

УДК 616.2-053.2-039.41:612.017.1:57.04:616.329-002-008.843.3

**Т.В. Починок<sup>1</sup>, Л.В. Стамболі<sup>2</sup>, О.В. П'янкова<sup>3</sup>, О.В. Журавель<sup>1</sup>,  
Л.В. Сліпачук<sup>1</sup>, С.С. Вороніна<sup>3</sup>, О.В. Гур'єва<sup>3</sup>**

## **Вплив реабілітаційно-профілактичного комплексу на стан імунної системи в дітей з рекурентною респіраторною патологією на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>3</sup>Дитяча клінічна лікарня № 9 Подільського району м. Києва, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 22-31. doi 10.15574/SP.2020.110.22

**For citation:** Pochynok TV, Stamboli LV, P'iankova OV, Zhuravel OV et al. (2020). The influence of rehabilitation and prophylactic complex on the state of the immune system in children with recurrent respiratory pathology against the background of gastroesophageal reflux disease. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 22-31. doi 10.15574/SP.2020.110.22

**Мета** — проаналізувати результати застосування реабілітаційно-профілактичного комплексу в дітей з рекурентною респіраторною патологією (РРП) на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) II ступеня для попередження ризику розвитку респіраторних захворювань.

**Матеріали та методи.** Обстежено 120 дітей пубертатного віку від 10 до 16 років, середній вік становив 13,1±2,5 року (90 дітей з РРП 6–8 разів на рік і ГЕРХ II ступеня; 30 практично здорових дітей). Дітей з РРП і ГЕРХ II ступеня розподілено за методом рандомізації на три групи: група 1 (30 осіб) отримували базисну терапію ГЕРХ відповідно до загальноприйнятого протоколу за наказом МОЗ України від 20.01.2013 № 59; група 2 (30 осіб) отримувала базисну терапію та розроблений реабілітаційно-профілактичний комплекс, що передбачав лікарський засіб природного походження «Імунал» (1 таблетка 3 рази/добу упродовж 30 днів), есенціальні нутрієнти Смарт Омега (1 капсула 2 рази/добу упродовж 30 днів) і жиророзчинний препарат вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферол) по 8 крапель (4000 МО) 1 раз/добу упродовж 30 днів; група 3 (30 осіб) отримувала базисну терапію та реабілітаційно-профілактичний комплекс, що включав гомеопатичний препарат «Мукоза композитум» (по 1 ампулі 2,2 мл *per os* 2 рази на тиждень упродовж 5 тижнів), Смарт Омега та жиророзчинний препарат вітаміну D<sub>3</sub> у зазначеній вище дозі. Групу 4 (контрольна) становили 30 практично здорових дітей. У всіх дітей у сироватці крові визначено загальний рівень 25(OH)D методом імуноферментного аналізу. Для дослідження стану імунної системи визначено показники функціональної активності нейтрофілів периферичної крові за даними фагоцитозу та НСТ-тесту, концентрацію в сироватці крові та слині основних класів імуноглобулінів (G, A, M), лізоциму та додатково в слині — рівень секреторного A (sIgA). Окремо визначено вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові. Усі дослідження проведено до лікування та через місяць після нього.

**Результати.** За результатами дослідження дітей основної групи, у 90% випадків (n=90) з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня концентрація 25(OH)D у сироватці крові була в межах дефіциту — недостатності вітаміну D, а у групі контролю (n=30) у 70% відповідала його недостатності. Додавання холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу до реабілітаційно-профілактичного комплексу дітям групи 2 та групи 3 достовірно підвищило рівень вітаміну D (p<0,01), але концентрація вітаміну D не досягла норми.

Після лікування в дітей усіх трьох груп достовірно підвищилися початково знижені показники активності фагоцитозу, але фіксувався значний приріст відсотка фагоцитуючих клітин у групі 2, де цей показник досяг значень дітей групи 4 (контрольна група). Водночас, резервні можливості нейтрофілів за умови їх стимуляції після лікування відновилися в дітей групи 2 і групи 3 (p<0,01). У дітей з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня до лікування вірогідно підвищився вміст ЦІК і знизилася концентрація лізоциму (p<0,01). Після лікування суттєво знизилася концентрація ЦІК у дітей групи 2, а концентрація лізоциму в сироватці крові дітей усіх 3 груп досягла значень контрольної групи. Достовірно знизилася параметри місцевого імунітету за вмістом sIgA, IgA, лізоциму (p<0,05) на тлі підвищення рівня IgG у слині (p<0,01). Після лікування відмічалася позитивна динаміка щодо вмісту sIgA, рівень якого підвищився у всіх 3 групах, але у групі 1 був вірогідно нижчим (p<0,05) за такий у дітей контрольної групи. Концентрація IgA також вірогідно підвищилася після лікування в дітей усіх 3 груп (p<0,01), але не досягла рівня контрольних даних (p<0,05). Достовірно знизилася концентрація IgG у процесі лікування в слині дітей усіх 3 груп (p<0,01), але в дітей групи 1 (базисна терапія) цей показник був достовірно вищим порівняно з контрольною групою (p<0,05). У динаміці лікування концентрація лізоциму вірогідно зростає тільки в дітей групи 2 і групи 3 (p<0,05). Водночас, тільки в групі 2 рівень лізоциму досяг значень контрольної групи, тоді як у групі 1 і групі 3 цей показник був вірогідно нижчим за такий у контрольній групі.

**Висновки.** Для корекції виявленого дефіциту — недостатності вітаміну D додавання холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу до реабілітаційно-профілактичного комплексу підвищило ймовірність досягнення оптимального рівня вітаміну D у сироватці крові обстежених дітей з подальшим застосуванням препаратів вітаміну D у профілактичній дозі 1000 МО/добу. Застосування реабілітаційно-профілактичних комплексів найефективніше вплинуло на поновлення фізіологічного стану фагоцитарної системи в цілому, нормалізацію рівня лізоциму і вміст ЦІК у сироватці крові обстежених дітей. Використання препарату «Імунал» у дітей групи 2, «Мукоза композитум» у дітей групи 3 у комплексній профілактиці гострої респіраторної патології було більш показовим у плані стимуляції продукції специфічних факторів, особливо sIgA та неспецифічних факторів місцевого імунітету (лізоцим), на відміну від базисної терапії. У ході проспективного спостереження дітей з частими гострими респіраторними захворюваннями на тлі ГЕРХ II ступеня відмічалася позитивна динаміка за частотою захворювань та їх перебігом. Протягом двох років спостереження кількість епізодів респіраторних захворювань у групі 1 зменшилася в 1,2 раза на рік, у групі 2 — у 2 рази, у групі 3 — в 1,6 раза, що сприяло поліпшенню клінічного перебігу захворювання та скороченню термінів лікування. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, що часто хворіють, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, комплексне лікування, вітамін D, фагоцитоз, НСТ-тест, імуноглобуліни класу G, A, M, ЦІК, sIgA, лізоцим.

