.1.1)

*Таблиця 3.1.1 –*

**Антропометричні показники у щурів віком 16 тижнів після введення їм глютамату натрію в ранньому неонатальному періоді, ( $M_{\pm SD}$ ,  $n = 20$ )**

	Контроль (інтактні щури віком 16 тижнів)	Дослід (щури віком 16 тижнів після введення глютамату)
--	--	--

Показники		натрію в ранньому неонатальному періоді)
Маса щурів, г	240,30 ± 39,00	290,40±54,20*
Маса вісцерального жиру, (г)	3,50 ± 0,30	10,6 ± 1,01**
Назо-анальна довжина, см	25,3 ± 1,6	19,3 ± 1,4**
Індекс Лі, г <sup>1/3</sup> /см	5,94 ± 0,62	9,24 ± 1,11*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  статистично достовірна різниця у порівнянні з контролем.

Далі ми визначали вміст цитокінів у СОС щурів контрольної і експериментальної групи (табл. 3.1.2).

Так, виявлено, що вміст TNF-а в СОС щурів із ГІО зростав на 41,0 % ( $p < 0,05$ ) відносно показників експериментальних тварин контрольної групи.

Показники IL-1 $\beta$  в СОС щурів із ГІО були на 104,9 % більшими ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з контролем.

Рівень IL-6 в СОС щурів із ГІО та експериментальних тварин з групи контролю не зазнавав статистично достовірних змін.

В меншій мірі зростав вміст IL-10 в СОС щурів із ГІО (на 16,8 %), однак ці зміни було статистично достовірними порівняно з контролем.

*Таблиця 3.1.2 –*

**Вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу експериментальних тварин із глутамат-індукованим ожирінням, (M ± SD, n = 20)**

Назва цитокіну	Контроль (інтактні щури віком 4 місяці), пг/мг білка	4-х місячні щури після неонатального введення глутамату натрію, пг/мг білка
TNF- $\alpha$	0,222 $\pm$ 0,030	0,313 $\pm$ 0,020*
IL-1 $\beta$	0,182 $\pm$ 0,022	0,373 $\pm$ 0,020**
IL-6	0,232 $\pm$ 0,01	0,231 $\pm$ 0,009
IL-10	0,149 $\pm$ 0,01	0,174 $\pm$ 0,01*

*Примітка:* \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  статистично достовірна різниця у порівнянні з контролем.

Виявлена динаміка показників маси тіла та вісцерального жиру у 4-місячних тварин корелює з відомими літературними даними, що описують метаболічні порушення, індуковані неонатальним введенням глутамату натрію [Кондрю, 2019; Kondro, 2013; Suarez-Roman, 2016; Hernandez Bautista, 2019]. Згідно даної методики, введення глутамату натрію у великих дозах експериментальним тваринам в ранньому неонатальному періоді, призводило до руйнування аркуатних ядер в гіпоталамусі, в результаті чого у дорослих щурів розвивалось ожиріння та інсулінорезистентність [Hirata, 1997; Larsen, 1994; Matysková, 2008].

Порівняльний аналіз отриманих даних із літературними джерелами свідчить, що за умов моделювання ГЕРХ та ожиріння введення лептину протягом одного тижня зумовлює підвищення рівня IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$  у тканинах стравоходу [Murata, 2018]. В нашому експериментальному дослідженні у щурів зі змодельованим ГІО також достовірно зростав рівень прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ ).

Отже ГІО у експериментальних тварин супроводжується зростанням рівню прозапальних цитокінів в СОС так само, як в експериментальних моделях ГЕРХ та при ожирінні іншого генезу у поєднанні з ГЕРХ.

### **3.2. Вплив мультипробіотика “Симбітер ацидофільний®” концентрований на цитокіновий профіль експериментальних тварин з глютаMAT-індукованим ожирінням**

Наступна серія експериментального дослідження стосувалась впливу пробіотичних мікроорганізмів на рівні прозапальних та протизапальних цитокінів у експериментальних тварин з ГЮ.

Доведено, що частота ГЕРХ в популяції складає від 7 до 60 %, а у дітей цей показник коливається в межах від 2 до 49 % і щороку зростає, що потребує подальшого з’ясування особливостей патогенезу захворювання для удосконалення його диференційованої терапії [Kryuchko TO, 2013]. Згідно сучасних міжнародних рекомендацій та національного Стандарту медичної допомоги "Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей", лікування ГЕРХ включає антацидні та кислотосупресивні лікарські засоби [Стандарт, 2023], які, як відомо, негативно впливають на стан мікробіому травного тракту (ТТ) [Кієска А, 2023]. Тому перспективним може бути включення в комплексне лікування ГЕРХ пробіотиків, що мають здатність відновлювати мікробіом ТТ, оскільки додатково володіють протизапальною та імуномодулюючою дією [Mazziotta C., 2023].

За пошуковими словами “гастроезофагеальна рефлюксна хвороба хвороба” та “пробіотики” в PubMed знайдено 5 робіт, в одній із яких наголошується на тому, що на 2020 рік було лише 18 досліджень щодо застосування пробіотиків у новонароджених, малюків та дітей при лікуванні ГЕРХ [Cheng J, 2020]. Інформація, що стосується механізму дії пробіотиків стосується переважно нижніх відділів ТТ, а вплив індигенних мікроорганізмів на верхні його відділи залишається, в основному, невідомою [Kleerebezem M,

2019]. На сьогодні доведено, що *Lactobacillus johnsonii* №1088 здатний знижувати секрецію хлоридної (соляної) кислоти у шлунку експериментальних тварин [Aiba Y, 2015]. Також встановлено, що *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 характеризується високою адгезивною здатністю до клітин шлунка та стимулює синтез муцину, тим самим посилюючи захисні властивості слизового бар'єра щодо кислого шлункового вмісту [Urita Y, 2015]. Окрім цього, *B. bifidum* YIT 10347 впливає на регуляцію сигнального шляху NF- $\kappa$ B, який є ключовим медіатором запального процесу, при хронічному гастриті, асоційованому з *H. pylori*. Сукупна дія зазначених механізмів потенційно може зменшувати вісцеральну гіперчутливість органів травного тракту та покращувати взаємодію між внутрішньопросвітнім вмістом і епітелієм стравоходу при ГЕРХ. Крім того, показано, що *Lactobacillus gasseri* LG21 підвищує секрецію пепсиногену, що сприяє оптимізації процесів травлення і скороченню часу перебування хімусу в шлунку [Igarashi M, 2014]. Таким чином, імовірно, існують потенційні механізми позитивного впливу пробіотиків щодо профілактики розвитку або зменшення вираженості запальних змін слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ.

Як було продемонстровано вище, на тлі глутамат-індукованого ожиріння (ГІО) у щурів формується запальний процес у стравоході, що проявляється підвищенням рівнів прозапальних цитокінів у слизовій оболонці органа [Moshchych O, 2021]. Серед широкого спектра пробіотичних засобів для оцінки їхнього впливу на цитокіновий профіль слизової оболонки стравоходу було обрано вітчизняний мультипробіотик «Симбітер ацидофільний®» концентрований (Симбітер), ефективність якого у нормалізації метаболічних показників у щурів із ГІО на сьогодні є достатньо доведеною [Kobyliak N, 2016; Kondro M, 2013]. Перевагами цього пробіотика порівняно з іншими є його мультиштамовий склад, висока концентрація індигенних

мікроорганізмів, а також те, що вони представлені у формі живої біомаси, яка починає проявляти активність уже в ротовій порожнині [Манко АМ., 1994].

Для з'ясування впливу мультипробіотика “Симбітер ацидофільний<sup>®</sup>” концентрований на вміст основних прозапальних та протизапальних цитокінів в СОС щурів із ГЮ, методика формування якого описана в Розділі 2 “Матеріали та методи”, ми провели другу серію експерименту.

Ця серія експериментального дослідження виконана на 30 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у віварії Полтавського державного медичного університету з дотриманням правил Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Страсбург, 1986] та затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (Київ, 2001). Все експериментальні тварини (білі щурі-самці) були розподілені на три співставні групи, які отримували звичайне харчування:

- I контрольна (n = 10), інтактні тварини, які додатково отримували воду;
- II порівняльна (n = 10) – щурі з ГЮ, які додатково отримували воду;
- III основна (n = 10) – щурі з ГТО, які додатково отримували мультипробіотик “Симбітер ацидофільний<sup>®</sup>” концентрований.

Аналіз морфометричних показників на 16-му тижні життя підтвердив формування патологічного ожиріння у тварин, які зазнали впливу глутамату натрію в неонатальному періоді. Згідно з даними табл. 3.2.1, в експериментальній групі зафіксовано статистично значуще перевищення показників контрольних щурів того ж віку: загальна вага тіла була більшою на 20,2 % (p < 0,05), обсяг вісцерального жирового депо зріс на 357,1 % (p < 0,001), а також відмічалось вірогідне збільшення індексу Лі (p < 0,05). Якщо у щурів контрольної групи індекс Лі дорівнював  $0,250 \pm 0,020$ , то у щурів із ГЮ

він зростав до  $0,330 \pm 0,030$ , що було більше за  $0,300$  і стало об'єктивним підтвердженням розвитку ожиріння у щурів. Зафіксований у нашій роботі факт виникнення ожиріння у щурів на 4-му місяці життя, індукованого неонатальним застосуванням глютаму натрію, тісно корелює з масивом існуючих літературних даних [Kondro M, 2013; Hrytsevych NR, 2023; Hernandez Bautista RJ, 2013].

Таблиця 3.2.1 –

**Вплив мультипробіотика “Симбітер ацидофільний” концентрований на антропометричні показники у щурів віком 16 тижнів після введення глютаму натрію в ранньому неонатальному періоді, ( $M \pm m$ )**

Показники	I група контролю (n = 30) (інтактні щури віком 16 тижнів)	II група порівняння (n = 30) (щурі віком 16 тижнів після введення глютаму натрію в ранньому неонатальному періоді)	III група основна (n = 30) (щурі віком 16 тижнів після введення глютаму натрію в ранньому неонатальному періоді на тлі періодичного застосування Симбітеру
Маса щурів, г	$245,80 \pm 20,00$	$295,40 \pm 24,20^*$	$278,64 \pm 29,53$
Маса вісцерального жиру (г)	$2,80 \pm 0,30$	$12,8 \pm 1,01^{***}$	$6,78 \pm 0,92^{***}/\#\#$
Назо-анальна довжина, см	$24,32 \pm 1,64$	$20,3 \pm 1,2^{**}$	$23,8 \pm 3,01$

Індекс Лі, г <sup>1/3</sup> /см	0,25 ± 0,02	0,33 ± 0,03*	0,27 ± 0,02 <sup>#</sup>
---------------------------------	-------------	--------------	--------------------------

*Примітка:* \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,001 різниця достовірна між показниками експериментальної групи у порівнянні з контрольною групою щурів; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 у порівнянні з групою щурів із ГЮ

Згідно з результатами нашого дослідження, у 4-х місячних щурів, яким в ранньому неонатальному періоді вводили глютамат натрію, а починаючи з першого місяця життя періодично застосовували Симбітер, їх маса тіла, назо-анальна довжина та індекс Лі статистично достовірно не відрізнялися від даних показників у експериментальних тварин контрольної групи (табл. 3.4). Водночас, кількість вісцерального жиру, хоч і мала тенденцію до скорочення, проте залишалася на 142,1 % більшою за контрольні значення (p < 0,001). Виявлений нами превентивний ефект пробіотика «Симбітер» щодо розвитку ожиріння на тлі введення глютаму натрію повністю узгоджується з висновками інших науковців [Kondro M, 2014].

У 4-х місячних щурів після неонатального введення глютаму натрію при огляді СОС за допомогою бінокулярної лупи при 10-кратному збільшенні ураження не були виявлені. Макроскопічне дослідження слизової оболонки стравоходу (СОС) показало, що вона мала блідо-рожеве забарвлення і за своїм зовнішнім виглядом була абсолютно ідентичною до тканин щурів контрольної групи. На користь даного факту свідчить сучасне дослідження, в якому наголошується, що у популяції з симптомами ГЕРХ ендоскопічні обстеження виявляють дані ерозивного рефлюкс-езофагіту у 50 % пацієнтів, тоді як показники 24-годинної рН-імпедансометрії свідчать про наявність неерозивної рефлюксної хвороби (НГЕРХ) у 92 % пацієнтів [Orozco EB, Duran AE., 2023].

При визначенні вмісту цитокінів у СОС щурів контрольної та експериментальної групи (табл. 3.2.2.) виявлено, що рівень TNF-а у щурів із ГІО зростав на 41,0 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками експериментальних тварин контрольної групи. В той же час, в групі щурів віком 16 тижнів, яким в ранньому неонатальному періоді вводили глютама́т натрію, а після першого місяця життя періодично застосовували Симбі́тер, вміст TNF-а в СОС статистично достовірно знижувався у порівнянні зі щурами з ГІО та досягав значень, які статистично достовірно не відрізнялися від даного показника у щурів контрольної групи такого ж віку.

Таблиця 3.2.2 –

**Вплив мультипробіотика “Симбі́тер ацидофільний” концентрований на вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів віком 16 тижнів із глютама́т-індукованим ожирінням, (M ± m)**

Назва цитокіну	група контролю (n = 10)  (інтактні щури віком 4 місяці),  пг/мг білка	група порівняння (n = 10)  4-х місячні щури після неонатального введення глютама́ту натрію, пг/мг білка	група основна (n = 10)  4-х місячні щури після неонатального введення глютама́ту натрію (пг/мг білка) на тлі періодичного введення мультипробіотика Симбі́тер
TNF-а	0,222 ± 0,030	0,313 ± 0,020*	0,229 ± 0,010 <sup>#</sup>
IL-1β	0,182 ± 0,022	0,373 ± 0,020***	0,210 ± 0,010* <sup>#</sup>
IL-4	0,38 ± 0,03	0,19 ± 0,02***	0,28 ± 0,03* <sup>#</sup>
IL-6	0,232 ± 0,021	0,231 ± 0,029	0,233 ± 0,030

IL-10	0,149 ± 0,01	0,174 ± 0,01*	0,158 ± 0,01*/#
IL-12β p40	0,72 ± 0,06	1,38 ± 0,11***	0,98 ± 0,07*/##

*Примітка:* \* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  різниця достовірна у порівнянні з контролем; # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$  у порівнянні з групою експериментальних тварин із глутамат-індукованим ожирінням.

Вміст IL-1β в СОС щурів із ГЮ у віці 16 тижнів групи порівняння зростав на 104,9 % ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з контролем (табл. 3.4). В основній групі експериментальних тварин віком 16 тижнів, яким в ранньому неонатальному періоді вводили глутамат натрію, а після першого місяця життя – періодично давали Симбітер, вміст IL-1β в СОС зменшувався на 43,7 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні зі щурами з ГЮ, але не досягав контрольних значень і залишався на 15,4 % ( $p < 0,05$ ) більшим за останні. Таким чином, отримані результати свідчать про очевидний позитивний протизапальний ефект Симбітеру.

При визначенні в СОС щурів усіх груп вмісту IL-6 було встановлено, що він не зазнавав статистично достовірних змін як у щурів із ГЮ, так і в експериментальних тварин основної групи, яким в ранньому неонатальному періоді вводили глутамат натрію, а після першого місяця життя їм періодично вводили Симбітер (табл. 3.4).

У щурів із ГЮ групи порівняння вміст іншого прозапального цитокіну IL-12βp40 в СОС був на 91,7 % ( $p < 0,001$ ) більшим, ніж у контролі. Періодичне введення Симбітеру щурам основної групи, яким в ранньому неонатальному періоді отримували глутамат натрію, на 9,2 % ( $p < 0,05$ ) зменшувало вміст IL-12βp40 в СОС у порівнянні зі щурами з ГЮ без використання пробіотичних мікроорганізмів.

Відкриття факту, що ожиріння зазвичай супроводжується низькорівневим хронічним запаленням як в класичних метаболічних

тканинах, так і поза ними, революціонізувало концепцію того, що це захворювання було суто метаболічним розладом. Відповідно до сучасних наукових уявлень, ожиріння трактується як специфічний запальний процес, який за своїми ознаками принципово відрізняється від традиційного запалення інфекційного генезу [Gregor MF, 2011; Sell H, Habich C, Eckel J, 2012; Kratz M, 2014].

Згідно з проведеним порівняльним аналізом, результати нашої роботи перекликаються з даними [Murata T, 2018], де застосування лептину (курсом 1 тиждень) у щурів із ГЕРХ провокувало збільшення концентрації IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$  в езофагеальній слизовій. Крім того, відомо, що ожиріння ініціює гіперпродукцію TNF- $\alpha$ , IL-6 і TGF- $\beta$  клітинами імунної системи [Ribeiro RJ, 2012]. Під час нашого дослідження ГЮ у СОС тварин також виявлено зростання пулу прозапальних факторів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 $\beta$ p40), хоча показники IL-6 виявилися резистентними до змін. Відповідно, формування ГЮ призводить до локальної гіперцитокінемії в стравоході, аналогічної тій, що спостерігається при інших типах ожиріння та ГЕРХ. Фізіологічне значення цього явища розкрито у працях [Cao W, 2004]: на прикладі котів з езофагітом доведено, що високі рівні IL-1 $\beta$  та IL-6 пригнічують скоротливу здатність циркулярних м'язових волокон органа.

Що стосується вмісту протизапальних цитокінів в СОС через 4 місяці після неонатального введення глютамату натрію, то у цих експериментальних тварин рівень IL-4 був меншим на 50 % ( $p < 0,001$ ) у порівнянні зі щурами контрольної групи. Вміст іншого протизапального цитокіну IL-10 в СОС щурів із ГЮ зростав незначно (на 16,8 %), але статистично достовірним (табл. 3.4). За даними літератури саме рівень IL-10 зростає в біоптатах СОС у пацієнтів з ГЕРХ [Cao W, 2004; Riederer F, 2010], що також узгоджується з результатами нашого дослідження.

Терапевтична корекція ГЮ шляхом систематичного використання мультипробіотика "Симбітер" зумовила регрес надмірної маси тіла у

піддослідних щурів до нормального рівня, хоча кількість внутрішнього жирового депо при цьому не досягла контрольних цифр. Відмічалось також зростання вмісту IL-4 в СОС на 47,4 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні зі щурами із ГЮ групи порівняння. Однак, він залишався меншим за даний показник в контролі на 26,3 % ( $p < 0,05$ ). Симбітер на 9,2 % ( $p < 0,05$ ) зменшував вміст IL-10 в СОС у порівнянні зі щурами з ГЮ, які не отримували пробіотичні мікроорганізми.

Згідно з результатами нашої роботи, патологічні перетворення слизової оболонки стравоходу (СОС) на тлі ГЮ демонструють високий ступінь подібності до уражень епітелію, які діагностуються у клінічній практиці в пацієнтів із ГЕРХ, а також відтворюються на відповідних тваринних моделях.

Результати нашого дослідження вперше продемонстрували, що на моделі ГЮ в СОС у щурів, “Симбітер ацидофільний” концентрований зменшував вміст прозапальних цитокінів та справляв позитивний вплив на рівень протизапальних цитокінів. Відомо, що ожиріння спричиняє зміни в кількісному та якісному складі кишкової мікробіоти [Nallu A, 2017; Alemasi A, 2024], в результаті чого розвивається запальний процес в різних відділах ТТ (ротова порожнина, шлунок, тонкий і товстий кишечник). Ми припустили, що порушення мікробіому можуть стосуватися і стравоходу при ГЕРХ та ожирінні. Комплекс пробіотичних мікроорганізмів мультипробіотику Симбітер, через відновлення нормального складу мікрофлори ТТ, може попередити розвиток ожиріння та усунути прояви низькорівневого запалення за рахунок нормалізації співвідношення про- та протизапальних цитокінів в СОС щурів після неонатального введення глютамату натрію з формуванням ГЮ.

### **Висновки до розділу 3.**

1. Доведено, що перебіг глютамат-індукованого (аліментарного) ожиріння у щурів характеризується розвитком хронічного низькорівневого

запального процесу в СОС. В основі цього явища лежить зростання пулу прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 $\beta$ p40), що відбувається одночасно з падінням концентрації протизапального IL-4 та несуттєвим збільшенням рівня IL-10.

2. У щурів із ГЮ на тлі відсутності видимих уражень в СОС розвиваються біохімічні зміни, які полягають у дисбалансі між про- та протизапальними цитокінами.

3. Застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований, завдяки його здатності нормалізувати мікробіоценоз травного тракту, перешкоджає розвитку ожиріння, знижує інтенсивність запального процесу та сприяє його усуненню. Це супроводжується відновленням фізіологічного балансу між про- і протизапальними цитокінами у слизовій оболонці стравоходу щурів із глутамат-індукованим ожирінням, що свідчить про його протективну дію щодо розвитку ГЕРХ.

*Публікації, у яких висвітлені результати дослідження, представлені в розділі 3.*

1. **Moshchych OO**, Beketova GV, Nikitina N, Stepanova L. The level of cytokines in the esophageal mucosa of rats with glutamate-induced obesity. //Slovak international scientific journal, 2021;(57):7-10. ISSN 5782-5319.

2. **Мощич ОО**, Непорада КС, Бекетова ГВ, Мощич ОП. Вплив мультипробіотика на вміст цитокінів слизовій оболонці стравоходу щурів з глутамат-індукованим ожирінням. // *Фізіологічний журнал*, 2024;(6):48-54. DOI: [10.15407/fz70.06.048](https://doi.org/10.15407/fz70.06.048) ISSN 25229028 (*журнал входить у міжнародну базу Scopus*)

3. Бекетова ГВ, Маліновська ДО, **Мощич ОО**, Климова ЮВ, Бекетова НВ. Ожиріння та його наслідки для здоров'я дітей, підлітків і дорослих: що на

сьогодні відомо? // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;():  
(журнал входить у міжнародну базу *Scopus*)

#### **РОЗДІЛ 4.**

### **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИЯВЛЕННЯ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ З 1999 ПО 2019 РОКИ**

ГЕРХ є поширеним у світі хронічним захворюванням верхніх ВВ ТТ, патогенетичною сутністю якого є постійне та регулярне надходження кислого шлункового вмісту у стравохід [Antunes C., Aleem A., Curti S.A., 2023]. Це призводить до формування розмаїття стравохідних, а також позастравохідних симптомів захворювання та/або його ускладнень [Clarrett D.M., 2018], що суттєво погіршують якість життя пацієнта [NICE guideline, 2019] і можуть у майбутньому стати причиною депресії [Quach DT, Phan VT., 2022], ерозивних уражень [Carroll W., 2016; Esophagitis. 2021; He T, Sun XY, Tong MH, Zhang MJ, Duan ZJ., 2024] та стриктур органу, формування передракової патології – стравоходу Барретта і навіть його аденокарциноми [GORD, 2022;.Acid Reflux, 2020].

На сьогодні згідно даних світової статистики у західних країнах на ГЕРХ страждає від 10 до 20% населення [Hershcovici T., Fass R., 2011], передусім це стосується країн Північної Америки, де кожен 4 – 5 житель має прояви цього захворювання [El-Serag HB. Et al., 2011]. Так, наприклад, приблизно від 3,4 до 6,8 мільйонів канадців мають симптоми ГЕРХ і рівень її поширеності тісно корелює з віком, пік якого спостерігається у 60–70 років [Fedorak RN, Veldhuyzen van Zanten S, Bridges R., 2010], як у чоловіків, так і у жінок [Kim YS, Kim N, Kim GH., 2016; Kim S.Y., Jung H.K., Lim J., 2019].

Ще донедавна ГЕРХ вважалась патологією, що притаманна виключно дорослим. Однак, останніми роками це захворювання почали діагностувати у дітей і, особливо, у підлітків [ЮНІСЕФ, 2019].

В останні десятиліття відзначається тенденція до збільшення показників поширеності та захворюваності на ГЕРХ, зокрема й у дитячій та підлітковій популяціях. [Sandhu DS, Fass R., 2018], що пов'язують в значній мірі з епідемією ожиріння у світі [Chang P, Friedenberг F., 2014; Patti MG., 2016; Rezaei S, Hajizadeh M, Pasdar Y, Moradinazar M, Hamzeh B, Najafi FJJ., 2018; He T, Sun XY, Tong MH, Zhang MJ, Duan ZJ., 2024]. Однак, на сьогодні відсутні точні дані щодо глобальної поширеності та захворюваності на ГЕРХ у світі [El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J., 2014; Nirwan JS, Hasan SS, Babar Z-U-D, Conway BR, Ghorі MUJS., 2020]. На жаль, в Україні достовірні епідеміологічні дані щодо поширеності ГЕРХ, особливо в дитячій популяції, залишаються недостатніми, що пов'язано зі суттєвими обмеженнями у використанні інвазивних діагностичних методів, таких як рН-метрія та ендоскопія, особливо у пацієнтів молодшого віку. [Наказ, 2023], водночас дотепер залишаються недостатньо вивченими сучасні гендерні, клініко-анамнестичні та ендоскопічні особливості перебігу ГЕРХ, а також закономірності її тривалості у дітей різних вікових груп. Вказане обумовило необхідність визначення розповсюдженості ГЕРХ серед дітей і підлітків та

з'ясування сучасних тенденцій щодо статевих, анамнестичних, клінічних та ендоскопічних особливостей і тривалості перебігу захворювання у дітей різних вікових груп з метою своєчасної діагностики, раннього початку лікування та профілактики розвитку тяжчих форм захворювання.

У зв'язку з цим одним із завдань проведеного дослідження стало оцінювання особливостей динаміки анамнестичних даних, вікових і статевих характеристик, клінічних проявів та ендоскопічної картини, а також тривалості перебігу ГЕРХ у дітей різних вікових категорій у період з 1999 по 2019 роки за результатами роботи гастроентерологічних відділень ДКЛ №9 Подільського району м.Києва.

Нами був здійснений ретроспективний аналіз 6785 карт стаціонарного хворого у 3-х гастроентерологічних відділеннях дитячої клінічної лікарні №9 Подільського району м. Києва за 1999, 2009 та 2019 роки. Ми вивчали частоту виявлення ГЕРХ, її тривалість, гендерні, вікові, клініко-анамнестичні та ендоскопічні особливості.

Ретроспективний аналіз охопив 2405 медичних карт стаціонарних хворих за 1999 рік, 2086 — за 2009 рік та 2294 — за 2019 рік. За результатами вивчення медичної документації ГЕРХ було діагностовано у 60 (2,5 %), 150 (7,2 %) та 313 (13,64 %) дітей відповідно до року спостереження. (табл. 4.1)

*Таблиця 4.1.-*

**Дані ретроспективного аналізу щодо частоти виявлення гастрозофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів, які лікувалися в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м.Києва в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 6785)**

	кількість проаналізованих карт стаціонарних хворих
--	--

нозологічна форма	за 1999 рік (n = 2405)	за 2009 рік (n = 2086)	за 2019 рік (n = 2294)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
ГЕРХ	60 (2,49 %)*	150 (7,19 %) #	313 (13,64 %) ^

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки.

Під час аналізу гендерних особливостей серед пацієнтів із ГЕРХ встановлено, що у 1999 році захворювання статистично значуще переважало серед хлопчиків, частка яких становила 41 (68,40 %). Водночас у 2009 та 2019 роках достовірних відмінностей залежно від статі не виявлено: кількість хлопчиків складала 76 (50,60 %) та 178 (56,80 %) відповідно (табл. 4.2, рис. 4.1).

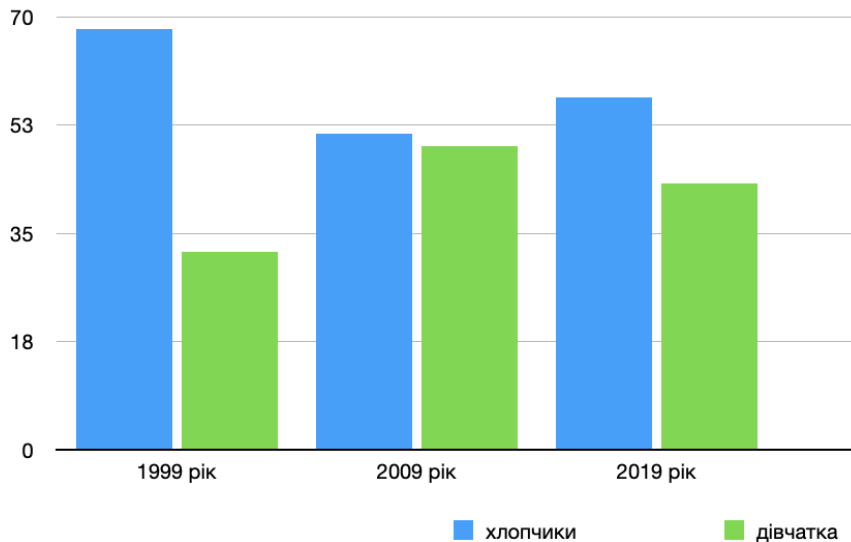
*Таблиця 4.2. –*

**Дані ретроспективного аналізу щодо статі пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, які лікувалися в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м.Києва в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

стать пацієнтів	число пацієнтів із ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Дівчата	19 (31,60 %)*	74 (49,40 %)	135 (43,20 %) ^

Хлопці	41 (68,40 %)*, +	76 (50,60 %)	178 (56,80 %)+
--------	------------------	--------------	----------------

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки; + – між хлопчиками і дівчатками



**Рис. 4.1. Розподіл за статтю пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, які лікувалися в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м.Києва в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

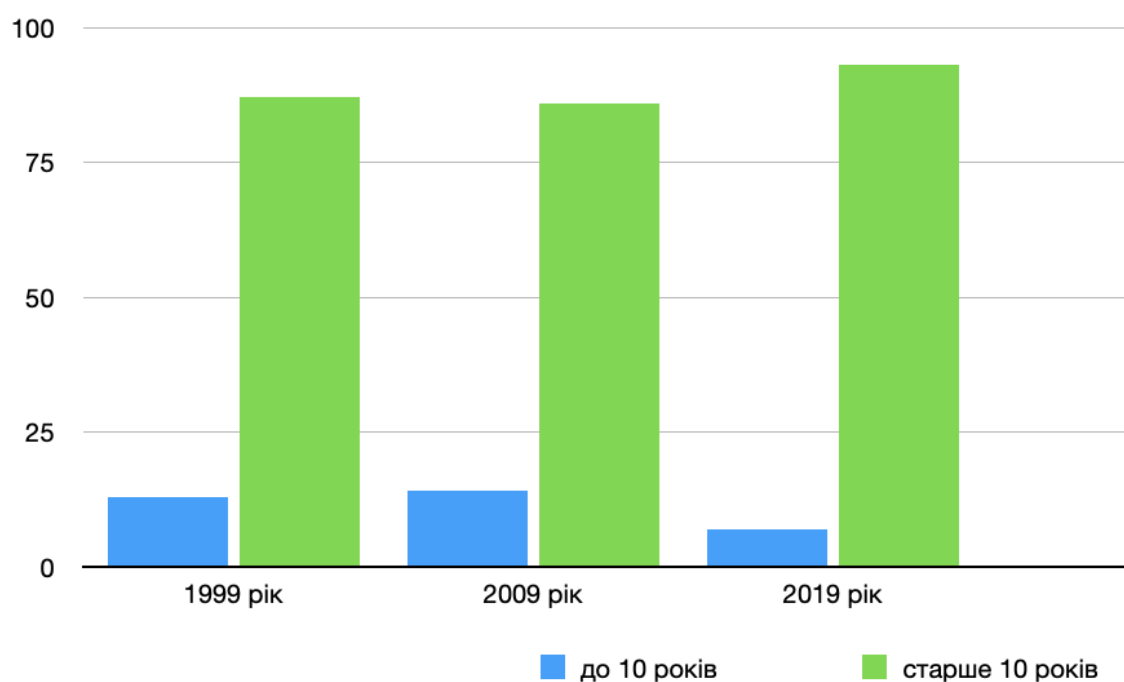
Аналіз вікового складу пацієнтів із ГЕРХ показав переважання дітей старше 10 років — 52 (83,2 %), 129 (86,0 %) та 292 (93,2 %) у 1999, 2009 і 2019 роках відповідно. При цьому найбільшу частку серед них становили підлітки віком 15–17 років включно: 34 (56,7 %), 93 (62,0 %) та 233 (74,4 %) відповідно (табл. 4.3, рис. 4.2).

