

Особенности течения бронхиальной астмы у детей с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта

Авторы: Каличевская М.В. - Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Рубрики: Аллергология, Гастроэнтерология, Педиатрия/Неонатология

Разделы: Клинические исследования

Резюме

Цель: изучить влияние сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта на течение и параметры контроля симптомов, показатели цитокинового статуса у детей с бронхиальной астмой.

Материал и методы. В исследование включены 78 детей с бронхиальной астмой и сопутствующей патологией верхних отделов пищеварительного тракта (I группа) и 42 ребенка с бронхиальной астмой без патологии верхних отделов пищеварительного тракта (II группа). Оценка уровня контроля астмы осуществлялась согласно рекомендациям Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (GINA, 2009). Сывороточные концентрации IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 определялись методом иммуноферментного анализа (тест-наборы Diaclone, Франция).

Результаты. У детей с бронхиальной астмой отмечается высокая частота патологии верхних отделов пищеварительного тракта (65 %), что сопровождается более тяжелым течением астмы с низким уровнем контроля ее симптомов, особенно при идентификации H.pylori-инфекции. У детей I группы отмечалось повышение уровня IFN- γ в сыворотке крови и цитокинов, участвующих в процессах аллергического воспаления (IL-4, IL-5), по сравнению с детьми II группы.

Мета: вивчити вплив супутньої патології шлунково-кишкового тракту на перебіг та параметри контролю симптомів, показники цитокинового статусу в дітей із бронхіальною астмою.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 78 дітей із бронхіальною астмою та супутньою патологією верхніх відділів травного тракту (I група) та 42 дитини з бронхіальною астмою без патології верхніх відділів травного тракту (II група). Оцінка рівня контролю астми здійснювалася згідно з рекомендаціями Глобальної ініціативи щодо боротьби з бронхіальною астмою

(GINA, 2009). Сироваткові концентрації IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 визначались методом імуноферментного аналізу (тест-набори Diaclone, Франція).

Результати. У дітей із бронхіальною астмою відзначається висока частота виявлення патології верхніх відділів травного тракту (65 %), що супроводжується більш тяжким перебігом астми з низьким рівнем контролю її симптомів, особливо при ідентифікації *H.pylori*-інфекції. У дітей І групи відзначалося підвищення рівня IFN- γ у сироватці крові та цитокінів, що беруть участь у процесах алергічного запалення (IL-4, IL-5), порівняно з дітьми ІІ групи.

Objective. To examine the influence of concomitant gastrointestinal pathology on the course and control of asthma and cytokine status in children with bronchial asthma.

Material and methods. The study included 78 children with asthma and concomitant diseases of upper gastrointestinal tract (I group) and 42 children with asthma without upper gastrointestinal tract pathology (II group). The asthma control was estimated according to GINA, 2009. Serum concentrations of cytokines (IFN- γ and IL-4, IL-5, IL-13) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (test sets Diaclone (France)).

Results. The children with bronchial asthma often have upper gastrointestinal pathology (65 %) that is accompanied with more severe asthma course and low control of its symptoms, especially in *H.pylori* identification. The children in the group I were found to have an increased IFN- γ and cytokines serum level involved into allergic inflammatory process (IL-4, IL-5) compared with the group II.

Ключевые слова

бронхиальная астма, дети, патология желудочно-кишечного тракта.

бронхіальна астма, діти, патологія шлунково-кишкового тракту.

bronchial asthma, children, gastrointestinal pathology.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте и составляет 5–15 % от всех аллергических заболеваний у детей [2, 4, 8]. Основной целью терапии БА является улучшение качества жизни больного за счет постоянного контроля симптомов заболевания, однако полный контроль симптомов отмечается всего у 5–30 % больных [2]. Одной из причин затруднений при достижении контроля над симптомами БА является наличие сопутствующей патологии [3], и в первую очередь патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Высокая частота (50–100 %, по нашим данным — 65 %) ассоциации бронхиальной астмы и патологии гастродуоденальной зоны является основанием для подробного изучения данной проблемы [1, 3, 7, 9]. Не вызывает сомнений наличие феномена взаимного отягощения у пациентов с БА и заболеваниями ЖКТ. Особенно наглядно это продемонстрировано в случае

сочетания БА и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Однако влияние других, более распространенных заболеваний пищеварительного тракта, таких как хронический гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, на течение и параметры контроля БА у детей, особенно в контексте модуляции хронического аллергического воспаления в бронхах, все еще изучено недостаточно.

