

## Патоморфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу в дітей із бронхіальною астмою, що поєднана з рефлюкс-езофагітом

Т. Д. Задорожна <sup>ID</sup>\*C,F, Ю. Г. Антипкін <sup>ID</sup>A, Т. Р. Уманець <sup>ID</sup>D,E, А. А. Буратинська <sup>ID</sup>B,D,  
Т. М. Арчакова <sup>ID</sup>B, М. І. Кюрджієва <sup>ID</sup>B, С. М. Килихевич <sup>ID</sup>B

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Найбільш поширена коморбідна патологія в дітей із бронхіальною астмою (БА) – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), що асоційована з рефлюкс-езофагітом (РЕ), котра становить від 32 % до 80 %. Гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу при РЕ описані в дорослих і дітей, однак є тільки поодинокі дослідження, де наведені морфологічні особливості слизової оболонки стравоходу при поєднаній патології з урахуванням тяжкості перебігу БА.

**Мета роботи** – вивчити гістологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу в дітей із бронхіальною астмою, що поєднана з рефлюкс-езофагітом.

**Матеріали та методи.** У 43 дітей віком 6–17 років із РЕ та БА тяжкого перебігу (1 група), з БА легкого/середньо-тяжкого перебігу (2 група) та без БА (3 група) дослідили біоптати слизової оболонки з дистальних і проксимальних відділів стравоходу гістологічними й імуногістохімічними методами. Імуногістохімічне дослідження виконали в серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів, застосовуючи моноклональні антитіла до Ki-67, MMP-9, VEGF, BCL-2, IgE, CD68.

**Результати.** У дітей із БА, що поєднана з РЕ, структурні зміни слизової оболонки стравоходу відрізнялися залежно від тяжкості БА. Тяжку гіперплазію базального епітелію реєстрували в 92,31 % дітей 1 групи, а її частота вірогідно відрізнялася від такої в дітей 2 і 3 груп спостереження. Характерна ознака дітей із БА та рефлюкс-езофагітом – дисхроноз, що характеризувався вогнищами гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару (у 92,31 % дітей 1 групи та 37,50 % дітей 2 групи). Тяжке подовження «сосочків» виявили тільки у 38,46 % дітей 1 групи. Імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу дітей із БА та рефлюкс-езофагітом – експресія антигена Ki-67, IgE та слабка макрофагальна реакція (CD68), ступінь виразності яких відрізнявся від дітей із рефлюкс-езофагітом без БА.

**Висновки.** Морфологічні зміни у слизовій оболонці стравоходу дітей із рефлюкс-езофагітом і БА відрізняються від таких у дітей із рефлюкс-езофагітом без БА наявністю тяжких пошкоджень епітелію, дисхронозом змін, тяжким подовженням «сосочків», вираженою клітинною проліферацією (Ki-67), локальною експресією IgE.

**Ключові слова:** патоморфологія, імуногістохімія, діти, бронхіальна астма, рефлюкс-езофагіт.

**Патологія.** 2021.  
Т. 18, № 2(52).  
С. 159-166

\*E-mail:  
[zadorozhnatd2018@gmail.com](mailto:zadorozhnatd2018@gmail.com)

## Pathomorphological and immunohistochemical features of the esophageal mucosa in children with asthma combined with reflux esophagitis

T. D. Zadorozhna, Yu. H. Antypkin, T. R. Umanets, A. A. Buratynska, T. M. Archakova,  
M. I. Kiurdzhiieva, S. M. Kylykhevych

The most common comorbid pathology in children with asthma is gastroesophageal reflux disease (GERD) associated with reflux esophagitis (RE), which ranges from 32 % to 80 %. Histological changes of the esophageal mucosa in RE have been described in adults and children, but there are only isolated studies that describe the morphological features of the esophageal mucosa in combined pathology, taking into account the severity of asthma.

**The aim** is to study the histological and immunohistochemical features of the esophageal mucosa in children with asthma combined with reflux esophagitis.

**Materials and methods.** In 43 children aged 6–17 years with RE and severe asthma (group 1), with mild/moderate asthma (group 2) and without asthma (group 3), mucosal biopsies from the distal and proximal esophagus were examined by histological and immunohistochemical methods. Immunohistochemical research was performed in serial paraffin sections according to standard protocols using monoclonal antibodies to Ki-67, MMP-9, VEGF, BCL-2, IgE and CD68.

**Results.** In children with asthma combined with RE, the structural changes of the esophageal mucosa differed depending on the severity of asthma. Severe basal epithelial hyperplasia was registered in 92.31 % of children in group 1, and its frequency was significantly different from children in groups 2 and 3. A characteristic feature of children with asthma and reflux esophagitis was dyschronosis, which was characterized by foci of hypo- and hypertrophy of basal layer cells (92.31 % of children in group 1 and 37.50 % of children in group 2). Severe elongation of the “papillae” was found only in 38.46 % of children in group 1. Immunohistochemical features of the esophageal mucosa of children with asthma and reflux esophagitis revealed the expression of Ki-67 antigen, IgE and a weak macrophage response (CD68), the severity of which differed from children with reflux esophagitis without asthma.

**Key words:** pathology, immunohistochemistry, children, asthma, reflux esophagitis.

**Pathologia**  
2021; 18 (2), 159-166

**Conclusions.** Morphological changes in the esophageal mucosa of children with reflux esophagitis and asthma differ from children with reflux esophagitis without asthma in the presence of severe epithelial damage, dyschronosis of changes, severe elongation of the “papillae”, pronounced cell proliferation (Ki-67) and local IgE expression.