## The influence of rehabilitation and prophylactic complex on the state of the immune system in children with recurrent respiratory pathology against the background of gastroesophageal reflux disease

T.V. Pochynok<sup>1</sup>, L.V. Stamboli<sup>2</sup>, O.V. P'iankova<sup>3</sup>, O.V. Zhuravel<sup>1</sup>, L.V. Slipachuk<sup>1</sup>, C.S. Voronina<sup>3</sup>, O.B. Hur'ieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>3</sup>Children's Clinical Hospital No. 1, Kyiv Podilskyi Raion, Ukraine

**The aim** is to analyze the results of the use of a rehabilitation and prophylactic complex in children with recurrent respiratory pathology (RRP) against the background of stage 2 gastroesophageal reflux disease (GERD) to prevent the risk of developing respiratory diseases.

**Materials and methods.** 120 children of puberty from 10 to 16 years old were examined, the average age was 13.1±2.5 years (90 children with RRP 6-8 times a year and GERD stage 2, 30 practically healthy children). Children with RRP and stage 2 GERD were randomized into three groups: group 1 (30 people) received basic GERD therapy in accordance with the generally accepted protocol by order of the Ministry of Health of Ukraine dated 20.01.2013 No. 59; group 2 (30 people) received basic therapy and rehabilitation and prophylactic complex, which included natural drug «Immunal» (1 pill 3 times/day for 30 days), essential nutrients «Smart-Omega» (1 capsule 2 times/day for 30 days) and fat-soluble preparation of vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) 8 drops (4000 IU) 1 time/day for 30 days; Group 3 (30 people) received basic therapy and rehabilitation and prophylactic complex, which included homeopathic preparation Mucosa Compositum (1 ampoule 2.2 ml per os 2 times a week for 5 weeks), Smart-Omega and fat-soluble vitamin preparation D<sub>3</sub> at the above mentioned dose. Group 4 (control) consisted of 30 practically healthy children. In all children, the total level of 25(OH)D was determined in blood serum by the method of enzyme immunoassay. To examine the state of the immune system, the indicators of the functional activity of peripheral blood neutrophils were determined according to phagocytosis and NBT-test, concentration in serum and saliva of the main classes of immunoglobulins (G, A, M), lysozyme, and additionally in saliva - the level of secretory A (slgA). The content of circulating immune complexes (CIC) in blood serum was determined separately. All tests were carried out before treatment and in a month after it.

**Results.** According to the results of the study of children of the main group, in 90% of cases (n=90) with RRP against the background of stage 2 GERD, the concentration of 25(OH)D in blood serum was within the limits of vitamin D deficiency, and in the control group (n=30) in 70% corresponded to its insufficiency. Addition of colecalciferol at a dose of 4000 IU/day before rehabilitation and prophylactic complex to children of group 2 and group 3 significantly increased the level of vitamin D (p<0.01), but the concentration of vitamin D did not reach the norm.

After treatment, in children of all three groups, the initially decreased indicators of phagocytosis activity significantly increased; but there was a significant increase in the percentage of phagocytic cells in group 2, where this indicator reached the values of children in group 4 (control group). At the same time, the reserve capacities of neutrophils upon stimulation after treatment were restored in children of group 2 and group 3 (p<0.01). In children with RRP against the background of stage 2 GERD, CIC content significantly increased to treatment and the lysozyme concentration decreased (p<0.01). After treatment the concentration of CIC in children of group 2 decreased significantly, and concentration of lysozyme in blood serum of children of all 3 groups reached the values of the control group. The parameters of local immunity in terms of slgA, IgA, and lysozyme content decreased significantly (p<0.05) against the background of an increase in the level of IgG in saliva (p<0.01). After treatment, there was a positive dynamics in the content of slgA, the level of which increased in all 3 groups, but in group 1 it was significantly lower (p<0.05) than in children of the control group. IgA concentration also significantly increased after treatment in children of all 3 groups (p<0.01), but did not reach the level of control data (p<0.05). During treatment, IgG concentration significantly decreased in saliva of children of all 3 groups (p<0.01), but in children of group 1 (basic therapy), this indicator was significantly higher than in the control group (p<0.05). In the dynamics of treatment lysozyme concentration significantly increased only in children of group 2 and group 3 (p<0.05). At the same time, only in group 2 the lysozyme levels reached the values of the control group, while in group 1 and group 3 this indicator was significantly lower than that of the control group.

**Conclusions.** For the correction of identified vitamin D deficiency, adding colecalciferol at a dose of 4000 IU/day to rehabilitation and prophylactic complex increased the likelihood of reaching an optimal level of vitamin D in serum of the examined children, when followed by the use of vitamin D preparations at a prophylactic dose of 1000 IU/day. The use of rehabilitation and prophylactic complexes effectively influenced restoration of physiological state of phagocytic system in general, the normalization of the lysozyme level and the CIC content in blood serum of the examined children. The use of «Immunal» in children of group 2, and «Mucosa Compositum» in children of group 3 in complex prevention of acute respiratory pathology was more indicative in terms of stimulating the production of specific factors, especially slgA and non-specific factors of local immunity (lysozyme), in contrast to basic therapy.

In the course of prospective observation of children with frequent acute respiratory diseases against the background of stage 2 GERD, there was a positive trend in the incidence of diseases and their course. During two years of observation, the number of episodes of respiratory diseases in group 1 decreased by 1.2 times per year, in group 2 by 2 times, in group 3 by 1.6 times, which contributed to improvement in clinical course of the disease and reduction in duration of treatment. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was adopted by the Local Ethics Committee of the institutions indicated in the work. The informed consent of parents and children was obtained for the research.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** children, who often get sick, gastroesophageal reflux disease, complex treatment, vitamin D, phagocytosis, NBT-test, class G, A, M immunoglobulins, CIC, slgA, lysozyme.

## Влияние реабилитационно-профилактического комплекса на состояние иммунной системы у детей с рекуррентной респираторной патологией на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

T.V. Почынок<sup>1</sup>, Л.В. Стамболи<sup>2</sup>, А.В. Пьянкова<sup>3</sup>, Е.В. Журавель<sup>1</sup>, Л.В. Слипачук<sup>1</sup>, С.С. Воронина<sup>3</sup>, О.В. Гурьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

<sup>3</sup>Детская клиническая больница № 9 Подольского района г. Киева, Украина

**Цель** — проанализировать результаты применения реабилитационно-профилактического комплекса у детей с рекуррентной респираторной патологией (РРП) на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) II степени для предупреждения риска развития респираторных заболеваний.

