

УДК 616.24-073.173:616.248-06:616.211-002]-056.43-057.874

**О.К. Колоскова, Г.О. Мислицька, Т.М. Білоус, С.І. Тарнавська**  
**Клінічно-спірографічні особливості коморбідності**  
**атопічної бронхіальної астми**  
**з алергічним ринітом у шкільному віці**

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):30-34; doi 10.15574/SP.2019.99.30

**Мета:** виявити окремі клінічні та інструментальні особливості коморбідного перебігу астми з алергічним ринітом (АР) на підставі результатів лонгітудинального (тривалістю п'ять років) динамічного спостереження.

**Матеріали і методи.** Обстежено когорту із 70 хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку. Групу I сформував 41 хворий на бронхіальну астму (середній вік — 11,01±0,35 року), групу II — 29 дітей (середній вік — 11,41±0,3 року) із коморбідним перебігом астми та АР. За основними клінічними характеристиками групи були порівнянними.

**Результати.** Встановлено наявність дисонансу між клінічною та спірографічною (за даними рутинної спірографії) оцінкою контролю бронхіальної астми, що слід враховувати з огляду на коморбідний перебіг астми з АР. Коморбідний перебіг бронхіальної астми та АР асоціює з вірогідним ризиком важчих загострень (OR 1,7–3,3), що обґрунтовує ліберальне призначення системних глюкокортикостероїдних препаратів. За коморбідного перебігу астми та АР має місце деструктивний еозинофільно-опосередкований запальний процес слизової носа (частка еозинофілів у мазку-відбитку становила 33,5±13,3%), що вимагає індивідуалізованого протизапального лікування таких хворих.

**Висновки.** У пацієнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми та АР у динаміці спостереження зростає частка важкої астми, яка погано контролюється стандартною базисною терапією з вірогідно вищим ризиком розвитку важчих загострень хвороби.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, алергічний риніт, діти, назоцитограма.

**Clinically-spirographic features atopic bronchial asthma comorbidity with allergic rhinitis at school age**

*O.K. Koloskova, H.O. Myslytska, T.M. Bilous, S.I. Tarnavska*

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Objective:** establish specific clinical and instrumental features of the comorbid flow of asthma with allergic rhinitis (AR) based on the results of longitudinal (for 5 years duration) dynamic observation.

**Material and methods.** A cohort of 70 patients with bronchial asthma was studied in school-age children, which were divided into two clinical groups depending on the presence or absence of a comorbid flow of allergic pathology. Thus, the first group was formed by 41 patients with bronchial asthma (mean age — 11.01±0.35 years), and the remaining 29 children, whose average age was 11.41±0.3 years, with the comorbidity of asthma from AR entered the second group. The comparison groups were compared according to the basic clinical characteristics.

**Results.** Analysis of the results revealed the presence of dissonance between clinical and spirographic (according to routine spirometry) grade control asthma, which should be considered in view of the progress of comorbid asthma with allergic rhinitis. Course of comorbid asthma and allergic rhinitis is associated with more severe exacerbations of probable risk (OR 1.7–3.3), justifying the appointment of liberal system glucocorticosteroid drugs. Over the course of comorbid asthma and allergic rhinitis a destructive eosinophil-mediated inflammation of the nasal mucosa (percentage of eosinophils in smears was 33.5±13.3%) is requiring individualized anti-inflammatory treatment of such patients.

**Conclusions.** In patients with a comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in the dynamics of observation, the proportion of severe asthma which is poorly controlled by standard baseline therapy with a significantly higher risk of severe exacerbations of the disease increases.

**Key words:** bronchial asthma, allergic rhinitis, children, nasocytogram.

**Клинико-спірографіческие особенности коморбидности атопической бронхиальной астмы с аллергическим ринитом в школьном возрасте**

*Е.К. Колоскова, А.А. Мыслицкая, Т.М. Белоус, С.И. Тарнавская*

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

**Цель:** определить отдельные клинические и инструментальные особенности коморбидного течения астмы с аллергическим ринитом (АР) на основании результатов лонгитудинального (продолжительностью пять лет) динамического наблюдения.