*Таблиця 4.3. –*

**Дані ретроспективного аналізу щодо віку пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, які лікувалися в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м. Києва в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

вік пацієнтів, роки	число пацієнтів із ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
до 10 років	8 (13,3 %) +	21 (14,0 %) #, +	21 (6,7 %) ^, +
10-14 років	18 (30,0 %) *, ^^	36 (24,0 %) #, ^^	59 (18,8 %) ^, ^^
15-17 років	34 (56,7 %) **	93 (62,0 %) #, **	233 (74,4 %) ^, **

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки; + – між дітьми до 10 років та 10-14 років; \*\* – до 10 та 15-17 років; ^^ – 10-14 та 15-17 років



**Рис. 4.2. Віковий розподіл пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, які лікувалися в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м.Києва в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

Як видно з даних табл. 4.2. і рис. 4.1. ГЕРХ достовірно частіше діагностували у дітей старше 10 років (86,7 %, 86,0 % та 93,3 % відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Що стосується особливостей анамнезу життя дітей і підлітків з ГЕРХ, то результати ретроспективного аналізу надані в таблиці 4.4.

*Таблиця 4.4. –*

**Дані ретроспективного аналізу щодо анамнезу життя пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, які лікувалися в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м.Києва в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

Показник	число пацієнтів із ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
гестоз вагітності	7 (11,7 %)	20 (13,3 %)	37 (11,8 %)
герпес в період вагітності	9 (15,0 %)	23 (15,3 %)	41 (13,1 %)
передчасні пологи	8 (13,3 %)	21 (14,0 %)	44 (14,1 %)
гіпоксія, асфіксія в пологах	12 (20,0 %)	32 (21,3 %)	60 (19,2 %)

мала маса тіла при народженні	8 (13,3 %)	17 (11,3 %)	39 (12,5 %)
перинатальні гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи (синдром ліквородинамічних / вегетовісцеральних порушень)	17 (28,3 %)	46 (30,7 %)	90 (31,3 %)
часті зригування	19 (31,7 %)	48 (32,0 %)	109 (34,8 %)
ранній перехід на штучне вигодовування	6 (10,0 %)	15 (10,0 %)	31 (9,9 %)
Недотримання календаря профілактичних щеплень	4 (6,7 %)	10 (6,7 %)	22 (7,0 %)
алергічна реакція на білки коров'ячого молока	0	2 (1,3 %)	5 (1,6 %)
лактозна непереносимість	1 (1,7 %)	0	5 (1,6 %)
малюкові кольки	7 (11,7 %)	15 (10,0 %)	39 (12,5 %)
кишкові інфекції	6 (10,0 %)	14 (9,3 %)	31 (9,9 %)
глистяні інвазії та паразитози	18 (30,0 %)	41 (27,3 %)	88 (28,1 %)

рецидивуючий герпес ротової порожнини і щелепно-лицьової ділянки	6 (10,0 %)*	29 (19,3 %) #	71 (22,7 %) ^
травми голови/хребта	14 (23,3 %)	41 (27,3 %)	69 (22,0 %)
неврологічні порушення (мінімальна мозкова дисфункція, синдром дефіциту уваги та гіперактивності)	8 (13,3 %)	15 (10,0 %)	32 (10,2 %)
ожиріння і НМТ	8 (13,3 %)*	30 (20,0 %)	68 (21,8 %) ^
операції (адено-, тонзило-, апендектомія)	1 (1,7 %)	3 (2,0 %)	9 (2,9 %)
обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ, відрижки кислим	14 (23,3 %)	41 (27,3 %)	81 (26,9 %)

*Примітка* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки

Результати ретроспективного аналізу свідчать про однотипний характер змін в анамнезі життя дітей із ГЕРХ у 1999, 2009 та 2019 роках, а саме:

- Наявність гіпоксії/асфіксії під час пологів встановлено у близько 20 % хворих, що становило 12 (20,0 %), 32 (21,3 %) та 60 (19,2 %) випадків відповідно; статистично значущої різниці між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

- Наявність перинатальних ГІУ ЦНС у вигляді синдрому ліквородинамічних і вегето-вісцеральних порушень встановлено приблизно у третини дітей: у 17 (28,3 %), 46 (30,7 %) та 90 (31,3 %) пацієнтів відповідно; статистично значущої різниці між групами не зафіксовано ( $p > 0,05$ ).
- Часті зригування протягом першого року життя відзначалися приблизно у третини пацієнтів і були зареєстровані у 19 (31,7 %), 48 (32,0 %) та 109 (34,8 %) дітей відповідно. Аналогічно, глистяні інвазії та паразитози в анамнезі виявлено у 18 (30,0 %), 41 (27,3 %) та 88 (28,1 %) обстежених відповідно, без статистично значущих відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ).
- Як травми голови/хребта в анамнезі, так і обтяжений сімейний анамнез щодо GERX виявлялися приблизно у чверті хворих. Частота травм становила 14 (23,3 %), 41 (27,3 %) та 69 (22,0 %), а обтяженого сімейного анамнезу щодо GERX — 14 (23,3 %), 41 (27,3 %) та 81 (26,9 %) випадків відповідно ( $p > 0,05$ ).
- У 2009 та 2019 роках порівняно з 1999 роком приблизно у кожного п'ятого обстеженого достовірно частіше реєстрували НМТ й ожиріння, частота яких становила 30 (20,0 %) та 68 (21,8 %) випадків проти 8 (13,3 %) у 1999 році. Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо РГ РП і ЩЛД, які виявляли у 29 (19,3 %) та 71 (22,7 %) пацієнта відповідно, тоді як у 1999 році їх було зареєстровано лише у 6 (10,0 %) дітей ( $p < 0,05$ ).

Що стосується особливостей клінічних проявів GERX у дітей і підлітків за 1999, 2009 та 2019 роки, то результати ретроспективного аналізу надані в таблиці 4.5.

*Таблиця 4.5. –*

**Дані ретроспективного аналізу щодо особливостей клінічних проявів  
гастрозофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів, які лікувалися в  
гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м.Києва  
в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

вік пацієнтів, роки	число пацієнтів із ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
<b>стравохідні прояви</b>			
періодичне блювання	5 (8,3 %)	15 (10,0 %)	31 (9,9 %)
поганий набір маси тіла	4(6,7 %)	12 (8,0 %)	24 (7,7 %)
Дисфагія	2 (3,3 %)	7 (4,7 %)	14 (4,5 %)
Печія	29 (48,3 %)	74 (49,3 %)	161 (51,4 %)
кисла відрижка	27 (45,0 %)	70 (46,7 %)	153 (48,9 %)
Нудота	41 (68,3 %)	93 (62,0 %)	219 (69,9 %)
болі в епігастрії	43 (71,7 %)	98 (65,3 %)	211 (67,4 %)
нічні болі	3 (5,0 %)	7 (4,7 %)	20 (6,4 %)
Одинофагія	1 (1,7 %)	5 (3,3 %)	15 (4,8 %)
всього пацієнтів тільки зі	51 (85,0 %)	124 (82,7 %)	254 (81,2 %)

стравохідними проявами ГЕРХ:			
позастрвохідні прояви			
хронічний кашель	1 (1,7 %)	4 (2,7 %)	9 (2,9 %)
“неалергічна” БА	0	1 (0,7 %)	2 (0,1 %)
охриплість голосу, ларингіт, фарингіт	2 (3,3 %)	6 (4,0 %)	11 (3,5 %)
Риніт	0	2 (1,3 %)	7 (2,2 %)
біль, почервоніння в горлі	1 (1,7 %)	5 (3,3 %)	12 (3,8 %)
множинний карієс	6 (10,0 %)	16 (12,0 %)	33 (10,5 %)
дентальні ерозії	2 (3,3 %)	7 (4,7 %)	15 (4,8 %)
Галітоз	7 (11,7 %)	18 (12,0 %)	37 (11,8 %)
Аритмії	0	1 (0,7 %)	0
біль в лівій половині грудної клітки	0	1 (0,7 %)	0
всього хворих з позастрвохідними проявами ГЕРХ:	9 (15,0 %) +	26 (17,3 %) +	59 (18,8 %) +

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки; + – між наявністю стравохідних і позастрвохідних проявів ГЕРХ.

Клінічним проявам ГЕРХ у дітей в 1999, 2009 і 2019 роках відзначалися схожими тенденціями, зокрема:

- Стравохідні симптоми достовірно домінували над позастравохідними і спостерігалися у 51 (85,0 %), 124 (82,7 %) та 254 (81,2 %) хворих відповідно.
- Серед стравохідних проявів найчастіше реєстрували больовий та диспептичний синдроми. Зокрема, болі за грудниною або в епігастральній ділянці відзначалися у 43 (71,7 %), 98 (65,3 %) та 211 (67,4 %) пацієнтів відповідно. У структурі диспептичної симптоматики домінувала нудота, яку відзначали у 41 (68,3 %), 93 (62,0 %) та 219 (69,9 %) пацієнтів відповідно. Дещо рідше спостерігали печію — 29 (48,3 %), 74 (49,3 %) і 161 (51,4 %), а також відрижку кислим — 27 (45,0 %), 70 (46,7 %) та 153 (48,9 %) випадків.
- У структурі позастравохідних проявів ГЕРХ переважали стоматологічні зміни — множинний карієс і дентальні ерозії, які відзначалися у 8 (13,3 %), 23 (16,7 %) та 48 (15,3 %) дітей відповідно, а також галітоз, що реєструвався у 7 (11,7 %), 18 (12,0 %) і 37 (11,8 %) пацієнтів.

Ми також проаналізували динаміку тривалості клінічних проявів ГЕРХ у дітей і підлітків за 1999, 2009 та 2019 роки. Результати надані в таблиці 4.6.

*Таблиця 4.6. –*

**Тривалість ГЕРХ у дітей в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

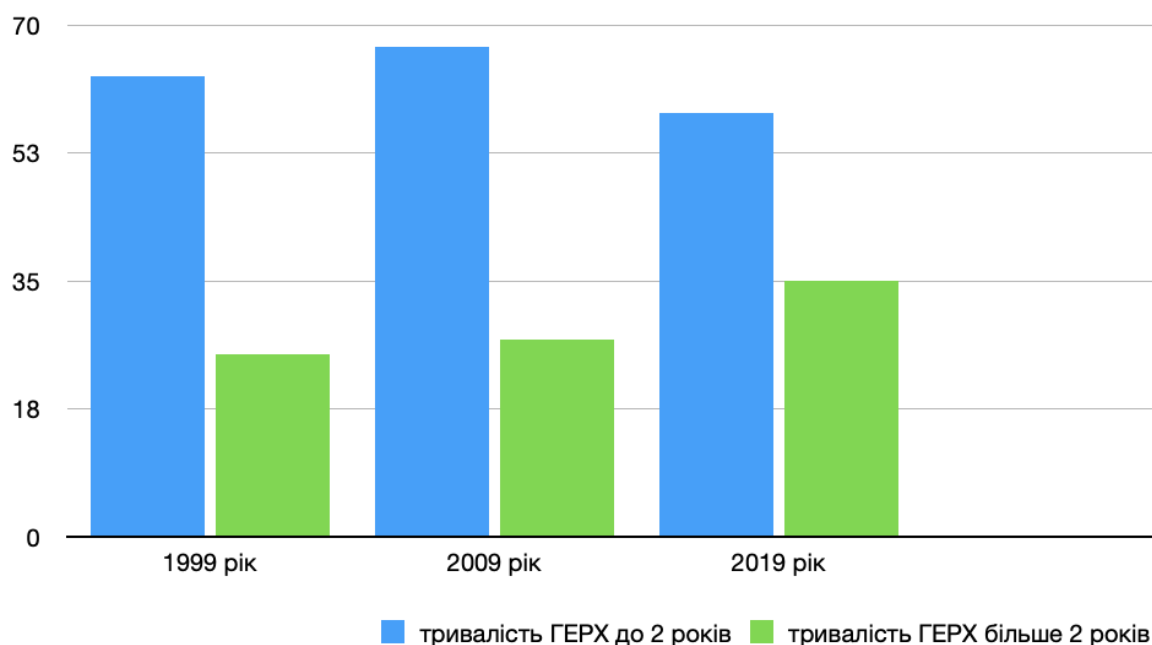
тривалість захворювання, роки	число пацієнтів із ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
<i>до 2 років:</i>	38 (63,3 %) +	100 (66,7 %) +	181 (57,8 %) +

• до 1 року	32 (53,3 %)	84 (56,0 %) #	113 (36,1 %) ^
• від 1 до 2 років	6 (10,0 %)	16 (10,7 %) #	68 (21,7 %) ^
<i>більше 2 років</i>	15 (25,0 %)	40 (26,7 %) #	111 (35,5 %) ^
інформація відсутня	7 (11,7 %) *	10 (6,7 %)	21 (6,7 %) ^

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки; + – до 2 років і більше 2 років

Ретроспективний аналіз показав, що незалежно від року спостереження серед дітей із ГЕРХ найбільшу частку становили пацієнти, у яких тривалість захворювання не перевищувала 2 років. (рис. 4.3.).

Водночас слід відзначити, що у 2019 році частка дітей із тривалістю клінічних проявів ГЕРХ понад 2 роки була достовірно вищою і становила 111 (35,5 %), тоді як у 1999 та 2009 роках цей показник дорівнював 15 (25,0 %) та 40 (26,7 %) відповідно ( $p < 0,05$ ). Натомість пацієнти з тривалістю захворювання до 1 року переважали у 1999 і 2009 роках — 32 (53,3 %) та 84 (56,0 %) випадки відповідно, що майже вдвічі перевищувало аналогічний показник 2019 року — 62 (19,8 %) ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 4.3. Тривалість GERX у пацієнтів, які лікувалися в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ №9 м. Києва в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

Як відомо, для клініциста важливим є розуміння динаміки ступеню тяжкості та глибини пошкоджень стравоходу при GERX за даними ФЕГДС, що дає можливість візуалізувати все розмаїття уражень його СО.

У табл. 4.7 наведено результати ФЕГДС, що відображають частоту виявлення НGERX та різних за ступенем тяжкості форм рефлюкс-езофагіту у дітей в 1999, 2009 та 2019 роках.

*Таблиця 4.7. –*

**Частота ендоскопічного виявлення у дітей неерозивної GERX та рефлюкс-езофагіту (за LA classification system) в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

показник	число пацієнтів із GERX		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
неерозивна GERX, (ендоскопічно негативних варіант, GERX без езофагіту)	56 (93,3 %)	125 (88,7 %)	264 (84,3 %) <sup>^</sup>
ерозивна GERX, (ендоскопічно позитивний)	4 (6,7 %)*	25 (11,3 %)	49 (15,7 %) <sup>^</sup>

варіант, ГЕРХ з езофагітом)			
ступінь А	3 (5,0 %)	9 (6,0 %) #	35 (11,2 %) ^
ступінь В	1 (1,7 %) *	7 (4,7 %) #	5 (1,6 %)
ступінь С	0	2 (1,4 %) #	9 (2,9 %)
ступінь D	0	1 (0,7 %)	0
атрофічні зміни	0	1 (0,7 %)	0

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки.

Оцінка результатів ендоскопічної верифікації ГЕРХ у дітей показала, що у 1999, 2009 та 2019 роках простежувалися однотипні тенденції, а саме: у структурі захворювання достовірно переважала НГЕРХ, яку діагностовано у 56 (93,3 %), 125 (88,7 %) та 264 (84,3 %) пацієнтів відповідно. Разом із тим, у 2009 та 2019 роках відзначалося збільшення частоти ерозивної форми ГЕРХ — до 25 (11,3 %) і 49 (15,7 %) випадків відповідно, порівняно з 4 (6,7 %) випадками у 1999 році ( $p < 0,05$ ). Водночас у 2009 році тяжкі ендоскопічні ураження стравоходу, представлені езофагітом ступеня С і D, а також атрофічними змінами СО органу, були виявлені у 4 (2,8 %) пацієнтів. У 2019 році езофагіт ступеня С зареєстровано у 9 (2,9 %) хворих. Отримані результати свідчать, що порівняно з 1999 роком у наступні роки спостереження відзначалася тенденція не лише до збільшення частоти ерозивної форми ГЕРХ, але й до зростання тяжкості ураження СО органу.

Ми також проаналізували результати ендоскопічного дослідження СО шлунку і ДПК у дітей з ГЕРХ за 1999, 2009 та 2019 роки (табл. 4.8).

*Таблиця 4.8. –*

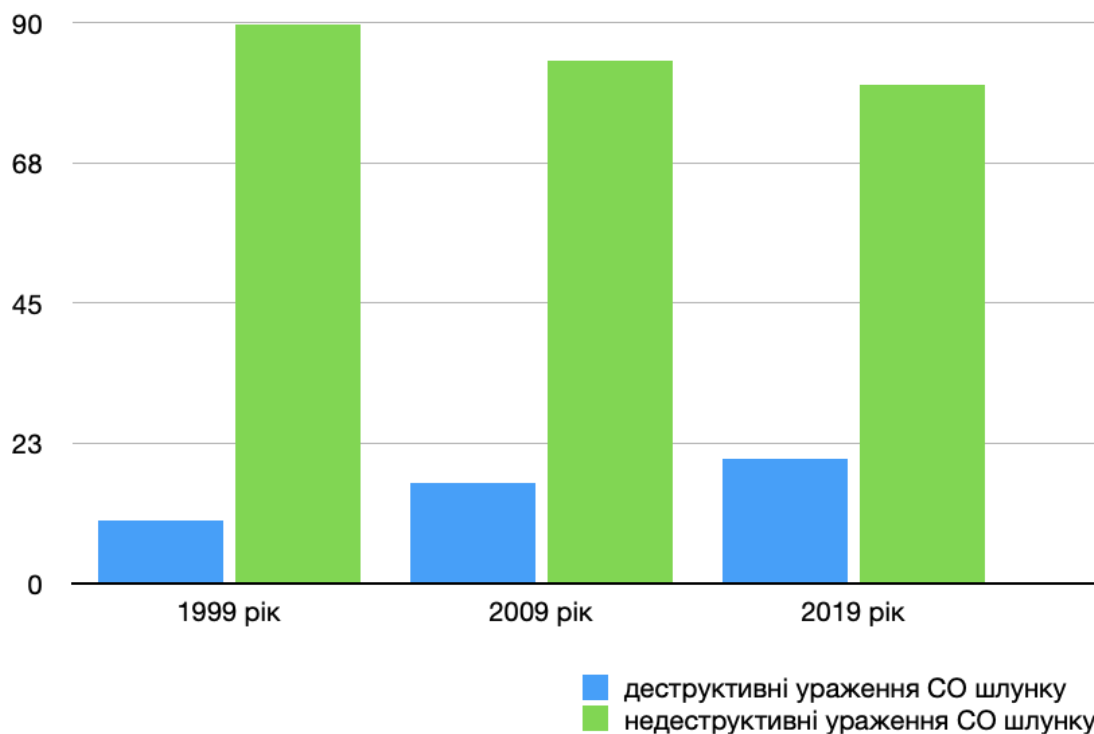
**Ендоскопічні особливості слизової оболонки шлунку та ДПК у дітей з  
ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)**

показник	число пацієнтів із ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
<b>СО шлунку</b>			
Гіперемія	33 (55,0%)*	40 (26,7%)#	105 (33,5%)^
Гіперплазія	16 (26,7%)*	53 (35,3%)#	69 (22,0%)
поодинокі ерозії	3 (5,0%)*	12 (8,0%)#	36 (11,5%)^
множинні ерозії	3 (5,0%)*	11 (7,3%)	25 (8,0%)^
ГЕР + ДГР	5 (8,3%)*	19 (12,7%)#	62 (19,8%)^
Виразка	0	1 (0,7%)	2 (0,6%)
поліп шлунку	2 (3,3%)*	8 (5,3%)	14 (4,5%)
<b>СО ДПК</b>			
Гіперемія	15 (25,0%)	33 (22,0%)#	96 (30,7%)
Гіперплазія	40 (66,7%)	91 (60,7%)#	156 (49,8%)^
поодинокі ерозії	2 (3,3%)*	9 (6,0%)#	29 (9,3%)^
множинні ерозії	1 (1,7%)	4 (2,7%)	12 (3,8%)^
Виразка	0	0	3 (0,9%)
поєднання поодиноких	1 (1,7%)*	9 (6,0%)	14 (4,5%)^

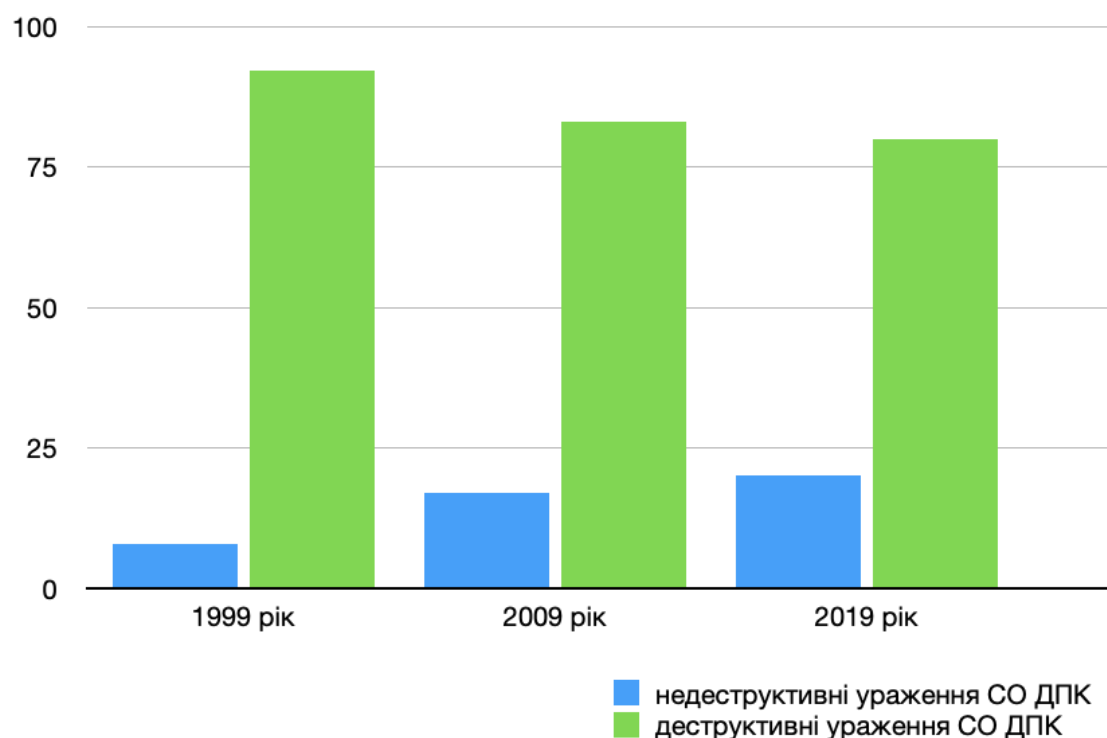
ерозій в шлунку і ДПК			
поєднання множинних ерозій в шлунку і ДПК	1 (1,7%)	4 (2,7%)#	3 (0,9%)
КК СОД	1 (1,7%)	4 (2,7%)#	13 (4,2%)^

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ – за 1999 та 2019 роки; # – за 2009 та 2019 роки.

Для дітей із ГЕРХ характерною особливістю ендоскопічної картини шлунка та ДПК було достовірне зростання частоти ерозивно-виразкових уражень СО цих органів у 2009 та 2019 роках. Так, ерозивно-виразкові зміни СО шлунка виявляли у 24 (16,0 %) і 63 (20,1 %) пацієнтів відповідно, тоді як у 1999 році їх було зареєстровано лише у 6 (10,0 %) дітей. Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо ДПК: ураження СО діагностовано у 26 (17,3 %) та 61 (19,5 %) випадках у 2009 і 2019 роках проти 5 (8,3 %) випадків у 1999 році ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.4, рис. 4.5).



**Рис. 4.4. Частота виявлення ерозивно-виразкових уражень СО шлунку у дітей з ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках**



**Рис. 4.5. Частота виявлення ерозивно-виразкових уражень СО ДПК у дітей з ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках**

КК СОД розглядається як один із провідних ФР розвитку та прогресування ГЕРХ [Asreah R, 2021]. Результати нашого дослідження показали, що у 2019 році вона зустрічалася серед дітей із ГЕРХ достовірно частіше — у 13 (4,2 %) випадках, тоді як у 1999 та 2009 роках цей показник становив лише 1 (1,7 %) і 4 (2,7 %) відповідно ( $p < 0,05$ ).

Відповідно до сучасних епідеміологічних даних, протягом останніх років у світі спостерігається тенденція до зростання захворюваності та поширеності ГЕРХ як серед дорослого населення [Nirwan JS, 2020], так і серед дітей та підлітків [Sandhu DS, 2018]. що підтверджується і даними нашого ретроспективного аналізу.

За даними сучасних досліджень [Antunes C, 2025; Baklola M, 2023], у дорослій популяції ГЕРХ з однаковою частотою трапляється серед осіб обох статей, проте для жінок більш характерною є НГЕРХ, тоді як у чоловіків частіше діагностують ЕРЕ [Kim SY, Jung HK, Lim J., 2019]. Щодо дитячої популяції, то в доступній науковій літературі стаття не розглядається як доведений ФР розвитку ГЕРХ. Разом із тим, в окремих дослідженнях за участю підлітків [Antono B, Dotson A., 2025] повідомляється про переважання серед хворих дівчат, особливо за наявності ожиріння. У проведеному нами дослідженні в 1999 році серед пацієнтів із ГЕРХ переважали хлопчики, тоді як у 2009 та 2019 роках статистично значущих гендерних відмінностей не встановлено, що узгоджується з результатами аналітичного огляду [Singendonk M, 2019].

За даними сучасних наукових досліджень, поширеність ГЕРХ серед дорослого населення має тенденцію до зростання з віком, а найвищі показники захворюваності реєструються в осіб старше 60 років [Sadafi S, 2024]. Аналогічна закономірність простежується і в дитячій популяції, де частота виявлення ГЕРХ збільшується з віком та досягає максимальних значень у підлітків [Clarrett DM, Nachev C, 2018]. Отримані нами результати також підтверджують наявність такої вікової тенденції.

Проведений ретроспективний аналіз анамнезу життя дітей із ГЕРХ за 1999, 2009 та 2019 роки засвідчив, що інтранатальна гіпоксія/асфіксія мала місце майже в кожного п'ятого пацієнта, тоді як перинатальні ГІУ ЦНС (синдром ліквородинамічних і вегето-вісцеральних порушень), а також травми голови чи хребта реєструвалися приблизно у кожної четвертої дитини. Відповідно до літературних джерел, зазначені чинники здатні негативно впливати на моторну функцію ВВ ТТ, що в ранньому віці може проявлятися повторними епізодами зригувань і надалі сприяти розвитку ГЕРХ [Acid Reflux (GER & GERD) in Adults, 2020; Antono B, Dotson A, 2025]. Водночас, за даними [Taylor-Robinson DC, 2019; Prevention, CDC-Centers for Disease Contr, 2021], несприятливий вплив на моторно-евакуаторну функцію ТТ справляють також глистяні інвазії та паразитози. У нашому дослідженні ці стани були виявлені майже у кожного третього пацієнта з ГЕРХ.

Порівняльний аналіз показав, що у 2009 та 2019 роках, на відміну від 1999 року, у дітей із ГЕРХ статистично значуще частіше реєстрували НМТ й ожиріння, КК СОД, а також РГ РП та ЩЛД. За даними сучасних досліджень, ожиріння та надлишок абдомінальної жирової тканини розглядаються як важливі ФР розвитку ГЕРХ і асоціюються з підвищенням тяжкості її перебігу [Baklola M, 2023], оскільки у таких пацієнтів спостерігаються виражене транзиторне розслаблення НСС та підвищення внутрішньошлункового тиску [Крючко Т.О., 2023], що на тлі запального процесу збільшує ризик розвитку ЕРЕ [Bordea MA, 2020]. Отримані нами результати узгоджуються з даними [Rezaei S, 2018; He T, Sun XY, Tong MH, 2024], які також підтверджують зв'язок між підвищенням поширеності ГЕРХ та НМТ й ожирінням у пацієнтів.

Ймовірно, виявлене збільшення частоти ЕРЕ та прогресування тяжкості його перебігу у 2009 і 2019 роках частково було зумовлене більшою поширеністю КК СОД серед обстежених пацієнтів. За даними літератури, ця патологія розглядається як один із важливих ФР не лише розвитку ГЕРХ, а й

формування рефлюкс-езофагіту та навіть стравоходу Барретта [Asreah R, 2021].

Серед чинників, які можуть сприяти пошкодженню СО стравоходу, шлунка та ДПК, а також порушенню моторної функції ВВ ТТ, важливе місце займає рецидивуюча герпетична інфекція. Це підтверджують сучасні публікації, представлені в міжнародній базі PubMed, у яких наведено клінічні спостереження розвитку ерозивного герпетичного езофагіту як серед дорослих, так і серед дітей та підлітків [Sugihartono T, 2024; Esophagitis. The Lecturio Medical Concept Library, 2021]. Проведений нами ретроспективний аналіз показав, що в 2009 та 2019 роках у дітей із ГЕРХ одночасно зі збільшенням частоти виявлення РГ РП і ЩЛД відзначалося підвищення поширеності ерозивних форм ураження ВВ ТТ. Зокрема, частіше діагностували тяжчі варіанти ЕРЕ, а також ерозивно-виразкові зміни СО шлунка та ДПК. Одним із можливих пояснень такої закономірності може бути виражена тропність вірусів простого герпесу I та II типів до епітеліальних структур СО ВВ ТТ. Важливо також враховувати, що при частих клінічно виражених рецидивах герпетичної інфекції (понад три епізоди на рік) герпесвіруси можуть уражати структури ВНС. Це супроводжується порушенням механізмів вегетативної регуляції та може призводити до розладів секреторної й моторно-евакуаторної функцій ВВ ТТ. Такі зміни здатні підтримувати тривалий перебіг ГЕР і подальшому формуванню і прогресуванню ГЕРХ [Sugihartono T, 2024].

Додатковим чинником, який зумовлює пошкодження СО стравохідної трубки, шлунка та ДПК, а також погіршує моторну діяльність ВВ ТТ, виступає хронічна герпетична інфекція з частими рецидивами. Наразі в наукометричній базі PubMed представлені актуальні дослідження, які описують формування ерозивних форм герпетичного езофагіту серед дорослого населення, а також у дитячому та підлітковому віці [Sugihartono T, 2024; Esophagitis. The Lecturio Medical Concept Library, 2021]. Проведене ретроспективне дослідження

показало, що у 2009 та 2019 роках у дітей із ГЕРХ частіше реєстрували тяжчі форми ЕРЕ, а також ерозивно-виразкові зміни СО шлунка і ДПК. Це відбувалося паралельно зі збільшенням рівня діагностування в них РГ РП та ЩЛД, що, ймовірно, пояснюється тропністю вірусу простого герпесу I/II типів до епітеліальних клітин СО ВВТТ. Крім того, у разі фіксації частих клінічних загострень інфекційного процесу (понад тричі на рік), герпесвіруси можуть чинити деструктивний вплив на елементи вегетативної нервової системи. Це призводить до розладів вегетативного балансу хворого, провокуючи збої секреторної та моторно-евакуаторної діяльності ВВТТ. Такі зміни здатні викликати пролонгований ГЕР із подальшим розвитком та посиленням перебігу ГЕРХ у майбутньому [Sugihartono T, 2024].

#### **Висновки до розділу 4.**

1. Співставляючи дані з 1999 роком, показники 2009 та 2019 років свідчать про зростання рівня діагностування ГЕРХ серед дитячого населення у 2,9 та 5,5 рази. Окрім цього, у 1,7 і 2,3 рази збільшилася поширеність та ступінь важкості ерозивного рефлюкс-езофагіту, а також зросла кількість ерозивно-виразкових дефектів СО шлунка (у 1,6 та 2 рази) й ДПК (у 2 та 2,3 рази). Указана динаміка у 2019 році відбувалася паралельно із загальним подовженням анамнезу перебігу хвороби.

2. Діагноз ГЕРХ найчастіше верифікувався у пацієнтів віком понад 10 років, з максимальною поширеністю серед підліткового контингенту. Якщо у 1999 році захворювання значно частіше реєструвалося серед хлопчиків (68,4%), у 2009 та 2019 роках - статистично значущих відмінностей за статтю вже не спостерігалось.

