



УДК: 616.248:616.3-002-008.811.9-053.2

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ІЗ ПОВЕРХНЕВИМИ ТА ДЕСТРУКТИВНИМИ УРАЖЕННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Больбот Ю.К., Калічевська М.В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра госпітальної педіатрії 2 та неонатології, м. Дніпропетровськ

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є однією з актуальніших проблем сучасної педіатрії та алергології дитячого віку. Згідно з даними міжнародних досліджень за останній час відзначено зростання захворюваності на бронхіальну астму [5, 6], збільшення числа випадків важкого та погано контрольованого плину БА, що супроводжується підвищенням інвалідизації дитячого населення [2, 3].

Далеко не завжди успіх у досягненні контролю БА залежить від власне базисної протизапальної терапії. Значні обмеження в підтримці адекватного контролю захворювання можуть бути викликані супутньою патологією [6]. У дослідженнях останніх років виявлена висока частота ураження органів травлення з морфологічно підтвердженою картиною імуоалергічної перебудови слизової оболонки травного тракту, яка відповідала такій у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів при БА [1, 4, 8]. Раціональна корекція патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) часто дозволяє знизити обсяг базисної протизапальної терапії [1, 8].

Мета дослідження

Вивчити особливості перебігу БА та показників цитокінового статусу у дітей в залежності від характеру супутнього ураження слизової оболонки ШКТ.

Матеріали і методи

Основну групу склали 78 дітей з БА та супутньою патологією верхніх відділів травного тракту (ВВТТ), групу порівняння – 42 дитини з БА без патології ВВТТ. Верифікація діагнозу БА проводилась згідно з чинним наказом МОЗ України № 767 від 27.12.2005. В якості критеріїв контролю БА використову-

валися рекомендації Глобальної ініціативи щодо боротьби з БА (GINA), перегляду 2009 року. Рівень контролю оцінювався за даними тесту контролю над БА у дітей (the Childhood Asthma Control Test) і даними спірографії. Діагностика патології ВВТТ проводилась у відповідності з рекомендаціями Протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей, затверджених Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України № 438 від 26.05.2010 р.). Всім пацієнтам проводилось загальноклінічне обстеження, а також ФЕГДС, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. В якості скринінгу на наявність інфекції *H.pylori* визначали рівень IgG та IgA в сироватці крові до *H.pylori* методом ІФА з використанням тест-наборів DA1 фірми «Microwell Elisa» (USA). При позитивному результаті серологічного тесту додатково проводився дихальний «Хелік-тест» (ТОВ «АМА», Росія, Санкт-Петербург). Імунологічне дослідження включало визначення рівнів сироваткових концентрацій інтерферону- γ (IFN- γ), інтерлейкіну-4 (IL4), інтерлейкіну-5 (IL5) та інтерлейкіну-13 (IL13) методом ІФА за допомогою тест-систем фірми «Diacclone» (Франція). Референтні значення рівнів сироваткових концентрацій цитокінів отримані при обстеженні 20 здорових дітей. Для статистичної обробки отриманих даних застосовувався пакет прикладних програм STATISTICA 6.1.

Результати досліджень

У структурі патології ВВТТ у дітей з БА переважали хронічний гастрит (78,2%) та хронічний дуоденіт (71,8%). Гастроезофагальна рефлюксна хвороба виявлена у 37,2% дітей основної групи, виразкова хвороба дванадця-



типалі кишки – у 24,4%, функціональна диспепсія – у 7,7% пацієнтів. У 76,9% дітей мала місце поєднана патологія органів травлення.

Аналіз змін ендоскопічної картини слизової оболонки ВВТТ показав, що серед деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ ерозії стравоходу траплялися у 15,4% дітей, ерозивний процес в фундальному і антральному відділах шлунка – у 8,9% дітей, зміни в дванадцятипалій кишці у вигляді поодиноких ерозій – у 24,4%, виразкові дефекти – у 6,4% дітей. У 10 дітей (12,8%) при ФЕГДС було виявлено наявність післявиразкового рубця, в тому числі у 4 дітей (5,1%) – рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кишки.