**Материалы и методы.** Обследована когорта из 70 больных бронхиальной астмой детей школьного возраста. Группу I сформировал 41 больной бронхиальной астмой ребенок (средний возраст — 11,01±0,35 года), группу II — 29 детей (средний возраст — 11,41±0,3 года) с коморбидным течением астмы и АР. По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы.

**Результаты.** Установлено наличие диссонанса между клинической и спирографической оценкой контроля бронхиальной астмы, что следует учитывать при коморбидном течении астмы с АР. Коморбидное течение бронхиальной астмы и АР ассоциирует с вероятным риском тяжелых обострений (OR 1,7–3,3), что обосновывает либеральное назначение системных глюкокортикостероидных препаратов. При коморбидном течении астмы и АР имеет место деструктивный эозинофильно-опосредованный воспалительный процесс слизистой носа (доля эозинофилов в мазке-отпечатке составила 33,5±13,3%), что требует индивидуализированного противовоспалительного лечения таких больных.

**Выводы.** У пациентов с коморбидным течением бронхиальной астмы и АР в динамике наблюдения возрастает доля тяжелой астмы, которая плохо контролируется стандартной базисной терапией с достоверно более высоким риском развития тяжелых обострений заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, дети, назоцитограма.

### Вступ

Про коморбідність неінфекційних захворювань почали говорити у 70-х роках ХХ століття, визначивши її як поєднання в одного хворого двох чи більше хронічних, патогенетично пов'язаних захворювань, які збігаються у часі, незалежно від активності їх перебігу [2]. Спільність патогенетичних механізмів за коморбідної патології значно впливає на якість життя та показники смертності, які за наявності двох і більше нозологій підвищують ризик несприятливого прогнозу на 82% [11,12].

Атопічна бронхіальна астма (АБА) та алергічний риніт (АР) є типовими алергічними захворюваннями у дітей. Останніми роками частота коморбідності астми та АР зростає в усьому світі. Власне, у 70–90% хворих на бронхіальну астму мають місце клінічні ознаки АР, і 40–50% пацієнтів з АР мають астму [9]. Водночас діагноз АР у дитячій популяції встановлюється не більше, ніж у 0,5% випадків, що свідчить про гіподіагностику даного захворювання, яке значно погіршує якість життя дітей та впливає на перебіг інших патологічних станів [1]. Однак навколо імунopatологічної подібності та відмінностей між окремо астмою та коморбідним перебігом АБА із АР дискусії науковців точаться і дотепер.

Так, коморбідність АР та АБА призводить до розширення спектра і зростання ступеня сенсibilізації, погіршення контролю над захворюванням, оскільки АР може сприяти прогресуванню астми; аналогічним чином можна також покращити контроль астми через полегшення важкості АР [13].

Результати обстеження 6543 хворих [4] показали, що поширеність коморбідності астми та АР становила 7,3%, а хворі на АР мали утричі вищий ризик розвитку астми порівняно до суб'єктів без АР (23,8% та 7,5% відповідно). Атопічний анамнез вірогідно підвищував ризик як АР (OR 3,03, 95% CI 2,31–3,98), так і астми (OR 4,65, 95% CI 3,53–6,12), та особливо асоціював з коморбідністю цих станів. За коморбідності АБА з АР траплялися виразніші симптоми, особливо щодо нічних нападів (65% проти 36%), потреби у  $\beta$ 2-агоністах (42% проти 30%), стероїдах (25% проти 13%).

Усупереч цьому дослідження грузинських колег, проведене у когорті 1450 дітей і підлітків упродовж 2010–2014 рр., не виявило статистично значущих відмінностей у важкості клінічного перебігу астми та спірографічних показниках хворих [3].

