



УДК 616.248:616.3-037-053.2

БОЛЬБОТ Ю.К., КАЛІЧЕВСЬКА М.В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Резюме. Матеріали і методи. Обстежено 120 дітей із бронхіальною астмою, з них у 78 виявлена супутня патологія верхніх відділів травного тракту. Усім дітям проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. На підставі аналізу первинної медичної документації (медичних карт стаціонарного хворого (ф-003/о) та історії розвитку дитини (ф-112)) ретроспективно виставлена оцінка даних анте-, пери- і постнатального періоду, даних клінічних проявів атопії та супутньої соматичної патології.

Результати. На підставі проведеного регресійного аналізу виділені фактори ризику розвитку хронічної гастроудоденальної патології у дітей із бронхіальною астмою: стать дитини, тривалість захворювання, тяжкість перебігу та рівень контролю симптомів астми, а також тривалість грудного вигодовування, харчова сенсibiлізація, інфекція *H.pylori*, наявність патології травної системи в батьків дитини. Розроблено кілька моделей прогнозування ризику розвитку хронічних захворювань верхніх відділів травного тракту (у тому числі й деструктивних) у даного контингенту хворих, заснованих на клініко-лабораторних показниках. Наведені прогностичні моделі мають достатній рівень чутливості, прості у використанні і можуть бути рекомендовані для роботи лікарям первинної ланки.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, патологія верхніх відділів травного тракту, фактори ризику.

Останніми роками в усьому світі, у тому числі в Україні, відзначається тенденція до збільшення захворюваності на бронхіальну астму (БА) та її більш тяжкого перебігу, незважаючи на постійне вдосконалення методів діагностики, лікування та профілактики [1]. Протягом останніх років науковці всього світу працюють над вирішенням проблеми досягнення та утримання контролю БА. Одним із факторів, що може перешкоджати повному контролю над симптомами, називають наявність коморбідної патології, у тому числі патології травного тракту. Тісний анатомічний зв'язок органів дихання і травлення, функціональна взаємодія й відносна спільність нервово-гуморальних механізмів регуляції їх діяльності пояснюють високу частоту (50–100 %, за нашими даними — 65 %) поєднаних порушень функцій цих систем [2–4].

Таким чином, раннє виявлення супутньої патології у дітей з БА та раціональна її корекція можуть сприяти покращанню контролю симптомів, що, у свою чергу, дозволить знизити потребу в засобах базисної протизапальної терапії та препаратах симптоматичної дії.

Тому метою нашого дослідження було побудувати модель прогнозування ризику розвитку патології верхніх відділів травного тракту (ВВТТ) у дітей із БА

на підставі вивчення особливостей перебігу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 дітей та підлітків із БА віком від 6 до 18 років. Діагноз «бронхіальна астма» встановлено відповідно до рекомендацій Протоколу діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей, затвердженого МОЗ України (наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.). Як критерії контролю БА використовувалися рекомендації Глобальної ініціативи щодо боротьби з БА (GINA) перегляду 2009 року. Рівень контролю оцінювався за даними тесту контролю БА у дітей (the Childhood Asthma Control Test — C-ACT) і даними спірометрії. Для оцінки ознак, асоційованих із підвищеним ризиком несприятливого перебігу БА, також враховувалась частота госпіталізації

Адреси для листування з авторами:

Большот Юрій Кононович

E-mail: bolbot_u@mail.ru

Калічевська Марина Володимирівна

E-mail: marinak256@mail.ru

© Большот Ю.К., Калічевська М.В., 2015

© «Здоров'я дитини», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

через загострення БА за останні 12 місяців. Критерії включення дітей у дослідження: встановлений діагноз БА; вік 6–18 років; інформована згода на дослідження. Критерії виключення: приступний період БА; наявність загострення іншої (негастроентерологічної) супутньої хронічної патології.

Всі хворі були розподілені на 2 групи. До I групи включено 78 дітей, у яких при клініко-ендоскопічному обстеженні виявлена патологія ВВТТ, у тому числі хронічний гастрит — у 78,2 %, хронічний дуоденіт — у 71,8 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки — у 24,4 %, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба — у 37,2 %, поєднана патологія — у 76,9 % дітей. Діагноз встановлювався відповідно до рекомендацій Протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей, затверджених Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України № 438 від 26.05.2010 р.). У II групу увійшли 42 дитини з БА без патології ВВТТ.