**Ключевые слова:** патоморфология, иммуногистохимия, дети, бронхиальная астма, рефлюкс-эзофагит.

**Патология. 2021.**  
Т. 18, № 2(52).  
С. 159-166

## Патоморфологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки пищевода у детей с бронхиальной астмой, сочетанной с рефлюкс-эзофагитом

Т. Д. Задорожная, Ю. Г. Антипкин, Т. Р. Уманец, А. А. Буратинская, Т. Н. Арчакова,  
М. И. Кюрджиева, С. Н. Килихевич

Наиболее распространённой коморбидной патологией у детей с бронхиальной астмой (БА) является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ассоциированная с рефлюкс-эзофагитом (РЭ), которая составляет от 32 % до 80 %. Гистологические изменения слизистой оболочки пищевода при РЭ описаны у взрослых и детей, однако опубликованы лишь единичные исследования, в которых представлены морфологические особенности слизистой оболочки пищевода при сочетанной патологии с учётом тяжести течения БА.

**Цель работы** – изучить гистологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки пищевода у детей с бронхиальной астмой, сочетанной с рефлюкс-эзофагитом.

**Материалы и методы.** У 43 детей в возрасте 6–17 лет с РЭ и БА тяжёлого течения (1 группа), с БА лёгкого/средне-тяжёлого течения (2 группа) и без БА (3 группа) исследовали биоптаты слизистой оболочки дистальных и проксимальных отделов пищевода гистологическими и иммуногистохимическими методами. Иммуногистохимическое исследование выполнили в серийных парафиновых срезах в соответствии со стандартным протоколом, применяя моноклональные антитела к Ki-67, MMP-9, VEGF, BCL-2, IgE и CD68.

**Результаты.** У детей с БА, сочетанной с РЭ, структурные изменения слизистой пищевода отличались в зависимости от тяжести БА. Тяжёлую гиперплазию базального эпителия регистрировали у 92,31 % детей 1 группы, а ее частота достоверно отличалась от детей 2 и 3 групп наблюдения. Характерный признак у детей с БА и рефлюкс-эзофагитом – дисхроноз, который характеризовался очагами гипо- и гипертрофии клеток базального слоя (у 92,31 % детей 1 группы и у 37,50 % детей 2 группы). Тяжёлое удлинение «сосочков» установлено только у 38,46 % детей 1 группы. Иммуногистохимические особенности слизистой оболочки пищевода у детей с БА и рефлюкс-эзофагитом – экспрессия антигена Ki-67, IgE и слабая макрофагальная реакция (CD68), степень выраженности которых отличалась от такой у детей с рефлюкс-эзофагитом без БА.

**Выводы.** Морфологические изменения в слизистой оболочке пищевода детей с рефлюкс-эзофагитом и БА отличаются от таких у детей с рефлюкс-эзофагитом без БА наличием тяжёлых повреждений эпителия, дисхронозом, тяжёлым удлинением «сосочков», выраженной клеточной пролиферацией (Ki-67) и локальной экспрессией IgE.

Найпоширеніша коморбідна патологія в дітей із бронхіальною астмою (БА) – гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), що асоційована з рефлюкс-эзофагітом (РЕ), котра становить від 32 % до 80 % [3].

Предиктори розвитку ГЕРХ у хворих на БА – приймання бета-агоністів та інших лікарських препаратів для лікування БА, що призводить до розслаблення нижнього стравохідного сфінктера [22].

В останні роки змінена парадигма патогенезу РЕ, згідно з якою пошкодження слизової оболонки стравоходу опосередковане цитокінами [23], а не внаслідок дії вільної соляної кислоти та пепсину [11,23]. Цитокіни залучають Т-лімфоцити, інші запальні та імунні клітини, що зумовлюють розвиток патологічних змін слизової оболонки стравоходу [7,23].

З рефлюкс-эзофагітом може поєднуватися й еозинофільний езофагіт [1], поширеність якого в пацієнтів із ГЕРХ становить 3,2 % [2]. Еозинофільний езофагіт як коморбідну патологію частіше реєструють у хворих з atopічними захворюваннями, зокрема з БА [16].

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

Гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу при рефлюкс-эзофагіті описані в дорослих і дітей [2,10,18,19,26], але є тільки поодинокі досліджен-

ня з залученням дітей із БА. У доступній фаховій літературі не виявили публікації, в яких наведені морфологічні особливості слизової оболонки стравоходу при поєднаній патології з урахуванням тяжкості перебігу БА.

### Мета роботи

Вивчити гістологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу в дітей із бронхіальною астмою, що поєднана з рефлюкс-эзофагітом.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 43 дітей віком 6–17 років із рефлюкс-эзофагітом (середній вік – 11,88 ± 3,51 року), 65,12 % хлопців. Дітей поділили на три групи: 1 – 13 осіб із БА тяжкого перебігу, 2 група – 16 хворих на БА легкого/середньо-тяжкого перебігу, 3 – 14 дітей без БА.

Критерії залучення в дослідження: вік 6–17 років, наявність встановленої БА щонайменше протягом року (для групи порівняння – без БА), контрольований перебіг БА протягом останніх 4 тижнів до ендоскопічного дослідження, наявність симптомів езофагеальної дисфункції, діагноз ГЕРХ із рефлюкс-эзофагітом, відсутність в анамнезі застосування будь-яких медикаментозних засобів із приводу ГЕРХ, інформована

згода батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вік <6 та ≥18 років; відсутність задокументованого діагнозу БА в медичній документації (крім дітей групи порівняння); наявність іншої супутньої патології шлунково-кишкового тракту; наявність тяжкої вродженої, хронічної та аутоімунної патології; відмова дитини або її законних представників від участі у дослідженні.

Усі діти, які залучені в дослідження, зіставні за віком і статтю.