В одному з останніх досліджень, оприлюднених спеціалістами American Lung Association Airway Clinical Research Centers (ALA-ACRC) [10], у когорті 582 дітей (середній вік – 13 років, 60% – хлопчики) у 93% встановлено діагноз бронхіальної астми, у 65% – АР і у 11% – хронічний синусит. Показано, що у пацієнтів, які не страждали на астму, мав місце значно нижчий показник FEV1% ( $p=0,008$ ), і діти без АР мали нижчий FEV1% ( $p=0,003$ ) порівняно з пацієнтами із АР, особливо у віці до 11 років.

Виходячи із невизначеності остаточних поглядів на коморбідність АБА і АР, *метою* роботи було встановити окремі клінічні та інструментальні особливості коморбідного перебігу астми з АР на підставі результатів лонгітудинального (тривалістю п'ять років) динамічного спостереження.

### Матеріал і методи дослідження

В умовах пульмо-алергологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня м. Чернівці» обстежено когорту із 70 хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку. Залежно від наявності коморбідного перебігу алергічної патології дітей розподілили на дві клінічні групи: I групу сформував 41 хворий на бронхіальну астму (середній вік –  $11,01 \pm 0,35$  року); до II групи увійшли решта 29 дітей (середній вік –  $11,41 \pm 0,3$  року) із коморбідним перебігом астми та АР. Діагноз АР встановлювали відповідно до сучасних вимог [1], з урахуванням персистування симптомів риніту впродовж не менше одного року, за оцінкою симптомів за бальною шкалою TSS (Total Symptoms Score) не менше 6 балів, а також результатами огляду і висновку дитячого оториноларинголога. Верифікували даний діагноз на підставі результатів прік-тестів або визначення специфічних IgE у сироватці крові.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ.

Критеріями входження у дослідження вважали інформовану згоду батьків та дітей щодо участі у дослідженні; шкільний вік хворих на бронхіальну астму; відсутність інших захворювань, які могли імітувати алергічну патологію.

В обох групах переважали хлопчики (68,0%), мешканців сільської місцевості у I групі був 61,0%, у II групі – 55% (в усіх випадках  $P>0,05$ ). Тривалість захворювання на

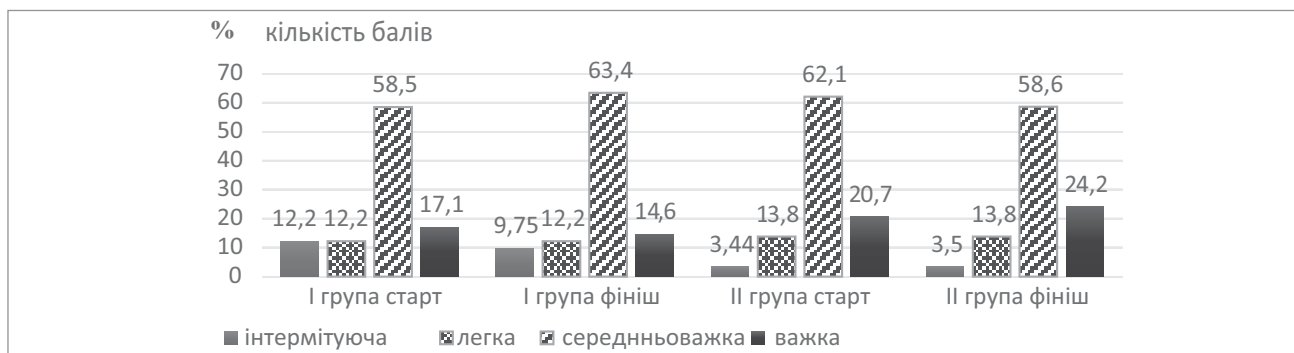


Рис. 1. Частота реєстрації окремих форм бронхіальної астми у групах порівняння у процесі динамічного спостереження (%)

бронхіальну астму становила у I групі  $4,42 \pm 0,4$  року, у II групі —  $4,7 \pm 0,4$  року ( $P > 0,05$ ). У групах порівняння дебют астми визначався відповідно у ранньому віці — у 22,5% та 24,1% випадків; у дітей віком від 3-х до 6 років — у 26,8% та 24,1% спостережень, у віковій групі старше 6 років — у 51,2% проти 51,7% хворих (в усіх випадках  $P > 0,05$ ).