**Материалы и методы.** Обследованы 120 детей пубертатного возраста от 10 до 16 лет, средний возраст составил 13,1±2,5 года (90 детей с РРП 6–8 раз в год и ГЭРБ II степени; 30 практически здоровых детей). Дети с РРП и ГЭРБ II степени распределены по методу рандомизации на три группы: группа 1 (30 человек) получала базисную терапию ГЭРБ согласно общепринятому протоколу по приказу МЗ Украины от 20.01.2013 № 59; группа 2 (30 человек) получала базисную терапию и разработанный реабилитационно-профилактический комплекс, который предусматривал лекарственное средство природного происхождения «Иммунал» (1 таблетка 3 раза/сутки в течение 30 суток), эссенциальные нутриенты Смарт Омега (1 капсула 2 раза/сутки в течение 30 суток) и жирорастворимый препарат витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол) по 8 капель (4000 МЕ) 1 раз/сутки в течение 30 суток; группа 3 (30 человек) получала базисную терапию и реабилитационно-профилактический комплекс, который включал гомеопатический препарат «Мукоза композитум» (по 1 ампуле 2,2 мл пер ос 2 раза в неделю в течение 5 недель), Смарт Омега и жирорастворимый препарат витамина D<sub>3</sub> в указанной выше дозе. Группу 4 (контрольную) составили 30 практически здоровых детей. У всех детей в сыворотке крови определен общий уровень 25(OH)D методом иммуноферментного анализа. С целью исследования состояния иммунной системы определены показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови по данным фагоцитоза и НСТ-теста, концентрация в сыворотке крови и слюне основных классов иммуноглобулинов (G, A, M), лизоцима и дополнительно в слюне — уровень секреторного А (slgA). Отдельно определено содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Все исследования проведены до лечения и через месяц после него.

**Результати.** По результатам исследования, в 90% случаев у детей основной группы (n=90) с РПП на фоне ГЭРБ II степени концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была в пределах дефицита — недостаточности витамина D, а в группе контроля (n=30) в 70% случаев соответствовала его недостаточности. Включение холекальциферола в дозе 4000 МЕ/сутки в реабилитационно-профилактический комплекс детям группы 2 и группы 3 достоверно повысило уровень витамина D ( $p<0,01$ ), но его концентрация не достигла нормы.

После лечения у детей всех 3 групп достоверно повысились исходно сниженные показатели активности фагоцитоза, но значительный прирост процента фагоцитирующих клеток фиксировался в группе 2, где этот показатель достиг значений детей группы 4 (контрольная группа). В то же время, резервные возможности нейтрофилов в условиях их стимуляции после лечения наблюдались у детей в группе 2 и группе 3 ( $p<0,01$ ). У детей с РПП на фоне ГЭРБ II степени до лечения достоверно повысилось содержание ЦИК и снизилась концентрация лизоцима ( $p<0,01$ ). После лечения существенно снизилась концентрация ЦИК у детей группы 2, а концентрация лизоцима в сыворотке крови детей всех 3 исследованных групп достигла значений контрольной группы. Достоверно снизилась концентрация sIgA, IgA, лизоцима ( $p<0,05$ ) на фоне повышения уровня IgG в слюне ( $p<0,01$ ). После лечения отмечалась положительная динамика по содержанию sIgA, уровень которого повысился во всех 3 группах, но в группе 1 был достоверно ниже ( $p<0,05$ ) показателей контрольной группы. Концентрация IgA также достоверно повысилась после лечения у детей всех 3 групп ( $p<0,01$ ), но не достигла уровня контрольных данных ( $p<0,05$ ). Достоверно снизилась концентрация IgG в процессе лечения в слюне детей всех 3 групп ( $p<0,01$ ), но у детей группы 1 (базисная терапия) этот показатель остался достоверно выше по сравнению с данными контрольной группы ( $p<0,05$ ). В динамике лечения концентрация лизоцима достоверно возросла только в детей группы 2 и группы 3 ( $p<0,05$ ). В то же время, только в группе 2 уровень лизоцима достиг значений контрольной группы после того, как в группе 1 и группе 3 этот показатель остался достоверно ниже данных контрольной группы.

**Выводы.** Для коррекции выявленного дефицита — недостаточности витамина D включение холекальциферола в дозе 4000 МЕ/сутки в реабилитационно-профилактический комплекс повысило вероятность достижения оптимального уровня витамина D в сыворотке крови обследованных детей с последующим применением препаратов витамина D в профилактической дозе 1000 МЕ/сутки. Применение реабилитационно-профилактических комплексов наиболее эффективно повлияло на восстановление физиологического состояния фагоцитарной системы в целом, нормализацию уровня лизоцима и содержания ЦИК в сыворотке крови обследованных детей. Использование препаратов «Иммунал» у детей группы 2, «Мукоза композитум» у детей группы 3 в комплексной профилактике острой респираторной патологии было более показательным в плане стимуляции продукции специфических факторов, особенно sIgA и неспецифических факторов местного иммунитета (лизоцим), в отличие от применения базисной терапии.

При проспективном наблюдении детей с частыми острыми респираторными заболеваниями на фоне ГЭРБ II степени отмечалась положительная динамика по частоте заболеваний и их течению. На протяжении 2 лет наблюдения количество эпизодов респираторных заболеваний в группе 1 уменьшилось в 1,2 раза в год, в группе 2 — в 2 раза, в группе 3 — в 1,6 раза, что способствовало улучшению клинического течения заболевания и сокращению сроков лечения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, комплексное лечение, витамин D, фагоцитоз, НСТ-тест, иммуноглобулины класса G, A, M, ЦИК, sIgA, лизоцим.

Проблема профилактики детей з рекурентними респіраторними захворюваннями залишається не вирішеною. Часто лікарі не враховують ролі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у формуванні респіраторної патології [8,13].

На цей час для попередження виникнення гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей пубертатного віку в осінньо-зимовий та весняний періоди використовують вакцинацію проти грипу, препарати-індуктори синтезу ендогенного інтерферону і стимулятори неспецифічної резистентності (адаптогени) [5,15,18].

Крім того, в науковій літературі існує багато доказів зв'язку між дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку різноманітних патологічних станів, у тому числі захворювань респіраторного тракту в дітей [4,7].

Враховуючи участь вітаміну D у регуляції вродженого та адаптивного імунітету та високу частоту дефіциту вітаміну D у школярів України віком 10–17 років, яка, за даними літератури, становить 88,5%, вкрай актуальною є необхідність призначення препаратів вітаміну D дітям із рекурентними респіраторними захворюваннями для імунореабілітації [3].

У дітей з поєднаним перебігом ГЕРХ і респіраторною патологією до комплексної терапії

доцільно додавати препарати, які містять довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛ ПНЖК) — ейкозапентаєнову кислоту (ЕПК) і докозагексаєнову кислоту (ДГК). Вони не синтезуються в організмі людини та мають надходити ззовні [14]. При надходженні в організм омега-3-ДЛ ПНЖК вбудовуються в структуру клітинних мембран та повертають їм напіврідку консистенцію, при цьому значною мірою поліпшується проведення нервових імпульсів, що є важливим для антирефлюксної активності при ГЕРХ; також ДЛ ПНЖК сприяють регенерації клітинних мембран епітеліоцитів та імункомпетентних клітин [17,20].

Усе більше уваги сьогодні приділяють розробленню нових синтетичних імуномодуляторів. Упродовж останніх 10 років вдалося не лише розробити нові імуномодулятори з різною хімічною будовою і механізмом дії, але й встановити їхню клінічну ефективність у чисельних клінічних дослідженнях [16,26]. Проте широке застосування в педіатричній практиці мають препарати лише рослинного походження, що виключає токсичну побічну дію ліків і мінімізує ризик алергічних реакцій.

Результати клінічних досліджень підтверджують досить високу ефективність застосування гомеопатичних засобів у лікуванні

гастроентерологічної та респіраторної патології в дітей [2,11,12].