Цель исследования: изучить влияние наличия сопутствующей патологии верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) на течение и параметры контроля симптомов, показатели цитокинового статуса у детей с БА.

Материал и методы исследования

Обследовано 120 детей и подростков с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет. При клинико-эндоскопическом обследовании у 78 детей (I группа) выявлена патология ВОПТ, в том числе хронический гастрит — у 78,2 %, хронический дуоденит — у 71,8 %, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки — у 24,4 %, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 37,2 %, сочетанная патология — у 76,9 % детей. Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями Протоколов диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения у детей, утвержденных Министерством здравоохранения Украины (Приказ МЗ Украины № 438 от 26.05.2010 г.). Во II группу были включены 42 ребенка с БА без патологии ВОПТ. Дети, которые находились в приступном периоде БА, а также те, которые имели обострения другой (не ЖКТ) сопутствующей хронической патологии, в исследование не включались.

В качестве критериев контроля БА использовались рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с БА (GINA), пересмотр 2009 года. Уровень контроля оценивался по данным теста контроля БА у детей (the Childhood Asthma Control Test — C-АСТ) и данным спирографии. Для оценки признаков, ассоциируемых с повышенным риском неблагоприятного течения БА, также учитывалась частота госпитализаций из-за обострений БА за последние 12 месяцев.

С целью изучения влияния инфекции *H.pylori* на течение БА в обеих группах проводилось определение *H.pylori* IgA методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-наборов DAI фирмы Microwell Elisa (США), при положительном результате которого дополнительно проводился дыхательный Хелик-тест (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург). Для оценки интенсивности процессов аллергического воспаления в бронхах определяли уровни концентраций интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-5 (IL-5) и интерлейкина-13 (IL-13) в сыворотке крови методом ИФА с помощью наборов фирмы Diaklone (Франция). Референтные значения показателей сывороточных концентраций цитокинов получены при обследовании 20 практически здоровых детей.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики, реализованных в пакете прикладных программ Statistica 6.1 (серийный номер — AGAR909 E415822FA). Для оценки достоверности различий между группами использовались непараметрические критерии: для количественных данных — U-критерий Манна — Уитни и критерий Колмогорова — Смирнова, для качественных данных — критерий согласия Пирсона хи-квадрат (χ^2). Для оценки вероятности возникновения определенных событий в группах использовали показатели абсолютного и относительного риска, а также отношение шансов.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст детей I группы составил $12,7 \pm 0,4$ года, во II группе — $11,4 \pm 0,5$ года ($p < 0,1$). В I группе преобладали лица мужского пола (74,4 %), в то время как во II группе соотношение мальчиков и девочек существенно не отличалось — 52,4 и 47,6 % соответственно.

Средняя длительность заболевания БА у детей I группы была достоверно выше, чем у детей II группы ($6,80 \pm 0,46$ года против $3,90 \pm 0,48$ года, $p < 0,05$). При этом длительность заболевания БА более 3 лет отмечалась у 83,3 % детей I группы и 52,4 % детей II группы ($p < 0,01$). В целом при длительности заболевания до 3 лет частота поражений ВОПТ составила 39,4 %, в то время как при более чем 3-летнем стаже болезни — 84,4 % (OR = 4,54, RR = 2,59, $\chi^2 = 11,61$, $p = 0,0014$).

Кроме того, частота выявления патологии ЖКТ зависела от тяжести течения БА. Так, среднетяжелое и тяжелое персистирующее течение БА, требующее назначения длительной гормональной базисной терапии, имело место у 82 % детей I группы и у 62 % детей II группы (OR = 2,8, RR = 1,33, $\chi^2 = 4,88$, $p = 0,027$).