3. Аналізуючи розподіл за роками, було зафіксовано ідентичні закономірності стосовно *анамнестичних даних*:

- в анамнезі кожного 5-го хворого відзначалися гіпоксія чи асфіксія під час народження, наявність ожиріння, а також РГ РП і ЩЛД;
- у кожного четвертого обстеженого відзначалися обтяжені анамнестичні дані стосовно GERX та епізодів кислої відрижки, а також перенесені травми голови або хребта;
- у кожного третього пацієнта виявлялися перинатальні ГІУ ЦНС, регулярні епізоди зригування протягом першого року життя, а також наявність гельмінтозів або паразитарних інфекцій);

*і клінічних проявів GERX:*

- специфічні ознаки з боку стравоходу спостерігалися у 85,0%, 82,7% та 81,2% хворих (серед них дві третини мали скарги на нудоту й болі в епігастрії чи за грудниною, тоді як у кожного другого відмічались печія разом із відрижкою кислим),
- що стосується клінічної картини поза межами стравоходу, то вона найчастіше була представлена множинним карієсом, дентальними ерозіями й галітозом.

4. Проведений ретроспективний огляд даних стосовно частоти виникнення, тривалості й характеру проявів GERX у педіатричній практиці впродовж 20 років продемонстрував тривожну тенденцію: рівень захворюваності зростає, а сам перебіг стає важчим. Це зумовлює потребу в подальшому відстеженні зазначених маркерів задля своєчасного виявлення патології, призначення адекватного лікування та профілактики можливих ускладнень.

*Публікації, у яких висвітлені результати дослідження, представлені в розділі 4.*

1. Бекетова Г.В., Мощич О.О. Фактори ризику формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ерозивних уражень стравоходу у

підлітків. //Здоров'я дитини, 2024;19(8):501-509 doi: 10.22141/2224-0551.19.8.2024.1775 ISSN 2224-0551 (журнал входить у науково-метричну базу Scopus)

2. Бекетова Г.В., **Мощич О.О.**, Погорєлова К.Г., Кобилинська Л.І. Ретроспективний аналіз частоти й особливостей гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей за 20 років. //Здоров'я дитини.-2025.-т.20.-№2.-С. 107-116. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1800> ISSN 2224-0551 (журнал входить у міжнародну базу Scopus)

3. Бекетова Г.В., Маліновська Д.О., **Мощич О.О.**, Климова Ю. В., Бекетова Н.В. Ожиріння та його наслідки для здоров'я дітей, підлітків і дорослих: що на сьогодні відомо? // Східноукраїнський медичний журнал.-2025.-№4.-С.974-992 (журнал входить у міжнародну базу Scopus)

## РОЗДІЛ 5.

### **ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГЕРХ У ПІДЛІТКІВ, ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ПАЦІЄНТІВ, ЇХ ПСИХОЛОГІЧНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ**

**5.1. Фактори ризику формування ГЕРХ у підлітків і створення математичних моделей прогнозу виникнення захворювання та ерозивного рефлюкс-езофагіту**

Загальновідомо, що ГЕРХ відрізняється тривалим хронічним перебігом та значною варіабельністю клінічних проявів [Asreah R, 2021; Badillo R, 2014]. Оскільки симптоматика нерідко є маловираженою, це призводить до запізненого звернення хворих за профільною допомогою. Патологія здатна

обтяжувати фонові хронічні захворювання (БА, ЦД) та виступати тригером серйозних наслідків (ЕРЕ, пептичної виразки стравоходу, кровотечі, стриктури органу, стравоходу Барретта та аденокарциноми) [Carroll W., 2016; Esophagitis., 2021; Kellerman R, Kintanar T., 2017; Kurin M, 2021]; своєю чергою, у дитячому віці тяжкі форми хвороби можуть спровокувати бронхота ларингоспазм, обструктивне апное сну й навіть призвести до раптової смерті [NICE, 2019].

В основі патогенетичного механізму ГЕРХ лежить фізико-хімічне травмування СОС агресивним шлунковим чи шлунково-кишковим вмістом, що закидається у зворотному напрямку під час ГЕР. Такий стан виникає внаслідок структурних дефектів та функціональної неповноцінності зони стравохідно-шлункового з'єднання, у поєднанні з погіршенням кліренсу стравоходу [Savarino E, 2017]. У результаті розвивається цілий комплекс стравохідних та позастравохідних симптомів [Kurin M, 2021], які суттєво знижують загальну якість життя хворих [Fass R, Frazier R., 2017; Matsuzaki J, 2015].

Як правило, маніфестація ГЕРХ відбувається ще в період дитинства, що зумовлює нагальну потребу в її своєчасній діагностиці з подальшим призначенням дієвої терапії. З цією метою ключовим завданням є ідентифікація ФР виникнення ГЕРХ серед педіатричних пацієнтів різних вікових категорій. Найбільшої уваги потребує підлітковий контингент, оскільки саме в ньому фіксується достовірне підвищення рівня поширеності хвороби на тлі інших дитячих груп [Argyrou A, 2018; Asreah R, 2021; Eusebi LN, 2018; Nirwan JS, 2020]. Така тенденція насамперед пояснюється нейроендокринними та психоемоційними змінами, характерними для етапу статевого дозрівання, а також ігноруванням базових засад здорового способу життя [Бекетова Г.В., Горячева И.П., Мощич О.А., 2019].

Дані сучасних наукових праць за участю дорослого населення вказують на визначальну роль щоденних звичок у процесах виникнення ГЕРХ, причому до групи модифікованих (контрольованих) ФР появи цієї патології відносять:

- тютюнопаління [Matsuzaki J, 2015; Park CH, 2014; Rezaei S, 2018; Sadafi S., 2024];
- вживання алкоголю [Matsuzaki J, 2015; Sadafi S., 2024];
- стрес [Rezaei S, 2018];
- харчові фактори (вживання кави та гострих страв, надмірна кількість солодоців і кондитерських виробів у раціоні, а також недостатнє споживання клітковини) [Golen T., 2022; Sadafi S., 2024];
- ожиріння та значний відсоток вісцерального жиру [Chang P, 2014; El-Serag HB, 2014; He T, 2024; Rezaei S, 2018];
- гіподинамію [Sadafi S., 2024];
- тривожність та депресію [Choi JM, 2018; Quach DT, Phan BT., 2022; Zeng Y, Cao S, Yang H. 2023];
- сімейний анамнез стосовно кислотної реургітації [Argyrou A, 2018].

Разом з тим, автори наголошують, що цілеспрямована корекція щоденних звичок здатна попередити розвиток ГЕРХ та суттєво послабити інтенсивність її симптоматики [Sadafi S., 2024].

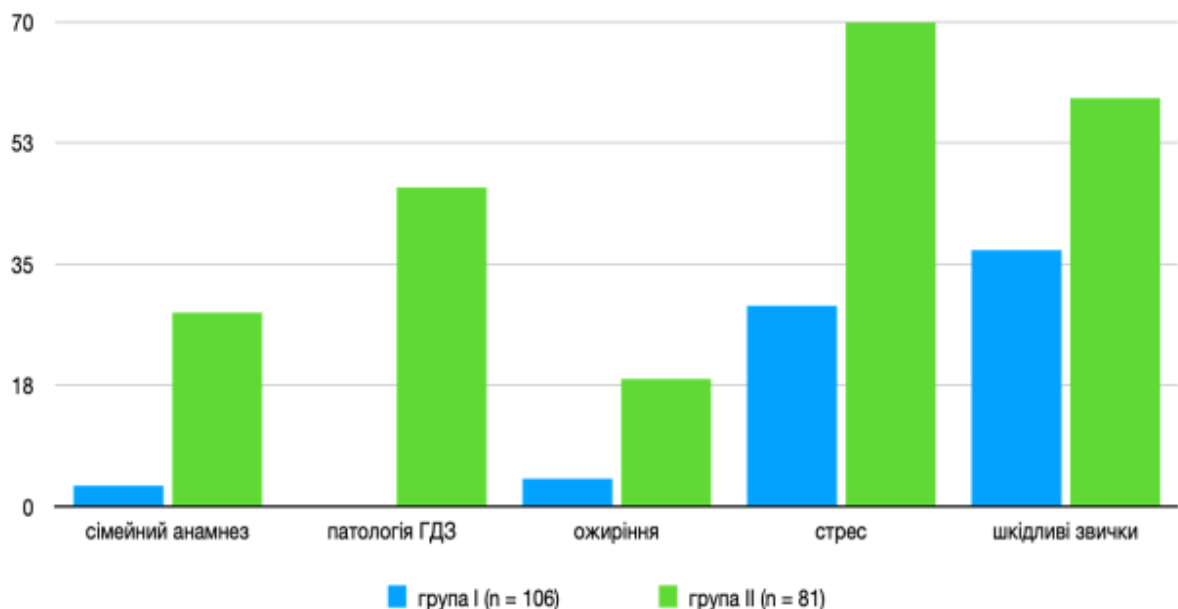
До факторів ризику розвитку ГЕРХ у дітей належать:

- вроджені аномалії розвитку, зокрема КК СОД та ахалазія;
- ожиріння;
- певні ліки, які використовуються для лікування БА;
- пасивне куріння;
- оперативні втручання на ВВ ТТ (зокрема хірургічна корекція атрезії стравоходу);
- тяжкі неврологічні розлади, включаючи дитячий церебральний параліч (неврологічну інвалідність);

- хронічна патологія дихальної системи (трансплантація легень в анамнезі; муковісцидоз; бронхолегенева дисплазія; ідіопатичний інтерстиціальний фіброз).
- Недоношеність ;
- обтяжений сімейний анамнез щодо печії та кислотної рефлюксії;
- генетична схильність [NICE, 2019; Taraszewska A., 2021].

Втім, проведений нами аналіз наявної наукової літератури не виявив даних про статистично вагомі поєднання ФР, які б сприяли розвитку як ГЕРХ, так і деструктивних змін СОС у підлітковому віці. Це й зумовило потребу в реалізації нашого наукового проєкту з метою формування відповідних ММП.

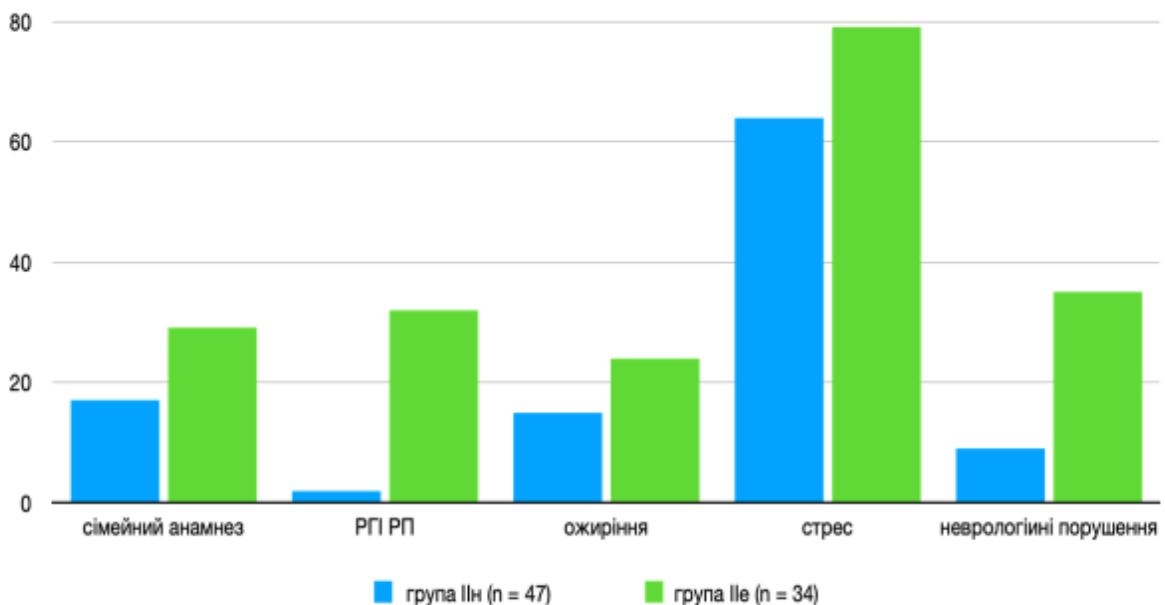
За допомогою кореляційно-регресійного аналізу даних, отриманих у ході опитування як практично здорових підлітків, так і пацієнтів віком 15–17 років із встановленим діагнозом ГЕРХ, було визначено комплекс статистично вагомих ФР виникнення цієї патології (див. рис. 5.1.1.).



**Рис. 5.1.1. Статистично значущі фактори ризику формування ГЕРХ у підлітків за результатами проведеного опитування**

Встановлено, що ризик виникнення ГЕРХ у підлітковому віці детермінований низкою чинників, серед яких: обтяжена спадковість (наявність у родичів ГЕРХ, ЕРЕ, стравоходу Барретта); надлишкова маса тіла; стани хронічного психоемоційного напруження вдома чи в навчальному закладі; наявність шкідливих звичок (куріння, вживання алкогольних напоїв); а також патологія гастродуоденальної ділянки (виразкові ураження шлунка/ДПК, дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) та КК СОД).

Щодо детермінант розвитку ЕРЕ на тлі ГЕРХ у підлітковому віці, то аналіз виявив такий перелік ФР: обтяжена спадковість щодо ГЕРХ, періодичні спалахи герпетичної інфекції у ротовій порожнині (РГ РП) та щелепно-лицьовій ділянці (ЩЛД), КК СОД, а також неврологічна патологія (зокрема мінімальна мозкова дисфункція (ММД), перенесені травми голови або хребта, епілептичні стани, синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ)). Додатково вагоме значення мають надлишкова вага та постійний психоемоційний тиск у родинному колі чи освітньому закладі (див. рис. 5.1.2.).



**Рис. 5.1.2. Статистично значущі фактори ризику формування ЕРЕ при ГЕРХ у підлітків за результатами опитування**

На етапі створення ММП для кожного з визначених факторів (X), що корелюють із виникненням ГЕРХ та підвищують ризик появи ЕРЕ, були визначені відповідні кількісні показники (див. табл. 5.1.1 та 5.1.2).

Таблиця 5.1.1. –

**Індикація перемінних “X” щодо формування ГЕРХ у підлітків**

<b>X</b>	<b>фактор ризику та його клінічне значення</b>	<b>бали</b>
X1	• наявність в родині: ГЕРХ так	1
	ерозивного рефлюкс-езофагіту так	2
	стравоходу Баретта / аденокарциноми стравоходу так	3
X2	• патологія гастродуоденальної зони: ні	0
	виразкова хвороба і дуодено-гастральний рефлюкс так	1
	дуодено-гастральний рефлюкс так	2
X3	• ковзна кіла стравохідного отвору діафрагми: ні	0
	Так	2
X4	• ожиріння: ні	0
	Так	2
X5	• хронічний стрес в родині / школі: ні	0
	так	2
X6	• тютюнопаління, вживання алкоголю : так	2
	ні	0

Таблиця 5.1.2. –

**Позначення змінних «Х», використаних для прогнозування ризику виникнення ерозивних уражень СО стравоходу у підлітків із ГЕРХ**

“Х”	фактор ризику та його клінічне значення	Бали
Х1	• ГЕРХ у родичів I ступеню родинності:	ні 0
		Так 2
Х2	• обтяжений сімейний анамнез щодо рецидивуючого герпесу РП та ЦЛД (більше 3 клінічно маніфестних епізодів протягом року):	0
	у родичів II ступеню родинності	так 1
	I ступеню родинності	так 2
	у підлітка:	так 3
Х3	• наявність неврологічних розладів	ні 0
		Так 2
Х4	• ожиріння:	ні 0
		так 2
Х5	• ковзна кила стравохідного отвору діафрагми:	ні 0
		так 2
Х6	• вживання алкоголю / тютюнопаління:	ні 0
		так 2
Х7	• хронічний стрес (в сім’ї/школі):	ні 0

	так	2
--	-----	---

**Застосування методів моно- та мультиваріантного аналізу дозволило встановити статистично достовірні поєднання чинників, що безпосередньо впливають на ймовірність розвитку GERX у підлітковому віці (табл. 5.1.3).**

*Таблиця 5.1.3. –*

Прогностична значущість факторів ризику розвитку GERX у підлітків

показник, що аналізували	мноваріантний аналіз			мультиваріантний аналіз		
	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
• обтяжений сімейний анамнез	1,640	0,096	<0,05	5,270	0,154	<0,05
• патологія гастро-дуоденальної зони	1,020	0,069	<0,05	5,920	0,987	<0,05
• ковзна кила стравохідного отвору діафрагми	2,070	0,045	<0,05	9,700	1,657	<0,05
• ожиріння	0,590	0,067	<0,05	5,820	1,132	<0,05
• хронічний стрес в сім'ї/школі	0,270	0,037	<0,05	6,830	0,949	<0,05
• шкідливі звички	0,300	0,021	<0,05	4,400	0,364	<0,05

Результати, здобуті під час проведення моно- та мультиваріантного статистичного опрацювання даних, були використані як фундамент для

побудови ММП, що дозволяє прогнозувати розвиток GERX у підлітків. Запропонована нами модель базується на таких формулах:

$$f_1 = -29,49 + 5,27X_1 + 5,92X_2 + 9,7X_3 + 5,82X_4 + 6,83X_5 + 4,4X_6 \quad (1);$$

$$f_2 = -0,72 + 1,64X_1 + 1,02X_2 + 2,07X_3 - 0,59X_4 - 0,27X_5 + 0,3X_6 \quad (2);$$

де:  $-29,49$  (1) і  $-0,72$  (2) – два постійних вільних члени вказаних формул;

$f_1$  і  $f_2$  – залежні змінні функції: величина вірогідності виникнення ( $f_1$ ) чи відсутності вірогідності виникнення ( $f_2$ ) захворювання.

При  $f_1 > f_2$  прогнозують вірогідність виникнення GERX у підлітків;

при  $f_1 < f_2$  – така вірогідність відсутня.

Якщо  $f_1 > f_2$ , то можемо знайти ступінь вірогідності (FL) виникнення захворювання по формулі:  $FL = 1/e^{k_1} + e^{k_2}$ , де:  $k_1$  – різниця між меншою і більшою величиною,  $k_2$  – константа, що дорівнює 0 (тому, що  $L = 1$ ),  $e$  – експонента, яка дорівнює 2,718. Величину  $e^{k_1}$  та  $e^{k_2}$  визначають за допомогою табличних показників функції  $e^{-x}$  (Митропольский А.К., 1969).

При  $FL > 0,75$  прогнозують високий рівень вірогідності виникнення GERX; при  $FL$  від 0,75 до 0,6 – середній; менше 0,6 – низький.

Валідація створеної ММП була проведена на базі гастроентерологічних відділень для дітей у ДКЛ №9 (Подільський район, м. Київ).

Використовуючи зазначені математичні моделі, ми визначили показники діагностичної ефективності створеної ММП: її чутливість склала 81,8 %, а специфічність досягла 97,9 %. При цьому позитивна та негативна прогностична цінність встановлені на рівні 76,2 % та 83,1 % відповідно.

Нижче наведено приклади практичного застосування розробленої математичної моделі прогнозування (ММП) розвитку GERX у підлітків.

Приклад 1. Пацієнтка Зоя С., 15 років. Анамнестичні дані: обтяжена спадковість (бабуся — GERX, рефлюкс-езофагіт II ступеня,  $X_1 = 2$ ); ДГР ( $X_2 = 2$ ); КК СОД ( $X_3 = 2$ ); ожиріння II ступеня ( $X_4 = 2$ ); хронічний психоемоційний

стрес у сім'ї через конфлікт із вітчимою (X5 = 2); тютюнопаління (більше 3 сигарет на добу, X6 = 2).

$$f1 = -29,49 + 5,27X1 + 5,92X2 + 9,7X3 + 5,82X4 + 6,83X5 + 4,4X6 = 45,39$$

$$f2 = -0,72 + 1,64X1 + 1,02X2 + 2,07X3 - 0,58X4 - 0,27X5 + 0,3X6 = 7,64$$

$f1 > f2$  – у дівчини є вірогідність виникнення ГЕРХ, яку обчислюємо за формулою:  $KL = f1 - f2 = 37,75$ ;

$$FL = 1 / 2,718^{(-0,561)} + 1 = 0,989, \text{ тобто } 98,9 \%$$

Отже, за результатами розрахунків, імовірність розвитку патології у пацієнтки виявилася дуже високою і становить 98,9 %. Подальше клінічне обстеження повністю підтвердило діагноз ГЕРХ, після чого хворій було призначено адекватну терапевтичну схему.

Приклад 2. Пацієнт Олександр К., 17 років. Анамнестичні дані: обтяжена спадковість відсутня (відсутність ГЕРХ, ЕРЕ чи стравоходу Барретта у родині, X1 = 0); патологія гастродуоденальної зони не виявлена (X2 = 0); КК СОД відсутня (X3 = 0); ожиріння немає (X4 = 0); наявний хронічний психоемоційний стрес у школі (конфлікт із викладачем математики, X5 = 2); шкідливі звички відсутні (X6 = 0).

$$f1 = -29,49 + 6,84X2 = -15,81;$$

$$f2 = -0,72 - 0,27X2 = -0,99;$$

$f1 < f2$  – тобто вірогідність розвитку ГЕРХ.

$$KL = -0,72 - (-0,27) = -0,45;$$

$FL = 1 / 2,718^{(-0,234)} + 1 = 0,112$ , отже, імовірність розвитку захворювання є низькою і становить 11,2 %.

У ході клінічного обстеження підлітка було діагностовано дисфункцію жовчного міхура, що протікає за гіпертонічно-гіперкінетичним типом.

Таким чином, використання запропонованої ММП у клінічну практику відкриває можливості для проведення якісної стратифікації підлітків за групами ризику, що дозволяє з високою точністю прогнозувати ймовірність маніфестації ГЕРХ.

Застосування методів моно- та мультиваріантного аналізу щодо чинників, які потенційно підвищують ризик розвитку ЕРЕ на тлі ГЕРХ у підлітковому віці, дозволило верифікувати їхні статистично достовірні комбінації (табл. 5.1.4).

*Таблиця 5.1.4. –*

**Оцінка впливу визначених чинників на імовірність розвитку ерозивного рефлюкс-езофагіту у підлітків з ГЕРХ**

показник, що аналізували	моноваріантний аналіз			мультиваріантний аналіз		
	Beta	SE	P- value	Beta	SE	P- value
• обтяжений сімейний анамнез по ГЕРХ	3,160	0,094	<0,05	10,030	1,542	<0,05
• рецидивуючий герпес ротової порожнини і щелепно-лицьової ділянки	1,550	0,071	<0,05	10,900	1,902	<0,05
• неврологічні розлади (мінімальна мозкова дисфункція, синдром дефіциту уваги та	0,440	0,039	<0,05	6,270	1,537	<0,05

гіперактивності, травма голови/хребта) в анамнезі						
• ожиріння	1,840	0,052	<0,05	9,490	1,328	<0,05
• ковзна кила стравохідного отвору діафрагми	1,370	0,079	<0,05	5,450	0,991	<0,05
• шкідливі звички	0,680	0,043	<0,05	2,130	0,564	<0,05
• хронічний стрес	2,080	0,037	<0,05	9,280	0,364	<0,05

Результати проведеного моно- та мультиваріантного статистичного аналізу слугували фундаментом для розробки ММП, що дозволяє оцінювати ймовірність формування ерозивних уражень слизової оболонки (СО) стравоходу у підлітків, які страждають на ГЕРХ.

Створена ММП описується наступними формулами:

$$f_1 = -35,9 + 10,03X_1 + 10,9X_2 - 6,27X_3 + 9,49X_4 + 5,45X_5 + 2,13X_6 + 9,28X_7 \quad (1);$$

$$f_2 = -1,7 + 3,16X_1 + 1,55X_2 + 0,44X_3 - 1,84X_4 + 1,37X_5 + 0,68X_6 + 2,08X_7 \quad (2);$$

де:  $-35,9$  (1) і  $-1,7$  (2) – два постійні члени вказаних формул;

$f_1$  і  $f_2$  – залежні змінні функції: величина вірогідності виникнення ( $f_1$ ) чи відсутності ( $f_2$ ) вірогідності виникнення деструктивних форм захворювання.

Згідно із загальноприйнятими математичними методами, ми розрахували показники діагностичної ефективності моделі для прогнозування розвитку ЕРЕ: чутливість склала 85,3 %, специфічність — 94,7 %, тоді як позитивна та негативна прогностична цінність досягли значень 79,4 % та 88,2 % відповідно.

Алгоритм застосування ММП аналогічний описаному вище.

Наводимо приклади практичного використання розробленої ММП.

Приклад 1. Пацієнт Максим Д., 16 років, карта стаціонарного хворого № 719. Анамнестичні дані: наявна ГЕРХ ( $X_1 = 3$ ); обтяжена спадковість (наявність рефлюксної хвороби у бабусі та дідуся,  $X_2 = 1$ ); травма хребта в анамнезі (вік 14 років,  $X_3 = 1$ ); ожиріння I ступеня ( $X_4 = 2$ ); наявна КК СОД ( $X_5 = 2$ ); шкідливі звички відсутні ( $X_6 = 0$ ); хронічний психоемоційний стрес у школі (психологічний булінг через надмірну масу тіла,  $X_7 = 2$ ).

$$f_1 = -35,9 + 10,03X_1 + 10,9X_2 - 6,27X_3 + 9,49X_4 + 2,13X_5 + 9,28X_6 = 42,36$$

$$f_2 = -1,7 + 3,16X_1 + 1,55X_2 + 0,44X_3 - 1,84X_4 + 0,67X_5 + 2,08X_6 = 10,77;$$

$f_1 > f_2$ , що свідчить про високу імовірність розвитку ерозивних уражень стравоходу у підлітка з ГЕРХ.

$$KL = f_1 - f_2 = 42,36 - 10,77 = 31,39;$$

$KL = 1/2,718^{(-0,785)} + 1 = 0,9816$ , тобто у дитини є високий ступінь вірогідності формування ерозивної форми захворювання – 98,16 %.

Під час ендоскопічного дослідження діагностовано ерозивний рефлюкс-езофагіт II ступеня на тлі ГЕРХ.

Приклад 2. Пацієнтка Таня З., 16 років, історія стаціонарного хворого № 1374. Анамнестичні дані: наявна ГЕРХ у матері ( $X_1 = 1$ ); РГ РП та ЩЛД в родині відсутні ( $X_2 = 0$ ); в анамнезі ММД ( $X_3 = 2$ ); ІМТ — 23,1 кг/м<sup>2</sup> ( $X_4 = 0$ ); КК СОД відсутня ( $X_5 = 0$ ); шкідливі звички відсутні ( $X_6 = 0$ ); хронічний стрес відсутній ( $X_7 = 0$ ).

$$f_1 = -35,9 + 10,03X_1 - 6,26X_2 = -32,13;$$

$$f_2 = -1,7 + 3,17X_1 + 0,44X_2 = 2,98;$$

$f_1 < f_2$  – тобто, вірогідність розвитку захворювання у підлітка відсутня.

$KL = 1/2,718^{(-0,347)} + 1 = 0,1641$ , що свідчить про низький ступінь вірогідності формування ЕРЕ (16,41 %). Під час обстеження у дитини діагностовано функціональну диспепсію.

Виявлені нами закономірності впливу факторів ризику на розвиток ГЕРХ та формування ерозивних уражень слизової оболонки стравоходу у підлітків частково корелюють із результатами досліджень, представленими в сучасній фаховій літературі, де основна увага, як правило, приділяється дорослому контингенту хворих. Водночас аналогічні відомості у педіатричній практиці представлені фрагментарно, а спеціалізовані дані щодо підліткової когорти у сучасних наукових публікаціях фактично відсутні, що зумовлює наукову новизну та практичну цінність отриманих нами результатів

Низка наукових праць ідентифікує обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ, ЕРЕ, стравоходу Барретта та аденокарциноми як вагомні фактори ризику розвитку захворювання. Зокрема, дослідження за участю близнюків продемонстрували, що показник успадкованості ГЕРХ сягає близько 31 %. Доведено асоціацію низки однонуклеотидних поліморфізмів (зокрема в генах FOXF1, MHC, CCND1, а також генах репарації ДНК та протизапальних цитокінів) із підвищеною схильністю до ГЕРХ та її ускладнень через наявність спільних генетичних локусів. Згідно з даними Argyrou A. (2018), до потенційних генетичних предикторів розвитку ГЕРХ належать специфічні локуси (rs10419226, rs2687201, rs10852151 та rs520525). Попри полігенну природу захворювання, автори наголошують на необхідності подальшого поглибленого вивчення ролі генних поліморфізмів у патогенезі цієї патології.

Ожиріння і значна кількість абдомінального жиру у пацієнта [Argyrou A, 2018; Chang P, Friedenberг F., 2014; El-Serag HB, 2014; Matsuzaki J, 2015; Patti MG., 2016], анатомічні фактори (КК СОД) [Argyrou A, 2018], шкідливі звички (тютюнопаління / алкоголь, кавв, солодощі та десерти на фоні низького вмісту клітковини в раціоні) [Park CH, 2014; Sadafi S., 2024], високий рівень

тривожності та депресії [Zeng Y, Cao S, Yang H., 2023] відмічаються у багатьох сучасних дослідженнях як ФР ГЕРХ, ЕРЕ та стравоходу Барретта у дорослих пацієнтів [Asreah R, Abdullhameed A., 2021].

У дорослій популяції доведено асоціацію ГЕРХ зі статевим диморфізмом: за даними Kim S.Y. (2019), неерозивна форма захворювання переважає у жінок, тоді як ерозивна — у чоловіків. Проте для підліткової вікової групи аналогічні дані в науковій літературі відсутні. Результати нашого дослідження не виявили статистично значущого впливу статі на формування як неерозивної, так і ерозивної форм ГЕРХ у підлітків.

У педіатричній практиці доведено вагомий вплив ожиріння на розвиток патології [Taraszewska A., 2021], а також негативний вплив алкоголю та тютюнопаління на слизову оболонку стравоходу [Carroll W., 2016; Taraszewska A., 2021]. Наші результати загалом корелюють із цими даними, проте варто зазначити принципову відмінність: у межах нашого дослідження йшлося про активне, а не пасивне тютюнопаління серед обстежених підлітків.

Згідно з міжнародними рекомендаціями [NICE, 2019], неврологічні порушення розглядаються як фактор ризику ГЕРХ насамперед у контексті дитячого церебрального паралічу. Натомість результати нашого дослідження демонструють ширший спектр неврологічних предикторів: виявлено, що наявність в анамнезі травм голови або хребта, мінімальних мозкових дисфункцій (ММД), синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), а також епілепсії в поєднанні з іншими чинниками, достовірно підвищує ризик розвитку ерозивної форми ГЕРХ у підлітків.

За результатами проведеного дослідження до статистично значущих ФР розвитку ЕРЕ віднесено РГ РП і ЩЛД. Нині в міжнародній базі PubMed представлено значну кількість наукових праць, у яких описані випадки герпетичного ерозивного езофагіту як серед дорослих, так і в дітей та підлітків, причому не лише в осіб з імунодефіцитними станами, але й за відсутності порушень імунного статусу [Bordea M.A., 2020; Bansal R.K., Ranjan P., 2014; Canalejo E., 2010]. Імовірно, розвиток ерозивних змін стравоходу при РГ РП

пов'язаний із вираженою тропністю вірусів простого герпесу I та II типів до СО ВВ ТТ. Водночас часті клінічно маніфестні рецидиви інфекції (понад три епізоди на рік) можуть супроводжуватися несприятливим впливом герпесвірусів на структури ВНС. Це, своєю чергою, призводить до порушення вегетативного гомеостазу та розладів секреторної і моторної функцій ВВ ТТ, що може сприяти тривалому перебігу ГЕР [Bordea M.A., 2020].