Діагноз БА та ступінь її тяжкості встановили відповідно до затверджених критеріїв (наказ МОЗ України № 868 [21,25], міжнародні рекомендації GINA, 2021 [9]). Діагноз ГЕРХ встановили з урахуванням нових критеріїв, які експерти розробили у 2017 р. [13].

Фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) виконали за допомогою апарата Olympus 150 (Японія). Ступінь тяжкості ендоскопічної картини рефлюкс-езофагіту оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [24,27].

Для вивчення запальних змін у слизовій оболонці стравоходу вивчили біопсійний матеріал із проксимального та дистального відділів стравоходу.

Мікроскопічні дослідження мікропрепаратів, виготовлених із парафінових блоків і забарвлених гематоксиліном, еозином і за ван Гізеном, виконали на мікроскопі Olympus BH-2 (Японія).

Імуногістохімічні дослідження здійснили на серійних парафінових зрізах згідно зі стандартними протоколами Thermo Fisher Scientific (USA), застосовуючи моноклональні антитіла до антигена Ki-67 (маркер регенерації та проліферації); BCL-2 (антиапоптотичний онкопротеїн); IgE (імуноглобулін E); MMP-9 (матриксна металопротеїназа-9); VEGF (васкулярний судинно-ростковий фактор), CD68 (макрофагальний маркер). Систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) використовували для виявлення білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США).

Інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали в балах: 0 – немає експресії; 1 – слабка; 2 – помірна; 3 – виразна; 4 бали – дуже виразна експресія.

Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою програми Statistica 13.0 (StatSoft Inc., серія № ZZS9990000099100363DEMO-L), використали програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15\_RTM\_VL.1\_RTM\_RU)). Для усіх розрахованих статистичних оцінок здійснили перевірку статистичної значущості на рівні не нижче ніж 95 % ( $p < 0,05$ ). Для статистичного опрацювання матеріалів дослідження використали U-критерій Манна-Вітні, показники співвідношення шансів (OR – odds ratio) та їхні довірчі інтервали (95 % CI – confidence interval).

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений локальним етичним комітетом ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

## Результати

Серед 43 дітей, яким проведено ФЕГДС і підтверджено РЕ, 42 (97,67 %) особи мали катаральну форму, в 1 (2,33 %) дитини з БА тяжкого перебігу визначено ерозивний рефлюкс-езофагіт ступеня А.

За даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу дітей із РЕ розрізняли три групи порушень у дистальному відділі: епітеліальне пошкодження, інтраепітеліальна запальна клітинна інфільтрація, зміни в lamina propria («сосочків») (табл. 1).

Під час гістологічного дослідження в дітей із БА, що поєднана з РЕ, виявили: структурні зміни відрізняються залежно від тяжкості БА. Так, для тяжкого перебігу БА (1 група) характерною ознакою епітеліального пошкодження був дисхроноз, що характеризувався вогнищами гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару ( $OR_{1,2} = 20,0$ ; 95 % CI, 2,05–195,01) (рис. 1). Крім того, тяжку базальну гіперплазію реєстрували майже в усіх біоптатах дітей 1 групи, а її частота вірогідно відрізнялась від такої в дітей 2 і 3 груп спостереження ( $OR_{1,2} = 15,43$ ; 95 % CI, 1,60–148,83 і  $OR_{1,3} = 21,60$ ; 95 % CI, 2,13–218,59) (табл. 1). Щодо вогнищевої проліферації багатошарового епітелію стравоходу, таку ознаку визначали у біоптатах 21 дитини із РЕ незалежно від наявності БА (рис. 2).

Інтраепітеліальні поодинокі лімфоцити (до 5 у полі зору) реєстрували в дітей усіх груп спостереження, а поодинокі еозинофіли та нейтрофіли – тільки в дітей 1 та 2 груп, включаючи дитину з ерозивним РЕ, але не визначали в біоптатах слизової оболонки стравоходу пацієнтів 3 групи. У 5 біоптатах дітей 1 групи реєстрували скупчення (>6 у полі зору) еозинофілів у «сосочкових» структурах, але ознаки еозинофільного езофагіту (>15 еозинофілів) не виявили.

Зміни у lamina propria в дітей із груп дослідження характеризувались подовженням «сосочків» та дилатацією їхніх судин, наявністю мікроевгніщ фіброзу. Подовження «сосочків» різного ступеня тяжкості зареєстровано в усіх вивчених біоптатах. Тяжке подовження (>75 % епітеліального шару) «сосочків» визначили тільки в дітей 1 групи.

У біоптатах усіх дітей 2 і 3 груп визначали подовження «сосочкових» структур у межах 66–75 %.

Дилатація судин «сосочків» не мала вірогідних відмінностей у біоптатах дітей груп із груп дослідження (табл. 1). Мікроевгніща фіброзу у стінці судин реєстрували лише в біоптатах 4 дітей із 3 групи. У дітей 1 та 2 груп незалежно від тяжкості перебігу БА визначили мікроевгніща фіброзу навколо епітелію стравоходу.

Відзначимо, що в 1 дитини з ерозивним РЕ (встановлений ендоскопічно) не визначили гістологічні ознаки ерозії.

У таблиці 2 наведені результати імуногістохімічного дослідження біоптатів слизової стравоходу дітей із рефлюкс-езофагітом із та без БА.