Обстеження проводилося двічі: на початку і наприкінці динамічного спостереження, середня тривалість якого становила  $4,9 \pm 0,2$  року. Отже, за основними клінічними ознаками на старті динамічного спостереження і на прикінцевому візиті групи були порівнянними.

Контроль над симптомами астми оцінювали за клінічно-інструментальною оціночною шкалою [6], на якій ґрунтуються сучасні підходи до оцінки менеджменту астми, адаптовані відповідно до настанов GINA, NAEP-EPR [7], з урахуванням того, що сума  $\leq 10$  балів свідчила про досягнення контролю над симптомами астми, сума 11–16 балів асоціювала із частково контрольованим захворюванням, а сума  $\geq 17$  балів означала неконтрольований варіант.

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що упродовж 5-річного динамічного спостереження відбулися певні зміни

у важкості перебігу астми з коморбідним перебігом АР або без нього, які свідчили про збільшення важкого персистування БА.

На рис. 1 наведена частота реєстрації окремих форм бронхіальної астми у групах порівняння у динаміці спостереження (%).

Отже, серед пацієнтів I групи відбулося збільшення частки хворих із середньоважким персистуванням астми за рахунок зменшення випадків інтермітуючого та важкого персистуючого варіантів захворювання. Натомість за коморбідного перебігу алергічної патології серед представників II групи збільшилась частка хворих із важким персистуванням астми за рахунок зменшення випадків її середньоважкого персистування. Проте не встановлено статистично значущого клініко-епідеміологічного ризику важкого персистування бронхіальної астми за коморбідності з АР: OR=1,54 (95%CI 0,8–3,1); RR=1,23 (95%CI 0,7–2,1); AR=11%. Водночас за відсутності коморбідності вірогідно зростав ризик більш легкого персистування астми порівняно з хворими II групи: OR=5,3 (95%CI 2,9–9,7); RR=1,7 (95%CI 1,1–2,7); AR=35%.

На рис. 2 наведена бальна оцінка клінічних ознак, які дозволяють сумарно оцінити контроль над симптомами бронхіальної астми, у дітей груп порівняння під час першого візиту.