Щодо ролі стресу у розвитку ГЕРХ, результати досліджень за участю дорослих пацієнтів свідчать, що підвищення рівня кортизолу в умовах психоемоційного навантаження супроводжується зниженням тонуусу НСС та погіршенням кліренсу стравоходу від кислого шлункового вмісту. Це створює умови для тривалішого контакту СО стравоходу з рефлюксом, як наслідок, сприяє персистенції клінічних проявів ГЕРХ [Golen T., Ricciotti H., 2022]. При цьому може формуватися своєрідне «хибне коло»: з одного боку, психоемоційний стрес здатний посилювати симптоматику захворювання, а з іншого — сама наявність ГЕРХ стає додатковим стресогенним чинником для пацієнта. Водночас у дорослих хворих на ГЕРХ нерідко виявляють підвищений рівень особистісної та ситуативної тривожності, а також депресивні прояви, які підтримують стан хронічного стресу і можуть сприяти тривалому збереженню клінічної симптоматики захворювання [Zeng Y, Cao S, Yang H., 2023].

## **5.2. Функціональні можливості та рівень ситуативної й особистісної тривожності у підлітків з ГЕРХ**

Тривалий ГЕР, який притаманний ГЕРХ [Maret, 2020; Demir AM, 2022; Quach D, Phan BTA, 2022; Shaqran TM, 2023; Visnes ES, 2024] має ключове значення не тільки у формуванні цього захворювання, а й у розвитку на його фоні високого рівня тривожності і навіть депресії. Результати великого перехресного обсерваційного дослідження підтвердили, що порівняно зі

здоровими особами, пацієнти з ГЕРХ мають достовірно вищі рівні тривожності та депресії [Choi J, 2018], що свідчить про психосоматичну сутність цього соціально значущого захворювання.

Науковими дослідженнями останніх років підтверджена патогенетична роль медіаторів запалення у розвитку як ГЕРХ, так і порушень психо-емоційної сфери – тривожності і депресії. З'ясовано, що СОС при ГЕРХ синтезує велику кількість прозапальних цитокінів та хемокінів (IL-6, 8 і 1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , фактор активації тромбоцитів, активні форми кисню), які можуть запускати каскад запалення також і в ЦНС [You Z, 2015] та обумовлювати розвиток тривожних розладів і депресії [Milaneschi Y, 2021]. Окрім цього, з'ясовано, що більш як половина хворих на ГЕРХ мають нічний кислотний ГЕР, що суттєво порушує їх сон [Teimouri A, Amra B. 2021] та опосередковано стає причиною виникнення тривожних розладів і депресії. Тобто, за таких умов формується т.з. “хибне коло”, коли часті нічні пробудження внаслідок кислотного ГЕР активують нейроендокринні структури (вегетативну нервову систему і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь) з гіперсимпатикотонією та розладами сну, які, в свою чергу, посилюють та підтримують прояви ГЕРХ.

З іншого боку, кислотний ГЕР стимулює активність блукаючого нерву, викликає звуження бронхів, нічне апное, посилює депривацію сну [Tan X, Wang S, Wu F, Zhu J., 2024], що призводить до формування високого рівня тривожності і депресії [Yamasaki T, Quan SF, Fass R, 2019]. Водночас тривога або депресія можуть збільшити ризик розвитку симптомів ГЕРХ, оскільки у таких пацієнтів порівняно зі здоровими особами в 2,8 разів вищий ризик не тільки формування, а й збереження кислотного ГЕР, частота епізодів якого за даними [Kessing B, 2015] тісно корелює зі ступенем тривоги.

На сьогодні в глобальному масштабі, високий рівень тривожності/депресії стали важливою медико-психологічною проблемою у світі [Bandelow B, 2015]. Доведено, що виразна тривога і депресія призводять

до порушень поведінкових та афективних показників соціального функціонування людини [Saric I, 2017] і достовірного збільшення частоти формування хронічних захворювань, зокрема, ГЕРХ, яка, в свою чергу, може посилювати ці психо-емоційні розлади [Lotfaliany M, 2018; Meuret A, 2020]. Результати низки обсерваційних досліджень вказують на ймовірний зв'язок між ГЕРХ і тривожними розладами/депресією. Так, в проспективному когортному дослідженні в Австралії було виявлено високий рівень тривоги та депресії у дорослих чоловіків з ГЕРХ [On Z, 2017]. Ще в одному когортному дослідженні [You Z, 2015] з використанням Тайваньської національної бази даних медичного страхування, було підтверджено достовірно вищу поширеність тривоги та депресії у пацієнтів з ГЕРХ порівняно з контрольною когортою. При цьому тяжкість проявів ГЕРХ корелювала з виникненням психоемоційних розладів, рівень яких знижувався на фоні ефективного використання інгібіторів протонної помпи та, відповідно, зменшення клінічних проявів захворювання [Wu C, 2021].

Враховуючи вище вказане, на сьогодні залишається недостатньо зрозумілим чи ГЕРХ, як психосоматична патологія є причиною високих рівнів тривоги та депресії у пацієнтів, чи навпаки, високий рівень тривожності та депресії призводять до формування і прогресування захворювання. Для з'ясування цього питання в 2023 році [Zeng Y, Cao S, Yang H, 2023] використали інноваційний дослідницький підхід щодо причинно-наслідкового зв'язку між ГЕРХ та тривожністю/депресією і провели двонаправлене дослідження з використанням менделівської рандомізації [Swanson S, 2017]. Автори виключили вплив таких значущих щодо ГЕРХ факторів як високий ІМТ [de Wit L, 2022], куріння [Wootton R, 2020] і вживання алкоголю [Pan J et al., 2019], що підвищують ризик тривоги/депресії, та підтвердили причинно-наслідковий зв'язок між ГЕРХ і значним ризиком цих психоемоційних порушень у дорослих [Zeng Y, Cao S, Yang H, 2023]. Автори продемонстрували, що генетично передбачена ГЕРХ може суттєво

підвищувати ризик формування тривожних розладів і депресії, що потребує відповідної психологічної корекції та ефективного медико-психологічного супроводу таких пацієнтів.

Однак, всі ці різнопланові дослідження стосуються дорослих пацієнтів, в той час як в доступних міжнародних базах даних є недостатньо інформації щодо психо-емоційного та вегетативного статусу дітей різних вікових груп з ГЕРХ. Вказане обумовило необхідність з'ясування психологічних особливостей підлітків, які є найуразливішою категорією стосовно не тільки ГЕРХ, а й психо-емоційних і вегетативних розладів [Steinberg L., 2017], оскільки цей вік є критичним періодом завершення дитинства, фазою дорослішання, перехідним етапом фізичного, нейро-вегетативного та психологічного/психічного розвитку від статевого дозрівання до повноліття і найрізноманітніші фізичні, емоційні та соціальні зміни, у т.ч. вплив такого стресового фактору як хвороба, можуть посилювати сприйнятливність підлітків до зовнішніх впливів, виявляючись емоційними, когнітивними, вегетативними, поведінковими розладами, зниженням функціональних можливостей та соціальною дезадаптацією [Jaworska N., MacQueen G., 2015], які можуть підтримувати та погіршувати перебіг захворювання, зокрема, ГЕРХ.

Тому ми здійснили вивчення рівнів особистісної та реактивної тривожності, вегетативного статусу і функціональних можливостей саме підлітків з ГЕРХ для обґрунтування необхідності диференційованої психо-вегетативної корекції у комплексному лікуванні захворювання.

Для оцінки особистісної і ситуативної тривожності використовували шкалу тривожності Спілбергера–Ханіна (State–Trait Anxiety Inventory – STAI). [Spielberger C.D. et al., 1980].

Шкала ОТ та СТ Спілбергера–Ханіна є єдиною методикою, що дозволяє диференційовано визначати тривожність і як особистісну рису, і як її стан [Чала ЮМ, Шахрайчук АМ., 2018].

Оцінку вегетативного статусу та функціональних можливостей обстежених підлітків основної та контрольної груп здійснювали за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я, пріоритетність якої підтверджена Патентом на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року “Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму”. Фрагмент створеної нами комп'ютерної програми, що стосується інтегральної оцінки вегетативного балансу обстежених підлітків включав визначення вегетативного індексу (ВІ) (індекс Кердо), що розраховується за формулою:  $VI = 1 - (AT \text{ діаст.} : ЧСС) * 100$ . При значенні  $VI \geq 11$  у.о. констатували симпатикотонію;  $(-1) - 10$  у.о. – ейтонію (вегетативну рівновагу);  $< -1$  у.о. – ваготонію.

Інтегральні функціональні можливості дитини оцінювали за індексом функціональних змін (ІФЗ).

При аналізі рівнів ОТ в Пн і Пе підгрупах основної групи та в контролі встановлена статистично значуща різниця за її середніми показниками. Так, було визначено, що медіана ОТ серед підлітків Пн-підгрупи, дорівнював 39 [27,0; 51,0] балів, що відповідає її середньому рівню, а в підгрупі підлітків з ЕРЕ рівень ОТ був високим – 54,0 [42,0; 66,0] балів. У групі контролю, тобто у практично здорових школярів 15-17 років, цей показник складав 22,5 [16,0; 29,0] бали, що відповідає низькому рівню ОТ і достовірно відрізняється від даних у Пн та Пе підгрупах пацієнтів з ГЕРХ ( $p < 0,001$ ).

При розподілі обстежених підлітків за ступенем виразності ОТ також виявлена достовірна різниця між підгрупами основної групи та контролем. Так, у переважної більшості (94,3 %) практично здорових підлітків виявлений низький рівень ОТ, в той час, як в Пн- та Пе-підгрупах він констатований у кожного 4 пацієнта з неерозивною ГЕРХ і лише у 11,8% хворих з ЕРЕ ( $p < 0,001$ ). При цьому в Пн-підгрупі, в основному, спостерігався середній рівень

ОТ (63,8 %), а у понад 2/3 пацієнтів ІІе-підгрупи (70,6 %) виявлений її високий рівень.

Узагальнена інформація щодо особистісної тривожності у обстежених підлітків наведена в таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1. –

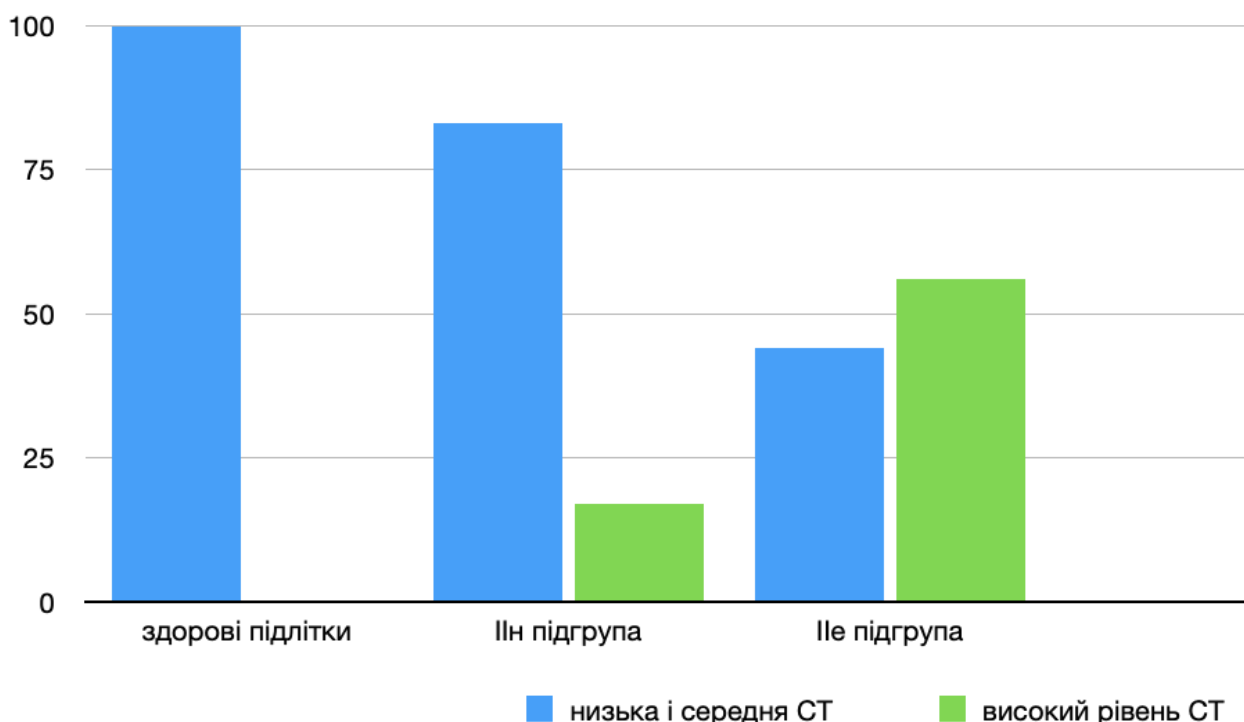
**Рівні особистісної тривожності у обстежених підлітків в обох підгрупах основної та контрольній групах (n = 116)**

особистісна тривожність	основна група (n = 81)		контрольна група (n = 35)	P
	підгрупа Ін (n = 47)	підгрупа Іе (n = 34)		
нижній кuartиль	27,0	42,0	16,0	p < 0,001
медіана	39,0	54,0	22,5	
верхній кuartиль	51,0	66,0	29,0	
<i>розподіл обстежених підлітків за ступенем виразності особистісної тривожності, n (%)</i>				
низький рівень (до 30 балів)	12 (25,5 %)	4 (11,8 %)	33 (94,3 %)	p*=0,001
помірний рівень (31–44 бали)	30 (63,8 %)	6 (17,6 %)	2 (5,7 %)	
високий рівень (≥ 45 балів)	5 (10,7 %)	24 (70,6 %)	0 (0)	

*Примітки.*  $p$  – розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U);

$p^*$  – розбіжності між розподілами за критерієм  $\chi^2$  Пірсона

Дані табл. 5.2.1, що стосуються рівнів ОТ у практично здорових школярів 15-17 років з контрольної групи та підлітків з ГЕРХ ілюстровані рис. 5.2.1.



**Рис. 5.2.1. Рівні особистісної тривожності у практично здорових школярів та підлітків з неерозивною та ерозивною формою ГЕРХ**

Отже, високий рівень ОТ достовірно частіше виявлений при ЕРЕ порівняно з пацієнтами з неерозивною формою ГЕРХ та зі здоровими підлітками.

Враховуючи те, що тільки в ІІе-підгрупі були пацієнтки з НМТ та ожирінням ми окремо проаналізували результати їх обстеження для з'ясування впливу цього фактору на рівень їх ОТ, СТ, вегетативний статус та функціональні можливості.

Результати психологічного дослідження щодо рівня ОТ залежно від статі та варіанту ГЕРХ у підлітків надані в табл. 5.2.2.

Таблиця 5.2.2. –

**Рівні особистісної тривожності у підлітків залежно від статі та варіанту ГЕРХ (n = 116)**

групи та підгрупи	рівень особистісної тривожності		
	низький (до 30 балів)	середній (30-44 бали)	Високий (≥ 45 балів)
	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)
<b>Пн-підгрупа (n = 47)</b>	<b>12 (25,5%)</b>	<b>30 (63,8%)</b>	<b>5 (10,7%)</b>
дівчата (n = 23)	5 (21,7%)	16 (69,5%)	2 (8,7%)
хлопці (n = 24)	7 (29,2%)	14 (58,3%)	3 (12,5%)
<b>Пе-підгрупа (n = 34)</b>	<b>4 (11,8%)</b>	<b>6 (17,6%)</b>	<b>24 (70,6%)</b>
дівчата (n = 16)	0	3 (18,7%)	13 (81,3%)*
<i>з них:</i>			
дівчата з НМТ й ожирінням (n = 9)	0	0	9 (100,0%)*
дівчата з нормальним ІМТ (n = 7)	0	3 (42,8%)	4 (57,1%)**
хлопці (n = 18)	4 (22,2%)	3 (16,7%)	11 (61,1%)
<b>група І контролю (n = 35)</b>	<b>33 (94,3%)</b>	<b>2 (5,7%)</b>	<b>0</b>
дівчата (n = 17)	17 (100,0%)	0	0

хлопці (n = 18)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0
-----------------	------------	-----------	---

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між хлопцями і дівчатами; \*\* – між дівчатами з НМТ й ожирінням та дівчатами з нормальним ІМТ.

При вивченні гендерних особливостей ОТ у хворих на неерозивну форму ГЕРХ, достовірної різниці у хлопців та дівчат не виявлено. Що стосується пацієнтів з ЕРЕ, то звертає на себе увагу достовірна різниця щодо високого рівня ОТ у дівчат (81,3% проти 61,1% у хлопців ( $p < 0,05$ )). При цьому у всіх дівчат з НМТ та ожирінням був високий рівень ОТ, в той час як у 42,8 % дівчат з нормальним ІМТ цей показник був середнім, а у 57,1 % – високим.

Результати визначення рівнів СТ у обстежених підлітків надані в табл. 5.2.3.

*Таблиця 5.2.3. –*

**Рівні ситуативної тривожності у обстежених підлітків в обох підгрупах основної групи та в контролі (n = 116)**

ситуативна тривожність	основна група (n = 81)		контрольна група (n = 35)	P
	підгрупа Пн (n = 47)	підгрупа Пе (n = 34)		
нижній кuartиль	27,0	28,0	14,0	p < 0,001
медіана	39	39,0	25,0	
верхній кuartиль	51,0	52,0	29,0	

<i>розподіл обстежених підлітків за ступенем виразності ситуативної тривожності, n (%)</i>				
низький рівень (до 30 балів)	14 (29,8 %)	5 (14,7 %)	31 (88,6 %)	p*=0,001
помірний рівень (31–44 бали)	25 (53,2 %)	10 (29,4 %)	4 (11,4 %)	
високий рівень (≥ 45 балів)	8 (17,0 %)	19 (55,9 %)	0 (0)	

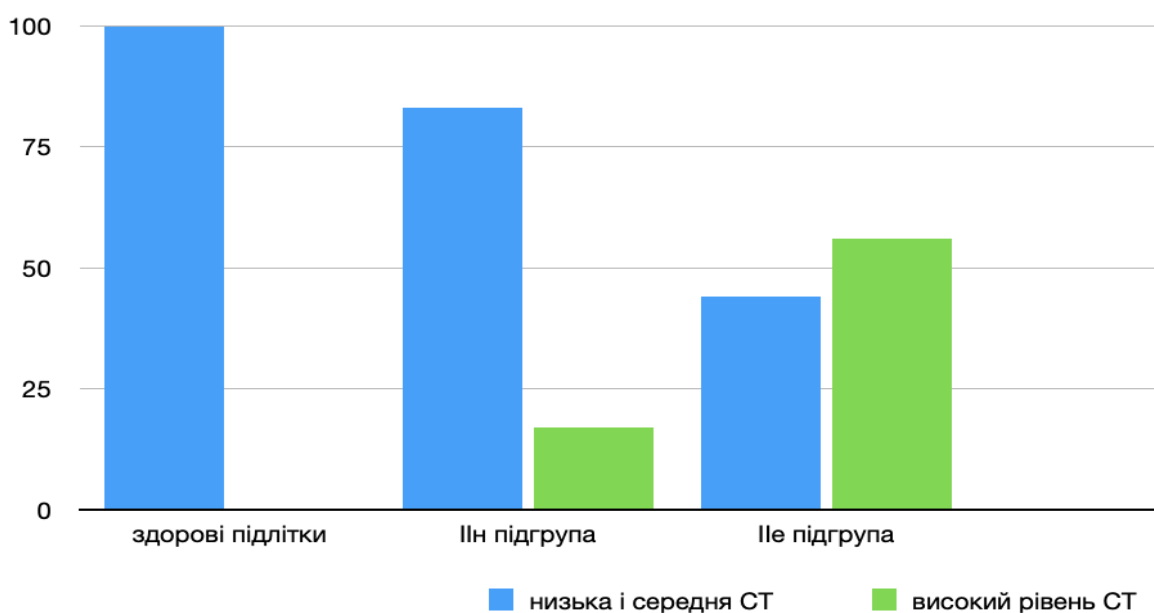
*Примітки.*  $p$  – розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U);

$p^*$  – розбіжності між розподілами за критерієм  $\chi^2$  Пірсона

Аналіз отриманих результатів щодо рівню СТ в обох підгрупах основної та контрольній групах виявив статистично значуще переважання величини медіани цього показника у обстежених з проявами неерозивної форми ГЕРХ – 39,0 [27,0; 51,0] балів, що відповідає її середньому рівню та з ЕРЕ – 48,5 [28,0; 69,0] балів, що свідчить про її високий рівень, порівняно з показниками практично здорових підлітків – 21,5 [14,0; 29,0] балів ( $p < 0,01$ ).

Розподіл за рівнем виразності проявів СТ також виявив статистично значущу різницю між показниками у практично здорових підлітків та підгрупах основної групи дослідження. Так, у 25 (53,2 %) обстежених Пн-підгрупи був здебільшого середній рівень СТ, а в Пе-підгрупі – у кожного другого пацієнта (55,9%) – високий її рівень, в той час, як у 91,4% практично здорових підлітків він був низьким. При цьому в групі контролю високого рівня СТ не було зареєстровано у жодного школяра, а у пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ висока тривожність виявлена лише у 17,0% хворих.

Дані табл. 5.2.2 ілюстровані рис. 5.2.2 щодо показників СТ у здорових школярів 15-17 років та підлітків з різними формами ГЕРХ.



**Рис. 5.2.2. Рівні ситуативної тривожності у практично здорових школярів та підлітків з неерозивною й ерозивною формами ГЕРХ**

Гендерні особливості рівнів СТ у обстежених підлітків надані в табл. 5.2.4.

*Таблиця 5.2.4. –*

**Рівні реактивної тривожності у обстежених підлітків залежно від статі та варіанту ГЕРХ (n = 116)**

групи та підгрупи	рівень реактивної тривожності		
	низький (до 30 балів)	середній (30-44 бали)	високий ( $\geq 45$ балів)
	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)
<b>ІІн-підгрупа (n = 47)</b>	<b>14 (29,8 %)</b>	<b>25 (53,2 %)</b>	<b>8 (17,0 %)</b>
дівчата (n = 23)	6 (26,1 %)	13 (56,5 %)	4 (17,4 %)
хлопці (n = 24)	8 (33,3 %)	12 (50,0 %)	4 (16,7 %)
<b>ІІе-підгрупа (n = 34)</b>	<b>5 (14,7 %)</b>	<b>10 (29,4 %)</b>	<b>19 (55,9 %)</b>

дівчата (n = 16)	1 (6,2 %)*	3 (18,8 %)*	12 (75,0 %)*
<b>з них:</b>			
дівчата з НМТ й ожирінням (n = 9)	0	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)*
дівчата з нормальним ІМТ (n = 7)	1 (14,3 %)	2 (28,6 %)	4 (57,1 %)**
хлопці (n = 18)	4 (22,2 %)	7 (38,9 %)	7 (38,9 %)
<b>група І контролю (n = 35)</b>	<b>31 (88,6 %)</b>	<b>4 (11,4 %)</b>	<b>0</b>
дівчата (n = 17)	15 (88,2 %)	2 (11,8 %)	0
хлопці (n = 18)	16 (88,9 %)	2 (11,1 %)	0

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між хлопцями і дівчатами; \*\* – між дівчатами з НМТ й ожирінням та дівчатами з нормальним ІМТ.

Аналізуючи отримані нами результати стосовно рівнів СТ залежно від статі обстежених підлітків, спостерігалися схожі тенденції, як і при дослідженні ОТ. Так, у хворих на неерозивну форму ГЕРХ, достовірної різниці між рівнями СТ у хлопців та дівчат не виявлено. Однак, у пацієнтів з ЕРЕ звертає на себе увагу достовірна різниця щодо високого рівня СТ у дівчат (75,0 % проти 38,9 % у хлопців) на тлі переважання кількості хлопців з низьким (22,2 % проти 6,2 %) та середнім її рівнями (38,9 % і 18,8 % відповідно) у дівчат ( $p < 0,05$ ). За наявності НМТ та ожиріння у 88,9 % дівчат цієї підгрупи виявлений високий рівень СТ і тільки у 11,1 % – середній. А у дівчат з нормальним ІМТ – середній рівень СТ констатований у 28,6 %, а високий – у 57,1 % ( $p < 0,05$ ).

Результати інтегральної оцінки вегетативного статусу та функціональних можливостей підлітків з ГЕРХ надані в табл. 5.2.5.

Таблиця 5.2.5. –

**Інтегральна оцінка вегетативного статусу та функціональних  
можливостей обстежених підлітків залежно від статі та варіанту ГЕРХ  
(n = 116)**

групи	вегетативний статус (вегетативний індекс Кердо)			функціональні можливості (індекс функціональних змін)	
	ейтонія (-1)–10 у.о	симпатико- тонія > 11 у.о.	ваготонія < -1 у.о.	задовільні < 2,59 у.о.	незадовільні > 2,59 у.о.
	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
<b>І група контролю (n = 35)</b>	<b>24 (68,6%)</b>	<b>7 (20,0%)</b>	<b>4 (11,4%)</b>	<b>35 (100,0%)</b>	<b>0</b>
дівчата (n = 17)	11 (64,7%)	4 (23,5%)	2 (17,8%)	17 (100,0 %)	0
хлопці (n = 18)	13 (72,2%)	3 (16,7 %)	2 (11,1%)	18 (100,0 %)	0
<b>Пн- підгрупа (n = 47)</b>	<b>6 (12,8%) **</b>	<b>29 (61,7%)**</b>	<b>12 (25,5%) **</b>	<b>8 (17,0%) **</b>	<b>39 (83,0%)</b>
дівчата (n = 23)	2 (8,7%) *, **	14 (60,9%)**	7 (30,4%) *,**	5 (21,7%) **	18 (78,3%)

хлопці (n = 24)	4 (16,7%) **	15 (62,5%)**	5 (20,8%) **	3 (12,5%) **	21 (87,5%)
<b>Пе- підгрупа (n = 34)</b>	<b>4 (11,8%) **</b>	<b>22 (64,7%)<sup>^</sup></b>	<b>8 (23,5%) ^</b>	<b>1 (2,9%) ^, #</b>	<b>33 (97,1 %)</b>
дівчата (n = 16)	2 (12,5%) **	12 (75,0%) *, ^	2 (12,5%) ^	1 (6,3%) <sup>^</sup>	15 (93,7 %)
<b>з них:</b>					
дівчата з НМТ й ожирінням (n = 9)	1 (11,1%)	7 (77,8%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	8 (88,9%)
дівчата з нормальним ІМТ (n = 7)	1 (28,6%)	4 (71,4%)	1 (14,3%)	0	7 (100,0%)
хлопці (n = 18)	2 (11,1%) **	9 (50,0%) <sup>^</sup>	7 (38,8%) ^	0	18 (100,0 %)

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між дівчатами і хлопцями; \*\* – між I групою контролю; ^ – між I групою контролю і Пе-підгрупою; # – між Пн- і Пе-підгрупами.

Результати інтегральної оцінки вегетативного статусу у обстежених свідчать про відсутність гендерної різниці серед практично здорових підлітків з переважанням у них ейтонії (68,6 %), в той час як в Пн- і Пе-підгрупах вегетативна рівновага виявлена лише в 12,8 % та 11,8 % пацієнтів відповідно ( $p < 0,05$ ). Як в Пн-, так і в Пе-підгрупах достовірно частіше

спостерігалася симпатикотонія (61,7 % і 64,7 % відповідно) проти 20,0 % в групі контролю ( $p < 0,01$ ). У підлітків при неерозивній формі ГЕРХ ейтонія частіше виявлена у хлопців (16,7 % проти 8,7 % у дівчат), серед пацієнтів з ваготонією переважали дівчата (30,4 % проти 20,8 % у хлопців). В Підгрупі пацієнтів з ЕРЕ частіше була виявлена симпатикотонія у дівчат порівняно з хлопцями (75,0 % і 50,0 % відповідно). При цьому достовірної різниці між дівчатами з НМТ та ожирінням і з нормальним ІМТ в показниках вегетативного статусу не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При оцінці функціональних можливостей обстежених, вони були задовільними у всіх 35 (100,0 %) практично здорових підлітків і тільки у 17,0 % та 6,3 % пацієнтів з неерозивним і, особливо, ерозивним клінічними варіантами ГЕРХ відповідно ( $p < 0,001$ ).

Інтенсивність сучасного життя та стрес сприяють появі негативних емоційних переживань, які, накопичуючись, викликають формування виразних та тривалих станів тривоги, вегетативної дисфункції, що можуть призводити до секреторно-моторних порушень ТТ, розладів активності його сфінктерного апарату і формування різних як функціональних, так і органічних захворювань, передусім, ГЕРХ [Bai P, 2021; Zeng Y, Cao S, Yang H, 2023].

Результати нашого дослідження свідчать про наявність у пацієнтів з ГЕРХ як особистісної, так і ситуативної тривожності різних ступенів. Так, при неерозивній формі захворювання виявлено переважно середній рівень як ОТ (63,8 % пацієнтів), так і СТ (53,2 %), в той час як у хворих на ЕРЕ констатоване переважання високого рівня тривожності – 70,6 % та 53,2 % відповідно. Відомо, що стан тривожності характеризується схильністю особи до переживань, надмірної психічної напруженості, неспокою, дразливості, розгубленості у звичайних ситуаціях життя, у т.ч. й тоді, коли причин для цього немає, оскільки такій людині здається, що те, що її оточує, несе в собі загрозу для її власного “Я” [Chand SP, Marwaha R, 2022]. При цьому, СТ, яку

ще називають реактивною або актуальною, виникає як реакція людини в даний момент на конкретні, найчастіше, соціально-психологічні ситуації (очікування негативної оцінки або агресивної реакції, сприйняття негативного ставлення до своєї особи, загрози своїй самоповазі, престижу), а також на такий потужний стресор, як гостра хвороба чи загострення хронічного захворювання [Li Q, Duan H, Wang Q, 2024]. Що стосується ОТ – то вона є рисою характеру особи, її персональною якістю та відносно стійкою схильністю сприймати загрозу своєму “Я” в різних ситуаціях і реагувати на них підвищенням рівню СТ [Чала, 2010]. Доведено, що високий рівень як ОТ, так і СТ, прямо корелює з наявністю психосоматичних розладів та психосоматичних захворювань [Корабельников, 2019], до яких відноситься і ГЕРХ. Згідно результатів низки досліджень, в дитячому віці найуразливішим щодо ГЕРХ є підлітковий період, оскільки відповідно до критеріїв вікової періодизації, що рекомендована Міжнародним Дитячим Фондом ООН/ЮНІСЕФ, саме підліткам притаманний стан “вікової кризи 15-17 років” з високим рівнем тривожності та значною напруженістю функціонування всіх органів і систем на тлі активної гормональної перебудови організму і стрімких нейро-фізіологічних, структурних, психологічних і соціальних змін [ЮНІСЕФ, 2019], що обумовлює схильність до розвитку різних захворювань, в т.ч. і ГЕРХ. Переважання активності симпатичної і зниження тону парасимпатичної ланки ВНС і функціональних можливостей у обстежених нами підлітків з клінічними проявами ГЕРХ, можливо сприяло тривалій дисфункції НСС зі збереженням проявів кислотного ГЕР і на його фоні формуванню середніх та високих рівнів ОТ і СТ залежно від тяжкості перебігу захворювання. Наші дані узгоджуються з результатами дослідження [Triki L, 2024] щодо значної дисфункції ВНС зі зниженням вагусної активності, як важливої причини порушень антирефлюксного бар’єру при ГЕРХ у молодих дорослих.

Що стосується гендерної різниці у рівнях ОТ і СТ у обстежених підлітків з ГЕРХ, то вона виявлена тільки при ЕРЕ з переважанням дівчат (81,3 % і 75,0 % проти 61,1 % і 38,9 % у хлопців) особливо за наявності НМТ та ожиріння. Вказане, скоріш за все, також пов'язане зі зниженням парасимпатичної активності ВНС, яка притаманна і хворим на ГЕРХ, і особам з НМТ та ожирінням, що сприяє у них підтриманню порушень антирефлюксного бар'єру з розвитком ЕРЕ та є важливим ФР формування і прогресування захворювання [Devendran N, 2014]. Вказане підтверджено результатами нашого дослідження щодо НМТ та ожиріння, як статистично значущого ФР розвитку не тільки ГЕРХ, а й ЕРЕ в підлітковому віці [Бекетова ГВ, Мошич ОО., 2024].