Встановили, що експресія антигена Ki-67 суттєво відрізнялася в дітей 1 групи (рис. 3), визначена як дуже виразна в ядрах багатошарового епітелію стравоходу порівняно зі слабкою експресією цього маркера в дітей 3 групи (U-критерій Манна-Вітні,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. Гістологічні зміни слизової стравоходу дітей із груп дослідження, абс. (%)

Гістологічні зміни	1 група, n = 13	2 група, n = 16	3 група, n = 14	OR <sub>1,2</sub> CI 95 %	OR <sub>2,3</sub> CI 95 %	OR <sub>1,3</sub> CI 95 %
<b>Епітеліальне пошкодження:</b>						
Гіперплазія базального шару:						
а) 15–30 % епітеліального шару (легке)	1 (7,69)	9 (56,25)	9 (64,29)	15,43 (1,60–148,83)	1,40 (0,32–6,11)	21,60 (2,13–218,59)
б) >30 % епітеліального шару (тяжке)	12 (92,31)	7 (43,75)	5 (35,71)	15,43 (1,60–148,83)	1,40 (0,32–6,11)	21,60 (2,13–218,59)
Дисхроноз (вогнища гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару)	12 (92,31)	6 (37,50)	0 (0,0)	20,0 (2,05–195,01)	–	–
Вогнищева проліферація багатшарового епітелію	7 (53,85)	5 (31,25)	9 (64,3)	2,57 (0,5–11,72)	3,96 (0,87–18,12)	1,54 (0,33–7,23)
<b>Запальна клітинна інфільтрація (до 5 в полі зору):</b>						
Лімфоцити	13 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)	–	–	–
Еозинофіли	8 (61,54)	15 (93,75)	0 (0,0)	9,38 (0,93–94,66)	–	–
Еозинофіли, зокрема скупчення в «сосочках» (>6 у полі зору)	5 (38,46)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Нейтрофіли	4 (30,77)	5 (31,25)	0 (0,0)	1,02 (0,21–4,98)	–	–
<b>Зміни в lamina propria:</b>						
Подовження «сосочків»:						
а) ≥66 % до 75 %	8 (61,54)	16 (100,0)	14 (100,0)	–	–	–
б) >75 % (тяжке)	5 (38,46)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Дилатація судин «сосочків»	5 (38,46)	4 (25,0)	5 (35,71)	1,88 (0,38–9,20)	1,67 (0,35–8,04)	1,13 (0,24–5,37)
<b>Мікроепителиальна фіброза:</b>						
а) у стінках судин	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (28,5)	–	–	–
б) навколо епітелію	5 (38,46)	5 (31,25)	0 (0,0)	1,38 (0,30–6,40)	–	–

Таблиця 2. Експресія імуногістохімічних маркерів запалення в дітей із груп дослідження

Експресія маркерів	1 група, n = 13	2 група, n = 16	3 група, n = 14
<b>Експресія цитоплазматичних біологічних маркерів:</b>			
IgE	помірна	нерівномірна – слабка в «сосочках», помірна в базальному шарі	немає
CD68	слабка	помірна	дуже виразна
MMP-9	слабка у стінці судин	немає	немає
VEGF	слабка	немає	немає
BCL-2	слабка в базальному шарі та багатшаровому епітелії	слабка в багатшаровому епітелії	немає
<b>Експресія ядерного біологічного маркера:</b>			
Ki-67	дуже виразна в ядрах багатшарового епітелію. Ядерний поліморфізм зі збільшенням розміру ядра	помірна в базальному шарі та «сосочках»	слабка

У дітей 3 групи не визначена експресія таких маркерів, як MMP-9, VEGF, BCL-2, IgE. Однак у дітей цієї групи експресія макрофагального маркера CD68 була дуже виразною порівняно з іншими групами, а отже свідчила про активацію макрофагальної реакції, що була слабкою в дітей 1 групи.

Тільки в дітей 1 групи встановлена слабка експресія маркерів ремоделювання MMP-9 і VEGF, що при гістологічному дослідженні асоціювалося з наявністю мікроепителиальної фібрози навколо епітелію стравоходу.

Цікавим є факт встановлення експресії IgE (від слабкої в «сосочках» до помірної в мембранних структурах епітелію) в дітей 1 та 2 груп, що може свідчити про внесок IgE-залежного механізму в запальний процес слизової оболонки стравоходу. Також у дітей 1 та 2 груп визначили слабку експресію проапоптичного маркера BCL-2 у клітинах базального та багатшарового епітелію.

## Обговорення

За даними наукової літератури, гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу неспецифічні, їх спостерігають при інших різновидах езофагітів, а також при

фізіологічному рефлюксі. Найбільш інформативними змінами слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ із РЕ є гіперплазія базального шару плоского епітелію, подовження «сосочків», розширення міжклітинного простору в епітеліальному та в шарі шиповидних клітин епітелію [2,18,19], інфільтрація еозинофілами та нейтрофілами, ерозії, що представлені некрозом із грануляційною тканиною та/або фібрином із нейтрофілами [2,18].

Комплекс морфологічних змін слизової оболонки стравоходу, який ми виявили в дітей, збігається з таким, що описаний у фаховій літературі, але в дорослих пацієнтів [18]. У дітей із тяжким перебігом БА та РЕ виявили вірогідно тяжче епітеліальне пошкодження: виражену гіперплазію базального шару (>30 % товщини епітеліального шару) та дисхроноз (вогнища гіпо- та гіпертрофії клітин базального шару), який не визначали в дітей із РЕ без БА.

Крім того, у групі дітей із БА та РЕ (на відміну від дітей із РЕ без БА) в біоптатах слизової оболонки стравоходу виявляли поодинокі інтраепітеліальні еозинофіли та нейтрофіли, що не визначається в нормі та вказує на запальний процес у слизовій оболонці стравоходу. Щодо наявності інтраепітеліальних лімфоцитів, котрі визначили в дітей усіх груп, деякі

дослідники вважають: лімфоцити не відіграють суттєвої ролі в діагностиці мікроскопічного езофагіту [18].

Не визначено вірогідної різниці змін у lamina propria в дітей із груп дослідження, але тільки в дітей із тяжкою коморбідною БА виявили тяжке подовження «сосочкових» структур (>75 % від товщини епітеліального шару).