У 47,4% дітей з БА і супутньою патологією ВВТТ була виявлена інфекція *H.pylori*. Частота деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ у *H.pylori*-позитивних пацієнтів була вищою у порівнянні з дітьми без даної інфекції. Так, деструктивні ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки виявлені у 21 дитини (56,8%) з БА, інфікованої *H.pylori*, в той час як при відсутності даної інфекції частота деструктивних уражень склала 31,7% (OR = 2,82, RR = 1,8, $\chi^2 = 3,99$, $p = 0,045$).

Для оцінки впливу характеру уражень слизової оболонки ШКТ на перебіг і контроль БА ми розділили дітей на 2 групи. 1-у групу склали діти, у яких при ФЕГДС виявлені поверхневі ураження слизової оболонки ШКТ (38 дітей), 2-у групу – діти з деструктивними ураженнями (34 дитини).

Середня тривалість захворювання БА у дітей з супутньою патологією ВВТТ в 1-й групі склала в середньому (6,68 ± 0,58) років, у той час як у дітей 2-ї групи – (7,65 ± 0,66) років ($p < 0,05$). У дітей з середньотяжкою і тяжкою персистою БА деструктивні ураження слизової оболонки ВВТТ склали 52,9% від усіх виявлених захворювань травного тракту. Частота деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ зростала при тривалості захворювання БА понад 3 роки (OR = 3,65, RR = 2,62, $\chi^2 = 4,3$, $p = 0,038$), а також при середньотяжкому і тяжкому перебігу астми (OR = 13,84, RR = 10,04, $\chi^2 = 7,5$, $p = 0,0071$).

При наявності патології ВВТТ контроль симптомів астми був гіршим. Так, повний контроль симптомів БА на тлі базисної терапії відзначався тільки у 16,7% дітей основної групи, в той час як у дітей групи порівняння – в 52,4% випадків (OR = 5,5, RR = 1,75, $\chi^2 = 15,17$, $p = 0,0007$). В той же час, відсутність контро-

лю над симптомами захворювання в 1-й групі мала місце у 3 дітей (7,9%), тоді як у 2-й групі – у 12 пацієнтів (35,3%).

Порівняльний аналіз параметрів контролю БА показав, що частота денних симптомів БА у дітей 1-ї групи становила (4,24 ± 0,3) епізодів/міс., в той час як у 2-й групі – (6,47 ± 0,3) епізодів/міс., ($p < 0,05$). Протягом усього періоду спостереження вагомий внесок у відсутність досягнення контролю БА вносив показник частоти нічних симптомів БА. У дітей 2-ї групи частота нічних симптомів і пробуджень була вищою – (3,26 ± 0,22) епізодів/міс. проти (1,87 ± 0,2) епізодів/міс. в 1-й групі ($p < 0,05$).

Внаслідок наявності денних і нічних симптомів БА відзначалась і більша потреба у використанні β_2 -агоністів короткої дії (сальбутамолу). Частота застосування сальбутамолу в 1-й групі склала (7,53 ± 0,6) разів/міс., а в 2 групі – (11,44 ± 0,43) разів/міс. ($p < 0,01$).