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень і значні успіхи в профілактиці ГЕРХ у дітей з рекурентною респіраторною патологією (РРП), питання застосування імунотуляторів рослинного походження та гомеопатичних засобів при цій коморбідності залишається відкритим, чіткого алгоритму терапевтичних заходів не існує, що обумовлює актуальність подальшого дослідження.

**Мета** дослідження — проаналізувати результати застосування реабілітаційно-профілактичного комплексу в дітей з РРП на тлі ГЕРХ для попередження ризику розвитку респіраторних захворювань.

### Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети й завдань дослідження обстежили 120 дітей пубертатного віку від 10 до 16 років, середній вік становив  $13,1 \pm 2,5$  року (90 дітей з РРП 6–8 разів на рік та ГЕРХ II ступеня; 30 практично здорових дітей). Дітей з РРП та ГЕРХ II ступеня за методом рандомізації поділили на три групи. Зокрема, 30 дітей отримували базисну терапію ГЕРХ відповідно до загальноприйнятого протоколу за наказом МОЗ України від 20.01.2013 № 59 — група 1 [22]. До групи 2 увійшло 30 дітей з РРП та ГЕРХ, які отримували базисну терапію та розроблений реабілітаційно-профілактичний комплекс, що передбачав лікарський засіб рослинного походження «Імунал» (1 таблетка 3 рази/добу впродовж 30 діб), есенціальні нутрієнти «Смарт Омега» (1 капсула 2 рази/добу впродовж 30 діб) та жиророзчинний препарат вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферол) по 8 крапель (4000 МО) 1 раз/добу впродовж 30 діб. До групи 3 увійшло 30 дітей, які отримували базисну терапію та реабілітаційно-профілактичний комплекс, що включав гомеопатичний препарат «Мукоза композитум» (по 1 ампулі 2,2 мл *per os* 2 рази/тиждень упродовж 5 тижнів), «Смарт Омега» і жиророзчинний препарат вітаміну D<sub>3</sub> у зазначеній вище дозі. Групу 4 (контрольна група практично здорових дітей) склали 30 осіб. Усі досліджувані групи були зіставними за віком і статтю. Матеріалом для лабораторного дослідження дітей слугувала венозна кров та слина, які забирали вранці натще в спокійному періоді, поза гострою респіраторною патологією через 1 місяць після перенесення останньої.

Визначення загального рівня 25(OH)D у сироватці крові дітей проводили за допомогою імуноферментного аналізу за тест-набором фірми «LDN» (Німеччина) відповідно до інструкції виробника. Згідно з класифікацією M.F. Holick et al. (2011), дефіцит вітаміну D встановлюється при рівнях 25(OH)D у сироватці крові  $\leq 20$  нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D — при рівнях 25(OH)D від 21 нг/мл (51 нмоль/л) до 29 нг/мл (74,9 нмоль/л), а показники 25(OH)D у сироватці крові від 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л) відповідають достатньому рівню вітаміну D [10]. Усі дослідження проводили двічі: до лікування (у листопаді) і через 4–5 тижнів після нього. Для оцінки стану імунологічної реактивності організму в дітей з РРП на тлі ГЕРХ досліджували основні показники функціональної активності нейтрофілів периферичної крові (фагоцитоз і НСТ-тест); вміст імуноглобулінів IgG, IgA, IgM (г/л) у сироватці крові та слині та додатково в слині — секреторний імуноглобулін А (sIgA, г/л); рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, г/л) та концентрацію лізоциму (г/л). Активність (відсоток фагоцитуючих клітин) та інтенсивність фагоцитозу (ум. од.) нейтрофільних лейкоцитів визначали в лабораторних умовах за стандартною методикою. Визначення кисеньзалежної метаболічної активності нейтрофілів крові проводили за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у модифікації за методикою С.М. Гордієнко, 1983 [9]. Для розрахунку показника фагоцитарного резерву реакцію ставили в двох варіантах — спонтанний (СП) і стимульований (СТ) НСТ-тест. У якості стимулятора використовували ліпополісахарид *E. coli* штам 0,55 у концентрації 20 мкг/мл.

Кількісний вміст sIgA та IgG, IgA, IgM (г/л) у зазначених біологічних рідинах визначали за допомогою радіальної імунодифузії в гелі з використанням антисироваток до окремих класів імуноглобулінів за методом G. Mancini et al., 1965 [19]. Визначення ЦІК (г/л) проводили за методикою В.І. Петрова та ін., 1983 [24]. Рівень лізоциму в сироватці крові та слині визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії в гелі з використанням однодобової культури сухого порошку *Micrococcus Lyzodeiticus* за методикою Н.С. Мотавкіної та ін., 1979 [23].

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Прото-



Таблиця 1  
Концентрація вітаміну D у сироватці крові обстежених дітей, M±m

Група обстежених	Концентрація вітаміну D, нг/мл	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	17,15±2,01*	17,28±1,86*,Δ
Група 2	19,46±1,32*	24,97±1,11**
Група 3	17,34±1,3*	23,24±0,94**,Δ
Група 4	27,27±0,98	

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,01), \*\* – різниця достовірна порівняно зі станом до лікування (p<0,05), Δ – різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,05).

кол дослідження ухвалили локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримали інформовану згоду батьків, дітей. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 10.0 (StatSoft. Inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді M±m, де M – середнє, m – стандартне відхилення. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента для параметричних даних. При p<0,05 розбіжності вважали статистично вірогідними.

Клінічну ефективність застосування реабілітаційно-профілактичних комплексів у складі базисної терапії в дітей з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня оцінювали в динаміці за інтенсивністю клінічних проявів (кількість і тривалість епізодів ГРЗ на рік, тривалість гіпертермічного періоду та катарального синдрому), враховували такі скарги з боку системи травлення, як печія, відрижка кислим, регургітація, біль в епігастрії, порушення сну внаслідок печії.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних анамнезу показав, що 90 дітей з РРП та тлі ГЕРХ II ступеня мали 6–8 епізо-

Таблиця 2  
Показники активності та інтенсивності фагоцитозу в обстежених дітей у динаміці лікування, M±m

Група обстежених	Активність фагоцитозу (%)		Інтенсивність фагоцитозу (ум.од.)	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	33,8±0,9*	40,0±1,2**,Δ	8,7±0,4*	7,2±0,2**
Група 2	32,5±0,8*	44,1±1,1**	9,4±0,4*	7,2±0,3**
Група 3	32,6±0,9*	41,7±1,0**,Δ	9,1±0,4*	7,3±0,3**
Група 4	45,4±0,5		7,1±0,2	

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,001), \*\* – різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження (p<0,01), Δ – різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,01).

дів ГРЗ на рік тривалістю від 8–18 діб (у середньому – 12,8±5,4 доби). Тривалість гіпертермічного періоду та катарального синдрому становила 5,12±1,03 доби і 6,12±1,02 доби відповідно. Серед скарг із боку системи травлення в обстежених дітей превалювали: печія – у 90 (100%) пацієнтів, відрижка кислим – у 83 (92,2%), регургітація – у 48 (53,3%), біль в епігастрії – у 86 (95,6%). При цьому порушення сну внаслідок печії відмічалось у 83 (92,2%) дітей. Після лікування в обстежених дітей скарги з боку системи травлення достовірно спостерігалися в значно меншій кількості пацієнтів (p<0,05). Так, скарги на печію зникли у 80% дітей, на відрижку кислим – у 80,1%, скарги на регургітацію – у 47,1%, біль в епігастрії – у 84%, порушення сну внаслідок печії – у 87,5% дітей. Слід зазначити, що жоден пацієнт групи 2 після комплексного лікування не висловлював скарг на регургітацію та порушення сну внаслідок печії.