Окрім встановлених патоморфологічних особливостей слизової стравоходу в дітей із БА та РЕ, вивчили експресію цитоплазматичних та ядерного (Ki-67) маркерів запалення. Оpubліковано тільки обмежені дані щодо цих клітинних маркерів у дітей із РЕ та GERX [6]. Ki-67 маркери пов'язані з проліферацією клітин у дітей із РЕ та GERX, але не виявляють передзловідносний (диспластичний) стан стравоходу. У нашому дослідженні експресія Ki-67 дуже виражена в дітей із тяжким перебігом БА та РЕ, вірогідно відрізнялась від такої в дітей із РЕ.

Відомо, що головний механізм розвитку алергічного запалення – імунологічний, пов'язаний із реакінозалежним типом алергічної реакції внаслідок активації IgE-сенсibilізованих опасистих клітин специфічним алергеном. Контакт низьких доз алергена зі слизовою оболонкою в сенсibilізованих хворих унаслідок послідовних складних процесів призводить до продукції IgE, який накопичується здебільшого у тканинах органів-мішеней [6,8]. Експресія локального маркера atopії IgE, яку виявили в слизовій оболонці стравоходу в дітей із БА, та відсутність цього маркера в дітей із РЕ без БА групи може пояснювати внесок IgE-залежного механізму в запальний процес слизової стравоходу, вираженіші мікроскопічні ознаки езофагіту в дітей із тяжким перебігом БА. Відзначимо, тільки в дітей із тяжким перебігом БА (38,46 %) та РЕ реєстрували скупчення еозинофілів у «сосочкових» структурах, що поряд зі встановленою помірною локальною експресією IgE спекулятивно можна вважати предиктором розвитку еозинофільного езофагіту. Але це потребує наступних досліджень і моніторингу цієї групи дітей.

Матриксна металопротеїназа (MMP-9) – один із найбільш досліджуваних маркерів, що відіграє життєво важливу роль у багатьох біологічних процесах [12]; її вважають маркером структурних змін (ремоделінгу та неоваскуляризації) [16]. MMP-9 може розщеплювати багато білків позаклітинного матриксу для регулювання його реконструкції [12]. Експресію MMP-9 спостерігають найчастіше при тяжких формах GERX порівняно з легкими [20].

Ще один маркер ремоделювання – VEGF, який вивчали в сироватці крові хворих із тяжкою БА або з еозинофільним фенотипом БА [15]. Немає даних щодо експресії VEGF у слизовій стравоходу хворих із GERX і РЕ. У нашому дослідженні слабку експресію MMP-9, VEGF визначили тільки в дітей із тяжким перебігом БА та РЕ. Відсутня/слабка експресія цих маркерів у дітей із досліджуваних груп може бути пов'язана з невеликою кількістю стромальних структур і наявністю переважно багатошарового плоского епітелію стравоходу в отриманих біоптатах, що асоційовано зі складнощами виконання біопсії в дітей.

CD68 – глікозилований глікопротеїн, який екс-

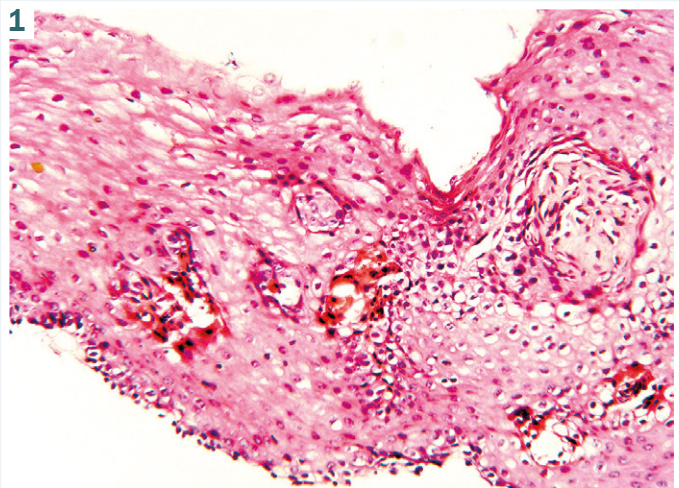


Рис. 1. Стравохід. Вогнище гіпотрофії базального шару з дистрофією епітеліальних клітин дитини 10 років із тяжким перебігом БА та катаральним рефлюкс-езофагітом. Забарвлення – гематоксилін-еозин. 36.  $\times 100$ .

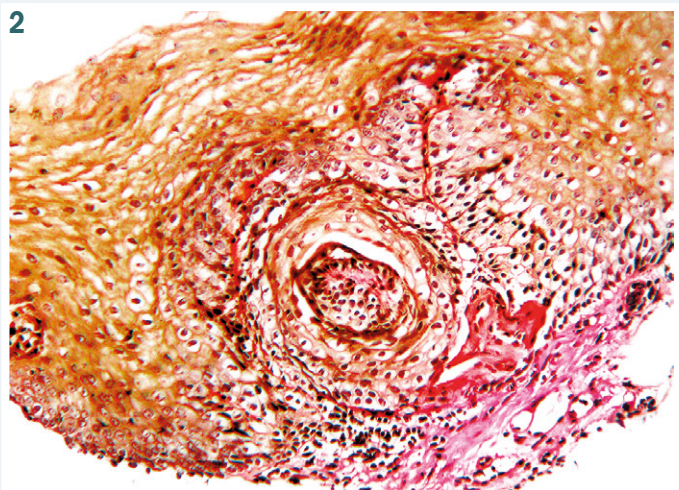


Рис. 2. Вогнищева проліферація багатошарового епітелію дитини 7 років із середньо-тяжким перебігом БА та катаральним рефлюкс-езофагітом. Забарвлення – пікрофуксином за ван Гізоном. 36.  $\times 100$ .