Тяжесть течения БА и длительность заболевания определяли не только частоту, но и степень поражений слизистой ЖКТ. Функциональная диспепсия встречалась только при интермиттирующей и легкой персистирующей БА, в то время как у детей со среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА в 52,9 % случаев диагностировались деструктивные поражения слизистой ВОПТ. Частота деструктивных поражений слизистой оболочки ЖКТ возрастала при увеличении длительности заболевания БА свыше 3 лет (OR = 3,65, RR = 2,62, $\chi^2 = 4,3$, $p = 0,038$) и при среднетяжелом и тяжелом течении БА (OR = 13,84, RR = 10,04, $\chi^2 = 7,5$, $p = 0,0071$). Возможно, это связано с тем, что при более тяжелом течении БА имеют место более выраженные нарушения дыхания, приводящие к хронической тканевой гипоксии, сопровождающиеся нарушениями микроциркуляции, а также большей потребностью в

использовании β 2-агонистов, метилксантинов и глюкокортикостероидов. Данные препараты способствуют снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, увеличению кислотопродукции, снижению защитных свойств слизистой оболочки ЖКТ с нарушением регенерации и развитием хронического воспалительного процесса.

Персистенция *H.pylori*-инфекции может быть одним из факторов, которые отягощают течение и БА, и гастродуоденальной патологии [5–7]. У 47 % детей с БА и патологией ЖКТ выявлено наличие инфекции *H.pylori*. *H.pylori*-инфекция чаще выявлялась у детей старше 11 лет (72,9 %). При увеличении длительности течения БА при сопутствующей патологии ВОПТ увеличивалась и частота выявления инфекции *H.pylori*, что отражалось на повышении частоты обострений БА, требующих госпитализации в стационар, по сравнению с детьми, у которых данный микроорганизм идентифицирован не был ($2,27 \pm 0,13$ и $1,73 \pm 0,10$ случая/год соответственно, $p < 0,01$). Это способствовало увеличению количества детей с трудностями в достижении контроля БА. Наличие *H.pylori*-инфекции сопровождалось увеличением частоты деструктивных поражений слизистой оболочки ЖКТ по сравнению с *H.pylori*-негативными пациентами (OR = 2,82, RR = 1,8, $\chi^2 = 3,99$, $p = 0,045$).

При наличии патологии ВОПТ контроль симптомов астмы был хуже. Так, полный контроль симптомов БА на фоне базисной терапии отмечался только у 16,7 % детей I группы, в то время как у детей II группы — в 52,4 % случаев (OR = 5,5, RR = 1,75, $\chi^2 = 15,17$, $p = 0,0007$).

Сравнительный анализ параметров контроля БА показал, что частота дневных симптомов БА у детей I группы составила $5,03 \pm 0,27$ эпизода/мес, в то время как во II группе — $3,86 \pm 0,60$ эпизода/мес ($p < 0,05$). На протяжении всего периода наблюдения весомый вклад в отсутствие достижения контроля БА вносил показатель частоты ночных симптомов БА. У детей I группы частота ночных симптомов и пробуждений была выше — $2,36 \pm 0,17$ эпизода/мес, чем во II группе — $0,88 \pm 0,14$ эпизода/мес ($p < 0,01$).

Вследствие наличия дневных и ночных симптомов БА отмечалась более частая необходимость использования χ 2-агонистов короткого действия (сальбутамол). Частота применения сальбутамола в I группе детей составила $8,87 \pm 0,45$ раз/мес, а во II группе — $5,29 \pm 0,82$ раз/мес ($p < 0,01$).

Параметры функции внешнего дыхания (ОФВ1 и ПСВ) и показатели ограничения физической активности в группах достоверно не отличались.

Риск неблагоприятного развития БА, связанный с увеличением частоты госпитализаций за последние 12 месяцев, был выше у детей I группы и составил $1,21 \pm 0,11$, в то время как во II группе — $0,93 \pm 0,23$ ($p < 0,01$).