З метою виявлення патології ВВТТ у дітей із БА усім дітям проведено фізикальне та загальноклінічне лабораторне обстеження, ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки (ФЕГДС, Pentax LH-150P (Японія)), УЗД органів черевної порожнини. На підставі аналізу первинної медичної документації (медичних карт стаціонарного хворого (ф-003/о) та історій розвитку дитини (ф-112)) ретроспективно оцінено дані анте-, пери- і постнатального періоду, дані клінічних проявів атопії та супутньої соматичної патології.

Для ідентифікації інфекції *H.pylori* у дітей із БА в обох групах проводилося визначення *H.pylori* IgA методом ІФА з використанням тест-наборів DAI фірми Microwell Elisa (США), при позитивному результаті якого додатково проводився дихальний «Хелік-тест» (ТОВ «АМА», Санкт-Петербург, Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики та регресійного аналізу, реалізованих у пакеті прикладних програм Statistica 6.1. Для оцінки вірогідності відмінностей між групами використовувалися непараметричні критерії: для кількісних даних — U-критерій Манна — Уїтні і критерій Колмогорова — Смирнова, для якісних даних — критерій узгодженості Пірсона χ^2 -квадрат (χ^2). Для оцінки вірогідності виникнення певних подій у групах використовували показники відносного ризику (RR), а також відношення шансів (OR).

Результати та їх обговорення

Середня тривалість захворювання на БА у дітей із супутньою патологією ВВТТ становила $6,80 \pm 0,46$ року, у той час як у дітей із БА без патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — $3,90 \pm 0,48$ року ($p < 0,05$). При цьому тривалість захворювання на БА понад 3 роки відзначалась у 83,3 % дітей I групи та у 52,4 % дітей II групи ($p < 0,01$). У цілому при тривалості захворювання до 3 років частота уражень ВВТТ становила 39,4 %, у той час як при більше

ніж 3-річному стажі хвороби — 84,4 % (OR = 4,54, RR = 2,59, $\chi^2 = 11,61$, $p = 0,0014$).

Вплив тяжкості перебігу БА на частоту виявлення патології ШКТ визначався в першу чергу необхідністю тривалої гормональної базисної терапії, що мала місце у 82 % дітей I групи і у 62 % дітей II групи (OR = 2,8, RR = 1,33, $\chi^2 = 4,88$, $p = 0,027$).

Тяжкість перебігу БА і тривалість захворювання визначали не тільки частоту, але і ступінь уражень слизової ШКТ. Функціональна диспепсія зустрічалась тільки при інтермітуючій та легкій персистуючій БА, у той час як у дітей із середньотяжкою та тяжкою персистуючою БА у 52,9 % діагностували деструктивні ураження слизової ВВТТ. Частота деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ зростала при збільшенні тривалості захворювання на БА понад 3 роки (OR = 3,65, RR = 2,62, $\chi^2 = 4,3$, $p = 0,038$), а також при середньотяжкому та тяжкому перебігу БА (OR = 13,84, RR = 10,04, $\chi^2 = 7,5$, $p = 0,0071$).

Є дані, що персистенція інфекції *H.pylori* може бути одним із факторів, що обтяжують перебіг БА та гастродуоденальної патології [4–6, 10]. У нашому дослідженні у 56,8 % дітей наявність *H.pylori*-інфекції супроводжувалась деструктивними ураженнями слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, у той час як за відсутності даної інфекції частота деструктивних уражень спостерігалась тільки в 31,7 % випадків, а зміни слизової оболонки в основному носили поверхневий характер (OR = 2,82, RR = 1,8, $\chi^2 = 3,99$, $p = 0,045$). З іншого боку, персистенція *H.pylori* сприяла погіршенню контролю захворювання за рахунок збільшення числа госпіталізацій у стаціонар у зв'язку з загостренням БА порівняно з дітьми, у яких даний мікроорганізм не був знайдений ($2,27 \pm 0,13$ випадку/рік і $1,73 \pm 0,10$ випадку/рік відповідно, $p < 0,01$).