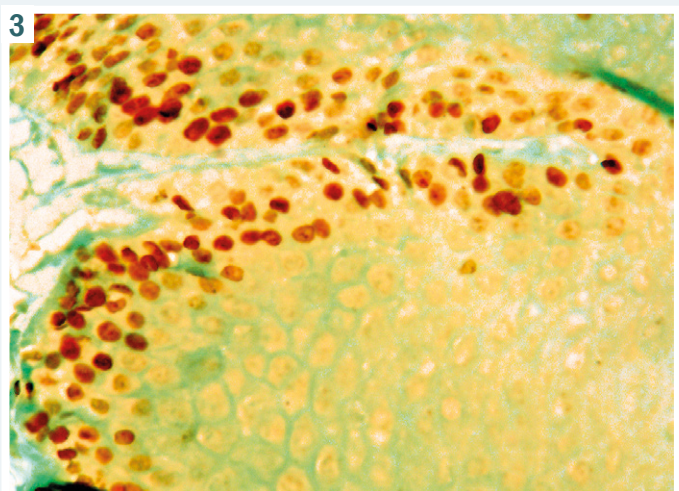


Рис. 3. Стравохід. Виражена позитивна експресія Ki-67 в ядрах епітелію «сосочкових» структур дитини 12 років із тяжким перебігом БА та катаральним рефлюкс-езофагітом. 36.  $\times 100$ .

пресується в макрофагах та інших одноядерних фагоцитах [4]. Макрофагальна реакція відіграє важливу роль в індукції процесу апоптозу клітин, порушенні регенерації епітеліальних структур [4,5]. Це може пояснювати встановлені нами особливості між підвищеною експресією макрофагального маркера CD68 та слабкою експресією маркера проліферації Ki-67 у дітей із РЕ. У дітей із РЕ та БА визначили слабку та помірну експресію CD68 у слизовій оболонці стравоходу. В доступній фаховій літературі не виявили відомості щодо експресії цього маркера у хворих на ГЕРХ і РЕ.

Опубліковані негативні результати щодо вивчення VCL-2 як маркера ГЕРХ [14], що встановили і в нашому дослідженні в дітей із РЕ без БА. В епітеліальних структурах слизової стравоходу дітей із БА, що поєднана з РЕ, виявлена тільки слабка експресія VCL-2.

## Висновки

1. Патоморфологічні ознаки запального процесу слизової оболонки стравоходу дітей із БА, що поєднана з рефлюкс-езофагітом, залежать від ступеня тяжкості БА.
2. У дітей із тяжким перебігом БА виявили тяжчі епітеліальні пошкодження та подовження «сосочкових» структур, а характерною патоморфологічною ознакою визначено дисхроноз, що характеризується вогнищевою гіпотрофією паралельно з фокальною гіперплазією базального шару.
3. Особливостями експресії маркерів запального процесу слизової оболонки стравоходу в дітей із рефлюкс-езофагітом і БА тяжкого перебігу є підвищена експресія антигена Ki-67 та IgE, що свідчить про проліферативну активність епітелію стравоходу та можливий внесок IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової оболонки стравоходу. За іншими маркерами у групах порівняння відмінності не виявили.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 28.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 02.08.2021

## Відомості про авторів:

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8819-8901](https://orcid.org/0000-0001-8819-8901)

Антипкін Ю. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, директор, зав. відділення, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8018-4393](https://orcid.org/0000-0002-8018-4393)

Уманець Т. Р., д-р мед. наук, головний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9058-7383](https://orcid.org/0000-0001-9058-7383)

Буратинська А. А., аспірант, молодший науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3790-0419](https://orcid.org/0000-0003-3790-0419)

Арчакова Т. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник

лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5271-5479](https://orcid.org/0000-0001-5271-5479)

Кюрджієва М. І., лікар-патологоанатом, співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8140-029X](https://orcid.org/0000-0001-8140-029X)

Килихевич С. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9312-7785](https://orcid.org/0000-0002-9312-7785)

## Information about authors:

Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Head of the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Antypkin Yu. H., MD, PhD, DSc, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director, Head of the Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Umanets T. R., MD, PhD, DSc, Chief Researcher, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Buratsynska A. A., PhD student, Junior Researcher, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Archakova T. M., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kiurdzhiieva M. I., MD, Pathologist, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kylykhevych S. M., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

## Сведения об авторах:

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Антипкин Ю. Г., д-р мед. наук, академик НАМН Украины, директор, зав. отделением, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Уманец Т. Р., д-р мед. наук, главный научный сотрудник, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Буратинская А. А., аспирант, младший научный сотрудник, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Арчакова Т. М., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Кюрджиева М. И., врач-патологоанатом, сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Килихевич С. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