За результатами проведеного лабораторного обстеження, до реабілітації в дітей з РРП на тлі ГЕРХ II ступеня (n=90) у 10% (n=9) відмічалась оптимальна концентрація вітаміну D, недостатність – у 22% (n=20), дефіцит – у 68% (n=61), а в групі контролю (n=30) оптимальна концентрація вітаміну D спостерігалась у 30% (n=9), недостатність – у 70% (n=21). Подальший аналіз результатів дослідження груп дітей у динаміці лікування показав таке (табл. 1).

У групі 1 (базисна терапія) концентрація вітаміну D до лікування становила 17,15±2,01 нг/мл, після – 17,28±1,86 нг/мл; у групі 2 концентрація вітаміну D вірогідно підвищилася з 19,46±1,32 нг/мл до 24,97±1,11 нг/мл (p<0,05), але була на рівні недостатності вітаміну D, у групі 3 концентрація вітаміну D вірогідно зросла з 17,34±1,3 нг/мл до 23,24±0,94 нг/мл (p<0,01), але також не досягла значень норми. Таким чином, додавання холекальциферолу в зазначеній дозі (4000 МО) до реабілітаційного-профілактичного комплексу підвищує ймовірність досягнення мінімального оптимального рівня вітаміну D за умови продовження його вживання у профілактичних дозах 1000 МО/добу протягом року, крім літніх місяців, не тільки дітям із РРП при коморбідному перебігу ГЕРХ II ступеня, але й здоровим дітям, частота респіраторних захворювань яких не перевищує 2 разів на рік.

Таблиця 3

Показники НСТ-тесту в обстежених дітей у динаміці лікування, М±m

Група обстежених	НСТ — спонтанний (%)		НСТ — стимульований (%)		Фагоцитарний резерв (%)	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	20,0±0,7*	18,0±0,4**, $\Delta$	28,7±0,8*	30,9±0,5**, $\Delta$	8,7±0,5*	12,7±0,6**, $\Delta$
Група 2	21,0±0,6*	14,9±0,5**	30,4±0,5*	40,6±0,6**, $\Delta$	9,4±0,7*	24,6±0,8**, $\Delta$
Група 3	20,7±0,8*	16,6±0,3**, $\Delta$	29,0±0,9*	34,4±0,5**	9,0±0,8*	17,6±0,5**
Група 4	15,7±0,3		35,6±0,9		17,5±0,7	

Примітки: \* — різниця достовірна відносно показників контрольної групи ( $p < 0,001$ ), \*\* — різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження ( $p < 0,01$ ), ( $p < 0,05$ ),  $\Delta$  — різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи ( $p < 0,01$ ).

Проаналізовано динаміку зазначених вище імунологічних показників залежно від отриманого лікування (табл. 2).

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, що були початково зниженими, вірогідно підвищилися на тлі застосування реабілітаційних комплексів. Так, показник фагоцитуючих клітин становив у групі 1 33,8±0,9%, а після реабілітації — 40,0±1,2% ( $p < 0,01$ ); у групі 2 — відповідно 32,5±0,8% і 44,1±1,1% ( $p < 0,001$ ); у групі 3 — 32,6±0,9% і 41,7±1,0% ( $p < 0,001$ ). Крім того, значний приріст фагоцитарної активності фіксувався у групі 2, де цей показник досяг значень контрольної групи (44,1±1,1% і 45,4±0,5% відповідно). Стосовно показників інтенсивності фагоцитозу слід зазначити, що в динаміці спостереження цей показник теж вірогідно змінився і після реабілітації досяг даних контрольної групи.

Показники НСТ-тесту в динаміці спостереження наведено в таблиці 3.

Під час аналізування показників НСТ-тесту через 1 місяць після реабілітації відмічалося вірогідне зниження спонтанного рівня, який у групі 1 до лікування становив 20,0±0,7%, після — 18,0±0,4% ( $p < 0,05$ ); у групі 2 до реабілітації — 21,0±0,6%, після — 14,9±0,5% ( $p < 0,01$ ); у групі 3 до реабілітації — 20,7±0,8%, після — 16,6±0,3% ( $p < 0,05$ ). Також після лікування та реабілітації показники стимульова-

ного НСТ-тесту значно і вірогідно підвищилися у всіх 3 досліджених групах, відповідно відновився фагоцитарний резерв нейтрофілів.

Так, цей показник у групі 1 до лікування становив 8,7±0,5%, після — 12,7±0,6% ( $p < 0,01$ ); у групі 2 до реабілітації — 9,4±0,7%, після — 24,6±0,8% ( $p < 0,001$ ); у групі 3 до реабілітації — 9,0±0,8%, після — 17,6±0,5% ( $p < 0,01$ ). Однак слід зазначити, що в групі 1 дані фагоцитарного резерву залишилися вірогідно зниженими відносно контрольних показників і становили відповідно 12,7±0,6% і 17,5±0,7% ( $p < 0,01$ ); у групі 2 цей показник вірогідно перевищив контрольні дані — 24,6±0,8% і 17,5±0,7% ( $p < 0,01$ ); а у групі 3 показники функціонального резерву досягли рівня значень контрольної групи (17,6±0,5% і 17,5±0,7% відповідно). Отримані дані про позитивні зміни в стані функціональної активності нейтрофілів периферичної крові після реабілітаційно-профілактичних комплексів свідчать про коригувальний вплив запропонованого лікування на основні патогенетично значущі ланки імунологічної резистентності організму дитини, що, своєю чергою, підвищує функціональний потенціал клітин фагоцитарної системи. Нормалізація показників фагоцитозу сприяє суттєвому зниженню концентрації ЦІК у периферичній крові та підвищенню рівня лізоциму (табл. 4).

Таблиця 4

Концентрація циркулюючих імунних комплексів і лізоциму в обстежених дітей у динаміці лікування, М±m

Група обстежених	ЦІК, г/л		Лізоцим, г/л	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	0,030±0,003*	0,028±0,002 $\Delta$	0,015±0,001*	0,025±0,001**
Група 2	0,033±0,001*	0,022±0,001**	0,021±0,001*	0,028±0,001**
Група 3	0,034±0,002*	0,025±0,001**, $\Delta$	0,018±0,001*	0,029±0,002**
Група 4	0,020±0,001		0,028±0,003	

Примітки: \* — різниця достовірна відносно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ), \*\* — різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження ( $p < 0,01$ ),  $\Delta$  — різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5

Показники місцевого імунітету в слині обстежених дітей у динаміці лікування, M±m

Група обстежених	SigA, г/л		IgG, г/л		IgA, г/л	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	0,57±0,06*	0,61±0,05Δ	0,064±0,009*	0,049±0,004**,Δ	0,039±0,003*	0,054±0,004Δ
Група 2	0,58±0,09*	0,81±0,09	0,065±0,007*	0,035±0,002**	0,029±0,004*	0,071±0,005**,Δ
Група 3	0,57±0,08*	0,68±0,06	0,062±0,005*	0,038±0,003**	0,033±0,003*	0,067±0,004**,Δ
Група 4	0,90±0,12		0,034±0,002		0,095±0,005	

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників контрольної групи (p<0,05), \*\* – різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження (p<0,01), Δ – різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи (p<0,05).