### **5.3. Метаболічні особливості підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою**

Традиційна точка зору щодо формування ГЕРХ полягає в тому, що патологічні зміни, головним чином, спричинюються хімічним пошкодженням СО стравоходу кислим вмістом шлунку або дуоденальним рефлюккатом. Ще донедавна вважалося, що по мірі прогресування захворювання ураження поступово охоплюють підслизовий, м'язовий та серозний шар органу, однак, у більшості пацієнтів з ГЕРХ пошкодження СО стравоходу не виявляється під час ендоскопії, що свідчить про можливість участі інших патогенних впливів у розвитку захворювання [D'Souza SM, 2021; Sharma P, 2021]. До таких чинників належать порушення мікробіому ТТ та пов'язаний з ними каскад метаболічних розладів. Так, в останні роки доведено, що взаємодія між мікробіомом ТТ та імунною системою організму відіграє ключову роль у патогенезі різних захворювань, включаючи ГЕРХ [Dicks LMT, 2022]. Різноманітність, стабільність, реакція мікробіому на фізіологічні, патологічні

та екологічні зміни роблять його та пов'язані з ним метаболічні шляхи, важливими біомаркерами та діагностичними інструментами або терапевтичними мішенями для різних захворювань [Ye X, 2023]. Склад і функція мікробіому у пацієнтів з ГЕРХ залишаються значною мірою невідомими, але доведено, що його склад відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу ТТ шляхом перетворення поживних речовин господаря на розмаїття різних метаболітів, тому їх дисбаланс, спричинений порушеннями кишкової мікробіоти, може сприяти розвитку ГЕРХ [Gill PA, 2022; Jia B, 2022].

Для визначення метаболічних особливостей підлітків з ГЕРХ залежно від клінічної форми захворювання у відділі діагностики спадкової патології лабораторії медичної генетики НДСЛ “ОХМАТДИТ” МОЗ України проведене визначення рівня органічних кислот (ОК) в сечі за допомогою методу газової хроматографії-мас-спектроскопії (ГХГ-МСС) (Атестат про акредитацію ISO 15189-2022 № 30095 від 30.12.22).

До ОК відносять групу органічних сполук, які є проміжними продуктами метаболізму в клітинах організму. Їх наявність та концентрація у сечі можуть бути показниками порушень обміну речовин чи зниження активності ферментів, що відповідають за певні метаболічні шляхи. ОК мають властивості амінокислот, містять атоми вуглецю в своїй молекулі та утворюються в результаті різних біохімічних процесів, пов'язаних з метаболізмом білків, жирів та вуглеводів. З сечі ОК виводяться в процесі фільтрації крові нирками та майже не реабсорбуються в ниркових каналцях, тому їхня концентрація в сечі вища, ніж в крові. Ось чому ОК доцільніше визначати саме в сечі, оскільки таке дослідження спрямоване на виявлення аномального накопичення однієї чи кількох органічних сполук, що утворилися в результаті недостатньої активності ферментів чи переносників [Rose C, 2015].

Для оцінки метаболічних особливостей хворих на неерозивну й ерозивну клінічні форми ГЕРХ у порівнянні з практично здоровими

підлітками проведений аналіз рівнів 78 хімічних сполук у сечі по наступних групах біохімічних процесів:

- проміжні продукти гліколізу та метаболізму вуглеводів;
- маркери метаболізму в циклі трикарбонових кислот, енергозабезпечення клітин, мітохондріальної дисфункції, вітамінів групи В, коензиму Q та магнію;
- маркери кетогенезу та  $\beta$ -окислення жирних кислот (цикл Кноопа-Ліннена);
- метаболіти триптофану, лізину;
- маркери метаболізму розгалужених амінокислот (лейцин, ізолейцин, валін);
- метаболіти ароматичних амінокислот (фенілаланіну і тирозину);
- маркери нейротрансмітерного метаболізму;
- маркери метаболізму оксалатів;
- маркери метаболізму піримідинів;
- маркери обміну вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти, порушення процесів метилювання;
- маркери детоксикації та ендогенної інтоксикації;
- метаболіти дріжджів та грибків;
- метаболіти бактерій;
- метаболіти кісткової та сполучної тканини.

Частота виявлених метаболічних порушень у підлітків з неерозивною та ерозивною клінічними формами ГЕРХ і школярів групи контролю надана в табл. 5.3.1.

**Частота виявлення метаболічних порушень при визначенні органічних кислот в сечі методом ГХГ-МСС (n = 116)**

назва метаболіту, референтні значення та одиниці виміру	I група контролю (n = 35)	IIн група (n = 47)	IIIе група (n = 34)
	абс. ч. (%) [95% ДІ]	абс. ч. (%) [95% ДІ]	абс. ч. (%) [95% ДІ]
<b>маркери метаболізму оксалатів</b>			
гліколева кислота [7,17 – 28,16 мкМ/М креат.]	0	9 (19,1 %)	11 (22,4 %)
<b>маркери метаболізму піримідинів</b>			
оротова кислота (піримідин-4-карбонова) кислота (оротат), [0,12–0,864 мкМ/М креат.]	2 (5,7 %) *,**	17 (36,2 %) ***	22 (64,7 %)
<i>з них у дівчат з НМТ й ожирінням (n = 9)</i>	0	0	5 (55,6 %)^^
<b>маркери кетогенезу та β-окислення жирних кислот (цикл Кнопа-Ліннена)</b>			
Ізовалерилгліцин	0	1 (2,1 %) ***	7 (20,6 %)

[в нормі відсутній мкМ/М креат.]  <i>з них у дівчат з НМТ й ожирінням (n = 9)</i>	0	0	7 (77,8 %)^
<b>маркери метаболізму розгалужених амінокислот (лейцин, ізолейцин, валін)</b>			
Ізовалерилгліцин  [в нормі відсутній мкМ/М креат.]  <i>з них у дівчат з НМТ й ожирінням (n = 9)</i>	0	1 (2,1 %) ***	7 (20,6 %)
	0	0	7 (77,8 %)^
<b>проміжні продукти гліколізу та метаболізму вуглеводів</b>			
молочна кислота (лактат)  [4,08–26,79 мкМ/М креат.]	3 (8,6%)	5 (10,6 %)	4 (11,8 %)
піровиноградна кислота (піруват)  [3,26–21,07 мкМ/М креат.]	3 (8,6%)	5 (10,6 %)	4 (11,8 %)
<b>метаболіти кісткової та сполучної тканини</b>			
<b>метаболіти сполучної та кісткової тканини</b>  [0,0–550,0 мкМ/М креат.]	2 (5,7 %) *,**	14 (29,8 %) ***	18 (52,9 %)

<b>маркери нейротрансміттерного метаболізму</b>			
5-гідроксиіндолілоцтова кислота ( <i>серотонін</i> ) [24,0–995,0 мкМ/М креат.]	0	1 (2,1 %)	0
<b>метаболіти ароматичних амінокислот (фенілаланіну та тирозину)</b>			
4-гідроксифенілмолочна кислота ( <i>Tyr</i> ) [0,0–0,87 мкМ/М креат.]	1 (2,9 %) *,**	9 (19,1 %)	8 (23,5 %)
4-гідроксифенілоцтова кислота ( <i>Tyr</i> ) [0,045–1,563 мкМ/М креат.]	1 (2,9 %) *,**	6 (12,8 %) ***	8 (23,5 %)
4-гідроксифенілпіро- винограднакислота ( <i>Tyr</i> ) [0,338–4,683 мкМ/М креат.]	(2,9 %) *,**	9 (19,1 %)	8 (23,5 %)
фенілпіровиноградна кислота ( <i>Phe</i> ) [в нормі відсутня]	0	12 (25,5 %)	9 (26,5 %)
<b>метаболіти триптофану, лізину</b>			
кінуренова кислота ( <i>Trp</i> )	0	23 (48,9 %) ***	21 (61,8 %)

[в нормі відсутня]			
<b>маркери метаболізму в циклі трикарбонових кислот, енергозабезпечення клітин, мітохондріальної дисфункції, вітамінів групи В, коензиму Q та магнію</b>			
лимонна кислота (цитрат)  [46,76–360,01 мкМ/М креат.]	1 (2,9 %) *,**	5 (10,6 %)	3 (8,8 %)
2-кетоглутарова кислота  [0,681–4,493 мкМ/М креат.]	1 (2,9 %)	2 (4,2 %)	1 (2,9 %)
бурштинова кислота (сукцинат)  [1,50–10,73 мкМ/М креат.]	2 (5,7 %)	3 (6,4 %)	2 (5,9 %)
<b>метаболіти життєдіяльності бактерій (маркер порушень мікробіому кишечника)</b>			
3-гідроксіфеніл- пропанолова кислота  [в нормі відсутня]	0	20 (42,6 %) ***	29 (85,3 %)
<i>з них у дівчат з НМТ й ожирінням (n = 9)</i>	0	0	8 (88,9 %)^^

бензойна (драцилова) кислота, [0,0 – 2,14 мкМ/М креат.] <i>з них у дівчат з НМТ й ожирінням (n = 9)</i>	0	17 (36,2 %) ***	29 (85,3 %)
	0	0	8 (88,9 %)^^
<b>метаболіти життєдіяльності дріжджів та грибків (маркер порушень мікробіому кишечника)</b>			
оксоглутарова кислота, [12,0 – 15,88 мкМ/М креат.] <i>з них у дівчат з НМТ й ожирінням (n = 9)</i>	0	7 (14,9 %) ***	16 (47,1 %)
	0	0	5 (55,6 %)

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками в групі контролю та Пн групи; \*\* – в групі контролю та Пе групи; \*\*\* – в групі Пн та Пе; ^ – у дівчат з НМТ й ожирінням та у пацієнтів без НМТ й ожиріння; ^^ – у дівчат з НМТ й ожирінням та у підлітків групи контролю

При аналізі метаболічних особливостей пацієнтів з різними клінічними варіантами ГЕРХ порівняно з практично здоровими підлітками виявлені багатокomпонентні порушення, що стосуються білкового, вуглеводного та ліпідного обміну і пов'язаних з ними мітохондріальної дисфункції, ознак деградації сполучної тканини, розладів б-окислення жирних кислот в циклі Кноопа-Ліннена та піруват-дегідрогеназному циклі, зниження активності вітамінів групи В, С, антиоксидантів, ліпоєвої кислоти, коензиму Q<sub>10</sub>,

індикатори недостатності макроелементу магнію, гліцину й аргініну та розладів мікробіому кишечника і процесів детоксикації аміаку (табл. 5.3.2.).

Таблиця 5.3.2. –

**Рівень маркерів метаболічних порушень у обстежених підлітків при визначенні органічних кислот в сечі методом ГХГ-МСС (n = 126)**

Назва метаболіту, референтні значення та одиниці виміру	Індикатор метаболічних процесів та їх активності	І група контролю (n = 35)	ІІ група (n = 47)	ІІІ група (n = 34)
		M ± m	M ± m	M ± m
<b>маркери кетогенезу та в-окислення жирних кислот</b>				
ізовалерилгліцин ( <i>Leu</i> ),  [0,178 – 1,996 мкМ/М креат.]	маркер мітохондріальної дисфункції, порушень кишкового мікробіому та в-окислення жирних кислот в циклі Кноопа- Ліннена	1,429 ± 0,710  *,**	2,729 ±  0,418	2,981 ±  0,607
<b>проміжні продукти гліколізу та метаболізму вуглеводів</b>				
молочна кислота (лактат),	порушень піруват- дегідрогеназного циклу, дефіциту	15,14 ± 6,19  *,**	29,94 ± 2,11	32,92 ± 1,99

[4,08 – 26,79 мкМ/М креат.]	магнію, ліпоєвої кислоти, вітамінів В <sub>1, 2, 3, 5</sub>			
піровиноградна кислота (піруват), [3,26 – 21,07 мкМ/М креат.]	маркер дефіциту магнію, ліпоєвої кислоти, вітамінів В <sub>1, 2, 3, 5</sub>	12,41 ± 5,88*,**	22,04 ± 0,38	24,90 ± 2,01
<b>маркери метаболізму в циклі трикарбонових кислот, енергозабезпечення клітин, мітохондріальної дисфункції, вітамінів групи В, коензиму Q та магнію</b>				
лимонна кислота (цитрат) [46,76–360,01 мкМ/М креат.]	маркер дефіциту магнію	122,18 ± 60,06 *,**	392,14 ± 20,08	407,53 ± 34,28
2-кетоглутарова кислота [0,681–4,493 мкМ/М креат.]	маркер дефіциту магнію, ліпоєвої кислоти, вітамінів В <sub>1, 2, 3, 5</sub>	1,992 ± 0,781 *,**	4,997 ± 0,481	5,242 ± 0,745
бурштинова кислота (сукцинат) [1,50–10,73 мкМ/М креат.]	маркер недостатності магнію та коензиму Q <sub>10</sub>	5,67 ± 4,31 *,**	11,61 ± 0,88	11,97 ± 1,04
<b>метаболіти триптофану, лізину</b>				

кінуренова кислота [в нормі відсутня мкМ/М креат.]	маркер недостатності віт. В <sub>6</sub>	0	0,79 ± 0,18	0,93 ± 0,22
<b>маркери метаболізму розгалужених амінокислот (лейцин, ізолейцин, валін)</b>				
ізовалерилгліцин [0,178–1,996 мкМ/М креат.]	маркер мітохондріальної дисфункції, порушень кишкового мікробіому та β-окислення жирних кислот в циклі Кнопа- Ліннена	1,429 ± 0,710 *,**	2,729 ± 0,418	2,981 ± 0,607
<b>метаболіти ароматичних амінокислот (фенілаланіну та тирозину)</b>				
4-гідроксифеніл- молочна кислота (Tyr), [0,0–0,87 мкМ/М креат.]	порушень кишкового мікробіому, дефіциту віт. С й антиоксидантів	0,59 ± 0,18  *,**	1,99 ± 0,82	2,34 ± 0,92
4-гідроксифеніл- піровиноградна кислота (Tyr),	порушень кишкового мікробіому	0,954 ± 0,608 *,**	4,994 ± 0,238	5,176 ± 0,427

[0,338–4,683 мкМ/М креат.]				
4-гідроксифенілоцтова кислота ( <i>Tyr</i> ), [0,045 – 1,563 мкМ/М креат.]	порушень кишкового мікробіому	0,707 ± 0,442 *,**	2,097 ± 0,347	2,401 ± 0,723
фенілпіровиноградна кислота ( <i>Phe</i> ), [в нормі відсутня мкМ/М креат.]	порушень кишкового мікробіому	0	0,90 ± 0,52	0,96 ± 0,81
<b>маркери метаболізму оксалатів</b>				
гліколева кислота, [7,17 – 28,16 мкМ/М креат.]	порушень кишкового мікробіому	9,93 ± 3,71 *,**	29,99 ± 0,73	29,07 ± 0,37
<b>маркери обміну піримідинів</b>				
оротова (піримідин-4-карбонова) кислота (оротат), [0,12 – 0,864 мкМ/М креат.]	маркер дефіциту магнію, аргініну, віт. В <sub>6</sub> , порушень кишкового мікробіому та детоксикації аміаку	0,754 ± 0,670 *,**	2,887 ± 0,701	2,597 ± 0,805
<b>метаболіти життєдіяльності дріжджів та грибків</b>				

оксоглутарова кислота, [12,00 – 15,88 мкМ/М креат.]	порушень кишкового мікробіому	13,47 ± 1,49 *,**	18,02 ± 0,79	18,75 ± 0,81
<b>метаболіти життєдіяльності бактерій</b>				
3-гідроксифеніл- пропанолова кислота, 2 [в нормі відсутня мкМ/М креат.]	порушень кишкового мікробіому	0	0,39 ± 0,12	0,56 ± 0,17
бензойна (драцилова) кислота [0,0 – 2,14 мкМ/М креат.]	маркер дефіциту гліцину і віт. В <sub>5</sub> та порушень кишкового мікробіому	1,18 ± 0,51 *,**	2,98 ± 0,31	3,02 ± 0,79
<b>метаболіти кісткової та сполучної тканини</b>				
гідроксипролін дипептид [0,0 – 550,0 мкМ/М креат.]	маркер деградації сполучної тканини	417,01 ± 209,05 **	608,28 ± 51,09 ***	1241,0 ± 301,3

*Примітка:* \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між показниками в групі контролю та Пн групі; \*\* – в групі контролю та Пе групі; \*\*\* – в групі Пн та Пе

При аналізі метаболічних особливостей обстежених підлітків виявлені розлади метаболізму оксалатів у 9 (19,1 %) пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ та 11 (22,4 %) хворих з ЕРЕ за відсутності таких у практично здорових підлітків. Ці розлади характеризувались підвищенням рівнів гліколевої кислоти –  $29,99 \pm 0,73$  мкМ/М креат. та  $29,07 \pm 0,37$  мкМ/М креат. в Пн і Пе-

підгрупах відповідно, що було достовірно вище, ніж в групі контролю ( $9,93 \pm 3,71$  мкМ/М креат.) ( $p < 0,05$ ). Окрім дисметаболізму оксалатів, підвищені рівні гліколевої кислоти також опосередковано свідчать про порушення в мікробіомі кишечника у пацієнтів з ГЕРХ.

У 2/3 хворих на ЕРЕ (22 (64,7 %)), в тому числі у 5 (55,6 %) з 9 школярок з НМТ та ожирінням і 1/3 пацієнтів Пн підгрупи (17 (36,2 %)) ( $p < 0,05$ ) та у 2 (5,7 %) підлітків групи контролю ( $p < 0,001$ ) були виявлені зміни в обміні піримідинів з високим рівнем оротової (піримідин-4-карбонової) кислоти (оротату) в Пн та Пе-підгрупах –  $2,887 \pm 0,701$  мкМ/М креат. і  $2,597 \pm 0,805$  мкМ/М креат. відповідно проти  $0,754 \pm 0,670$  мкМ/М креат. в групі контролю ( $p < 0,05$ ). Оротова (піримідин-4-карбонова) кислота (оротат), як відомо, є не тільки маркером порушень обміну піримідинів, але й опосередковано свідчить про розлади кишкового мікробіому та детоксикації аміаку, а також про дефіцит аргініну, есенціального макроелементу магнію та вітаміну В<sub>6</sub>.

Низкою сучасних досліджень доведено, що вітамін В<sub>6</sub> є ключовим фактором процесів білкового обміну, таких як переамінування, дезамінування, декарбоксілювання, пересульфування, рацемізація, елімінація, заміщення та взаємоперетворення бета-груп. Він бере участь у багатьох аспектах метаболізму макронутрієнтів, синтезі нейромедіаторів, гітаміну, гемоглобіну, а також експресії певних генів, обміні вуглеводів та жирних кислот. Його активна форма піридоксаль-5'-фосфат є коферментом у понад 140 ферментних реакціях [Facts about Vitamin B<sub>6</sub> Fact Sheet for Health Professionals 2020]. Окрім цього, він є магнійфіксатором та магнійтранспортером [Da Silva VR, Gregory III JF, 2020], що забезпечує оптимальну біодоступність цього життєво важливого для організму макроелементу [Cazzola R, 2024].

Магній необхідний для життєдіяльності всіх клітин та більше 300 ферментів, у комплексі з АТФ, він забезпечує вивільнення енергії через активацію магній-залежних АТФаз для реалізації всіх енергоспоживчих та анаболічних процесів організму, синтезі білків, жирних кислот та ліпідів

[Dietary Supplement Fact Sheet: Magnesium". 2016; Office of Dietary Supplements - Magnesium. 2025] Одним із важливих аспектів фізіологічної дії магнію є його безпосередній вплив на формування повноцінної сполучної тканини [Magnesium. The Fertilizer Institute. 2023] і доведена патогенетична роль його недостатності у розвитку синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини [Khudoyarova D, 2024], підвищення рівнів в сечі маркера якої (гідроксипроліну дипептиду) достовірно частіше виявлене нами у пацієнтів як з неерозивною (14 (29,8 %)), так і ерозивною (18 (52,9 %) формами ГЕРХ.

Порушення метаболізму ароматичних амінокислот (фенілаланіну та тирозину) достовірно частіше виявляли у пацієнтів з ЕРЕ (10 (29,4 %)), порівняно з хворими на неерозивну форму ГЕРХ (9 (19,1 %)) ( $p < 0,05$ ) та групою контролю (1 (2,9 %)) ( $p < 0,001$ ), що супроводжувалось відповідно підвищеним вмістом в сечі 4-гідроксифеніл-молочної ( $2,34 \pm 0,92$ ,  $1,99 \pm 0,82$  та  $0,59 \pm 0,18$  мкМ/М креат.) ( $p < 0,05$ ), 4-гідроксифеніл-піровиноградної ( $5,176 \pm 0,427$ ,  $4,994 \pm 0,238$  і  $0,707 \pm 0,442$  мкМ/М креат.) ( $p < 0,05$ ), 4-гідрокси-фенілоцтової ( $2,401 \pm 0,723$ ,  $2,097 \pm 0,347$  та  $0,707 \pm 0,442$  мкМ/М креат.) кислот ( $p < 0,05$ ), а також фенілпіровиноградної кислоти ( $0,96 \pm 0,81$  та  $0,90 \pm 0,52$  мкМ/М креат.) за відсутності її в групі контролю. Всі перелічені ароматичні амінокислоти є опосередкованими маркерами порушень мікробіому кишечнику, а 4-гідроксифеніл-молочна кислота (*Tyr*), ще й вказує на дефіцит віт. С та антиоксидантів.

Розлади метаболізму триптофану та лізину виявили у 23 (48,9 %) та у 21 (61,8 %) в Пн і Пе-підгрупах відповідно за відсутності змін у підлітків групи контролю. Ці порушення супроводжувались значними рівнями кінуренової

кислоти –  $0,79 \pm 0,18$  і  $0,93 \pm 0,22$  мкМ/М креат., яка є маркером недостатності віт. В<sub>6</sub> та в нормі не виявляється в сечі.

Метаболічні порушення кісткової та сполучної тканини достовірно частіше виявлені у хворих на ЕРЕ – 18 (52,9 %) проти 4 (8,5 %) пацієнтів з неерозивною формою захворювання ( $p < 0,05$ ), а в групі контролю – лише у 1 (2,9 %) підлітка ( $p < 0,001$ ). При аналізі середніх рівнів гідроксипроліну дипептиду в сечі у пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ виявлене незначне їх збільшення ( $608,28 \pm 51,09$  мкМ/М креат.), в той час як при ЕРЕ їх рівень становив  $1241,0 \pm 301,3$  мкМ/М креат., що майже в 3 рази було вище, ніж у практично здорових підлітків ( $417,01 \pm 209,05$  мкМ/М креат.) ( $p < 0,05$ ). Наші дані узгоджуються з результатами дослідження [Міщук ВГ і Ромаш ІБ, 2019] у дорослих пацієнтів з ГЕРХ, які проведені без урахування клінічної форми захворювання.

Зважаючи на те, що основним компонентом сполучної тканини є колаген, який також складає до 60 % білків організму, підвищений рівень його маркерного показника гідроксипроліну дипептиду, що відіграє ключову роль у формуванні стабільності структури колагенової спіралі, відображає залученість у формуванні метаболічних порушень у підлітків з ГЕРХ процесів білкового обміну і може бути однією з причин дисфункції нижнього стравохідного сфінктеру, сприяючи виникненню гастроезофагеального рефлюксу з подальшим розвитком захворювання.

Окрім цього, з іншого боку, постійний закид кислого вмісту шлунку в стравохід може призводити до розвитку та підтримання запалення і розпаду колагену в СО органу з підвищенням в сечі рівнів продуктів його деградації, зокрема, гідроксипроліну дипептиду. Відомо, що екскреція з сечею зв'язаного гідроксипроліну (дипептид, трипептид), відображує процеси ресинтезу

колагену, активність яких збільшується при захворюваннях, що перебігають з його розпадом та наступною компенсаторною гіперпродукцією. В науковій літературі є лише поодинокі повідомлення щодо рівнів гіроксипроліну дипептиду в сечі при ГЕРХ у дорослих, однак, без диференціації стосовно клінічного варіанту захворювання [Міщук ВГ, Ромаш ІБ., 2019]. Що стосується дітей та підлітків, то такі дослідження в доступних літературних джерелах відсутні.

Отже, при ГЕРХ у підлітків мають місце значні порушення в білковому обміні, включаючи кісткову та сполучну тканини, що супроводжуються також недостатністю віт. С та антиоксидантів, вітамінів групи В (В<sub>1,2,3,5,6</sub>), аргініну, дефіцитом життєво необхідного макроелементу магнію, що бере участь в регуляції всіх видів обміну речовин, розладами в мікробіомі кишечника та процесах детоксикації аміаку.

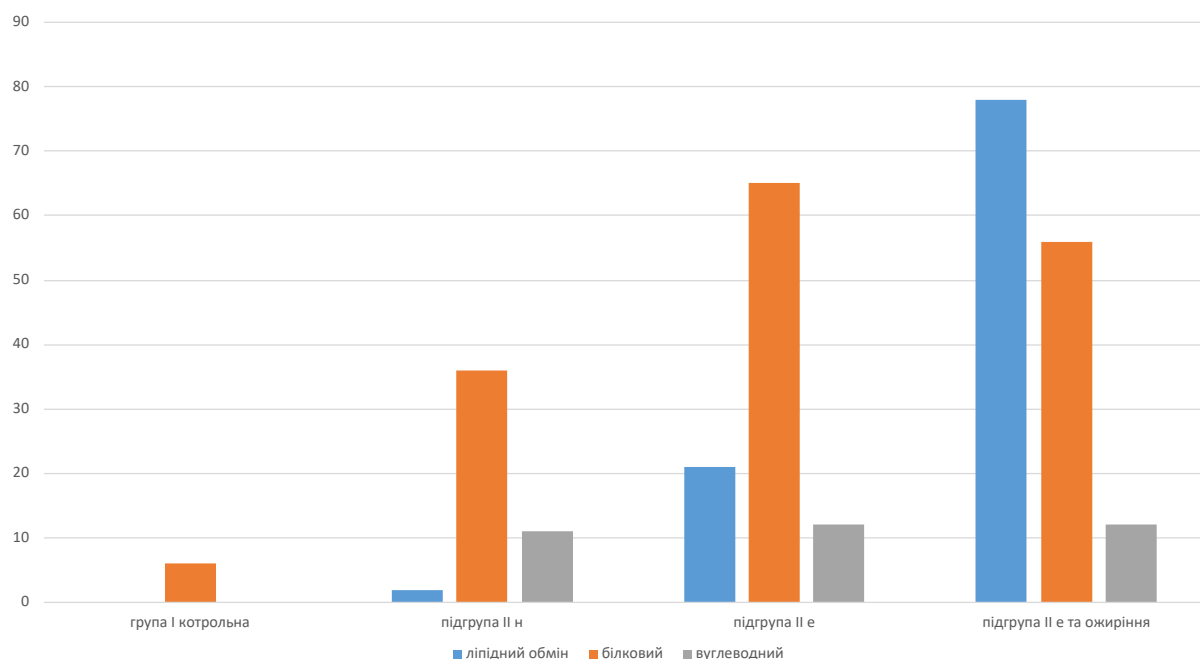
Частота виявлення маркерів метаболізму в циклі трикарбонових кислот, процесів енергозабезпечення клітин, ознак мітохондріальної дисфункції, активності вітамінів групи В, коензиму Q та магнію достовірно не відрізнялась в контрольній групі та Пн і Пе-підгрупах обстежених підлітків (табл. 5.3.1.), однак, рівні метаболітів були значно вищими у пацієнтів з ГЕРХ. Так, показники лимонної кислоти (цитрату), що є метаболічним маркером дефіциту магнію, в Пн та Пе-підгрупах були відповідно  $392,14 \pm 20,08$  мкМ/М креат. і  $407,53 \pm 34,28$  мкМ/М креат. проти  $122,18 \pm 60,06$  мкМ/М креат. в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Рівні 2-кетоглутарової кислоти, яка є не тільки маркером дефіциту магнію, а й ліпоєвої кислоти та вітамінів В<sub>1, 2, 3, 5</sub>, були достовірно вищими при неерозивній ГЕРХ  $4,997 \pm 0,481$  мкМ/М креат. та ЕРЕ –  $5,242 \pm 0,745$  мкМ/М креат. порівняно з показником в групі контролю –  $1,992 \pm 0,781$  мкМ/М креат. ( $p < 0,05$ ). Це ж стосувалося і бурштинової кислоти, як метаболічного маркера недостатності магнію та убихінону (коензиму Q<sub>10</sub>), рівні якої в 2 рази перевищували показники практично здорових підлітків ( $5,67$

$\pm 4,31$  мкМ/М креат.) в Пн та Пе-підгрупі відповідно –  $11,61 \pm 0,88$  мкМ/М креат. і  $11,97 \pm 1,04$  мкМ/М креат. ( $p < 0,05$ ).

Певні зміни також були визначені у пацієнтів ГЕРХ і в ліпідному обміні. Звертає на себе увагу те, що порушення  $\beta$ -окислення жирних кислот циклу Кноопа-Ліннена достовірно частіше мали місце у хворих з ЕРЕ та НМТ й ожирінням 7 (77,8 %) у порівнянні з пацієнтами Пн групи (1 (2,1 %)) ( $p < 0,05$ ), в той час, як у практично здорових підлітків таких змін не виявлено. Вказане супроводжувалось підвищеним рівнем ізовалерилгліцину (*Leu*) в обох підгрупах ( $2,729 \pm 0,418$  мкМ/М креат. та  $2,981 \pm 0,607$  мкМ/М креат.) ( $p > 0,05$ ), проти  $1,429 \pm 0,710$  мкМ/М креат. в групі контролю ( $p < 0,05$ ), який є також метаболічним маркером мітохондріальної дисфункції та порушень в мікробіомі кишечника. На сьогодні доведено, що надмірна кількість жирних кислот, які продукуються мікроорганізмами ТТ при порушенні його мікробіому сприяє поглибленню метаболічних розладів та прогресуванню ожиріння й інших захворювань [Takeuchi T, 2023; Liu Y, Yu J, 2024].

Що стосується вуглеводного обміну, то частота виявлення маркерів його порушення достовірно не відрізнялась в контролі та Пн і Пе-підгрупах – 3 (8,6%), 5 (10,6 %) та 4 (11,8 %) відповідно ( $p > 0,05$ ). Однак, рівні його метаболічних маркерів, були достовірно вищими при неерозивній та ерозивній формі ГЕРХ. Так, показники молочної кислоти (лактату), що є метаболічним маркером порушень піруватдегідрогеназного циклу, а також разом з піровиноградною кислотою (піруватом) свідчать про дефіцит магнію, ліпоєвої кислоти та вітамінів  $B_{1,2,3,5}$ , відповідно були  $29,94 \pm 2,11$  мкМ/М креат. і  $32,92 \pm 1,99$  мкМ/М креат. проти  $15,14 \pm 6,19$  мкМ/М креат. в групі контролю та  $22,04 \pm 0,38$  мкМ/М креат. та  $24,90 \pm 2,01$  мкМ/М креат. проти  $12,41 \pm 5,88$  мкМ/М креат. в контролі ( $p < 0,05$ ).

Отже, при ГЕРХ у підлітків виявлені порушення як білкового, так и вуглеводного і ліпідного обміну, особливо за наявності НМТ та ожиріння (рис. 5.3.1).



**Рис. 5.3.1. Частота виявлення порушень білкового ліпідного та вуглеводного обміну у підлітків групи контролю, пацієнтів з ерозивною та неерозивною клінічними формами ГЕРХ та хворих з ЕРЕ у поєднанні з НМТ й ожирінням**

ОК сечі також є значущими метаболічними маркерами порушень мікробіому кишечника, оскільки вони є побічними продуктами мікробного метаболізму і їх високий рівень може вказувати на тип надмірного росту дріжджів/грибків або бактерій ТТ. Метаболіти життєдіяльності дріжджів та грибків, як опосередкований маркер порушень мікробіому кишечника, виявлені лише у хворих на неерозивну та ерозивну форми ГЕРХ – 7 (14,9 %) і 16 (47,1 %) відповідно ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось підвищеними показниками оксоглутарової кислоти –  $18,02 \pm 0,79$  мкМ/М креат. і  $18,75 \pm 0,81$  мкМ/М креат. проти  $13,47 \pm 1,49$  мкМ/М креат. в групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Що стосується частоти виявлення метаболітів життєдіяльності бактерій, то вони також достовірно частіше виявлені у пацієнтів з ЕРЕ (29 (85,3 %)), особливо за наявності НМТ та ожиріння (8 (88,9 %)), проти 20 (42,6 %) і 17 (36,2 %) (за рівнями 3-гідроксифеніл-пропанолової та бензойної

(драцилової) кислот) ( $p < 0,05$ ) при неерозивній формі ГЕРХ за відсутності вказаних порушень в групі контролю. Відповідно, рівні 3-гідроксифенілпропанолової кислоти, яка в нормі відсутня, склали  $0,56 \pm 0,17$  мкМ/М креат. та  $0,39 \pm 0,12$  мкМ/М креат. в Пе та Пн підгрупах ( $p > 0,05$ ). А показники бензойної кислоти, що є не тільки метаболічними маркерами порушень кишкового мікробіому, але й свідчать про дефіцит гліцину та віт. B<sub>5</sub>, в Пн та Пе-підгрупах були відповідно  $2,98 \pm 0,31$  мкМ/М креат. і  $3,02 \pm 0,79$  мкМ/М креат. проти  $1,18 \pm 0,51$  мкМ/М креат. в онтрольній групі ( $p < 0,05$ ). Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження [Kim M-H, Yun, 2020] щодо значних порушень кишкового мікробіому у пацієнтів з НМТ та ожирінням, а також даними нашого експериментального дослідження [Мощич О.О., Непорада К.С., Бекетова Г.В., Мощич О.П., 2024].