## Список літератури

- [1] Retrospective Analysis of Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease / K. Anis, A. Chandnani, M. U Ahmed et al. *Cureus*. 2019. Vol. 11, Iss. 7. e5252. <https://doi.org/10.7759/cureus.5252>
- [2] Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux symptoms: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in North India/ B. Baruah, T. Kumar, P. Das, B. Thakur et al. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 36, Iss. 5. P. 353-360. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0789-6>
- [3] Gastroesophageal reflux and respiratory diseases: does a real link exist? / A. Bongiovanni, G. F. Parisi, M. G. Scuderi et al. *Minerva pediatrica*. 2019. Vol. 71, Iss. 6. P. 515-523. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.19.05531-2>
- [4] CD68/macrosialin: not just a histochemical marker / D. A. Chistiakov, M. C. Killingsworth, V. A. Myasoedova et al. *Laboratory investigation*. 2017. Vol. 97, Iss. 1. P. 4-13. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.116>
- [5] Прогностическое значение CD3+, CD68+, CD20+ клеток в интерстиции у больных с гломерулитом аллогraftа почки / В. А. Добронравов, А. О. Мухаметдинова, М. С. Храброва и др. *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 6. С. 47-55. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-47-55>
- [6] Drazdauskaitė G., Layhadi J. A., Shamji M. H. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Current allergy and asthma reports*. 2020. Vol. 21, Iss. 2. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00977-7>
- [7] Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes / K. B. Dunbar, A. T. Agoston, R. D. Odze et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315, Iss. 19. P. 2104-2112. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5657>
- [8] Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 3. P. 757. <https://doi.org/10.3390/ijms21030757>
- [9] 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention // *Global Initiative for Asthma*. 2021. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- [10] Godwin B., Wilkins B., Muir A. B. EoE disease monitoring. Where we are and where we are going. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2020. Vol. 124, Iss. 3. P. 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.12.004>
- [11] Grossi L., Ciccaglione A. F., Marzio L. Esophagitis and its causes: Who is «guilty» when acid is found «not guilty»? *World journal of gastroenterology*. 2017. Vol. 23, Iss. 17. P. 3011-3016. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3011>
- [12] Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors*. 2018. Vol. 18, Iss. 10. P. 3249. <https://doi.org/10.3390/s18103249>
- [13] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease / R. Hunt, D. Armstrong, P. Katelaris et al. *Journal of clinical gastroenterology*. 2017. Vol. 51, Iss. 6. P. 467-478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>
- [14] Kia L., Pandolfino J. E., Kahrilas P. J. Biomarkers for Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 14, Iss. 6. P. 790-797. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.014>
- [15] Kim J. H. Serum vascular endothelial growth factor as a marker of asthma exacerbation. *The Korean journal of internal medicine*. 2017. Vol. 32, Iss. 2. P. 258-260. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.066>
- [16] Influence of rutin on the effects of neonatal cigarette smoke exposure-induced exacerbated MMP-9 expression, Th17 cytokines and NF-kB/iNOS-mediated inflammatory responses in asthmatic mice model / L. L. Liu, Y. Zhang, X. F. Zhang, F. H. Li. *The Korean journal of physiology & pharmacology*. 2018. Vol. 22, Iss. 5. P. 481-491. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.5.481>
- [17] Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci / L. J. Martin, H. He, M. H. Collins et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017. Vol. 141, Iss. 5. P. 1690-1698. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.046>
- [18] Gastro-esophageal reflux disease and Barrett's esophagus: an overview with an histologic diagnostic approach / L. Mastracci, F. Grillo, P. Parente et al. *Pathologica*. 2020. Vol. 112, Iss. 3. P. 117-127. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-162>
- [19] Матвійчук Б. О., Макара В. З., Стасишин А. Р. Гістологічне дослідження слизової оболонки стравоходу при у складній гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби. *Art of medicine*. 2018. Т. 4, № 8. С. 121-123.
- [20] Expression of metalloproteinase-9 in patients with mild and severe forms of gastroesophageal reflux disease / Á. J. Montiel-Jarquín, L. Lara-Cisneros, A. López-Colombo et al. *Cirugia y Cirujanos*. 2019. Vol. 87, Iss. 4. P. 436-442. <https://doi.org/10.24875/CIRU.18000691>
- [21] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 № 868. URL : [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_868\\_ukpmnd\\_ba\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_868_ukpmnd_ba_dor.pdf)
- [22] Gupta S., Lodha R., Kabra S. K. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian journal of pediatrics*. 2018. Vol. 85, Iss. 10. P. 887-892. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2484-0>
- [23] A New Paradigm for GERD Pathogenesis: Not Acid Injury, But Cytokine-Mediated Inflammation Driven by HIF-2α: A Potential Role for Targeting HIF-2α to Prevent and Treat Reflux Esophagitis / R. F. Souza, L. Bayeh, S. J. Spechler et al. *Current opinion in pharmacology*. 2017. Vol. 37, P. 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.10.004>
- [24] Sami S. S., Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013. Vol. 1, Iss. 1. P. 103-104. [https://doi.org/10.1016/S2212-0971\(13\)70046-3](https://doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70046-3)
- [25] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 р. № 868. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016. № 1. С. 36-46.
- [26] Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease / M. Vieth, L. Mastracci, N. Vakil et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 14, Iss. 11. P. 1544-1551. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.018>
- [27] A Deep Learning Model for Classification of Endoscopic Gastroesophageal Reflux Disease / C. C. Wang, Y. C. Chiu, W. L. Chen et al. *International journal of environmental research and public health*. 2021. Vol. 18, Iss. 5. P. 2428. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052428>