Проведенные иммунологические исследования показали, что у детей I группы отмечалось повышение содержания в сыворотке крови IFN- γ , а также

интерлейкинов-4, -5, -13, что косвенно указывает на большую интенсивность процессов аллергического воспаления у детей с БА и сопутствующей патологией ЖКТ (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 в сыворотке крови у детей исследуемых групп

Показатель, пг/мл	Дети I группы, n = 78	Дети II группы, n = 42	Контрольная группа, n = 20
IFN- γ	8,66 \pm 0,35* **	5,58 \pm 0,05*	6,00 \pm 0,08
IL-4	1,04 \pm 0,10* **	0,57 \pm 0,04*	0,23 \pm 0,02
IL-5	4,74 \pm 0,25* **	5,58 \pm 0,35*	3,73 \pm 0,06
IL-13	8,18 \pm 0,63*	8,12 \pm 1,24*	2,20 \pm 0,06

Примечания: * – вероятность отличий от показателей группы контроля больше 95 % ($p < 0,05$); ** – вероятность отличий от показателей II группы больше 99 % ($p < 0,01$).

Клинически это выражается в тенденции к снижению уровня контроля симптомов БА при адекватной базисной терапии.

При наличии инфекции *H.pylori* у детей с БА отмечалось снижение уровня IFN- γ в сыворотке крови по сравнению с *Hp*-негативными детьми (8,47 \pm 0,44 пг/мл и 9,69 \pm 0,52 пг/мл, $p < 0,05$). Наличие *H.pylori*-инфекции достоверно не влияло на значения сывороточных концентраций IL-4 и IL-5, в то время как уровень IL-13 был достоверно выше у *Hp*-позитивных пациентов (8,74 \pm 0,82 пг/мл против 7,21 \pm 0,65 пг/мл, $p < 0,05$). Возможно, это связано с тем, что на фоне длительной персистенции *H.pylori* выступает в роли дополнительного сенсibiliзирующего агента.

Выводы

Приведенные выше данные позволяют говорить о высокой частоте поражений ВОПТ у детей с БА (65 %). По мере нарастания тяжести и длительности БА возрастают частота и степень тяжести поражений слизистой ЖКТ. Наличие патологии ЖКТ сопровождается более тяжелым течением БА с низким уровнем контроля ее симптомов, что иммунологически проявляется повышением уровня IFN- γ в сыворотке крови и цитокинов, участвующих в процессе аллергического воспаления (IL-4, IL-5), по сравнению с детьми с БА без патологии органов пищеварения. Таким образом, своевременное целенаправленное выявление и адекватное лечение патологии верхних отделов ЖКТ у детей с БА может быть одним из эффективных инструментов терапевтического менеджмента при БА у детей.

Список литературы

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). — С. 70–75.
2. Беш Л.В. Бронхіальна астма у дітей: симпозіум / Л.В. Беш // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8(43). — С. 8–20.
3. Климкович Н.М. Влияние инфицирования *Helicobacter pylori* на показатели заболеваемости детей бронхиальной астмой / Н.М. Климкович, М.М. Васильева, Я.С. Андриенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2008. — № 13. — С. 24–27
4. 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.
5. Annagür A. Ist there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial infections; *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Helicobacter pylori* / A. Annagür, S.G. Kendirli, M. Yilmaz, D.U. Altintas, A. Inal // J. Trop. Pediatr. — 2007. — Vol. 53, № 5. — P. 313–318.
6. Asilsoy S., Babayigit A., Olmez D., Uzuner N., Karaman O., Oren O., Turgut C.S., Tezcan D. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux in asthmatic children // Trop. Pediatr. — 2008. — № 54(2). — P. 32.
7. Blaser M.J., Yu Chen, Reibman J. *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? // Gut. — 2008. — № 57. — P. 561–567.
8. Cover R., Cool C. Progression of asthma in childhood // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115, № 4. — P. 700–707.
9. Machura E. Cytokine Production by Peripheral Blood CD4+ and CD8+ T Cells in Atopic Childhood Asthma / E. Machura, B. Mazur, M. Rusek-Zychma and M. Barć-Czarnecka // Clinical and Developmental Immunology. — 2010. — 11 p. — <http://dx.doi.org/10.1155/2010/606139>