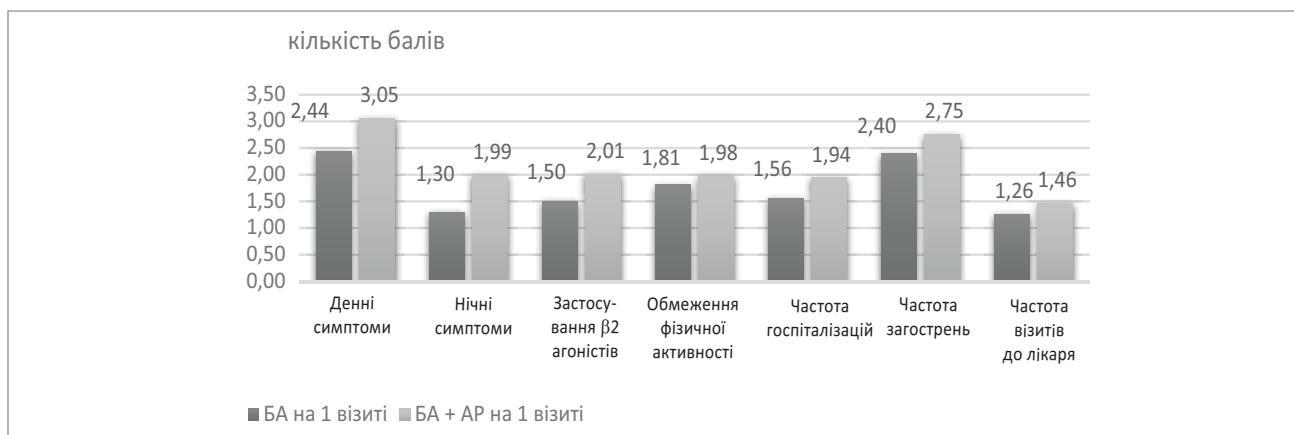
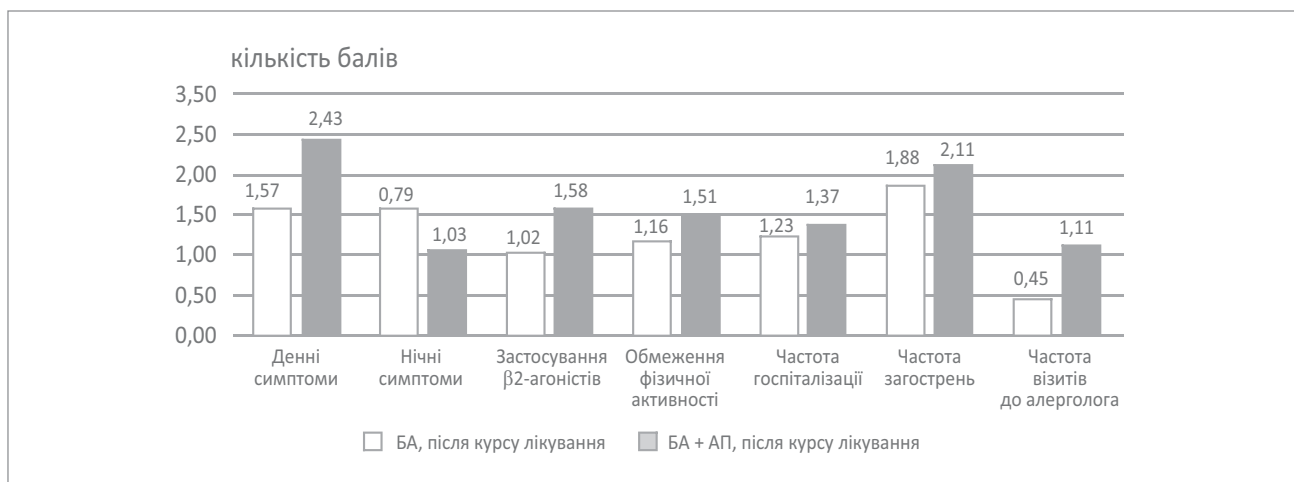


Рис. 2. Бальна оцінка клінічних ознак контролюваності астми у дітей груп порівняння під час першого візиту



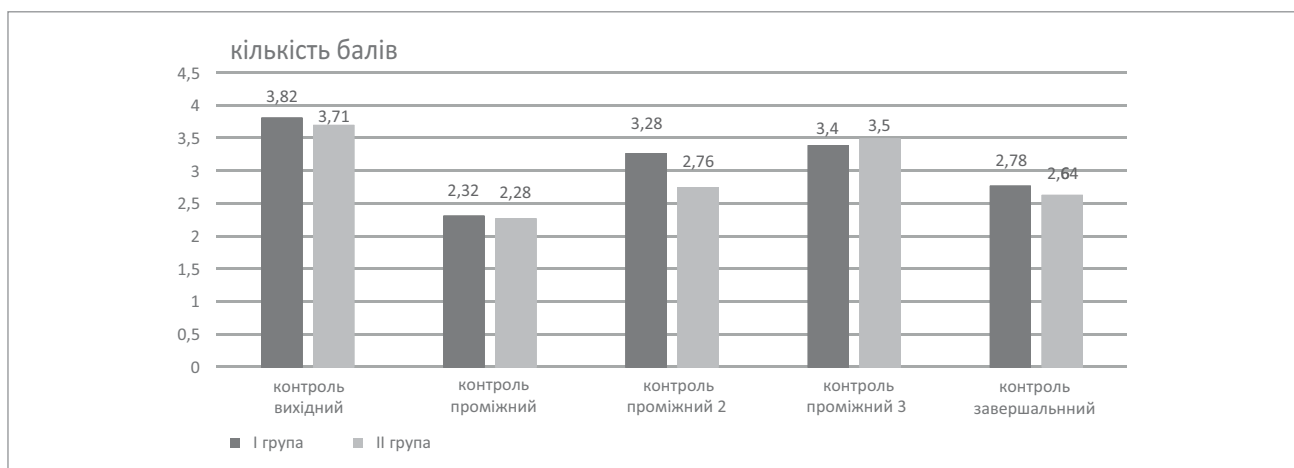
**Рис.3.** Бальна оцінка клінічних ознак контролюваності астми у дітей груп порівняння під час прикінцевого візиту