Так, до початку лікування та реабілітації в дітей 3 груп концентрація ЦІК була вірогідно вищою за таку в контрольній групі (нормальний рівень – 0,020±0,04 г/л). Після лікування в групі 1 рівень ЦІК знизився з 0,030±0,003 г/л до 0,028±0,002 г/л (p>0,05), але залишився вірогідно вищим за показники контрольної групи (p<0,05); у групі 2 – до застосування реабілітаційного комплексу становив 0,033±0,001 г/л, після – 0,022±0,001 г/л (p<0,001) і досягнув рівня ЦІК контрольної групи; у групі 3 концентрація ЦІК вірогідно знизилася з 0,034±0,002 г/л до 0,025±0,001 г/л (p<0,01), але залишилася вірогідно вищою за показники контрольної групи (p<0,05). І тільки вірогідно знижена концентрація лізоциму до лікування та реабілітації у всіх 3 групах обстежених дітей (нормальний рівень – 0,028±0,003 г/л) у динаміці спостереження нормалізувалася. Так, у групі 1 концентрація лізоциму підвищилася з 0,015±0,001 г/л до 0,025±0,001 г/л (p<0,01); у групі 2 – з 0,021±0,001 г/л до 0,028±0,001 г/л (p<0,01), у групі 3 – з 0,018±0,001 г/л до 0,029±0,002 г/л (p<0,01). Щодо концентрації імуноглобулінів у сироватці крові обстежених дітей слід зазначити таке: нами не виявлено суттєвого впливу застосування комплексного лікування на рівень основних специфічних факторів імунного захисту імуноглобулінів класу G, A та M.

Дослідження імунних факторів у слині показало, що в обстежених дітей усіх 3 груп до лікування визначалося вірогідне зниження концентрації sIgA і IgA та значне підвищення концентрації IgG щодо показників дітей контрольної групи (табл. 5).

Після лікування відмічалася позитивна динаміка щодо вмісту sIgA (секреторна форма), рівень якого в слині обстежених дітей початково був вірогідно зниженим порівняно з рівнем у контрольній групі і становив у гру-

пі 1 0,57±0,06 г/л, у групі 2 – 0,58±0,09 г/л, у групі 3 – 0,57±0,08 г/л проти 0,90±0,12 відповідно (p<0,05). Слід зазначити, що тільки в групі 1 (базисна терапія) після лікування рівень sIgA залишався вірогідно нижчим за показники в дітей контрольної групи – 0,61±0,05 г/л і 0,90±0,12 г/л відповідно (p<0,05), тоді як у групі 2 та групі 3 концентрація sIgA відповідала його вмісту в слині дітей групи контролю. Водночас, концентрація мономерного IgA вірогідно зросла після лікування в групі 1 з 0,039±0,003 г/л до 0,054±0,004 г/л, (p<0,05); у групі 2 – з 0,029±0,004 г/л до 0,071±0,005 г/л, (p<0,001); у групі 3 – з 0,033±0,003 г/л до 0,067±0,004 г/л, (p<0,001). Однак таке підвищення IgA у слині обстежених дітей усіх 3 груп не досягло рівня контрольних даних та після лікування і застосування реабілітаційно-профілактичних комплексів концентрація IgA залишилася ще вірогідно низькою порівняно з показниками групи 4 (p<0,05).

На початку лікування в дітей з РРП при коморбідному перебігу ГЕРХ II ступеня в слині спостерігалось достовірне підвищення концентрації IgG, що свідчить про порушення проникності слизових оболонок ротової порожнини та підвищену ексудацію цих білків із кровотоку. Зниження концентрації IgG в процесі лікування є позитивною ознакою, що свідчить про пригнічення локального запального процесу та поліпшення стану сполучної тканини.

Так, у групі 1 концентрація IgG знизилася з 0,064±0,005 г/л до 0,049±0,004 г/л (p<0,05), у групі 2 – з 0,065±0,007 г/л до 0,035±0,002 г/л (p<0,01); у групі 3 – з 0,062±0,005 г/л до 0,038±0,003 г/л (p<0,01). Але тільки в дітей групи 2 та групи 3 цей показник досяг значень контрольної групи, тоді як у слині дітей групи 1, які отримували базисну терапію, концентрація

IgG після лікування залишилася ще достовірно вищою порівняно з показниками контрольної групи ( $0,049 \pm 0,004$  г/л і  $0,034 \pm 0,024$  г/л,  $p < 0,05$ ). Відомо, що антибактеріальна та противірусна дія sIgA посилюється за рахунок збалансованої кооперації з комплементом і лізоцимом. Рівень останнього в слині дітей до дослідження був вірогідно нижчим за такий у дітей контрольної групи (табл. 6).

Після реабілітації концентрація лізоциму вірогідно зросла тільки в дітей групи 2 (з  $0,044 \pm 0,005$  г/л до  $0,066 \pm 0,005$  г/л,  $p < 0,05$ ) та групи 3 (з  $0,033 \pm 0,003$  г/л до  $0,043 \pm 0,003$  г/л,  $p < 0,05$ ). У групі 1 його концентрація в динаміці лікування зросла, але не вірогідно і становила  $0,030 \pm 0,003$  г/л і  $0,036 \pm 0,002$  г/л відповідно. Водночас, тільки в групі 2 рівень лізоциму досяг значень контрольної групи, тоді як у групі 1 та групі 3 цей показник залишився вірогідно нижчим за показники контрольної групи (відповідно  $0,036 \pm 0,002$  г/л,  $0,043 \pm 0,003$  г/л проти  $0,067 \pm 0,004$  г/л,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, проведено дослідження стану системної неспецифічної резистентності та місцевого імунітету слизових оболонок ротової порожнини в дітей з РРП та ГЕРХ II ступеня до лікування свідчить про зниження імунної відповіді на інфекційні агенти в цієї категорії дітей, яка, своєю чергою, формується на тлі дефіциту вітаміну D.

Отримані нами результати збігаються з висновками багатьох дослідників про вплив дефіциту вітаміну D на частоту ГРЗ у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, на імунологічні та метаболічні порушення в них і на перебіг автоімунних захворювань [1,25]. Застосування вищенаведених реабілітаційно-профілактичних комплексів частково сприяло корекції дефіциту вітаміну D, концентрація якого в групі 2 і групі 3 після реабілітації була в межах недостатнього рівня ( $21-30$  нг/мл) і в середньому в групі 2 становила  $24,97 \pm 1,11$  нг/мл, у групі 3 —  $23,24 \pm 0,94$  нг/мл, що потребує і в подальшому застосування препаратів вітаміну D для досягнення його достатнього рівня в межах  $30-50$  нг/мл.