Проведене імунологічне дослідження показало, що наявність патології ВВТТ у дітей з БА супроводжується підвищенням рівня сироваткового IFN- γ . Так рівень IFN- γ у дітей основної групи склав в середньому (8,66 ± 0,35) пг/мл, тоді як у в групі порівняння цей показник був не тільки нижче, ніж у дітей з БА та супутньою патологією ВВТТ, але і нижче показників групи контролю (табл. 1), що збігається з даними літератури [7]. Рівень IFN- γ змінювався залежно від характеру уражень слизової оболонки ШКТ: найбільш високими його значення були у хворих з деструктивними ураженнями слизової оболонки ВВТТ і склали (10,51 ± 0,4) пг/мл проти (7,28 ± 0,5) пг/мл у дітей із поверхневими ураженнями ($p < 0,01$). Це може вказувати на активну участь IFN- γ в процесах альтерації при хронічній патології органів травлення у дітей з БА. Ці дані підтверджуються наявністю кореляційних зв'язків середньої сили між рівнем сироваткового IFN- γ і наявністю ендоскопічних змін у вигляді ерозивного езофагіту і ерозивного бульбіту ($R = 0,35$ і $R = 0,4$ відповідно, $p < 0,05$).

У дітей основної групи спостерігалось підвищення концентрації сироваткового IL-4, в середньому у 2 рази, в порівнянні з дітьми з БА, що не мали проблем з боку ШКТ (відповідно (1,04 ± 0,1) пг/мл і (0,57 ± 0,04) пг/мл, $p < 0,05$). Сироваткові концентрації IL-5 були вищими в порівнянні з контролем в дітей обох досліджуваних груп (табл. 1). При цьому достовірної різниці між середніми значеннями цих показників у хворих 1-ї та 2-ї групи нами виявлено

не було. Сироваткові концентрації IL-13 були також підвищені як в основній групі, так і в групі порівняння. У хворих 1-ї групи рівень IL-13 достовірно перевищував аналогічний по-

казник дітей 2-ї групи, що непрямо вказує на більш високу інтенсивність процесів алергічного запалення за наявності уражень слизової оболонки ШКТ деструктивного характеру.

Таблиця 1

Рівні концентрацій IFN- γ , IL -4, IL -5, IL -13 в сироватці крові у дітей досліджуваних груп

Група дослідження	IFN- γ , пг/мл	IL-4, пг/мл	IL-5, пг/мл	IL-13, пг/мл
1-а група, n=38	7,28 \pm 0,5 ^{°*}	1,17 \pm 0,17 [#]	5,12 \pm 0,45 [#]	7,26 \pm 1,02 ^{°*}
2-а група, n=34	10,51 \pm 0,4 [#]	1,01 \pm 0,12 [#]	4,54 \pm 0,27 [#]	10,24 \pm 0,71 ^{*#}
Група порівняння, n=42	5,58 \pm 0,5 [#]	0,57 \pm 0,04 [#]	5,58 \pm 0,35 [#]	8,12 \pm 1,24 [#]
Група контролю, n=20	6,0 \pm 0,08	0,23 \pm 0,02	3,73 \pm 0,06	2,22 \pm 0,06

Примітка: 1. * - вірогідність відмінностей від показників групи порівняння 95% (p < 0,05);

2. ° - вірогідність відмінностей від показників дітей з деструктивними ураженнями слизової оболонки ШКТ 99% (p < 0,01);

3. # - вірогідність відмінностей від показників дітей групи контролю 95% (p < 0,05).

Висновки

Представлені дані свідчать, що наявність супутньої патології ШКТ у дітей супроводжується більш тяжким перебігом БА з нижчим рівнем контролю її симптомів. За наявності деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ негативний вплив на перебіг БА є більш вираженим, ніж при захворюваннях, що проявляються поверхневими змінами слизової оболонки ВВТТ.

У хворих на БА із супутньою патологією ШКТ визначаються достовірно підвищені кон-

центрації IFN- γ , IL-4 і IL-13 в сироватці крові, при цьому рівні IFN- γ та IL-13 при деструктивних ураженнях ШКТ суттєво вищі, ніж при поверхневих змінах слизової оболонки.

Отримані дані свідчать про необхідність цілеспрямованого виявлення та своєчасного лікування супутньої патології ВВТТ у хворих на БА. Представляється перспективною розробка моделей прогнозування ризику розвитку патології ВВТТ (у тому числі і деструктивних) у дітей, хворих на БА, зручних для використання лікарями первинної ланки.