Виходячи з наведених даних можна стверджувати, що, попри відсутність статистичної значущості, за коморбідного перебігу з АР астма у дітей контролюється гірше. Передусім це стосується частоти нічних пробуджень, денних симптомів і потреби у швидкодопоміжній терапії. За результатами оцінки контролю симптомів астми під час прикінцевого візиту дана тенденція виявилася сталою впродовж терміну 5-річного спостереження (рис. 3). При цьому слід зауважити, що позитивні зрушення у клінічних показниках контролю астми відбулися в обох групах порівняння, причому найкраще (у 1,9 разу) змінилася оцінка частоти нічних симптомів АБА у представників II групи.

Таким чином, і за важкістю персистування, і за рівнем контролю, перебіг бронхіальної астми виявився гіршим у представників II групи порівняння. Проте результати динамічного спірографічного моніторингу рівня контролю астми свідчили про протилежне (рис. 4).

Попри відсутність статистично значущих розбіжностей, спірографічні маркери контролю астми мали тенденцію до кращих значень упродовж практично всіх етапів спостереження у хворих із коморбідністю на протипагу дітям I групи. Бальна оцінка спірографічних критеріїв контролю АБА покращилась рівномірно в обох групах у 1,4 разу, що збігається з результатами інших дослідників [3]. Але не відмічено відносно важчого перебігу загострень астми у хворих II групи.

Так, показники клініко-епідеміологічного ризику важчого перебігу періоду загострення астми у хворих II групи порівняно з представниками I групи становили: у першу добу госпіталізації з приводу нападу астми — OR=1,7 (95% CI 1,0–4,5); RR=1,3 (95% CI 1,0–2,3); AR=13%; на третю добу госпіталізації — OR=3,3 (95% CI 1,2–8,9); RR=1,9 (95% CI 1,0–3,3); AR=29,0%. На наш погляд, це свідчило про відносно важчий і торпідніший перебіг



**Рис.4.** Бальна оцінка спірографічних ознак контролюваності астми у дітей груп порівняння в динаміці спостереження

## Висновки

загострень АБА, що вимагає ліберального призначення глюкокортикостероїдних препаратів пацієнтам із коморбідним перебігом АБА та АР. Виразніший запальний процес слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, мабуть, відбивався і на запаленні бронхіального дерева, що узгоджується із сучасною концепцією «об'єднаного захворювання дихальних шляхів» [5,8], яке стосується частого співіснування АР і астми, найкраще пояснюється безперервністю слизової оболонки дихальних шляхів від кінчика носа до термінальних альвеол і проявляється конкурентною виразністю цих нозологій.