Вивчення стану системного та місцевого імунітету в обстежених групах дітей після лікування довело, що розроблені комплекси позитивно вплинули на показники імунної системи. Зокрема, у дітей з РРП та ГЕРХ II ступеня після лікування відновилися функ-

Таблиця 6

**Концентрація лізоциму в слині обстежених дітей у динаміці лікування, М $\pm$ м**

Група обстежених	Лізоцим, г/л	
	до лікування (n=30)	після лікування (n=30)
Група 1	$0,030 \pm 0,003^*$	$0,036 \pm 0,002\Delta$
Група 2	$0,044 \pm 0,005^*$	$0,066 \pm 0,005^{**}$
Група 3	$0,033 \pm 0,003^*$	$0,043 \pm 0,003^{**,\Delta}$
Група 4	$0,067 \pm 0,004$	

*Примітки:* \* — різниця достовірна відносно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ), \*\* — різниця достовірна порівняно зі станом до лікування в межах групи обстеження ( $p < 0,05$ ),  $\Delta$  — різниця достовірна відносно показників після лікування і відносно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

ціональна активність нейтрофілів периферичної крові, але нормалізація показників фагоцитозу і НСТ-тесту спостерігалася в дітей групи 2, в яких до реабілітаційного комплексу входив препарат «Імунал» на основі соку ехінацеї пурпурової. Діюча речовина ехінацеї пурпурової — похідні кавової кислоти (цикорієва кислота та її ефіри), алкаламида і полісахариди, які стимулюють кровотворення, в результаті чого збільшується кількість лейкоцитів і підвищується їх фагоцитарна активність. З підвищенням активності фагоцитозу опосередковано пов'язана елімінація ЦІК у дітей групи 2 і групи 3 (до складу реабілітаційного комплексу останньої входив препарат «Мукоза композитум») і нормалізація концентрації лізоциму в сироватці крові, яка спостерігалася у всіх 3 групах обстежених дітей.

Вивчення місцевого імунітету в обстежених дітей після лікування показало, що додавання препаратів «Імунал», «Мукоза композитум» та Смарт Омега до реабілітаційно-профілактичного комплексу сприяло частковій нормалізації локальних факторів захисту на рівні слизових ротової порожнини, що підтвердила позитивна динаміка у відновленні балансу в слині дітей специфічних sIgA, IgA, IgG та неспецифічних (лізоцим) факторів. Застосування вищенаведених препаратів було ефективнішим у плані стимуляції продукції sIgA у групі 2 і групі 3, тоді як у групі 1 (базисна терапія) рівень sIgA після лікування залишився вірогідно нижчим за показники контрольної групи (група 4). У всіх 3 групах відмічалася позитивна динаміка при визначенні мономерної форми IgA, яка менш ефективна в процесах зв'язування антигенів різноманітних мікроорганізмів, але разом з sIgA та лізоцимом сприяє зниженню антигенного навантаження на слизові верхніх дихальних шляхів,



пригнічує активність мікробних гідролаз, здатних руйнувати димерну форму sIgA та переводити її в мономерну [5,21].

Часткове відновлення захисної функції на рівні слизових оболонок ротової порожнини призводить до репарації і слизових оболонок шлунково-кишкового тракту за рахунок зменшення мікроаспірацій, пов'язаних із гастро-езофагеальним рефлюксом. Такий ефект досягається певними складовими препарату «Імунал», що впливають на фактори неспецифічного імунітету; компонентами препарату «Мукоза композитум», які оптимізують процеси регенерації слизових оболонок респіраторного та шлунково-кишкового тракту, чинять протизапальну, антиспастичну, муколітичну та секретомоторну дію; омега-3 ПНЖК, які є складовими препарату «Смарт Омега» та відіграють ключову роль у функціонуванні клітинних мембран і відповідно всіх органів та систем організму дитини.

### Висновки

У дітей з РРП на тлі GERX II ступеня спостерігалася знижена концентрація 25(OH)D у сироватці крові, яка знаходилася в межах дефіциту — недостатності вітаміну D у 90% випадків, що може бути підґрунтям для формування вторинного імунодефіцитного стану.

Для корекції виявленого дефіциту — недостатності вітаміну D додавання холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу впродовж одного місяця до реабілітаційно-профілактичного комплексу підвищило ймовірність досягнення оптимального рівня вітаміну D у сироватці крові обстежених дітей.

Застосування реабілітаційно-профілактичного комплексу з додаванням препаратів

«Імунал», Смарт Омега і препарату вітаміну D на тлі базисної терапії GERX найбільш ефективно вплинуло на відновлення фізіологічного стану фагоцитарної системи в цілому, нормалізацію рівня лізоциму та вмісту ЦІК у сироватці крові обстежених дітей.

Використання препаратів «Імунал», «Мукоза композитум», Смарт Омега та препарату вітаміну D у комплексній профілактиці гострої респіраторної патології в дітей з РРП на тлі GERX II ступеня було більш показовим у плані стимуляції продукції специфічних факторів, особливо sIgA та неспецифічних факторів місцевого імунітету (лізоцим), на відміну від базисної терапії.

Аналіз динаміки скарг із боку системи травлення після проведеного лікування засвідчив достовірне ( $p < 0,05$ ), порівняно зі станом до лікування, зниження частки пацієнтів в усіх групах дослідження, які скаржилися на печію, відрижку кислим, регургітацію, біль в епігастрії, порушення сну внаслідок печії. Найбільш виражені позитивні зміни були в дітей групи 2, включаючи повну редукцію скарг на регургітацію та порушення сну внаслідок печії.

Під час проспективного спостереження дітей з частими ГРЗ на тлі GERX II ступеня виявлено позитивну динаміку за частотою захворювань та їх перебігом. Протягом двох років спостереження кількість епізодів респіраторних захворювань у групі 1 зменшилася в 1,2 раза на рік, у групі 2 — у 2 рази, у групі 3 — в 1,6 раза, що сприяло поліпшенню клінічного перебігу захворювання та скороченню термінів лікування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Berezenko VS, Myhayluk KZ, Shadrin VO, Krat WV. (2018). Features of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis. *Perinatology and Pediatric. Ukraine.* 1 (73): 92–97. [Березенко ВС, Михайлюк ХЗ, Щедрін ВО, Крат ВВ. (2018). Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом. *Перинатологія та Педіатрія.* 1 (73): 92–97].
2. Chernenkov YuV, Grozdov Tyu. (2010). Comparative effectiveness of homeopathic methods of treatment in children with chronic intestinal diseases. *Experimental and clinical gastroenterology.* 1: 71–75. [Черненко ЮВ, Гроздова ТЮ. (2010). Сравнительная эффективность использования гомеопатических методов лечения у детей с хроническими заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 1: 71–75].
3. Deficiency and deficiency of vitamin D: epidemiology, diagnosis and treatment. According to the reference Prorozhnyuk, prof P Pludovsky. (2014). Donetsk: publisher Zaslavsky OYu: 262. [Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування. За ред проф Поворознюка, проф П Плудовські. (2014). Донецьк: видавець Заславський ОЮ: 262].
4. Dimiloe S, Alexandra Nanzer, KimuliRyanna et al. (2010). Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology.* 120: 86–95.
5. Drannik GN, Kurchenko AI, Drannik AG. (2009). Immune system of mucous membranes. *Physiological microflora and probiotics.* Kiev: Poligraf-Plus: 140. [Дранник ГН, Курченко АІ, Дранник АГ. (2009). Иммунная система слизистых. *Физиологическая микрофлора и пробиотики.* Киев: Полиграф-Плюс: 140].
6. Ershov FI, Kiselev OI. (2005). Interferons and their inductors (from molecules to drugs). Moskva: GEOTAR-Media: 368. [Ершов ФІ, Киселев ОІ. (2005). Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва: ГЭОТАР-Медиа: 368].