В останні роки численні обсерваційні дослідження виявили зв'язок між кишковою мікробіотою та низкою захворювань органів травлення [Qiu B, 2023], зокрема, ГЕРХ [Ye X, Yu F, Zhou J, 2023]. А в 2024 році вперше двонаправлений менделівськимй рандомізований аналіз підтвердив генетичний зв'язок між змінами чисельності кишкової мікробіоти та ризиком розвитку ГЕРХ. Це не лише підтверджує потенціал кишкової мікроекологічної терапії захворювання, але й закладає основу для поглиблених досліджень ролі кишкової мікробіоти в етіології ГЕРХ [Wang K, Wang S, 2024].

#### **5.4. Алгоритм прогнозування, діагностики і диференційованого лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків**

Зважаючи на те, що ГЕРХ є одним із найрозповсюдженіших гастроентерологічних захворювань у світі серед всіх верств населення, включаючи дітей і, особливо, в підлітків, то за наявності у підлітка будь-якої гастроентерологічної скарги, лікар першого контакту (педіатр, фахівець

загальної практики-сімейний лікар) повинен в'ясувати чи відноситься дитина до групи ризику по формуванню ГЕРХ / ЕРЕ. Для цього ми на підставі з'ясування комбінацій статистично значущих ФР формування ГЕРХ та ЕРЕ створили прості у використанні та достатньо інформативні ММП.

При визначенні у підлітка за допомогою відповідних ММП високого ступеню ризику по формуванню ГЕРХ / ЕРЕ, його необхідно направити на консультацію до дитячого гастроентеролога, який призначить обстеження згідно національного стандарту надання медичної допомоги при ГЕРХ у дітей (Наказ МОЗ України від 29.06.2023 №1179 “Про затвердження стандарту медичної допомоги “Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у дітей”).

Зважаючи на отримані нами результати щодо зниження функціональних можливостей у переважній більшості підлітків (83,0 % пацієнтів з неерозивною клінічною формою ГЕРХ і 97,0 % хворих на ЕРЕ), а також у 2/3 пацієнтів – вегетативних розладті (підвищеної активності симпатичної ланки ВНС), необхідно провести інтегральну оцінку вегетативного балансу та функціональних можливостей хворого за допомогою спеціально розробленої нами комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я, пріоритетність якої підтверджена Патентом України на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року “Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму” з визначенням вегетативного індексу (ВІ) (індекс Кердо) та індексом функціональних змін.

Згідно отриманих нами результаті психодіагностики пацієнтів з ГЕРХ, при її неерозивній клінічній формі спостерігається переважно середній рівень особистісної (63,8 %) та ситуативної тривожності (53,2 %) без достовірної гендерної різниці, а при ЕРЕ у більшості хворих виявлений високий рівень як ОТ (70,6 %), так і СТ (55,9 %) з переважанням дівчат (81,3 % і 75,0 % проти 61,1 % і 38,9 % у хлопців).

При цьому, найбільш виразні психологічні порушення виявлені у дівчат-підлітків з ЕРЕ та НМТ / ожиріння – високий рівень ОТ (100,0 %) та СТ (88,9 %) порівняно з дівчатами з нормальним ІМТ (по 57,1% відповідно), що потребує проведення скринінгової психодіагностики за допомогою опитувальника Спілбергера-Ханіна. За наявності у підлітка високих рівнів ситуативної та особистісної тривожності доцільною є консультація дитини у психолога для поглибленої психодіагностики та призначення індивідуальної, сімейної чи групової психокорекції для підвищення ефективності базисної терапії ГЕРХ / ЕРЕ.

Нами підтверджено, що підліткам, хворим на неерозивну та ерозивну клінічні форми ГЕРХ і, особливо, за наявності НМТ/ожиріння, притаманні метаболічні порушення, що стосуються вуглеводного, жирового і в найбільшій мірі білкового обміну з дефіцитом низки вітамінів групи В, гліцину, есенціального макроелементу магнію та розладами мікробіому травного тракту. Саме ідентифікація індивідуального спектру таких метаболічних порушень у кожного пацієнта з ГЕРХ за допомогою визначення в сечі органічних кислот скринінговим методом ГХГ-МСМ, дає можливість диференційовано призначати їх корекцію та контролювати як ефективність, так і тривалість призначеної терапії.

Отримані нами результати клініко-експериментального дослідження стали підґрунтям для розробки сучасного алгоритму прогнозування, діагностики та диференційованого лікування підлітків з ГЕРХ / ЕРЕ, що наданий на рис. 5.4.1.



**Рис. 5.4.1.** Алгоритм прогнозування, діагностики і диференційованого лікування ГЕРХ / ЕРЕ у підлітків

### Висновки до розділу 5.

1. До статистично значущих ФР розвитку ГЕРХ у підлітків належать обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ, ЕРЕ та стравоходу Барретта, ожиріння, хронічний стрес у родині або школі, шкідливі звички (тютюнопаління та вживання алкоголю), а також захворювання гастродуоденальної зони, зокрема виразкова хвороба ДПК і шлунка, ДГР та КК СОД.

2. Стосовно ймовірності розвитку ЕРЕ у підлітків із ГЕРХ, до статистично значущих ФР віднесено обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ, РГ РП та ЩЛД, КК СОД, неврологічні порушення (ММД, травми голови/хребта в

анамнезі, епілепсію, СДУГ), ожиріння, а також хронічний стрес у родині або школі.

3. На підставі виявлених статистично значущих комбінацій ФР формування ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків нами створені та апробовані ММП. Прогностична чутливість та специфічність ММП формування ГЕРХ у підлітків склали 81,8 % та 97,9 %, а позитивна і негативна прогностична цінність – 76,2 % та 83,1 % відповідно, а для ММП виникнення ЕРЕ – прогностична чутливість та специфічність були 85,3 % і 94,7 %, а позитивна і негативна прогностична цінність – 79,4 % і 88,2 % відповідно.

4. Розроблені нами ММП розширюють можливості раннього виявлення ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків, забезпечуючи своєчасну ідентифікацію пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку захворювання та його тяжчих форм. Їх використання сприяє обґрунтованому відбору таких хворих для проведення поглибленого обстеження та призначення адекватної лікувальної тактики. Запропоновані ММП є зручними у практичному застосуванні, характеризуються достатньою інформативністю та високою прогностичною ефективністю, у зв'язку з чим можуть бути рекомендовані для використання в роботі дитячих гастроентерологів і лікарів першого контакту з метою прогнозування розвитку ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків.

5. При неерозивній формі ГЕРХ у підлітків спостерігається переважно середній рівень ОТ (63,8 %) та СТ (53,2 %) без достовірної гендерної різниці, а при ЕРЕ у більшості хворих виявлений високий рівень як ОТ (70,6 %), так і СТ (55,9 %) з переважанням дівчат (81,3 % і 75,0 % проти 61,1 % і 38,9 % у хлопців). Найбільш виразні психологічні порушення виявлені у дівчат-підлітків з ЕРЕ за наявності у них НМТ/ожиріння – високий рівень ОТ (100,0 %) та СТ (88,9 %) порівняно з дівчатами з нормальним ІМТ (по 57,1% відповідно).

6. У більшості підлітків при неерозивній (61,7 %) та ерозивній

(64,7 %) клінічних формах ГЕРХ переважає активність симпатичної ланки ВНС і незадовільні функціональні можливості пацієнтів (83,0 % і 97,0 %) за відсутності гендерної різниці, що можуть бути як фоном для формування захворювання, так і його наслідком та потребують раннього виявлення і вчасного медико-психологічного супроводу для покращення якості життя пацієнтів та попередження формування тяжких ускладнень в майбутньому.

7. У підлітків з неерозивною та ерозивною формою ГЕРХ, особливо за наявності у них НМТ й ожиріння, виявлено комплекс метаболічних порушень у вуглеводному (10,6 %, 11,8 % і 11,8 %), білковому (36,2 %, 64,7 % і 55,6 %) та жировому (2,1 %, 20,6 % і 77,8 %) обміні, що потребує подальшого вивчення.

8. За результатами показників різних метаболічних маркерів при ГЕРХ у кожного 10 пацієнта виявлений дефіцит ліпоєвої кислоти та вітамінів В<sub>1,2,3,5</sub>, а в 48,7 % підлітків з неерозивною формою захворювання та 2/3 хворих на ЕРЕ – недостатність віт. В<sub>6</sub>.

9. Підвищений рівень оротової (піримідин-4-карбонової) кислоти (маркера дефіциту есенціального макроелементу магнію) констатований у кожного 3 пацієнта Пн-підгрупи та 64,7 % хворих Пе-підгрупи, що також підтверджується, хоча і в меншій мірі, показниками інших метаболітів (лактат, піруват, сукцинат, цитрат, 2-кетоглутарова кислота);

10. Достовірно частіше у пацієнтів з ГЕРХ (29,8 % та 52,9 % в Пн та Пе-підгрупах) виявлені підвищені рівні гідроксипроліну дипептиду (маркера порушень кісткової та сполучної тканини), які при ЕРЕ в 2 та майже в 3 рази перевершували показники хворих з неерозивною формою захворювання і підлітків в групі контролю відповідно.

11. У 42,6 % пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ та 85,3 % хворих на ЕРЕ, особливо у поєднанні з НМТ та ожирінням (88,9 %), виявлені

метаболічні маркери порушень кишкового мікробіому, які здатні підтримувати запальний процес в СО стравоходу та сприяти прогресуванню захворювання і потребують відповідної корекції.

12. Простий, скринінговий, інформативний та безпечний метод ГХГ-МСМ для визначення рівнів ОК в сечі при ГЕРХ у підлітків дає можливість ідентифікувати у них основні метаболічні порушення та диференційовано коригувати терапію захворювання, контролювати її ефективність і тривалість.

13. На підставі отриманих результатів дисертаційного дослідження створений сучасний алгоритм прогнозування, діагностики та диференційованого лікування ГЕРХ / ЕРЕ у підлітків.

*Публікації, у яких висвітлені результати дослідження, представлені в розділі 5.*

1. Сміян О.І., Січненко П.І., Мощич О.П., Горбась В.А., Гірін С.В., Іванушко О.В., Мощич О.О. Досвід застосування алгоритму комплексної оцінки стану організму у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. // Східноукраїнський медичний журнал, 2020;8(1):52-71. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(1\):52-71](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(1):52-71) ISSN 2663-5909

2. Сміян ОІ, Січненко ПІ, Горбась ВА, Мощич ОП, Гірін СВ, Іванушко ОВ, **Мощич ОО**. Патент на корисну модель № 143026 “Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму” від 10.07.2020 року

3. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**. Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ерозивних уражень стравоходу у підлітків. // *Здоров'я дитини*, 2024;19(8):501-509 doi: 10.22141/2224-

0551.19.8.2024.1775 ISSN 2224-0551 (*журнал входить у науково-метричну базу Scopus*)

4. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Маліновська ДО, Бекетова НВ. Особистісна та ситуативна тривожність, вегетативний статус і функціональні можливості підлітків з гастроезофагеальною рефлюксно хворобою. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;13(2):513–525. (*журнал входить у міжнародну базу Scopus*)

5. Бекетова ГВ, **Мощич ОО**, Маліновська ДО, Мощич О.П. Метаболічні особливості гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків. // *Східноукраїнський медичний журнал*, 2025;13(3):654–666. (*журнал входить у міжнародну базу Scopus*)

## ВИСНОВКИ

1. ГЕРХ є одним з найпоширеніших гастроентерологічних захворювань, частота якого у світі невинно зростає у дорослих, дітей і, особливо, у підлітків та супроводжується формуванням тяжких ускладнень з порушенням якості життя хворих, призводить до значних економічних витрат держави та є важливою й актуальною медико-психологічною і соціально-економічною проблемою сьогодення, яка потребує пильної уваги медичної спільноти та подальших досліджень для її ефективного вирішення.

2. Ретроспективний аналіз даних щодо частоти, тривалості та особливостей перебігу ГЕРХ у дітей за 20 років (з 1999 по 2019 рр.) виявив негативні тенденції сьогодення – зростання в 5,5 разів частоти захворювання та більш тяжкого його перебігу (в 2,3 рази збільшилась частота ЕРЕ і його тяжких форм, в 2-2,3 рази – ерозивно-виразкових уражень СО шлунку та ДПК) на тлі зростання тривалості захворювання, особливо у підлітків обох статей. Сучасними особливостями анамнезу ГЕРХ є наявність у кожного 5 пацієнта гіпоксії/асфіксії в пологах, ожиріння і РГ РП та ЩЛД; у  $\frac{1}{4}$  – обтяженого сімейного анамнезу щодо ГЕРХ та травм голови/хребта; у третини – перинатальних ГІУ ЦНС, частих зригувань в ранньому віці та глистяних інвазій/паразитозів; Для 81,2 % пацієнтів із ГЕРХ були характерні стравохідні симптоми, зокрема біль за грудниною чи в епігастральній ділянці, нудота, печія та відрижка кислим. Серед позастравохідних проявів найчастіше виявляли множинний карієс, дентальні ерозії та галітоз.

3. Встановлено сучасні комбінації статистично значущих ФР розвитку ГЕРХ, до яких належать обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ, ЕРЕ та стравоходу Барретта, ожиріння, хронічний стрес у родині або школі, шкідливі звички (тютюнопаління та вживання алкоголю), захворювання гастродуоденальної зони (виразкова хвороба ДПК і шлунка, ДГР), а також КК СОД. Крім того, визначено сукупність статистично значущих ФР формування

ЕРЕ, серед яких обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ, РГ РП та ЩЛД, КК СОД, неврологічні розлади (ММД, травми голови/хребта в анамнезі, епілепсія, СДУГ), ожиріння та хронічний стрес у родині або школі. на підставі яких створені відповідні ММП з високою прогностичною чутливістю та специфічністю (81,8 % та 97,9 % і 85,3 % та 94,7 %); позитивною і негативною прогностичною цінністю (76,2 % та 83,1 % і 79,4 % та 88,2 %) відповідно.

4. На експериментальній моделі глютамат-індукованого (аліментарного) ожиріння у щурів з'ясована патогенетична роль низькорівневого запального процесу в СОС (зростання рівнів прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  і IL-12 $\beta$  р40) та зменшення вмісту протизапального цитокіну IL-4 і незначного підвищення IL-10) у формуванні її уражень, а також підтверджений протекторний вплив мультипробіотика “Симбітер ацидофільний” концентрований щодо формування ГЕРХ шляхом відновлення фізіологічного співвідношення про- та протизапальних цитокінів.

5. Психологічними особливостями НГЕРХ у підлітків є переважно середній рівень ОТ (63,8 %) та СТ (53,2 %) за відсутності гендерної різниці, а при ЕРЕ у більшості хворих виявлений високий рівень ОТ (70,6 %) і СТ (55,9 %) з переважанням дівчат (81,3 % і 75,0 % проти 61,1 % і 38,9 % у хлопців). Найбільш виразні психологічні порушення виявлені у дівчат-підлітків з ЕРЕ та НМТ/ожиріння – високий рівень ОТ (100,0 %) та СТ (88,9 %) порівняно з дівчатами з нормальним ІМТ (по 57,1% відповідно). У 2/3 підлітків при НГЕРХ та ЕРЕ виявлена симпатикотонія і незадовільні їх функціональні можливості (83,0 % і 97,0 %). Метаболічними особливостями підлітків з НГЕРХ та ЕРЕ, особливо за наявності НМТ/ожиріння, є поєднані порушення у вуглеводному (10,6 %, 11,8 % і 11,8 %), білковому (36,2 %, 64,7 % і 55,6 %) та жировому (2,1 %, 20,6 % і 77,8 %) обміні. У кожного 10 пацієнта виявлений дефіцит ліпоєвої кислоти та вітамінів В<sub>1,2,3,5</sub>, а в 48,7 % підлітків з НГЕРХ та 2/3 хворих на ЕРЕ – недостатність віт. В<sub>6</sub>. Маркери дефіциту есенціального макроелементу магнію

виявлені у 1/3 пацієнтів з НГЕРХ та 64,7 % хворих з ЕРЕ. Підвищені рівні гідроксипроліну дипептиду (маркера порушень кісткової та сполучної тканини) при ЕРЕ в 2 перевершували показники хворих з НГЕРХ і майже в 3 рази – в групі контролю. У 42,6 % пацієнтів з НГЕРХ та 85,3 % хворих на ЕРЕ, особливо у поєднанні з НМТ/ожирінням (88,9 %), виявлені метаболічні маркери порушень кишкового мікробіому, які здатні підтримувати запальний процес в СО стравоходу та сприяти прогресуванню захворювання і потребують відповідної корекції.

6. На підставі отриманих результатів клініко-експериментального дослідження науково обґрунтований та розроблений сучасний алгоритм дифенційованого лікування підлітків з ГЕРХ з динамічним контролем його ефективності та тривалості за допомогою простого, скринінгового, інформативного та неінвазивного методу ГХГ-МСМ визначення рівнів органічних кислот в сечі.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На первинній ланці надання медичної допомоги:

1. Підліткам з будь-якими гастроентерологічними скаргами для прогнозування вірогідності розвитку розвитку ГЕРХ / ерозивного рефлюкс-езофагіту, рекомендовано використання математичних моделей прогнозу які включають наступні індикатори (табл. 1 і табл. 2) та описуються відповідними формулами:

*Таблиця 1. –*

### Індикація перемінних “Х” щодо формування ГЕРХ у підлітків

Х	назва фактора ризику, його значення	бали
Х1	• наявність в родині: ГЕРХ <span style="float: right;">так</span>	1
	ерозивного рефлюкс-езофагіту <span style="float: right;">так</span>	2
	стравоходу Баретта / аденокарциноми стравоходу <span style="float: right;">так</span>	3
Х2	• патологія гастродуоденальної зони: <span style="float: right;">ні</span>	0
	виразкова хвороба і дуодено-гастральний рефлюкс <span style="float: right;">так</span>	1
	дуодено-гастральний рефлюкс <span style="float: right;">так</span>	2
Х3	• ковзна кіла стравохідного отвору діафрагми: <span style="float: right;">ні</span>	0
	<span style="float: right;">так</span>	2
Х4	• ожиріння: <span style="float: right;">ні</span>	0
	<span style="float: right;">так</span>	2
Х5	• хронічний стрес в родині / школі: <span style="float: right;">ні</span>	0
	<span style="float: right;">так</span>	2
Х6	• тютюнопаління, вживання алкоголю : <span style="float: right;">так</span>	2

	ні	0
--	----	---

Розроблена нами ММП розвитку ГЕРХ у підлітків описується наступними формулами:

$$f_1 = -29,49 + 5,27X_1 + 5,92X_2 + 9,7X_3 + 5,82X_4 + 6,83X_5 + 4,4X_6 \quad (1);$$

$$f_2 = -0,72 + 1,64X_1 + 1,02X_2 + 2,07X_3 - 0,59X_4 - 0,27X_5 + 0,3X_6 \quad (2);$$

де:  $-29,49$  (1) і  $-0,72$  (2) – два постійних вільних члени вказаних формул;

$f_1$  і  $f_2$  – залежні змінні функції: величина вірогідності виникнення ( $f_1$ ) чи відсутності вірогідності виникнення ( $f_2$ ) захворювання.

При  $f_1 > f_2$  прогнозують вірогідність виникнення ГЕРХ у підлітків;

при  $f_1 < f_2$  – така вірогідність відсутня.

Якщо  $f_1 > f_2$ , то можемо знайти ступінь вірогідності (FL) виникнення захворювання по формулі:  $FL = 1/e^{k_1} + e^{k_2}$ , де:  $k_1$  – різниця між меншою і більшою величиною,  $k_2$  – константа, що дорівнює 0 (тому, що  $L = 1$ ),  $e$  – експонента, яка дорівнює 2,718. Величину  $e^{k_1}$  та  $e^{k_2}$  визначають за допомогою табличних показників функції  $e^{-x}$  (Митропольский А.К., 1969).

При  $FL > 0,75$  прогнозують високий рівень вірогідності виникнення ГЕРХ; при  $FL$  від 0,75 до 0,6 – середній; менше 0,6 – низький.

*Таблиця 2. –*

**Індикація перемінних “X” щодо ризику виникнення ерозивних уражень СО стравоходу (ерозивного рефлюкс-езофагіту) при ГЕРХ у підлітків**

“X”	назва фактору ризику, його значення	Бали	
X1	• ГЕРХ у родичів I ступеню родинності:	ні	0
		так	2

X2	• наявність в родині рецидивуючого герпесу порожнини рота і щелепно-лицьової ділянки (> 3 епізодів за рік):	ні	0
	у родичів II ступеню родинності	так	1
	I ступеню родинності	так	2
	у підлітка:	так	3
X3	• наявність неврологічних розладів	ні	0
		так	2
X4	• ожиріння:	ні	0
		так	2
X5	• ковзна кила стравохідного отвору діафрагми:	ні	0
		так	2
X6	• вживання алкоголю / тютюнопаління:	ні	0
		так	2
X7	• хронічний стрес (в сім'ї/школі):	ні	0
		так	2

ММП розвитку ерозивного рефлюкс-езофагіту використовується аналогічно вказаній вище ММП розвитку GERX та описується наступними формулами:

$$f_1 = -35,9 + 10,03X_1 + 10,9X_2 - 6,27X_3 + 9,49X_4 + 5,45X_5 + 2,13X_6 + 9,28X_7 \quad (1);$$

$$f_2 = -1,7 + 3,16X_1 + 1,55X_2 + 0,44X_3 - 1,84X_4 + 1,37X_5 + 0,68X_6 + 2,08X_7 \quad (2).$$

При підтвердженні ризику розвитку GERX / EPE у підлітка його необхідно направити на консультацію до дитячого гастроентеролога.

Запропоновані ММП сприяють підвищенню ефективності раннього виявлення GERX та EPE у підлітків, а також забезпечують своєчасну

ідентифікацію пацієнтів із високим ризиком розвитку захворювання та його тяжкого перебігу. Це створює можливість для проведення поглибленого обстеження, раннього призначення лікувально-профілактичних заходів і покращення якості медичної допомоги таким хворим. Розроблені ММП характеризуються простотою практичного застосування, достатньою інформативністю та високою прогностичною цінністю, що дозволяє рекомендувати їх для використання в роботі дитячих гастроентерологів і лікарів первинної ланки з метою прогнозування розвитку ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків.

2. Інтегральну оцінку вегетативного балансу та функціональних можливостей підлітків з ГЕРХ здійснює лікар першого контакту або дитячий гастроентеролог за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми оцінки стану здоров'я (Патент України на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року “Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму”), що впроваджена у роботу низки лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я в Україні.

Для цього визначають вегетативний індекс (ВІ) (індекс Кердо), що розраховується за формулою:  $ВІ = 1 - (АТ \text{ діаст.} : ЧСС) \times 100$ . При значенні  $ВІ \geq 11$  у.о. констатують симпатикотонію;  $(-1) - (+10)$  у.о. – ейтонію (вегетативну рівновагу);  $< (-1)$  у.о. – ваготонію.

Інтегральні функціональні можливості оцінюють за індексом функціональних змін (ІФЗ), що розраховуються за формулою:

$ІФЗ = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times (САТ + \text{вік} + 0,008 \times ДАТ + 0,009 \times (\text{маса} - \text{зріст}) - 0,27$ , де ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, маса тіла в кг та зріст у см. Значення ІФЗ до 2,59 у.о. відповідає задовільним функціональним можливостям пацієнта; більше 2,59 у.о. – незадовільним.

4. Для визначення психологічних особливостей (особистісної та реактивної тривожності) підлітків з ГЕРХ / ЕРЕ доцільно використовувати скринінговий опитувальник Спілбергера-Ханіна. За наявності високих рівнів особистісної та ситуативної тривожності підлітка слід скерувати на консультацію до психолога для проведення подальшої психодіагностики та призначення психокорекційних засобів (індивідуальних, сімейних, шрупових) та підвищення ефективності лікування ГРЕХ / ЕРЕ і якості життя пацієнтів.

5. Для з'ясування особливостей метаболічного статусу підлітка необхідно провести скринінгове дослідження рівню органічних кислот в сечі методом газової хроматографії-мас-спектрометрії. Індивідуальні рівні біомаркерів метаболічних порушень у конкретного пацієнта з ГЕРХ / ЕРЕ дають можливість додатково до базисного лікування, регламентованого Наказом МОЗ України від 29.06.2023 №1179 Про затвердження стандарту медичної допомоги “Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей”, рекомендувати диференційовану терапію, що включає засоби корекції недостатності низки вітамінів, макро-, мікро- та ультрамікроелементів, амінокислот, порушень мікробіому травного тракту) з подальшим моніторингом її ефективності та тривалості за допомогою показників органічних кислот сечі в динаміці.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров ОЄ, Нікуліна АО. Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні. Здоров`я дитини. 2020 Том 15, №5, 17-24.
2. Артеменко АС. Підліткове ожиріння як фактор ризику низки захворювань. Медсестринство.2018;3: 27–29.
3. Бекетова ГВ, Горячева ИП, Мощич ОА. (2019). Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь у детей: распространенность, этиология, патогенез, клинические проявления (клиническая лекция). //Педиатрия. Восточная Европа.-2019.№1.-Т.7.-С.73-85.
4. Бекетова ГВ, Мощич ОА. Фактори ризику формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби й ерозивних уражень стравоходу у підлітків. Здоров`я дитини. 2024;19(8):501-509 doi: 10.22141/2224-0551.19.8.2024.1775
5. Белоусова ОЮ, Павленко НВ, Слободянюк ОЛ. Клінічна характеристика дітей шкільного віку з захворюваннями стравоходу. Scientific Journal ScienceRise: Medical Science. 2018;(3(23)):39-42. DOI: 10.15587/2519-4798.2018.128014
6. Грицевич НР, Нікітіна НС, Степанова ЛІ, Савчук ОМ, Верещака ВВ. Вміст факторів росту та фактора 1 $\alpha$ , індукованого гіпоксією в рановому ложі шкіри щурів з метаболічним синдром. Фізіол. журн. 2023;69(6):69-76. doi: <https://doi.org/10.15407/fz69.06.077>
7. Гублер ЕВ. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина; 1978. 294 с.
8. Домбровська НС. Адипонектин та його біологічні ефекти. Лікарська справа. 2017; 5-6:32-38.

9. Клінічна настанова, заснована на доказах «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей» інтернет ресурс, доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023\\_kn-gerh-u-ditej.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023_kn-gerh-u-ditej.pdf)

10. Корабельникова Є.А., Будик А.М. Клінікопатогенетичні та терапевтичні аспекти тривожних розладів. Лікар. 2019;36–42.

11.Крючко ТО, Несіна ІМ. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей: аспекти діагностики і лікування. Дитячий лікар. 2013;4(25):14-8.

12. Крючко ТО, Несіна ІМ, Пода ОА, Бубир ЛМ. Сучасна стратегія ведення дітей із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою відповідно до міжнародних і національних настанов. Сучасна гастроентерологія. 2023; 6(134):75-85. DOI <http://doi.org/10.30978/MG-2023-6-75>

13. Міщук ВГ, Ромаш ІБ. Особливості виявів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та показники обміну колагену при його поєднанні з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2019.-3(107):19-25. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-19>

14. Наказ МОЗ України від 29.06.2023 №1179 Про затвердження стандарту медичної допомоги “Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей”

15. Няньковський СЛ, Городиловська МІ. Критерії прогнозу ефективності лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в дітей шкільного віку. Здоров’я дитини.-2018.-13(5).С444-445.

16. Підлітковий вік – запитання та відповіді. //Дитячий Фонд ООН (ЮНІСЕФ). Представництво в Україні.-2019.-20с.

17. Сміян ОІ, Січненко ПІ, Горбась ВА, Мошич ОП, Гірін СВ, Іванушко ОВ, Мошич ОО. Патент на корисну модель № 143026 “Спосіб оптимізації

оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму” від 10.07.2020 року

18. Стандарт медичної допомоги "Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей", Наказ МОЗ України №1179 від 06.29.2023. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1179282-23#Text>

19. Чала ЮМ, Шахрайчук АМ. Психодіагностика: навч. посіб. Харків; 2018. 246 с.

20. Шадрін ОГ, Ігнатко ЛВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. Здоров'я України. Гастроентерологія. Тематичний номер. 2016;26-27.

21. Шинкевич ВІ, Кайдашев ІП. Внесок макрофагів у патогенез хронічного пародонтиту у людини та перспективи дослідження. Огляд літератури. Запорозький медичний журнал. 2019;21:1 (112): 137–143.

22. Шутова НА, Кузьміна Ю. Роль жирової тканини та адипокінів у розвитку хронічного запалення на фоні метаболічного синдрому. Міжнародний медичний журнал. 2021;1:83–87. DOI: 10.37436/2308-5274-2021-15.

23. Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K, Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen*. 2015;4:465–74.

24. Acid Reflux (GER & GERD) in Adults". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 5 November 2015. Archived from the original on 22 February 2020. Retrieved 21 February 2020.

25. Al-Mohaidly MT, Al-Asmari AK, Khan HA, Alshngeetee AS, Khan I, Al-Asmari YA, Al-Hussain GO, Alsalem SS, Khan A, Babtain AM, Aljorfi EA, Alshumiesy HA, Aluraifej MA. Laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity

treatment in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2023 Apr 24;408(1):158. doi: 10.1007/s00423-023-02894-5.

26. Alemasi A, Gu L, Zhou Y. Gut microbiota in the association between obesity and kidney function decline: a metagenomic-based study in a rat model. *Ren Fail.* 2024 Mar;46(1):2328320. doi: 10.1080/0886022X.2024.2328320.

27. Althoff MD, Ghincea A, Wood LG, Holguin F, Sharma S. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Nov;9(11):3877-3884. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.003. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34506967.

28. Althoff MD, Sharma S. Gastroesophageal Reflux, Atopic Dermatitis, and Asthma: Finally Evidence for Causal Links? *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jan 15;207(2):117-118. doi: 10.1164/rccm.202210-1953ED.

29. Antono B, Dotson A. Gastroesophageal Reflux in Infants and Children: Diagnosis and Treatment *Am Fam Physician.* 2025;111(1):62-72

30. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>

31. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases.* 2018 Aug 16;6(8):176-182. doi: 10.12998/wjcc.v6.i8.176. PMID: 30148145; PMCID: PMC6107529.