## References

- [1] Anis, K., Chandnani, A., Ahmed, M. U., & Shaukat, F. (2019). Retrospective Analysis of Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus*, 11(7), e5252. <https://doi.org/10.7759/cureus.5252>
- [2] Baruah, B., Kumar, T., Das, P., Thakur, B., Sreenivas, V., Ahuja, V., Gupta, S. D., & Makharia, G. K. (2017). Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux symptoms: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in North India. *Indian journal of gastroenterology*, 36(5), 353-360. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0789-6>
- [3] Bongiovanni, A., Parisi, G. F., Scuderi, M. G., Licari, A., Brambilla, I., Marseglia, G. L., & Leonardi, S. (2019). Gastroesophageal reflux and respiratory diseases: does a real link exist?. *Minerva pediatrica*, 71(6), 515-523. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.19.05531-2>
- [4] Chistiakov, D. A., Killingsworth, M. C., Myasoedova, V. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2017). CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Laboratory investigation*, 97(1), 4-13. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.116>
- [5] Dobronravov, V. A., Mukhametdinova, A. O., Khrabrova, M. S., Nabokov, A., Gröne, H.-J., & Kliem, V. (2018). The prognostic significance of CD3+, CD68+, CD20+ interstitial cells in patients with kidney allograft glomerulitis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*, 22(6), 47-55. [in Russian]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-47-55>
- [6] Drazdauskaitė, G., Layhadi, J. A., & Shamji, M. H. (2020). Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Current allergy and asthma reports*, 21(1), 2. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00977-7>
- [7] Dunbar, K. B., Agoston, A. T., Odze, R. D., Huo, X., Pham, T. H., Copher, D. J., Castell, D. O., Genta, R. M., Souza, R. F., & Spechler, S. J. (2016). Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*, 315(19), 2104-2112. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5657>
- [8] Fang, L., Sun, Q., & Roth, M. (2020). Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 757. <https://doi.org/10.3390/ijms21030757>
- [9] Global Initiative for Asthma. (2021). 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- [10] Godwin, B., Wilkins, B., & Muir, A. B. (2020). EoE disease monitoring: Where we are and where we are going. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 124(3), 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.12.004>
- [11] Grossi, L., Ciccaglione, A. F., & Marzio, L. (2017). Esophagitis and its causes: Who is «guilty» when acid is found «not guilty»? *World journal of gastroenterology*, 23(17), 3011-3016. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3011>
- [12] Huang H. (2018). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(10), 3249. <https://doi.org/10.3390/s18103249>
- [13] Hunt, R., Armstrong, D., Katelaris, P., Afihene, M., Bane, A., Bhatia, S., Chen, M. H., Choi, M. G., Melo, A. C., Fock, K. M., Ford, A., Hongo, M., Khan, A., Lazebnik, L., Lindberg, G., Lizarzabal, M., Myint, T., Moraes-Filho, J. P., Salis, G., Lin, J. T., ... Review Team: (2017). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD

- Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(6), 467-478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>
- [14] Kia, L., Pandolfino, J. E., & Kahrilas, P. J. (2016). Biomarkers of Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(6), 790-797. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.014>
- [15] Kim J. H. (2017). Serum vascular endothelial growth factor as a marker of asthma exacerbation. *The Korean journal of internal medicine*, 32(2), 258-260. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.066>
- [16] Liu, L. L., Zhang, Y., Zhang, X. F., & Li, F. H. (2018). Influence of rutin on the effects of neonatal cigarette smoke exposure-induced exacerbated MMP-9 expression, Th17 cytokines and NF- $\kappa$ B/iNOS-mediated inflammatory responses in asthmatic mice model. *The Korean journal of physiology & pharmacology*, 22(5), 481-491. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.5.481>
- [17] Martin, L. J., He, H., Collins, M. H., Abonia, J. P., Biagini Myers, J. M., Eby, M., Johansson, H., Kottyan, L. C., Khurana Hershey, G. K., & Rothenberg, M. E. (2018). Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(5), 1690-1698. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.046>
- [18] Mastracci, L., Grillo, F., Parente, P., Unti, E., Battista, S., Spaggiari, P., Campora, M., Scaglione, G., Fassan, M., & Fiocca, R. (2020). Gastro-esophageal reflux disease and Barrett's esophagus: an overview with an histologic diagnostic approach. *Pathologica*, 112(3), 117-127. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-162>
- [19] Matviychuk, B. O., Makara, V. Z., & Stasyshyn, A. R. (2018). Histolohichne doslidzhennia slyzovoi obolonky stravokhodu pry u skladnenii hastroezofahealnih refluksnih khvorobi [Histological examination of the esophageal mucosa in complicated gastroesophageal reflux disease]. *Art of medicine*, 4(8), 121-123. [in Ukrainian].
- [20] Montiel-Jarquín, Á. J., Lara-Cisneros, L., López-Colombo, A., Solís-Mendoza, H. A., Palmer-Márquez, M. L., & Romero-Figueroa, M. S. (2019). Expression of metalloproteinase-9 in patients with mild and severe forms of gastroesophageal reflux disease. Expresión de la metaloproteínasa-9 en pacientes con formas leves y graves de enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Cirugía y cirujanos*, 87(4), 436-442. <https://doi.org/10.24875/CIRU.18000691>
- [21] Ministry of Health of Ukraine. (October 8, 2013). *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Bronkhialna astma* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care. Bronchial asthma (No. 868)]. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_868\\_ykpm\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_868_ykpm_dor.pdf)
- [22] Gupta, S., Lodha, R., & Kabra, S. K. (2018). Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian journal of pediatrics*, 85(10), 887-892. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2484-0>
- [23] Souza, R. F., Bayeh, L., Spechler, S. J., Tambar, U. K., & Bruick, R. K. (2017). A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 $\alpha$ : a potential role for targeting HIF-2 $\alpha$  to prevent and treat reflux esophagitis. *Current opinion in pharmacology*, 37, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.10.004>
- [24] Sami, S. S., & Ragunath, K. (2013). The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*, 1(1), 103-104. [https://doi.org/10.1016/S2212-0971\(13\)70046-3](https://doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70046-3)
- [25] Ministry of Health of Ukraine. (October 8, 2013). *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Bronkhialna astma u ditei»* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care «Asthma in children» (No. 868)]. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (1), 36-46. [in Ukrainian].
- [26] Vieth, M., Mastracci, L., Vakil, N., Dent, J., Wernersson, B., Baldycheva, I., Wissmar, J., Ruth, M., & Fiocca, R. (2016). Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 14(11), 1544-1551.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.018>
- [27] Wang, C. C., Chiu, Y. C., Chen, W. L., Yang, T. W., Tsai, M. C., & Tseng, M. H. (2021). A Deep Learning Model for Classification of Endoscopic Gastroesophageal Reflux Disease. *International journal of environmental research and public health*, 18(5), 2428. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052428>