За наявності патології ВВТТ контроль симптомів астми був гіршим. Повний контроль симптомів захворювання на фоні базисної терапії відзначався тільки у 16,7 % дітей I групи, у той час як у дітей II групи — у 52,4 % випадків (OR = 5,5, RR = 1,75, $\chi^2 = 15,17$, $p = 0,0007$).

Вагомий внесок у відсутність досягнення контролю БА робили показники частоти денних і нічних симптомів захворювання: у I групі вони становили відповідно $5,03 \pm 0,27$ епізоду і $2,36 \pm 0,17$ епізоду на місяць ($p < 0,01$), а в II — $3,86 \pm 0,60$ і $0,88 \pm 0,14$ епізоду на місяць ($p < 0,01$). Потреба у використанні інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії (сальбутамолу) закономірно була вищою у дітей із патологією ВВТТ — $8,87 \pm 0,45$ раз на місяць (проти $5,29 \pm 0,82$ раз на місяць у дітей II групи, $p < 0,01$). Обмеження фізичної активності зустрічалось із приблизно однаковою частотою у всіх дітей і становило 19,5 % у групі дітей із патологією ВВТТ і 16,7 % у групі порівняння. Частота госпіталізацій за останні 12 місяців становила $1,21 \pm 0,11$ у дітей I групи та $0,93 \pm 0,23$ у дітей II групи ($p < 0,01$), що свідчить про підвищений ризик несприятливого перебігу БА у дітей із супутньою патологією ВВТТ.

Лікування патології ВВТТ у хворих на БА супроводжувалось збільшенням кількості дітей із повним контролем над симптомами БА. Так, безпосередньо після закінчення лікування повний контроль мав місце у 35 % дітей I групи, а через 6 місяців — у 47 % хворих. Позитивна динаміка параметрів контролю симптомів БА відзначалася перш за все за рахунок зниження частоти денних симптомів, зменшення додаткового використання β 2-агоністів короткої дії та нічних симптомів.

Наведені дані наочно демонструють негативний вплив супутньої патології ВВТТ на перебіг БА у дітей та вказують на необхідність її цілеспрямованого виявлення та своєчасного лікування.

З огляду на це нами було проведено регресійний аналіз і побудована модель прогнозування ризику розвитку патології ВВТТ у дітей із БА. Прогнозуючі якості моделі оцінювались шляхом порівняння значень, розрахованих за її допомогою, із даними проведеного дослідження. Серед факторів ризику розвитку патології ВВТТ у дітей із БА були відібрані такі: стать дитини, тривалість захворювання, тяжкість перебігу та рівень контролю симптомів БА, тривалість грудного вигодовування, наявність сенсibilізації до харчових алергенів у дитини, інфекція *H.pylori*, наявність патології травної системи у батьків дитини, що підтверджується й даними літератури [7–10].

Найбільш зручною в практиці лікаря первинної ланки є модель із використанням 2 показників: наявності інфекції *H.pylori* і харчової сенсibilізації у дитини. З 42 пацієнтів із БА без патології ВВТТ позитивний результат правильно прогнозовано в 73,8 %, з 78 випадків наявності супутньої патології ВВТТ у дітей із БА правильний прогноз становив 73,1 %. Загальна кількість випадків коректного прогнозу для даної моделі становить 73,3 %. Формула розрахунку для даної моделі має такий вигляд:

$$Z = -0,389 + 20,977 \cdot X1 + 0,987 \cdot X2,$$

де Z — ризик розвитку патології ВВТТ у дітей із БА; $X1$ — наявність інфекції *H.pylori* у пацієнта (ϵ — 1 бал, немає — 0 балів); $X2$ — наявність сенсibilізації до харчових алергенів (ϵ — 1 бал, немає — 0 балів). Для випадків, коли діагностика інфекції *H.pylori* утруднена або неможлива, є сенс використовувати альтернативну скориговану прогностичну модель, що включає такі параметри, як тривалість захворювання на БА, ступінь тяжкості БА, рівень контролю симптомів БА, а також наявність харчової сенсibilізації в дитини. Для цієї моделі частка правильно прогнозованих позитивних результатів наявності патології ВВТТ у дітей із БА становила 84,6 % (66 із 78 випадків), частка правильно прогнозованих негативних результатів — 45,2 % (19 із 42 випадків), загальний показник коректного прогнозу становив 70,8 %. Формула розрахунку для цієї моделі така:

$$Z = -1,481 + 0,191 \cdot X1 + 0,231 \cdot X2 - 0,076 \cdot X3 + 1,303 \cdot X4,$$