32. Asreah R, Abdullhameed A. Risk factors of erosive esophagitis and barrett's esophagus in patients with reflux symptoms. *Med J Islam Repub Iran.* 2021 (Jun 12);35:75. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.75> PMCID: PMC8285543 PMID: 34290999

33. Ayça S, Doğan G, Yalın Sapmaz Ş, Erbay Dünder P, Kasırğa E, Polat M. Nutritional interventions improve quality of life of caregivers of children with neurodevelopmental disorders. *Nutr Neurosci.* 2021;24(8):644-649. doi:10.1080/1028415X.2019.1665853.
34. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158:1899–1912. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.054.
35. Bäckdahl J, Franzén L, Massier L, Li Q, Jalkanen J, Gao H, Andersson A, Bhalla N, Thorell A, Rydén M, Ståhl PL, Mejhert N. Spatial mapping reveals human adipocyte subpopulations with distinct sensitivities to insulin. *Cell Metab.* 2021;33(9):1869-1882.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2021.07.018.
36. Badillo R, Francis D. (2014). Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics.* 5 (3): 105–12. doi:10.4292/wjgpt.v5.i3.105
37. Bai P, Bano S, Kumar S, Sachdev P, Ali A, Dembra P, Bachani P, Shahid S, Jamil A, Rizwan A. Gastroesophageal Reflux Disease in the Young Population and Its Correlation With Anxiety and Depression. *Cureus.* 2021 May 28;13(5):e15289. doi: 10.7759/cureus.15289. PMID: 34194886; PMCID: PMC8236209.
38. Baklola M, Terra M, Badr A, Fahmy FM, Elshabrawy E, Hawas Y, Abdel-Hady D, El-Gilany A-H. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease, and its associated risk factors among medical students: a nation-based cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02899-w>
39. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* (2015) 17:327–35. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow

40. Bansal RK, Ranjan P. (2014). Herpetic esophagitis: An uncommon cause of dysphagia. *J. Dig. Endosc.* 2014, 5, 119–120.

41. Béchade D, Blondon H, Sekkach Y, Desramé J, Algayres JP. Données actuelles concernant l'association de l'obésité au reflux gastro-oesophagien et à ses complications [Review of the association between obesity and gastroesophageal reflux and its complications]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(3):155-166. doi:10.1016/j.gcb.2008.12.008

42. Bellomo-Brandão MA, Stranguetti FM, Lopes IF, Peixoto AO, Marson FAL, Lomazi EA. Gastroesophageal reflux disease in infants who presented brief resolved unexplained event. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(4):424-428. doi:10.1590/S0004-2803.202100000-77.

43. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between “Li index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968;40:527-8.

44. Bilski J, Pinkas M, Wojcik-Grzybek D, Magierowski M, Korbut E, Mazur-Bialy A, Krzysiek-Maczka G, Kwiecien S, Magierowska K, Brzozowski T. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 1;23(7):3942. doi: 10.3390/ijms23073942.

45. Bilski J, Pinkas M, Wojcik-Grzybek D, Magierowski M, Korbut E, Mazur-Bialy A, Krzysiek-Maczka G, Kwiecien S, Magierowska K, Brzozowski T. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 1;23(7):3942. doi: 10.3390/ijms23073942.

46. Blasi E, Stefanelli E, Tambucci R, Salvatore S, Angelis P, Quitadamo P, Pacchiarotti C, Nardo GD, Crocco F, Felici E, Giorgio V, Staropoli N, Sestito S, Saliakellis E, Borrelli O, Pensabene L. Prevalence of non-erosive esophageal phenotypes in children: a european multicenter study. *J Neurogastroenterol Motil.*

2023 Apr 30;29(2):156-65. <http://doi.org/10.5056/jnm22115>. PMID: 37019861; PMCID: PMC10083122.

47. Bordea MA, Pirvan A, Cheban D, Silaghi C, Lupan I, Samasca G, Pepelea L, Junie LM, Cjstache C. (2020). Infectious Esophagitis in Romanian Children: From Etiology and Risk Factors to Clinical Characteristics and Endoscopic Features. *J. Clin. Med.* 2020, 9(4), 939; <https://doi.org/10.3390/jcm9040939>

48. Brandkvist M, Bjørngaard JH, Ødegård RA, Brumpton B, Smith GD, Åsvold BO, Sund ER, Kvaløy K, Willer CJ, Vie GÅ. Genetic associations with temporal shifts in obesity and severe obesity during the obesity epidemic in Norway: A longitudinal population-based cohort (the HUNT Study). *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003452. doi:10.1371/journal.pmed.1003452.

49. Brew BK, Almqvist C, Lundholm C, Andreasson A, Lehto K, Talley NJ, Gong T. Comorbidity of atopic diseases and gastro-oesophageal reflux: evidence of a shared cause. *Clin Exp Allergy.* 2022 Jul;52(7):868-877. doi: 10.1111/cea.14106.

50. Brok MH, Raaijmakers TK, Collado-Camps E, Adema GJ. Lipid droplets as immune modulators in myeloid cells. *Trends Immunol.* 2018;39:380–392. 10.1016/j.it.2018.01.012

51. Burmeister MA, Smith TE, Fincher TK, Weldon AJ. Evidence for proton-pump inhibitor (PPI)-associated dysbiosis in metabolically unhealthy obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun;14:1205490. doi: 10.3389/fendo.2023.1205490.

52. Calabrese F, Poletti V, Auriemma F, Paduano D, Gentile C, Facciorusso A, Franchellucci G, De Marco A, Brandaleone L, Ofosu A, Samanta J, Ramai D, De Luca L, Al-Lehibi A, Zuliani W, Hassan C, Repici A, Mangiavillano B. New Perspectives in Endoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jun 14;13(12):2057. doi: 10.3390/diagnostics13122057.

53. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med.* 2002;8(9):442-447. doi: 10.1016/S1471-4914(02)02396-1.

54. Cao W, Cheng L, Behar J, Fiocchi C, Biancani P, Harnett KM. Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis. *Am J of Physiol Gastrointest and Liver Physiol*. 2004;287:G1131–1139.

55. Carroll W. (14 October 2016). *Gastroenterology & Nutrition: Prepare for the MRCPCH. Key Articles from the Paediatrics & Child Health journal*. Elsevier Health Sciences. p. 130. ISBN 978-0-7020-7092-1. Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) is defined as 'gastrooesophageal reflux' associated with complications including oesophagitis...

56. Cazzola R, Della Porta M, Piuri G, Maier JA. Magnesium: A Defense Line to Mitigate Inflammation and Oxidative Stress in Adipose Tissue. *Antioxidants* 2024, 13(8), 893; <https://doi.org/10.3390/antiox13080893>

57. Chand SP, Marwaha R (2022). "Anxiety". *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID 29262212. Archived from the original on 2022-06-21. Retrieved 2022-12-15. Anxiety is linked to fear and manifests as a future-oriented mood state that consists of a complex cognitive, affective, physiological, and behavioral response system associated with preparation for the anticipated events or circumstances perceived as threatening

58. Chang ML, Yang Z, Yang SS. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8308. doi:10.3390/ijms21218308.

59. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, Roark R, Bilal M, Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon*. 2020 Jan;66(1):100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.

60. Chatzidimitriou K, Papaioannou W, Seremidi K, Bougioukas K, Haidich AB. Prevalence and association of gastroesophageal reflux disease and dental erosion: An overview of reviews. *J Dent*. 2023;133:104520. doi:10.1016/j.jdent.2023.104520.

61. Chen Y, Chen C, Ouyang Z, Duan C, Liu J, Hou X, Bai T. Prevalence and beverage-related risk factors of gastroesophageal reflux disease: An original study in Chinese college freshmen, a systemic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2022 May;34(5):e14266. doi: 10.1111/nmo.14266. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34585480.

62. Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal Reflux Disease and Probiotics: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(1):132. <https://doi.org/10.3390/nu12010132>

63. Cheng Yu, Kou F, Liu J, Dai Y, Li X, Li J. Systematic assessment of environmental factors for gastroesophageal reflux disease: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Digestive and Liver Disease*, May 2021, Volume 53, Issue 5, Pages 566-573.

64. Choi J.M., Yang J.I., Kang S.J., Han Y.M., Lee J., Lee C., Lee Ch., Chung S.J., Yoon D.H., Park D., Kim Y. S. (2018) Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(4):593.

65. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1219. doi:10.3390/ijms21041219.

66. Choudhry V, Williams J, Choudhry U, Kaul V. Diffuse Esophageal Hyperkeratosis: A Rare Case Presentation. *Cureus.* 2023;15(5):e38757. doi:10.7759/cureus.38757.

67. Cinti S. Adipose Organ Development and Remodeling. *Compr Physiol.* 2018 Sep 14;8(4):1357-1431. doi: 10.1002/cphy.c170042.

68. Cinti S. Obese Adipocytes Have Altered Redox Homeostasis with Metabolic Consequences. *Antioxidants (Basel).* 2023 Jul 19;12(7):1449. doi: 10.3390/antiox12071449.

69. Clarrett D.M. (2018). Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) *Mo Med*. 2018;115(3):214–218.

70. Coleman HG, Xie S-H, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(2):390-405. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.046.

71. Corbi G, Polito R, Monaco ML, Cacciatore F, Scioli M, Ferrara N, Daniele A, Nigro E. Adiponectin Expression and Genotypes in Italian People with Severe Obesity Undergone a Hypocaloric Diet and Physical Exercise Program. *Nutrients*. 2019;11(9):2195. doi:10.3390/nu11092195.

72. Coutinho W, Halpern B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Jan 3;16(1):6. doi: 10.1186/s13098-023-01233-4.

73. Da Silva VR, Gregory III JF (2020). Vitamin B6. In BP Marriott, DF Birt, VA Stallings, AA Yates (eds.). *Present Knowledge in Nutrition, Eleventh Edition*. London, United Kingdom: Academic Press (Elsevier). pp. 225–38. ISBN 978-0-323-66162-1

74. Dahan T, Nassar S, Yajuk O, Steinberg E, Benny O, Abudi N, Plaschkes I, Benyamini H, Gozal D, Abramovitch R, Gileles-Hillel A. Chronic Intermittent Hypoxia during Sleep Causes Browning of Interscapular Adipose Tissue Accompanied by Local Insulin Resistance in Mice. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 7;23(24):15462. doi: 10.3390/ijms232415462.

75. Dalamaga M, Spyrou N. Special Issue on "Excess body weight and Cancer: Novel biologic insights and challenges". *Semin Cancer Biol*. 2024 Jan 23:S1044-579X(24)00008-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2024.01.002.

76. Davis TA, Gyawali CP. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024 Jan 30;30(1):17-28. doi: 10.5056/jnm23145.

77. Demir AM. (2022) Quality of Life in Children and Adolescents with Gastroesophageal Reflux Disease Turkish J Pediatr Dis. 2022; 16: 235-241 <https://doi.org/10.12956/tchd.1041127>

78.Devendran N, Chauhan N, Armstrong D, Upton AR, Kamath MV. GERD and obesity: is the autonomic nervous system the missing link? Crit Rev Biomed Eng. 2014;42(1):17-24. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.2014011035. PMID: 25271357.

79. De Wit L, Have M, Cuijpers P, de Graaf R. Body mass index and risk for onset of mood and anxiety disorders in the general population: results from the netherlands mental health survey and incidence study-2 (NEMESIS-2). *BMC Psychiatry*. (2022) 22:522. doi: 10.1186/s12888-022-04077-w

80. D'Souza SM., Houston K, Keenan L, Yoo BS, Parekh PJ, Johnson DA. (2021). Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: A paradigm shift from acid to bacteria? *World J. Gastroenterol*. 2021;27: 2054–2072. doi: 10.3748/wjg.v27.i18.2054

81. Di Figlia-Peck S, Feinstein R, Fisher M. Treatment of children and adolescents who are overweight or obese. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020 Sep;50(9):100871. doi: 10.1016/j.cppeds.2020.100871.

82. Diab N, Patel M, O'Byrne P, Satia I. Narrative Review of the Mechanisms and Treatment of Cough in Asthma, Cough Variant Asthma, and Non-asthmatic Eosinophilic Bronchitis. *Lung*. 2022 Dec;200(6):707-716. doi: 10.1007/s00408-022-00575-6. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36227349.

83.Dicks LMT. Gut bacteria and neurotransmitters. *Microorganisms*. 2022;10: 1838. doi: 10.3390/microorganisms10091838

84. Dietary Supplement Fact Sheet: Magnesium". Office of Dietary Supplements, US National Institutes of Health. 11 February 2016. Retrieved 13 October 2016.

85. Dipasquale V, Morello R, Romano C. Gastrointestinal and nutritional care in pediatric neuromuscular disorders. *World J Clin Pediatr.* 2023 Sep 9;12(4):197-204. doi: 10.5409/wjcp.v12.i4.197.

86. Dogan A, Sen I, Severcan M, Brockmann G, Severcan F. Strain and Depot-specific Differences in Adipose Tissues of Obese BFMI Mice. *In Vivo.* 2023 Jul-Aug;37(4):1672-1679. doi: 10.21873/invivo.13253.

87. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014 Jun;63(6):871-80.

88. Eiamkulbutr S, Dumrisilp T, Sanpavat A, Sintusek P. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children with extraesophageal manifestations using combined-video, multichannel intraluminal impedance-pH study. *World J Clin Pediatr.* 2023 Jun 9;12(3):151-161. doi: 10.5409/wjcp.v12.i3.151. PMID: 37342455; PMCID: PMC10278077.

89. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol.* 2019 Aug 27;10:2028. doi: 10.3389/fimmu.2019.02028.

90. Emilsson ÖI, Al Yasiry H, Theorell-Haglöw J, Ljunggren M, Lindberg E. Insufficient sleep and new onset of nocturnal gastroesophageal reflux among women: a longitudinal cohort study. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(7):1731–7. doi: 10.5664/jcsm.9928. PMID: 35236550; PMCID: PMC9243287.

91. Emont MP, Rosen ED. Exploring the heterogeneity of white adipose tissue in mouse and man. *Curr Opin Genet Dev.* 2023;80:1020-45. doi:10.1016/j.gde.2023.102045.

92. Esophagitis. The Lecturio Medical Concept Library. Archived from the original on 22 July 2021. Retrieved 22 July 2021.

93. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. (2018). Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-440.

94. Evans M, Anupindi VR, DeKoven M, de Laguiche E, Divino V, Faurby MD, Haase CL, Sommer Matthiessen K, Pearson-Stuttard J. Eight-year trends in obesity-related complications and health care cost progression in a US population with obesity: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb;25(2):536-544. doi: 10.1111/dom.14897.

95. Facts about Vitamin B<sub>6</sub> Fact Sheet for Health Professionals. *Office of Dietary Supplements at National Institutes of Health*. February 24, 2020. Archived from the original on April 18, 2011. Retrieved February 5, 2021

96. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):55. doi:10.1038/s41572-021-00287-w .

97. Ferguson TD. Gastroesophageal reflux: regurgitation in the infant population. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):167–177. doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.015.

98. Fico BG, Maharaj A, Pena GS, Huang CJ. The Effects of Obesity on the Inflammatory, Cardiovascular, and Neurobiological Responses to Exercise in Older Adults. *Biology (Basel)*. 2023 Jun 15;12(6):865. doi: 10.3390/biology12060865.

99. Frasca D. Obesity Accelerates Age Defects in Human B Cells and Induces Autoimmunity. *Immunometabolism*. 2022; 4(2): e220010. doi: 10.20900/immunometab20220010. Epub 2022 Mar 22.

100. Friedman C, Sarantos G, Katz S, Geisler S. Understanding gastroesophageal reflux disease in children. *JAAPA*. 2021 Feb 1;34(2):12-18. doi: 10.1097/01.JAA.0000731488.99461.39.

101. Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:53. doi:10.21037/tgh.2020.02.12.

102. Fuchs KH, Meining A. Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(5):515-523. doi:10.21614/chirurgia.116.5.515.

103. Fyfe-Johnson AL, Ryder JR, Alonso A, MacLehose RF, Rudser KD, Fox CK, Gross AC, Kelly AS. Ideal Cardiovascular Health and Adiposity: Implications in Youth. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 13;7(8):e007467. doi:10.1161/JAHA.117.007467.

104. Gagelin A, Largeau C, Masscheleyn S, Piel MS, Calderón-Mora D, Bouillaud F, Hénin J, Miroux B. Molecular determinants of inhibition of UCP1-mediated respiratory uncoupling. *Nat Commun*. 2023 May 5;14(1):2594. doi:10.1038/s41467-023-38219-9.

105. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management" NICE guideline [NG1] 2015, updated 2019

106. Geysen H, Michielsen S, Rommel N, Vanuytsel T, Tack J, Pauwels A. The gastro-sphincteric pressure gradient: A new parameter to diagnose a rumination episode. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(6):e14068. doi:10.1111/nmo.14068.

107. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Dec 5. doi:10.1007/s11154-023-09850-0.

108. Ghisa M, Della Coletta M, Barbuscio I, Marabotto E, Barberio B, Frazzoni M, De Bortoli N, Zentilin P, Tolone S, Ottonello A, Lorenzon G, Savarino V, Savarino E. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(9):827-838. doi:10.1080/17474124.2019.1645593.

109. Ghobrial G, Araujo L, Jinwala F, Li S, Lee LY. The Structure and Biological Function of CREG. *Front Cell Dev Biol*. 2018 Oct 26;6:136. doi:10.3389/fcell.2018.00136.

110. Gilani A, Stoll L, Homan EA, Lo JC. Adipose Signals Regulating Distal Organ Health and Disease. *Diabetes*. 2024 Feb 1;73(2):169-177. doi: 10.2337/dbi23-0005.

111. Gill PA, Inniss S, Kumagai T, Rahman FZ, Smith AM. The role of diet and gut microbiota in regulating gastrointestinal and inflammatory disease. *Front. Immunol.* 2022;13:866059. doi: 10.3389/fimmu.2022.866059

112. Golen T, Ricciotti H. (2022). Could stress be making my acid reflux worse? Ask the doctors. *Diseases & Conditions*. May 1, 2022. <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/could-stress-be-making-my-acid-reflux-worse>

113. GORD | Meaning & Definition for UK English". Lexico.com. Archived from the original on 11 February 2022. Retrieved 11 February 2022.

114. Grando M, De Pauli S, Miotti G, Balbi M, Zeppieri M. Adult eosinophilic esophagitis and advances in its treatment. *World J Methodol.* 2023;13(3):59-66. Published 2023 Jun 20. doi:10.5662/wjm.v13.i3.59.

115. Guedj N, Cazals-Hatem D. Inflammation à éosinophiles du tube digestif [Eosinophilic inflammation of the digestive tract]. *Ann Pathol.* 2023 Jun;43(3):280-286. doi: 10.1016/j.annpat.2023.04.007.

116. Haczeyni F, Bell-Anderson KS, Farrell GC. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obes Rev.* 2018;19:406.

117. Haqq AM, Kebbe M, Tan Q, Manco M, Salas XR. Complexity and Stigma of Pediatric Obesity. *Child Obes.* 2021;17(4):229-240. doi:10.1089/chi.2021.0003

118. Harris J, Chorath K, Balar E, Xu K, Naik A, Moreira A, Rajasekaran K. Clinical Practice Guidelines on Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Quality Appraisal of International Guidelines. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022 Mar;25(2):109-120. doi: 10.5223/pghn.2022.25.2.109. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35360381; PMCID: PMC8958056.

119. He T, Sun XY, Tong MH, Zhang MJ, Duan ZJ. Association Between Different Metabolic Obesity Phenotypes and Erosive Esophagitis: A Retrospective Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024 Aug 16;17:3029-3041. doi: 10.2147/DMSO.S471499. PMID: 39166154; PMCID: PMC11334917.

120. Heinonen S, Jokinen R, Rissanen A, Pietiläinen KH. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obes Rev.* 2020;21:e12958. doi: 10.1111/obr.12958,

121. Hemmingsson E, Nowicka P, Ulijaszek S, Sørensen TIA. The social origins of obesity within and across generations. *Obes Rev.* 2023;24(1):e13514. doi:10.1111/obr.13514.

122. Heo JW, Kim SE, Sung MK. Sex Differences in the Incidence of Obesity-Related Gastrointestinal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1253. doi:10.3390/ijms22031253

123. Hill DA, Muir AB. The immune-epithelial interface in eosinophilic esophagitis: a conversation. *Front Allergy.* 2023 Oct 3;4:1270581. doi: 10.3389/falgy.2023.1270581.

124. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(10):623-637. doi:10.1038/s41574-022-00716-0.

125. Igarashi M, Nagano J, Tsuda A, Suzuki T, Koike J, Uchida T, Matsushima M, Mine T, Koga Y. Correlation between the Serum Pepsinogen I Level and the Symptom Degree in Proton Pump Inhibitor-Users Administered with a Probiotic. *Pharmaceuticals.* 2014;7:754–64.

126. Insawang T, Selmi C, Cha'on U, Pethlert S, Yongvanit P, Areejitranusorn P. Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. *Nutr. Metab.* 2012;9(1):50. doi: 10.1186/1743-7075-9-50.

127. Jandee S, Keeratichananont S, Tack J, Vanuytsel T. Concise Review: Applicability of High-resolution Manometry in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(4):531-539. doi:10.5056/jnm22082.

128. Jaworska N., MacQueen G. (2015). Adolescence as a unique developmental period. *Journal of Psychiatry & Neuroscience.* **40** (5): 291–293. doi:10.1503/jpn.150268

129. Jeník A. Gastroesophageal reflux in preterm infants: Neonatal myths versus evidence-based medicine. Reflujo gastroesofágico en prematuros: Mitomanía neonatal versus medicina basada en la evidencia. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(6):380-385. doi:10.5546/aap.2018.eng.382.

130. Jia B, Han X, Kim KH, Jeon CO. Discovery and mining of enzymes from the human gut microbiome. *Trends Biotechnol.* 2022;40:240–254. doi: 10.1016/j.tibtech.2021.06.008

131. Johnson AA, Stolzing A. The role of lipid metabolism in aging, lifespan regulation, and age-related disease. *Aging Cell.* 2019 Dec;18(6):e13048. doi: 10.1111/acel.13048.

132. Kandulski A., Moleda L., Müller-Schilling M. (2018). Diagnostic Investigations of Gastroesophageal Reflux Disease: Who and When to Refer and for What Test? *Visc Med.* 2018;34:97–100. doi: 10.1159/000488184.

133. Kataria J, Rivera D, Grin A, Reed DE, Rodrigues DM. The role of histology in the diagnosis of non-erosive reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2023 Dec;35(12):e14631. doi: 10.1111/nmo.14631.

134. Kathamuthu GR, Moideen K, Sridhar R, Baskaran D, Babu S. Plasma adipocytokines distinguish tuberculous lymphadenitis from pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2022 Jan;132:102161. doi: 10.1016/j.tube.2021.102161.

135. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of

Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510

136. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020 Nov 23;371:m3786. doi: 10.1136/bmj.m3786.

137. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiology-Cell Physiol*. 2021;320: C375–91. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.

138. Keller M, Svensson SIA, Rohde-Zimmermann K, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and Epigenetics in Obesity: What Do We Know so Far? *Curr Obes Rep*. 2023 Dec;12(4):482-501. doi: 10.1007/s13679-023-00526-z.

139. Kellerman R., Kintanar T. (2017). Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care*. 2017 Dec;44(4):561-573.

140. Kerr AG, Andersson DP, Rydén M, Arner P. Insulin resistance in adipocytes: Novel insights into the pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2023 Dec 19;43(2):468-475. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.012. Epub ahead of print.

141. Kessing B, Bredenoord A, Saleh C, Smout A. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. (2015) 13:1089–95e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.034

142. Kiecka A, Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep*. 2023 May;75(4):791-804. doi: 10.1007/s43440-023-00489-x.

143. Kim SY, Jung HK, Lim J, Kim TO, Choe AR, Tae CH, Shim KN, Moon CM, Kim SE, Jung SA. Gender Specific Differences in Prevalence and Risk Factors for Gastro-Esophageal Reflux Disease. *J Korean Med Sci*. 2019 Jun 2;34(21):e158. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e158. PMID: 31144481; PMCID: PMC6543060

144. Kim DJ, Hahn HM, Youn YN, Lee JS, Lee IJ, Lim SH. Adipose Derived Stromal Vascular Fraction and Mesenchymal Stem Cells Improve Angiogenesis in a Rat Hindlimb Ischaemia Model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023 Nov 21:S1078-5884(23)00966-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.11.036.

145. Kim M-H, Yun KE, Kim J, Park E, Chang Y, Ryu S, Kim H-L, Kim H-N. Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals. *Sci Rep.* 2020;10:19417. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76474-8>

146. Kislev N, Izgilov R, Adler R, Benayahu D. Exploring the cell stemness and the complexity of the adipose tissue niche. *Biomolecules.*2021;11:1906. doi: 10.3390/ biom11121906.

147. Khudoyarova D, Shodikulova G, Yunusova Z. (2024). Features of the course of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*, 4(10), 164–174. <https://in-academy.uz/index.php/EJMNS/article/view/38743>

148. Kleerebezem M, Binda S, Bron PA, Gross G, Hill C, van Hylckama Vlieg JE, Lebeer S, Satokari R, Ouwehand AC. Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2019;56:55–60.

149. Kobyljak N, Falalyeyeva T, Virchenko O, Mykchalchyshyn G, Bodnar P, Spivak M, Yankovski D, Beregova T, Ostapchenko L. Comparative experimental investigation on the efficacy of mono- and multiprobiotic strains in non-alcoholic fatty liver disease prevention. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:34.

150. Koemel NA, Skilton MR. Epigenetic Aging in Early Life: Role of Maternal and Early Childhood Nutrition. *Curr Nutr Rep.* 2022 Jun;11(2):318-328. doi: 10.1007/s13668-022-00402-7.

151. Kolb H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? *BMC Med.* 2022 Dec 27;20(1):494. doi: 10.1186/s12916-022-02672-y.

152. Kolb JM, Chang KJ. The status of endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023;39(4):326-332. doi:10.1097/MOG.0000000000000944.

153. Kondro M, Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T, Bodnar P. Multiprobiotic therapy from childhood prevents the development of nonalcoholic fatty liver disease in adult monosodium glutamate-induced obese rats. *Wydawca Uniwersytet Medyczny w Lublinie Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2014;4(27):243–5.

154. Koop H. Medical Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease Beyond Proton Pump Inhibitors: Where Are We Heading? *Visc Med.* 2018 Apr;34(2):110-115. doi: 10.1159/000486692.

155. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskov V, Peris E, et Schoenfelt KQ, Kuzma JN, Larson I, Biling PS, Landerholm RW, Crouthamel M, Gozal D, Hwang S, Singh PK, Becker L. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab.* 2014;20:614–25. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.010

156. Król-Kulikowska M, Urbanowicz I, Kepinska M. The Concentrations of Interleukin-6, Insulin, and Glucagon in the Context of Obesity and Type 2 Diabetes and Single Nucleotide Polymorphisms in IL6 and INS Genes. *J Obes.* 2024 Jan 12; doi: 10.1155/2024/7529779.

157. Kurin M, Shibli F, Kitayama Y, Kim Y, Fass R. (2021). Sorting out the relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021;23:1–10.

158. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules.* 2020;10(2):291. Published 2020 Feb 13. doi:10.3390/biom10020291.

159. Lata T, Trautman J, Townend P, Wilson RB. Current management of gastro-oesophageal reflux disease-treatment costs, safety profile, and effectiveness:

a narrative review. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2023;11:goad008. doi:10.1093/gastro/goad008.

160. Laurindo LF, de Maio MC, Barbalho SM, Guiguer EL, Araújo AC, de Alvares Goulart R, Flato UAP, Júnior EB, Detregiachi CRP, Dos Santos Haber JF, Bueno PCS, Girio RSJ, Eleutério RG, Bechara MD. Organokines in Rheumatoid Arthritis: A Critical Review. *Int J Mol Sci*. 2022 May 31;23(11):6193. doi: 10.3390/ijms23116193.

161. Lechien JR, Saussez S, Hopkins C. Association between laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and recalcitrant chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2023;48(4):501-514. doi:10.1111/coa.14047.

162. Lee YA, Hahm DH, Kim JY, Sur B, Lee HM, Ryu CJ, Yang HI, Kim KS. Potential therapeutic antibodies targeting specific adiponectin isoforms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):245. Published 2018 Oct 30. doi:10.1186/s13075-018-1736-3.

163. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 2019;8:212591. Published 2019 Jun 17. doi:10.7573/dic.212591.

164. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):291. doi:10.1038/s41392-021-00687-0.

165. Li M, Sun H, Shen T, Xue S, Zhao Y, Leng B, Zhang J, Li Z, Xia Z. Increased serum levels of cyclophilin a and matrix metalloproteinase-9 are associated with cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2022 May;93:75-83. doi: 10.1016/j.sleep.2021.10.009.

166. Li Y, Tian X, Zhang Q, Yan C, Han Y. A novel function of CREG in metabolic disorders. *Med Rev (2021)*. 2022 Jan 11;1(1):18-22. doi: 10.1515/mr-2021-0031.

167. Li Q, Duan H, Wang Q, Dong P, Zhou X, Sun K, Tang F, Wang X, Lin L, Long Y, Sun X, Tao L. Analyzing the correlation between gastroesophageal

reflux disease and anxiety and depression based on ordered logistic regression. *Sci Rep* 14, 6594 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57101-2>

168. Lin Y, Zhong X, Lu D, Yao W, Zhou J, Wu R, Feng F. Association of visceral and subcutaneous fat with bone mineral density in US adults: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023 Jul 1;13(1):10682. doi: 10.1038/s41598-023-37892-6. PMID: 37393338; PMCID: PMC10314932.

169. Liu Y, Chen M. Liver-adipose tissue crosstalk in nonalcoholic fatty liver disease: the emerging role of remnant cholesterol. *J Hepatol*. 2023 Jun 26:S0168-8278(23)00426-9. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.006.

170. Liu X, Du Y, Zhao Z, Zou J, Zhang X, Zhang L. The multiple regulatory effects of white adipose tissue on bone homeostasis. *J Cell Physiol*. 2023;238(6):1193-1206. doi:10.1002/jcp.31025.

171. Liu L, Li S, Zhu K, Yu W, Wang H, Guo J, Gao H. Relationship between esophageal motility and severity of gastroesophageal reflux disease according to the Los Angeles classification. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(19):e15543. doi:10.1097/MD.00000000000015543.

172. Liu W, Liu T, Zhao Q, Ma J, Jiang J, Shi H. Adipose Tissue-Derived Extracellular Vesicles: A Promising Biomarker and Therapeutic Strategy for Metabolic Disorders. *Stem Cells Int*. 2023 Dec 26;2023:9517826. doi: 10.1155/2023/9517826.

173. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Front Immunol*. 2019;10:1587. doi: 10.3389/fimmu.2019.01587.

174. Liu Y, Yu J, Yang Y, Han B, Wang Q, Du S. Investigating the causal relationship of gut microbiota with GERD and BE: a bidirectional mendelian randomization. *BMC Genomics*. 2024 May 14;25(1):471. doi: 10.1186/s12864-024-10377-0. PMID: 38745153; PMCID: PMC11092028.

175. Liu Z, Wu KKL, Jiang X, Xu A, Cheng KKY. The role of adipose tissue senescence in obesity- and ageing-related metabolic disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Jan 31;134(2):315-330. doi: 10.1042/CS20190966.

176. Liu Y, Yu J, Yang Y, Bingiu H, Wang Q, Shiyu D. Investigating the causal relationship of gut microbiota with GERD and BE: a bidirectional mendelian randomization. *BMC Genomics* **25**, 471 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10377-0>

177. Liu J, Zhang T, Liu X, Wang Q, Zhang H. Causal effect between gut microbiota and gastroesophageal reflux disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul 1;36(7):875-883. doi: 10.1097/MEG.0000000000002774. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38625824.

178. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019 May 13;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.

179. Lotfaliany M, Bowe S, Kowal P, Orellana L, Berk M, Mohebibi M. Depression and chronic diseases: co-occurrence and communality of risk factors. *J Affect Disord*. (2018) 241:461–8. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.011

180. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo F, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–80.

181. Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2019;91(2):126-133. doi:10.26442/00403660.2019.02.000099.

182. Magnesium. The Fertilizer Institute. Archived from [the original](#) (PDF) on 18 March 2023. Retrieved 14 July 2023.

183. Maqbool A, Liacouras CA. (2020). "Normal Digestive Tract Phenomena". Nelson Textbook of Pediatrics (21st ed.). Philadelphia, PA: Elsevier. ISBN 978-0-323-52950-1.

184. Marabotto E, Savarino V, Ghisa M, Frazzoni M, Ribolsi M, Barberio B, Savarino E. Advancements in the use of 24-hour impedance-pH monitoring for GERD diagnosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;65:102264. doi:10.1016/j.coph.2022.102264.

185. Marcelin G, Silveira ALM, Martins LB, Ferreira AV, Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *J Clin Invest.*2019;129: 4032–40. doi: 10.1172/JCI129192.