7. Ginde AA, Malsbach JM, Camargo CA. (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 169 (4): 384–399.
8. Gnateyko OZ, Dats—Opoka MI, Lychkovska OL, Tsylo YU. (2016). The incidence of lesions of different systems and organs in children with gastroesophageal reflux disease. *Child health.* 6 (74): 98–102. [Гнатейко ОЗ, Дац—Опока МІ, Личковська ОЛ, Цюлько ТЮ. (2016). Частота ураження різних систем та органів у дітей із гастроєзофагеальною рефлюксою хворобою. *Здоров'я дитини.* 6 (74): 98–102].
9. Gordiyenko SM. (1983). Comparative evaluation of the test results of nitroblue tetrazolium reduction in microscopic and spectrophotometric variants of the method with different tetrazolium salts. *Laboratory work.* 2: 21–23. [Гордиенко СМ. (1983). Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия. *Лабораторное дело.* 2: 21–23].
10. Holick MF. (2011). Vitamin D deficiency in 2010: Health benefits of vitamin D and sunlight: a Date. *Nat Rev Endocrinol.* (7): 73–75.
11. Il'niysky RI. (2014). Immunological reactivity and correction of its violations by biological preparations in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Doctoral affairs.* 7–8: 22–27. [Ільницький РІ. (2014). Імунологічна реактивність та корекція її порушень біологічними препаратами у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень. *Лікарська справа.* 7–8: 22–27].
12. Israelian YuA, Belousov T, Vespilova AV and others. (2013). Polysystem approach to medical rehabilitation of recurrent bronchopulmonary diseases in adolescent children. *Medical almanac.* 2 (26): 139–142. [Израилян ЮА, Белоусова ТЕ, Беспалова АВ и др. (2013). Полисистемный подход к медицинской реабилитации рецидивирующих бронхолегочных заболеваний у детей подросткового возраста. *Медицинский альманах.* 2 (26): 139–142].
13. Ito M, Maruyama Y, Kitamura K et al. (2017). Randomized controlled trial of juzen-taiho-to in children with recurrent acute otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 44 (4): 390–397.
14. Khan I, Samson SE, Grover AK. (2017). Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal. *Med Princ Pract.* 26 (3): 201–217.
15. Knyazheskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP and others. (2012). New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Atmosphere. Pulmonol and allergist.* 3: 16–20. [Княжеская НП, Баранова ИА, Фабрика МП и др. (2012). Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Атмосфера. Пульмонолог и аллерголог.* 3: 16–20].
16. Kwong CG, Bacharier LB. (2017). Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 17 (5): 34.
17. Laye S, Nadjar A, Joffre C et al. (2018). Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 70 (1): 12–38.
18. Lytkina IN, Malyshev NA. (2010). Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections among epidemiologically significant populations. *Treatment physician.* 10: 66–69. [Лыткина ИН, Малышев НА. (2010). Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач.* 10: 66–69].
19. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. (1965). Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 2 (3): 235–254.
20. Marushko RV, Stamboli LV, Bryuzina TS, Marushko TL. (2012). The use of food immunomodulation in inflammatory bowel diseases in young children. *Sci works of cooperation. NMAPO named after PL Shupika.* 21 (3). Київ: 277–283. [Марушко РВ, Стамболи ЛВ, Брюзина ТС, Марушко ТЛ. (2012). Применение пищевой иммуномодуляции при воспалительных заболеваниях кишечника у детей раннего возраста. *Зб наук праць співробіт НМАПО імені ПЛ Шупика.* 21 (3). Київ: 277–283].
21. Melnikov OF, Gavrilenko YuV. (2016). Clinico-immunological effectiveness of Lizac and Hepilor preparations in the treatment of acute pharyngitis in children. *Health of the child.* 5 (73): 26–30. [Мельников ОФ, Гавриленко ЮВ. (2016). Клинико-иммунологическая эффективность использования препаратов Лизак и Хепилор при лечении острых фарингитов у детей. *Здоровье ребенка.* 5 (73): 26–30].
22. Ministry of Health of Ukraine. (2013). On Approval of Uniform Clinical Protocols for Medical Assistance to Children with Digestive Disorders. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 59 dated January 29, 2013. [МОЗ України. (2013). Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. *Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59*. URL: [https://zakononline.com.ua/documents/show/117384\\_531299](https://zakononline.com.ua/documents/show/117384_531299).
23. Motavkina NS, Kovalev VM, Sharonov AS. (1979). Micromethod of quantitative determination of lysozyme. *Laboratory work.* 12: 722–724. [Мотавкина НС, Ковалев ВМ, Шаронов АС. Микрометод количественного определения лизоцима. *Лабораторное дело.* 12: 722–724].
24. Petrov VI, Anapchenko V.G, Ishmukhametov A.A. and others. (1983). Determination of circulating immune complexes in the blood of healthy donors and patients with bronchial asthma before and after hemosorption. *Immunology.* 3: 57–59. [Петров ВИ, Анапченко ВГ, Ишмухаметов АА и др. (1983). Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой до и после гемосорбции. *Иммунология.* 3: 57–59].
25. Pochynok TV. (2016). Correction of vitamin D deficiency and its influence on immunological and metabolic disorders in young children suffering from frequent respiratory diseases. *Child Health.* 2 (70): 41–46. [Починюк ТВ. (2016). Корекція дефіциту вітаміну D і його вплив на імунологічні та метаболічні порушення у дітей раннього віку, які страждають від частих респіраторних захворювань. *Здоровье ребенка.* 2 (70): 41–46].
26. Rossi GA, Colin AA. (2017). Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol.* 28 (4): 320–331.

### Відомості про авторів:

**Починюк Тетяна Вікторівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м Київ, вул. Н.Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465 17 89. <http://orcid.org/0000-0002-6725-7789>.

**Стамболи Людмила Веніамінівна** — к.б.н., с.н.с. лабораторії імунології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71.

**П'якова Олександра Василівна** — к.мед.н., гол. лікар Київської дитячої клінічної лікарні №9. Адреса: м. Київ, вул. Копиловська, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

**Журавель Олена Валентинівна** — аспірант каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

**Сліпачук Лариса Валентинівна** — к.м.н., асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

**Вороніна Світлана Степанівна** — к.мед.н., зав. відділення гастроентерології №4 Київської дитячої клінічної лікарні №9. Адреса: м. Київ, вул. Копиловська, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

**Гур'єва Оксана Василівна** — лікар гастроентерологічного відділення №4 Київської дитячої клінічної лікарні №9. Адреса: м. Київ, вул. Копиловська, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.