Дане припущення підтвердили на підставі проведеного аналізу назоцитогам мазків-відбитків зі слизової пацієнтів II групи, результати якого свідчили про виразний запальний процес та еозинофільну інфільтрацію слизової оболонки носа. Так, середній вміст еозинофілів у мазку-відбитку становив  $33,5 \pm 13,3\%$  (при нормі  $0,1-1,7\%$ ), натомість частка нейтрофілів не виходила за межі нормальних значень і сягала  $53,8 \pm 14,5\%$  (при референтних рівнях  $23,0-55,0\%$ ). Значна кількість злущених епітеліоцитів у мазках ( $30,8 \pm 4,1\%$  при нормі  $0,07-4,3\%$ ) підтверджувала наявність хронічного запального процесу слизової носа у дітей II групи.

1. У пацієнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми і АР у динаміці спостереження зростає частка важкої астми, яка погано контролюється стандартною базисною терапією.

2. Спостерігається дисонанс між клінічною і спірографічною оцінкою контролю бронхіальної астми, що слід враховувати з огляду на коморбідний перебіг астми та АР.

3. Коморбідний перебіг бронхіальної астми та АР асоціює з вірогідним ризиком важчих загострень (OR 1,7–3,3), що обґрунтовує ліберальне призначення системних глюкокортикостероїдних препаратів.

4. За коморбідного перебігу астми та АР має місце деструктивний еозинофіл-опосередкований запальний процес слизової носа, що вимагає індивідуалізованого протизапального лікування таких хворих.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у пошуку інформативних та доступних маркерів для оцінки особливостей перебігу АБА із коморбідною патологією, які могли б використовуватися для вирішення питання про індивідуалізоване призначення контролюючої терапії.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (2017). Ринологія. 3–4: 19–43.
2. Кейт Надаль-Гинард. (2012). Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. Новая медицина тысячелетия. 6: 22–24.
3. Adamia N, Jorjoliani L, Khachapuridze D, Katamadze N, Chkuaseli N. (2015) Allergic diseases and asthma in adolescents. Georgian Medical News. 6: 243.
4. Alsowaidi S, Abdulle A, Bernsen R, Zuberbier T. (2010) Allergic rhinitis and asthma: A large cross-sectional study in the United Arab Emirates. Int. Arch. Allergy Immunol. 153: 274–279.
5. Bellanti JA, Settignano RA. (2014). United airway disease. Allergy and Asthma Proceedings. 35(5): 123–131.
6. Boulet L-P, Boulet V, Milot J. (2002). How should we quantify asthma control?: a proposal. Chest. 122: 2217–2223.
7. Bousquet J, Anto JM, Demoly P, Schunemann HJ, Togias A et al. (2012). Severe chronic allergic (and related) diseases: A uniform approach – A MeDALL – GA2LEN – ARIA position paper. Int Allergy Clin Immunol. 158: 216–231.
8. Chong-Neto HJ, Rosario NA. (2016). United airway disease: a reality in early life? Pediatric Allergy and Immunology. 27: 320–332.
9. Huang F, Yin J, Wang H, Liu S, Li Y. (2017). Association of imbalance of effector T cells and regulatory cells with the severity of asthma and allergic rhinitis in children. Allergy asthma proc. 38: 70–77.
10. Krishnan S, Dozor AJ, Bacharier L, Lang JE, Irvin CG et al. (2018). Clinical characterization of children with resistant airflow obstruction, a multicenter study. The Journal of Asthma. 3: 1–7.
11. Marti S. (2006). Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. Eur Respir J. 27 (4): 689–696.
12. Miguel A. (2002). Comorbidity and mortality in peritoneal dialysis. Nephron. 90 (3): 290–296.
13. Valero A, Pereira C, Loureiro C. et al. (2009). Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. J Invest Allergol Clin Immunol. 19(3): 167–172.

## Сведения об авторах:

**Колоскова Елена Константиновна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.  
**Тарнавская Светлана Ивановна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.  
**Белоус Татьяна Михайловна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.  
**Мыслицкая Анна Александровна** — ассистент каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 13.12.2018 г.; принята в печать 04.04.2019 г.