186. Maret-Ouda J, Markar S, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA.* (2020) 324:2565. doi: 10.1001/jama.2020.21573

187. Matsuzaki J, Suzuki H, Kobayakawa M, Inadomi JM, Takayama M, Makino K, Iwao Y, Sugino Y, Kanai T. (2015). Association of visceral fat area, smoking, and alcohol consumption with reflux esophagitis and Barrett's esophagus in Japan. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0133865. doi.org/10.1371/journal.pone.0133865

188. Matysková R, Maletínská L, Maixnerová J, Pirnik Z, Kiss A, Zelezna B. Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BL/6 and NMRI mice. *Physiol Res* 2008;57: 727–34.

189. Mazziotta C, Tognan M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells.* 2023 Jan;12(1):184. doi: 10.3390/cells12010184.

190. Mazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Apr 28;132(4):16250. doi: 10.20452/pamw.16250.

191. Mechanick JI, Zhao S, Garvey WT. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. *Glob Heart*. 2018 Jun;13(2):113-127. doi: 10.1016/j.gheart.2017.10.003.

192. Meuret A, Tunnell N, Roque A. Anxiety disorders and medical comorbidity: treatment implications. *Adv Exp Med Biol*. (2020) 1191:237–61. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0\_15

193. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, Burgess S, Penninx BWHJ, Khandaker GM. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Mol Psychiatry*. (2021) 26:7393–402. doi: 10.1038/s41380-021-01188-w

194. Mohy-Ud-Din N, Krill TS, Shah AR, Chatila AT, Singh S, Bilal M, Parupudi S. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon*. 2020 Jan;66(1):100850. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.003.

195. Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, Brandao BB, Kahn CR. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab*. 2019;30:656.

196. Morozov S, Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data. *World J Clin Cases*. 2022;10(26):9254-9263. doi:10.12998/wjcc.v10.i26.9254.

197. Moshchych O, Beketova G, Nikitina N, Stepanova L. The level of cytokines in the esophageal mucous of rats with glutamate-induced obesity. *Slovak International Scientific Journal*. 2021;57:7-10.

198. Murata T, Asanuma K, Ara N, Iijima K, Hatta W, Hamada S, Asano N, Koike T, Imatani A, Masamune A, Shimosegawa T. Leptin Aggravates Reflux

Esophagitis by Increasing Tissue Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Rats. *Tohoku J Exp Med.* 2018;245:45-53. doi:10.1620/tjem.245.45.

199. Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, Salunga TL, Nomoto K, An JL, Takano Y, Iizuka S, Nagata M, Suzuki W, Shimada T, Aburada M, Nakano M, Selmi C, Gershwin ME. Monosodium glutamate (MSG): A villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):42-50. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.016.

200. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2017;179:24–37. doi: 10.1016/j.trsl.2016.04.007.

201. Nasi A, Queiroz NSF, Michelson NH. Prolonged gastroesophageal reflux monitoring by impedance-phmetry: a review of the subject pondered with our experience with 1,200 cases. *Arq Gastroenterol.* 2018;55Suppl 1(Suppl 1):76-84. doi:10.1590/S0004-2803.201800000-47.

202. Nica AE, Alexa LM, Ionescu AO, Andronic O, Păduraru DN. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J Med Life.* 2016 Apr-Jun;9(2):141-3. PMID: 27453743; PMCID: PMC4863503.

203. Nirengi S, Stanford K. Brown adipose tissue and aging: A potential role for exercise. *Exp Gerontol.* 2023 Jul;178:112218. doi: 10.1016/j.exger.2023.112218.

204. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 2;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1. PMID: 32242117; PMCID: PMC7118109.

205. Niwczyk O, Grymowicz M, Szczęsnowicz A, Hajbos M, Kostrzak A, Budzik M, Maciejewska-Jeske M, Bala G, Smolarczyk R, Męczekalski B. Bones and Hormones: Interaction between Hormones of the Hypothalamus, Pituitary,

Adipose Tissue and Bone. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 6;24(7):6840. doi: 10.3390/ijms24076840.

206. Nortunen M, Väkiparta N, Porvari K, Saarnio J, Karttunen TJ, Huhta H. Pathophysiology of reflux oesophagitis: role of Toll-like receptors 2 and 4 and Farnesoid X receptor. *Virchows Arch.* 2021;479(2):285-293. doi:10.1007/s00428-021-03066-w.

207. Nozato Y, Takami Y, Yamamoto K, Nagasawa M, Nozato S, Imaizumi Y, Takeshita H, Wang C, Ito Y, Takeda S, Takeya Y, Sugimoto K, Nakagami H, Hanayama R, Rakugi H. Novel properties of myoferlin in glucose metabolism via pathways involving modulation of adipose functions. *FASEB J.* 2020;34(2):2792-2811. doi:10.1096/fj.201901539RR.

208. Office of Dietary Supplements - Magnesium. [ods.od.nih.gov](https://ods.od.nih.gov). Retrieved 15 June 2025.

209. Olean-Oliveira T, Padilha CS, Figueiredo C, Dorneles GP, Marmett B, Peres A, Romão P, Abílio de Souza Teixeira A, Jabur Ribeiro JP, Dos Santos VR, Olean-Oliveira A, Teixeira MFS, Seraphim PM, Krüger K, Rosa-Neto JC, Lira FS. Central obesity is detrimental to anti-inflammatory, phenotype, and exhaustion markers in mononuclear cells - A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN.* 2023 Dec;58:397-408. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.10.035.

210. Olsen TC, Promisloff RA, DeCostanzo D, He G, Szema AM. Plausible Role of Asthma Biological Modifiers in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Cureus.* 2021 Jul 18;13(7):e16460. doi: 10.7759/cureus.16460.

211. On Z, Grant J, Shi Z, Taylor A, Wittert G, Tully PJ, Hayley AC, Martin S. The association between gastroesophageal reflux disease with sleep quality, depression, and anxiety in a cohort study of Australian men. *J Gastroenterol Hepatol.* (2017) 32:1170–7. doi: 10.1111/jgh.13650

212. Ordóñez-Díaz MD, Gil-Campos M, Flores-Rojas K, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, Torre-Aguilar MJ, Pérez-Navero JL. Plasma Adipokines Profile in Prepubertal Children with a History of Prematurity or Extrauterine Growth

Restriction. *Nutrients*. 2020 Apr 24;12(4):1201. doi: 10.3390/nu12041201. PMID: 32344627; PMCID: PMC7231070.

213. Orozco EB, Duran AE. Study of gastroesophageal reflux. Interpretation of functional tests in the obese patient. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2023 Oct;101(4):8-18. doi: 10.1016/j.cireng.2023.01.015.

214. Ortiz AC, Fideles SOM, Pomini KT, Buchaim RL. Updates in association of gastroesophageal reflux disease and dental erosion: systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(9):1037-1046. doi:10.1080/17474124.2021.1890030

215. O'Sullivan J, Lysaght J, Donohoe CL, Reynolds JV. Obesity and gastrointestinal cancer: the interrelationship of adipose and tumour microenvironments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(11):699-714. doi:10.1038/s41575-018-0069-7.

216. Ou MY, Zhang H, Tan PC, Zhou SB, Li QF. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis*. 2022 Apr 4;13(4):300. doi: 10.1038/s41419-022-04752-6.

217. Pan R, Chen Y. Fat biology and metabolic balance: On the significance of sex. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;533:111336. doi:10.1016/j.mce.2021.111336

218. Pardak P, Filip R, Woliński J, Krzaczek M. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. *J Clin Med*. 2021 Nov 7;10(21):5195. doi: 10.3390/jcm10215195.

219. Park CH, Kim KO, Baek IH, Choi MH, Jang HJ, Kae SH, Kim JB, Baik GH, Shin WG, Kim KH, Kim HY. (2014). Differences in the risk factors of reflux esophagitis according to age in Korea. *Dis Esophagus*. 2014;27(2):116–121. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01417.x.

220. Paris S, Ekeanyanwu R, Jiang Y, Davis D, Spechler SJ, Souza RF. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;321(3):G335-G343. doi:10.1152/ajpgi.00199.2021 .

221. Patti M.G. (2016). An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg.* 2016 Jan;151(1):73-8.
222. Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, Desai A, Bajgain A, Ali A, Dutta Ch, Pasha Kh, Khan S. Correlation of Anxiety and Depression to the Development of Gastroesophageal Disease in the Younger Population. *Cureus.* 2022 Dec 19;14(12):e32712. doi: 10.7759/cureus.32712. eCollection 2022 Dec. PMID: 36686114; PMCID: PMC9851729.
223. Perotin JM, Wheway G, Tariq K, Azim A, Ridley RA, Ward JA, Schofield JPR, Barber C, Howarth P, Davies DE, Djukanovic R. Vulnerability to acid reflux of the airway epithelium in severe asthma. *Eur Respir J.* 2022 Aug 4;60(2):2101634. doi: 10.1183/13993003.01634-2021. PMID: 34996831,
224. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(1):7-12. doi:10.1080/20469047.2018.1489649.
225. Prevention, CDC-Centers for Disease Control and (2021-01-13). "CDC - Soil-Transmitted Helminths". [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov). Retrieved 2021-04-27.
226. Qin S, Wang C, Wang X, Wu W, Liu C. Causal association of gastroesophageal reflux disease with obstructive sleep apnea and sleep-related phenotypes: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Neurol.* 2023 Nov 29;14:1283286. doi: 10.3389/fneur.2023.1283286.
227. Qiu B, Shen Z, Yang D, Qin X, Ren W, Wang Q. Gut microbiota and common gastrointestinal diseases: a bidirectional two-sample mendelian randomized study. *Front Microbiol.* 2023;14:1273269. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1273269>
228. Quach DT, Phan BT. (2022). A Long Duration of Reflux Symptoms is the predominant risk factor for Depression in Vietnamese patients with gastroesophageal reflux disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022:2141–50. doi: 10.2147/NDT.S381892. PMID: 36176921; PMCID: PMC9514266.

229. Ravi A, Goorsenberg AWM, Dijkhuis A, Dierdorp BS, Dekker T, van Weeghel M, Sabogal Piñeros YS, Shah PL, Ten Hacken NHT, Annema JT, Sterk PJ, Vaz FM, Bonta PI, Lutter R. Metabolic differences between bronchial epithelium from healthy individuals and patients with asthma and the effect of bronchial thermoplasty. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Nov;148(5):1236-1248. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.653.

230. Rawal K, Purohit KM, Patel TP, Karont N, Gupta S. Resistin mitigates stemness and metabolic profile of human adipose-derived mesenchymal stem cells via insulin resistance. *Cytokine*.2021; 138:155374. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155374

231. Reilly JJ, El-Hamdouchi A, Diouf A, Monyeki A, Somda SA. Determining the worldwide prevalence of obesity. *Lancet*. 2018 May 5;391(10132):1773-1774. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30794-3.

232. Remmerie A, Scott CL. Macrophages and lipid metabolism. *Cell Immunol*.2018; 330, 27–42. 10.1016/j.cellimm.2018.01.020

233. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*.2021;192:114723. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114723.

234. Rezaei S, Hajizadeh M, Pasdar Y, Moradinazar M, Hamzeh B, Najafi FJJ. Association of smoking with general and abdominal obesity: evidence from a cohort study in west of Iran. 2018;18(1):401.

235. Ribeiro RJ, Monteiro CP, Cunha VF, Azevedo AS, Oliveira MJ, Monteiro R, Fraga AM, Principe P, Lobato C, Lobo F, Morais A, Silva V, Sanches-Magalhaes J, Oliveira J, Guimaraes JT, Lopes CM, Medeiros RM. Tumor cell-educated periprostatic adipose tissue acquires an aggressive cancer-promoting secretory profile. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(1–2):233–40. doi: 10.1159/000337604.

236. Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk GW. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility,

fibrosis, and carcinogenesis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2010;298:G571–81.

237. Rochman M, Azouz NP, Rothenberg ME. Epithelial origin of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):10-23. doi:10.1016/j.jaci.2018.05.008.

238. Rodrigues LC, Mota JF, Corgosinho FC, Masquio DCL, Dâmaso AR, Tufik S, de Mello MT, Cheik NC, da Silva Agostinho PL. Nutrient intake is a predictor of lung function in obese asthmatic adolescents undergoing interdisciplinary therapy. *Br J Nutr*. 2019 Nov 14;122(9):974-985. doi: 10.1017/S0007114519001739.

239. Romero-Herrera I, Nogales F, Gallego-López MDC, Díaz-Castro J, Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Carreras O, Ojeda ML. Adipose tissue homeostasis orchestrates the oxidative, energetic, metabolic and endocrine disruption induced by binge drinking in adolescent rats. *J Physiol*. 2023 Dec;601(24):5617-5633. doi: 10.1113/JP285362.

240. Rose C, Parker A, Jefferson B, Cartmell E. (2015). The Characterization of Feces and Urine: A Review of the Literature to Inform Advanced Treatment Technology. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* (англ.). Т. 45, № 17. с. 1827—1879. doi:10.1080/10643389.2014.1000761. ISSN 10643389. PMC 4500995. PMID 262 46784

241. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N, Tabbers M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 2018;66:516–554.

242. Roth CL, Molica F, Kwak BR. Browning of White Adipose Tissue as a Therapeutic Tool in the Fight against Atherosclerosis. *Metabolites*. 2021 May 14;11(5):319. doi: 10.3390/metabo11050319.

243. Ruffner MA, Song L, Maurer K, Shi L, Carroll MC, Wang JX, Muir AB, Spergel JM, Sullivan KE. Toll-like receptor 2 stimulation augments esophageal barrier integrity. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2449-2460. doi: 10.1111/all.13968.

244. Ruze R, Song J, Yin X, Chen Y, Xu R, Wang C, Zhao Y. Mechanisms of obesity and diabetes mellitus-related pancreatic carcinogenesis: a comprehensive and systematic review. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Mar 24;8(1):139. doi: 10.1038/s41392-023-01376-w.

245. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. (2024). Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterology*, 2024, 24:64 <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03143-9>

246. Sahn V, Maurer C, Baumeister T, Anand A, Strangmann J, Schmid RM, Wang TC, Quante M. Telomere shortening accelerates tumor initiation in the L2-IL1B mouse model of Barrett esophagus and emerges as a possible biomarker. *Oncotarget*. 2022;13:347-359. Published 2022 Feb 14. doi:10.18632/oncotarget.28198.

247. Samaddar S, Buckles D, Saha S, Zhang Q, Bansal A. Translating Molecular Biology Discoveries to Develop Targeted Cancer Interception in Barrett's Esophagus. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 11;24(14):11318. doi: 10.3390/ijms241411318.

248. Sanabria ER, Pereira MF, Dolnikoff MS, Andrade IS, Ferreira AT, Cavalheiro EA, Fernandes MJ: Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Res Bull*. 2002;59:47-51.

249. Sanchez JB, Jadcherla SR. Gastroesophageal Reflux Disease in Neonates: Facts and Figures. *Neoreviews*. 2021;22(2):e104-e117. doi:10.1542/neo.22-2-e104

250. Sandhu DS, Fass R. (2018). Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):7-16. doi: 10.5009/gnl16615. PMID: 28427116; PMCID: PMC5753679.
251. Saris I, Aghajani M, van der Werff S, van der Wee N, Penninx B. Social functioning in patients with depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. (2017) 136:352–61. doi: 10.1111/acps.12774
252. Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M., Pandolfino J.E., Roman S., Gyawali C.P. (2017). International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):665-676.
253. Sawyer C, Sanghavi R, Ortigoza EB. Neonatal gastroesophageal reflux. *Early Hum Dev*. 2022;171:105600. doi:10.1016/j.earlhumdev.2022.105600.
254. Scaramozzino MU, Festa M, Levi G, Plastina UR, Sapone G. Correlation between gastro-oesophageal reflux disease (GERD) lung volumes and exacerbation of bronchial asthma: Italian pilot observational retrospective study GERDAS. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2023 Jun 15. doi: 10.4081/monaldi.2023.2640.
255. Shaik Mohamed Sayed UF, Moshawih S, Goh HP, Kifli N, Gupta G, Singh SK, Chellappan DK, Dua K, Hermansyah A, Ser HL, Ming LC, Goh BH. Natural products as novel anti-obesity agents: insights into mechanisms of action and potential for therapeutic management. *Front Pharmacol*. 2023 Jun 20;14:1182937. doi: 10.3389/fphar.2023.1182937
256. Shamsi F, Wang CH, Tseng YH. The evolving view of thermogenic adipocytes - ontogeny, niche and function. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Dec;17(12):726-744. doi: 10.1038/s41574-021-00562-6.
257. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann. N Y Acad. Sci*. 2021;1486: 3–14. doi: 10.1111/nyas.14501

258. Shaqran TM, Ismaeel MM, Alnuaman AA, Al Ahmad FA, Albalawi HA, Almubarak JN, AlHarbi RS, Alaqidi RS, AlAli YL, Alfawaz KhS, Daghreeri AA. Epidemiology, Causes, and Management of Gastro-esophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 2023 Oct 21;15(10):e47420. doi: 10.7759/cureus.47420

259. Shen J, Guo Y, Cao R. The relationship between amino acids and gastroesophageal reflux disease: evidence from a mendelian randomization analysis combined with a meta-analysis. *Front. Immunol.* 2025;16:1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1420132>

260. Siboni S, Bonavina L, Rogers BD, Egan C, Savarino E, Gyawali CP, DeMeester TR. Effect of Increased Intra-abdominal Pressure on the Esophagogastric Junction: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(10):821-830. doi:10.1097/MCG.0000000000001756.

261. Sievers W, Rathner JA, Green RA, Kettle C, Irving HR, Whelan DR, Fernandez RGD, Zacharias A. Innervation of supraclavicular adipose tissue: A human cadaveric study. *PLoS One.* 2020 Jul 23;15(7):e0236286. doi: 10.1371/journal.pone.0236286.

262. Simadibrata DM, Ngadiono E, Sinuraya FAG, Damara I, Fass R, Simadibrata M. Diagnostic accuracy of gastroesophageal reflux disease questionnaire for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2023 Jun 6]. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;e14619. doi:10.1111/nmo.14619.

263. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Simple tests for the diagnosis of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(12):1301-1315. doi:10.1111/obr.12462.

264. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M, Tabbers M. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *J Pediatr*

Gastroenterol Nutr. 2019 Jun;68(6):811-817. doi: 10.1097/MPG.0000000000002280. PMID: 31124988.

265. Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointest Endosc.* 2023 Mar 16;15(3):84-102. <http://doi.org/10.4253/wjge.v15.i3.84>. PMID: 37034973; PMCID: PMC10080553.

266. Song IJ, Kim HK, Lee NK, Lee SK. Prospective Single Arm Study on the Effect of Ilaprazole in Patients with Heartburn with Reflux Esophagitis. *Yonsei Med J.* 2018 Oct;59(8):951-959. doi: 10.3349/ymj.2018.59.8.951.

267. Soujanya KV, Jayadeep AP. Obesity-associated biochemical markers of inflammation and the role of grain phytochemicals. *J Food Biochem.* 2022 Sep;46(9):e14257. doi: 10.1111/jfbc.14257.

268. Spielberger CD, Vagg PR, Barker LR, Donham GW, Westberry LG. (1980). The factor structure of the state-trait anxiety inventory. *Stress and anxiety*, 7, 95-109.

269. Stawinski PM, Dziadkowiec KN, Kuo LA, Echavarria J, Saligram S. Barrett's Esophagus: An Updated Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):321. doi:10.3390/diagnostics13020321.

270. Steinberg L, Icenogle G, Shulman EP, Breiner K, Chein J, Bacchini D, Chang L, Chaudhary N, Di Giunta L, Dodge KA, Fanti KA, Lansford JE, Malone PS, Oburu P, Pastorelli C, Skinner AT, Sorbring E, Tapanya S, Tirado LM, Alampay LP, Al-Hassan SM, Takash HM. (2017). Around the World, Adolescence is a Time of Heightened Sensation Seeking and Immature Self-Regulation. *Developmental Science.* 21 (2):10.1111/desc.12532. doi:10.1111/desc.12532

271. Stenkula KG, Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315:R284–95.

272. Sugano K, Spechler SJ, El-Omar EM, McColl KEL, Takubo K, Gotoda T, Fujishiro M, Iijima K, Inoue H, Kawai T, Kinoshita Y, Miwa H, Mukaisho KI, Murakami K, Seto Y, Tajiri H, Bhatia S, Choi MG, Fitzgerald RC, Fock KM, Goh KL, Ho KY, Mahachai V, O'Donovan M, Odze R, Peek R, Rugge M, Sharma P, Sollano JD, Vieth M, Wu J, Wu MS, Zou D, Kaminishi M, Malfertheiner P. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut*. 2022 Aug;71(8):1488-1514. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327281.

273. Sugihartono T, Hidayat AA, Alfaray RI, Lusida MAP, Mahmudah I, Aftab H, Vilaichone R-K, Yamaoka Y, Malaty HM, Miftahussurur M. IL-8, TNF- $\alpha$ , and IL-17 in the Development of Erosive Esophagitis and Symptom Perception in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Clin Med*. 2024 Sep 29;13(19):5832. doi: 10.3390/jcm13195832.

274. Sundbom F, Janson C, Ljunggren M, Lindberg E. Asthma and asthma-related comorbidity: effects on nocturnal oxygen saturation. *J Clin Sleep Med*. 2022 Nov 1;18(11):2635-2641. doi: 10.5664/jcsm.10178.

275. Swanson S, Tiemeier H, Ikram M, Hernan M. Nature as a Trialist?: Deconstructing the analogy between mendelian randomization and randomized trials. *Epidemiology*. (2017) 28:653–9. doi: 10.1097/EDE.0000000000000699

276. Tae CH, Jung HK, Kim SE, Jung SA, Jee SH. Potential involvement of adiponectin in obesity-associated erosive esophagitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2020 Sep;67(2):206-213. doi: 10.3164/jcbn.17-65.

277. Takahisa Y, Quan SF, Fass R (2019). The effect of sleep deficiency on esophageal acid exposure of healthy controls and patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* vol. 31, no. 2. Published version <https://doi.org/10.1111/nmo.13705>

278. Tan X, Wang S, Wu F, Zhu J. (2024). Bidirectional correlation between gastroesophageal reflux disease and sleep problems: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 12:e17202 DOI 10.7717/peerj.17202

279. Taraszewska A. (2021). Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(1):21-28. doi: 10.32394/rpzh.2021.0145

280. Tariq K, Schofield JPR, Nicholas BL, Burg D, Brandsma J, Bansal AT, Wilson SJ, Lutter R, Fowler SJ, Bakke, Caruso M, Dahlen B, Horváth I, Krug N, Montuschi P, Sanak M, Sandström T, Geiser T, Pandis I, Sousa AR, Adcock IM, Shaw DE, Auffray C, Howarth PH, Sterk PJ, Chung KF, Skipp PJ, Dimitrov B, Djukanović R; U-BIOPRED Study Group. Sputum proteomic signature of gastroesophageal reflux in patients with severe asthma. *Respir Med.* 2019 Apr;150:66-73. doi: 10.1016/j.rmed.2019.02.008.

281. Tawaranurak K, Werathammo M. Effect of positive airway pressure compliance on laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea patients. *BMC Res Notes.* 2023 Jun 27;16(1):124. doi: 10.1186/s13104-023-06390-3.

282. Taylor-Robinson DC, Maayan N, Donegan S, Chaplin M, Garner P (September 2019). "Public health deworming programmes for soil-transmitted helminths in children living in endemic areas". *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 9 (11): CD000371. doi:10.1002/14651858.CD000371.pub7.

283. Teimouri A, Amra B.\* Association between Sleep Quality and Gastroesophageal Reflux in Medical Students. *Middle East J Dig Dis* 2021 May 29;13(2):139–144. doi: 10.34172/mejdd.2021.217 PMCID: PMC8531919 PMID: 34712452

284. The European Programme of Work, 2020–2025: United Action for Better Health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021

285. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA.* 2010;304(18):2042-2047. doi:10.1001/jama.2010.1635.

286. Triki L, Gammoudi N, Chtourou L, Gallas S, Tahri N, Zouari HG. Dysfunction of the autonomic nervous system in gastro-esophageal reflux disease: Consequences for the cardiovascular system. *Neurophysiologie Clinique*, 2024, Volume 54, Issue 6, 103009. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2024.103009>. ISSN 0987-7053.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0987705324000674>)

287. Tuğba RG, Tuğba ŞE, Ayşe TA, Zeynep RO, Pelin A, Cem K, Ramazan K. Review of Complications of Operated Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula Patients. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(4):380-385. Published 2021 Jul 1. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2021.20125

288. Tuğcu GD, Soyer T, Polat SE, Hizal M, Emirahoğlu N, Yalçın E, Doğru D, Kiper N, Özçelik U. Evaluation of pulmonary complications and affecting factors in children for repaired esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Respir Med*. 2021;181:106376. doi:10.1016/j.rmed.2021.106376.

289. Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Becerril S., Frühbeck G., Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur. J. Clin. Investig*. 2018;48:e12997. doi: 10.1111/eci.12997.

290. Uno K, Masuda T, Watanabe A, Sato K, Takahashi K, Hara K, Yano F, Eto K. Visceral Obesity is Associated with Thoraco-abdominal Pressure Gradient (TAPG) and Gastroesophageal Reflux Disease. *Obes Surg*. 2023 Dec;33(12):3871-3878. doi: 10.1007/s11695-023-06880-0.

291. Urita Y, Goto M, Watanabe T, Matsuzaki M, Gomi A, Kano M, Miyazaki K, Kaneko H. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. *Biosci. Microb. Food H*. 2015;34:37–44.

292. Ustaoglu A, Nguyen A, Spechler S, Sifrim D, Souza R, Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Dec;32(12):e14022. doi: 10.1111/nmo.14022.

293. Ustaoglu A, Woodland P. Sensory Phenotype of the Oesophageal Mucosa in Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2502. doi:10.3390/ijms24032502.

294. Vieira E, Mirizio GG, Barin GR, de Andrade RV, Nimer NFS, La Sala L. Clock Genes, Inflammation and the Immune System-Implications for Diabetes, Obesity and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 21;21(24):9743. doi: 10.3390/ijms21249743.

295. Vieira SCF, Gurgel FM, Leão MZ, Costa-Silva TE, Barreto IDC, Martins-Filho PRS, Vieira MC, Gurgel RQ. Survey on the Adherence to the 2009 NASPGHAN-ESPGHAN Gastroesophageal Reflux Guidelines by Brazilian Paediatricians. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Jul;67(1):e1-e5. doi: 10.1097/MPG.0000000000001902.

296. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med.* 2018;284:492–504. doi: 10.1111/joim.12803

297. Villarroya J, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Peyrou M, Giralt M, Villarroya F. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue. *J Endocrinol.* 2019 Nov;243(2):R19-R27. doi: 10.1530/JOE-19-0295.

298. Visnes ES, Hallan A, Bomme M, Holmberg D, Møller-Hansen J, Lagergren J, Ness-Jensen E. Prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux symptoms among adolescents, the HUNT study. *Scand J Gastroenterol.* 2024 Jul;59(7):816-820. doi: 10.1080/00365521.2024.2349646. Epub 2024 May 16. PMID: 38756009.

299. Vita Š, Justina T, Monika G, Vilma K, Aušra P. Changes of anthropometric indicators of lithuanian first-graders in 2008-2019 according to International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) definitions. *BMC Public Health.* 2023 Oct 25;23(1):2097. doi: 10.1186/s12889-023-17031-6.

300. Vogt CD, Panoskaltsis-Mortari A. Tissue engineering of the gastroesophageal junction. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14(6):855-868. doi:10.1002/term.3045,
301. Voulgaris T, Hoshino S, Sifrim D, Yazaki E. Improved diagnosis of reflux hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil.* 2023 Dec;35(12):e14680. doi: 10.1111/nmo.14680.
302. Wang D, Zhou Y, Chen R, Zeng X, Zhang S, Su X, Luo Y, Tang Y, Li S, Zhuang Z, Zhao D, Ren Y, Zhang N. The relationship between obstructive sleep apnea and asthma severity and vice versa: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2023 Mar 30;28(1):139. doi: 10.1186/s40001-023-01097-4.
303. Wang S, Liu Y, Chen J, He Y, Ma W, Liu X, Sun X. Effects of multi-organ crosstalk on the physiology and pathology of adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 13;14:1198984. doi: 10.3389/fendo.2023.1198984.
304. Wang K, Wang S, Chen Y, Lu X, Wang D, Zhang Y, Pan W, Zhou C, Zou D. Causal relationship between gut microbiota and risk of gastroesophageal reflux disease: a genetic correlation and bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024 Feb 21;15:1327503. doi: 10.3389/fimmu.2024.1327503. PMID: 38449873; PMCID: PMC10914956.
305. Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, Budinger GRS. The role of macrophages in the resolution of inflammation. *J Clin Invest.* 2019 May 20;129(7):2619-2628. doi: 10.1172/JCI124615.
306. Weterle-Smolińska K, Dziekiewicz M, Liber A, Banasiuk M, Wolańczyk T, Szymańska U, Banaszekiewicz A. Frequency of gastroesophageal reflux disease in adolescent girls with anorexia nervosa. Częstość choroby refluksowej u pacjentek z jądłowstrętem psychicznym. *Psychiatr Pol.* 2021;55(5):1093-1100. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/118269.
307. Wootton R, Richmond R, Stuijzand B, Lawn R, Sallis H, Taylor G, Hemani G, Jones H, Zammit S, Smith G, Munafò M. Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian

randomisation study. *Psychol Med.* (2020) 50:2435–43. doi: 10.1017/S0033291719002678

308. Wu L, Dalal R, Cao CD, Postoak JL, Yang G, Zhang Q, Wang Z, Lal H, Van Kaer L. IL-10-producing B cells are enriched in murine pericardial adipose tissues and ameliorate the outcome of acute myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Oct 22;116(43):21673-21684. doi: 10.1073/pnas.1911464116.

309. Wu C, Chen C, Wen S. Profile of the change in depression during proton-pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: influence of the mucosal break. *Int J Environ Res Public Health.* (2021) 18:5964. doi: 10.3390/ijerph18115964

310. Würfel M, Blüher M, Stumvoll M, Ebert T, Kovacs P, Tönjes A, Breitfeld J. Adipokines as Clinically Relevant Therapeutic Targets in Obesity. *Biomedicines.* 2023 May 11;11(5):1427. doi:10.3390/biomedicines11051427.

311. Xie M, Deng L, Fass R, Song G. Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: A global healthcare database study. *Neurogastroenterol Motil.* 2024 Apr;36(4):e14750. doi: 10.1111/nmo.14750. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297487.

312. Xu ZH, Xiong CW, Miao KS, Yu ZT, Zhang JJ, Yu CL, Huang Y, Zhou XD. Adipokines regulate mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *World J Stem Cells.* 2023;15(6):502-513. doi:10.4252/wjsc.v15.i6.502.

313. Yamasaki T, Quan SF, Fass S. (2019). The effect of sleep deficiency on esophageal acid exposure of healthy controls and patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility* Volume 31, Issue 12 e13705 <https://doi.org/10.1111/nmo.13705>

314. Ye X, Yu F, Zhou J, Zhao C, Wu J, Ni X. Analysis of the gut microbiota in children with gastroesophageal reflux disease using metagenomics and

metabolomics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1267192.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1267192>

315. You ZH, Perng CL, Hu LY, Lu T, Chen PM, Yang AC, Tsai SJ, Huang YS, Chen HJ. Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):534-539. doi:10.1016/j.ejim.2015.05.005.

316. Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: A mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol.* (2022) 37:747–54. doi: 10.1007/s10654-022-00842-z

317. Zanzfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nitulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, Tsoukalas D, Engin AB, Aschner M, Margina D. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019 Jul;18(4):1111-34. doi: 10.1111/1541-4337.12448.

318. Zavala-Solares MR, Fonseca-Camarillo G, Valdovinos M, Granados J, Grajales-Figueroa G, Zamora-Nava L, Aguilar-Olivos N, Valdovinos-García LR, Yamamoto-Furusho JK. Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):201. Published 2021 May 3. doi:10.1186/s12876-021-01707-7.

319. Zeng Y, Cao S, Yang H. (2023). The causal role of gastroesophageal reflux disease in anxiety disorders and depression: a bidirectional mendelian randomization study. *Front Psychiatry.* 2023;14:1135923.

320. Zhang L, Hou XH, Zou XP, Li RZ, Wang CD, Sun J, Wang CH, Xu CF, Chen CX, Deng MM, Zuo XL, Zou DW. Survey of nocturnal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease in China. *J Dig Dis.* 2019;20(11):589-595. doi:10.1111/1751-2980.12820