Резюме. Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу БА та показників цитокінового статусу у дітей в залежності від характеру супутнього ураження слизової оболонки ШКТ.

Матеріали і методи. У статті представлені результати вивчення особливостей перебігу бронхіальної астми у 78 дітей з супутньою патологією верхніх відділів травного тракту. На підставі даних ФЕГДС виділені групи дітей з поверхневими (1-а група) і деструктивними (2-а група) ураженнями слизової оболонки травного тракту. Групу порівняння склали 42 дитини з БА без патології шлунково-кишкового тракту. Оцінка рівня контролю астми здійснювалася згідно з рекомендаціями Глобальної ініціативи щодо боротьби з бронхіальною астмою (GINA, 2009). Сироваткові концентрації IFN- γ і IL-4, IL-5, IL-13 визначалися методом ІФА (тест-набори Diaclone (Франція)).

Результати. Представлені дані свідчать, що наявність деструктивних уражень слизової оболонки ШКТ супроводжується більш тяжким перебігом БА з нижчим рівнем контролю її симптомів, що імунологічно проявляється підвищенням рівнів IFN- γ і IL -13 в сироватці крові, у порівнянні з дітьми з поверхневими ураженнями слизової оболонки ШКТ.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, деструктивні ураження верхнього відділу травного тракту.



Summary. Objective: to study features of asthma and cytokine status indicators in children depending of the nature of associated lesions of the mucous membrane of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. The results of the study of the peculiarities of asthma in 78 children with concomitant diseases of the upper gastrointestinal tract. FEGDS was done in children: Group 1 - surface and destructive (2nd group) lesions of the mucous membrane of the digestive tract. Comparison group consisted of 42 children with asthma without pathology of the gastrointestinal tract. Assessment of asthma control was carried out in accordance with the recommendations of the Global Initiative for asthma (GINA, 2009). Concentrations of serum IFN- γ and IL-4, IL-5, IL-13 were determined by ELISA (test kits Diaclone (France)).

Results. The data indicate that destructive lesions of the mucous membrane of the gastrointestinal tract accompanied with severity of asthma and depend of control of symptoms of asthma. The increased levels of immunologically IFN- γ and IL -13 in serum in children with asthma compared with children with superficial lesions of the mucous membrane of the gastrointestinal tract was established.

Key words: children, bronchial asthma, destructive lesions of upper part of gastrointestinal tract.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аршба С.К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / С.К.Аршба// Педиатрическая фармакология. –2008.–№ 5 (4). –70-75.
2. Беш Л.В. Вивчення ефективності застосування покрокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою /Л.В. Беш, В.О. Бондарчук // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 8-13
3. Недельская С. Н. Контроль бронхиальной астмы у детей: определение и возможности достижения /С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 9-10 (48-49). – С. 12-18
4. Asilsoy S. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux in asthmatic children /Asilsoy S, Babayigit A, Olmez D, Uzuner N, Karaman O, Oren O, Turgut CS, Tezcan D. //Trop Pediatr. – 2008. – №54 (2). – P.32.
5. Covar R.A. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma /Covar R.A., Strunk R., Zeiger R.S., et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2010;125(2):359-366. e3.doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.037.
6. Fernando D. Martinez. Asthma: Seminar / Fernando D. Martinez, Donata Vercelli // Lancet 2013; 382: 1360–72 [http:// dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61536-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61536-6)
7. Machura E. Cytokine Production by Peripheral Blood CD4⁺ and CD8⁺ T Cells in Atopic Childhood Asthma / E.Machura, B.Mazur, M. Rusek-Zychma // Clinical and Developmental Immunology. — 2010. —11 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/606139>
8. Vieira Warren. The impact of asthma on the gastrointestinal tract (GIT) / Warren Antonio Vieira and Etheresia Pretorius // J Asthma Allergy. — 2010; 3: 123–130 p. doi: 10.2147/JAA.S10592 PMID: PMC3047918