де $X1$ — тривалість захворювання на БА (у роках); $X2$ — ступінь тяжкості БА (інтермітуюча — 1 бал, легка персистуюча — 2 бали, персистуюча середньої тяжкості — 3 бали, тяжка персистуюча — 4 бали); $X3$ — рівень контролю БА (контрольована — 1 бал, частково контрольована — 2 бали, неконтрольована — 3 бали); $X4$ — наявність харчової сенсibilізації (ϵ — 1 бал, немає — 0 балів). У тих випадках, коли значення Z понад 0,5, можливо прогнозувати, що у хворого на БА є супутня патологія органів травлення.

Не менш важливим, ніж прогнозування наявності супутньої патології ВВТТ у хворого на БА, є визначення ризику наявності деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ. Для виявлення деструктивних уражень ВВТТ у дітей із БА нами додатково запропонована модель прогнозування за клініко-лабораторними даними, що включає такі параметри: ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми та наявності інфекції *H.pylori*. Для цієї моделі частка правильно прогнозованих позитивних результатів відсутності деструктивних уражень ВВТТ дітей із БА становила 92,0 % (46 із 50 випадків), частка правильно прогнозованих негативних результатів — 42,9 % (12 із 28 випадків), хибнопозитивний результат прогнозу отримано для 4 дітей (8,0 %), загальний показник коректного прогнозу становив 74,4 %. Формула розрахунку для цієї моделі відповідно набуває вигляду:

$$Z = -4,649 + 1,043 \cdot X1 + 1,277 \cdot X2,$$

де Z — ризик розвитку деструктивних уражень слизової оболонки ВВТТ у дітей із БА; $X1$ — ступінь тяжкості перебігу БА (інтермітуюча — 1 бал, легка персистуюча — 2 бали, персистуюча середньої тяжкості — 3 бали, тяжка персистуюча — 4 бали); $X2$ — наявність інфекції *H.pylori* у пацієнта (ϵ — 1 бал, немає — 0 балів). Формула розрахунку ймовірності ризику розвитку деструктивних уражень слизової оболонки ВВТТ для цієї моделі не відрізняється від наведених вище, при значенні Z понад 0,5 існує ризик наявності деструктивних уражень.

Висновки

1. Наведені дані свідчать, що за наявності супутньої патології верхніх відділів травного тракту бронхіальна астма в дітей має більш тяжкий перебіг і супроводжується більш низьким рівнем контролю симптомів.

2. Найбільш вагомими фактором розвитку патології верхніх відділів травного тракту, у тому числі й деструктивних уражень, у дітей із бронхіальною астмою є стать дитини, тривалість захворювання, тяжкість перебігу і рівень контролю симптомів астми, тривалість грудного вигодовування, харчова сенсibilізація в дитини, інфекція *Helicobacter pylori*, а також наявність патології травної системи в батьків дитини.

3. Запропоновані прогностичні моделі дозволяють із високим ступенем вірогідності прогнозувати

розвиток патології верхніх відділів травного тракту у дітей із бронхіальною астмою, при цьому вони є простими у використанні і можуть бути рекомендовані для практичної діяльності лікарів первинної ланки.

Список літератури

1. Беш Л.В. Вивчення ефективності застосування покорокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою / Л.В. Беш, В.О. Боднарчук // *Здоров'я ребенка*. — 2010. — № 3 (24). — С. 8-13.
2. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при бронхиальной астме разной степени тяжести / Л.М. Михалева, Т.Г. Бархина, В.Е. Голованова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — № 11-3. — С. 545-549.
3. Пищевая аллергия и состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с атопической бронхиальной астмой / И.И. Балаболкин, В.А. Филлин, Ю.А. Разина [и др.] // *Иммунология, аллергология, инфектология*. — 2007. — № 2. — С. 40-48.
4. De Brosse C.W., Rothenberg M.E. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID) / C.W. De Brosse, M.E. Rothenberg // *Curr. Opin. Immunol.* — 2008. — № 20(6). — P. 703-8. doi: 10.1016/j.coi.2008.07.010.

5. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux in asthmatic children / S. Asilsoy, A. Babayigit, D. Olmez [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* — 2008. — Vol. 54, № 2. — P. 129-32. PMID: 18039679

6. *Helicobacter pylori* infection and pediatric asthma / A. Karimi, K. Fakhimi-Derakhshan, F. Imanzadeh [et al.] // *Iran J. Microbiol.* — 2013. — № 5(2). — P. 132-5. PMID: 23825730.

7. Roberts G. Food allergy and asthma — what is the link? / G. Roberts, G. Lack [et al.] // *Paediatric Respirator Reviews*. — 2003. — № 4. — P. 205-212. doi: 10.1016/S1526-0542(03)00058-7.

8. Summary and Recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations Due to Immunologic Reactions to Foods in Infants and Young Children / Sampson H.A., Anderson J.A. [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. — 2000. — № 30(1). — P. S87-S94.

9. Vieira W. The impact of asthma on the gastrointestinal tract (GIT) / W.A. Vieira, E. Pretorius // *J. Asthma Allergy*. — 2010. — № 3. — P. 123-130. doi: 10.2147/JAA.S10592.

10. Zhou X. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis / X. Zhou, J. Wu, G. Zhang // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — № 25(4). — P. 460-8. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c280a. PMID: 23242126.

Отримано 09.01.15 ■

Большот Ю.К., Каличевская М.В.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МЗ Украины»

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Резюме. Цель: построить модель прогнозирования риска развития патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследовано 120 детей с бронхиальной астмой, из них у 78 выявлена сопутствующая патология верхних отделов пищеварительного тракта. Всем детям проведено общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование. На основании анализа первичной медицинской документации (медицинских карт стационарного больного (Ф-003/о) и историй развития ребенка (Ф-112)) ретроспективно дана оценка данных ante-, peri- и постнатального периодов, данных клинических проявлений атопии и сопутствующей соматической патологии.

Результаты. На основании проведенного регрессионного анализа выделены факторы риска развития хронической гастродуоденальной патологии у детей с бронхиальной астмой: пол ребенка, длительность заболевания, тяжесть течения и уровень контроля симптомов астмы, а также продолжительность грудного вскармливания, пищевая сенсibilизация, инфекция *H. pylori*, наличие патологии пищеварительной системы у родителей ребенка. Разработано несколько моделей прогнозирования риска развития хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (в том числе и деструктивных) у данного контингента больных, основанных на клинико-лабораторных показателях. Представленные прогностические модели имеют достаточный уровень чувствительности, просты в использовании и могут быть рекомендованы для работы врачам первичного звена.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, патология верхних отделов пищеварительного тракта, факторы риска.

Bolbot Yu.K., Kalichevska M.V.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

RISK FACTORS FOR PATHOLOGY OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Summary. Objective: to create a model for predicting the risk of upper gastrointestinal diseases in children with bronchial asthma.

Material and Methods. The study included 120 children with bronchial asthma, 78 of them had concomitant pathology of the upper gastrointestinal tract. All children underwent general clinical, laboratory and instrumental examination. Based on the analysis of primary medical records (patient's medical card (F-003/o) and child's records (F-112)), we have evaluated retrospectively the data of ante-, peri- and postnatal periods, clinical manifestations of atopy and concomitant somatic pathology.

Results. In terms of the regression analysis, there were determined risk factors for chronic gastroduodenal pathology in children with bronchial asthma: child's sex, disease duration, severity of asthma symptoms and level of their control, as well as duration of breastfeeding, food sensitization, *H. pylori* infection, the presence of digestive pathology in child's parents. Several models for predicting the risk of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract (including destructive ones) in this group of patients were developed, based on clinical and laboratory parameters. These prognostic models have a sufficient level of sensitivity, easy to use and can be recommended for primary care physicians.

Key words: children, bronchial asthma, pathology of upper gastrointestinal tract, risk factors.