

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Шушанова Л.В.¹, Барычева Л.Ю.¹, Минасян М.М.¹, Душина Л.В.²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: schuschanova.lili@yandex.ru;

²АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Ставрополь, e-mail: dushina.stv@gmail.com

Клиническая целесообразность выделения фенотипов бронхиальной астмы (БА) обусловлена широким спектром этиологических факторов заболевания и факторов риска, различным течением патологического процесса и темпами его прогрессирования, подходами к лечению и ответом на терапию и в конечном итоге – различным прогнозом. Цель исследования: изучить клинические и лабораторные особенности аллергического и неаллергического фенотипов бронхиальной астмы у взрослых пациентов Ставропольского края. В исследование включены 100 взрослых больных с бронхиальной астмой, в том числе 65 – с аллергической бронхиальной астмой, 35 – с неаллергической бронхиальной астмой. Установлено, что клинический фенотип аллергической бронхиальной астмы у взрослых в Ставропольском крае характеризуется дебютом в молодом возрасте (18 лет), преобладанием среднетяжелых форм (58,4%), сенсибилизацией к пыльцевым (55,4%) бытовым и эпидермальным (7,7%) аллергенам, частым развитием сочетанной гиперчувствительности (36,9%), эозинофильным (65%) и малогранулоцитарным (27,7%) типом воспаления в индуцированной мокроте. Особенности неаллергического фенотипа бронхиальной астмы являются начало заболевания после 30 лет, преобладание женщин (85,8%), частое развитие среднетяжелых (28,6%) и тяжелых (57,1%) форм бронхолегочного процесса, сочетание с хроническим полипозным риносинуситом (14,3%), распространенная персистенция респираторных патогенов (74,2%), развитие эозинофильного (34,3%), нейтрофильного (22,8%) и смешанного гранулоцитарного воспаления (28,6%).

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, клиническая характеристика

ALLERGIC AND NON-ALLERGIC PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA IN ADULT PATIENTS IN THE STAVROPOL REGION

Shushanova L.V.¹, Barycheva L.Yu.¹, Minasyan M.M.¹, Dushina L.V.²

¹FGBO VO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, e-mail: schuschanova.lili@yandex.ru;

²ANMO «Stavropol Regional Clinical Diagnostic Center», Stavropol, e-mail: dushina.stv@gmail.com

Objective: to study clinical and laboratory features of allergic and non-allergic phenotypes of bronchial asthma in adult patients of Stavropol territory. The study included 100 adult patients with bronchial asthma, including 65 with allergic bronchial asthma, 35 with non – allergic bronchial asthma. It is established that the clinical phenotype of allergic bronchial asthma in adults in the Stavropol region is characterized by the debut at a young age (18 years), a predominance of moderate forms (58,4%), sensitization to pollen (55,4%) household and epidermal (7,7%) allergens, the frequent development of combined hypersensitivity (36,9%), eosinophilic (65%) and mesogranulation (27,7%) type of inflammation in induced sputum. A feature of the non-allergic phenotype of bronchial asthma is the onset of the disease after 30 years, the predominance of women (85,8%), frequent development of moderate (28,6%) and severe (57,1%) forms of bronchopulmonary process, combination with chronic polypous rhinosinusitis (14,3%), widespread persistence of respiratory pathogens (74,2%), the development of eosinophilic (34,3%), neutrophilic (22,8%) and mixed granulocytic inflammation (28,6%).

Keywords: bronchial asthma, phenotypes, clinical characteristics

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний современного общества. Сегодня во всем мире БА страдает около 334 млн человек, к 2025 г. этот показатель может составить 400 млн [1, 2]. В России распространенность БА колеблется от 5,6 до 7,3% что превосходит частоту встречаемости инсульта, ишемической болезни сердца, рака молочной железы, ВИЧ-инфекции [3].

Согласно современным представлениям под фенотипом БА понимают совокупность клинических признаков («портрет») заболевания, которые сформировались в результате взаимодействия генетических факторов под влиянием окружающей среды [4].

Клиническая целесообразность выделения фенотипов БА обусловлена широким спектром этиологических факторов заболевания и факторов риска, различным сценарием патологического процесса и темпами его прогрессирования, подходами к лечению и ответом на терапию и в конечном итоге – различным прогнозом [4, 5].

Цель исследования: изучить клинические и лабораторные особенности аллергического и неаллергического фенотипов бронхиальной астмы у взрослых пациентов Ставропольского края.

Материал и методы исследования

Представленные в настоящей работе данные получены при проспективном обследовании и диспансерном наблюдении 100 больных бронхиальной астмой, находившихся под наблюдением в ГБУЗ «Городская поликлиника № 1» г. Ставрополь за период 2016–2017 гг. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 60 лет.

Диагноз J.45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента и J45.1 Неаллергическая астма устанавливали на основании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016 г., и «Global Strategy for Asthma Management and Prevention», 2016 г.

Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования включали сбор аллергоанамнеза, клинический осмотр пациентов, оценку тяжести течения БА, исследование функции внешнего дыхания с применением компьютерной спирографии, пикфлоуориметрии (ОФВ₁, ПСВ, суточный разброс ПСВ), Rh-графию легких и придаточных пазух носа, определение антител к внутриклеточным патогенам методом ИФА – IgM, IgG к Chl. ttachomatis, M. pneumonia, цитологическое и бактериологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ) [1].

В зависимости от характера клеточного состава ИМ пациентов с БА делили на 4 фенотипа воспаления: эозинофильный (эозинофилы > 3%), нейтрофильный (нейтрофилы > 61%), смешанный гранулоцитарный (эозинофилы > 3% + нейтрофилы > 61%) и малогранулоцитарный, если в мокроте не выявлялось повышенного содержания эозинофилов и нейтрофилов [6]. При бактериологическом исследовании ИМ диагностически значимым считалось выделение бактериальных патогенов в концентрации 10⁶, а грибковой флоры – 10³ КОЕ/мл мокроты.

Аллергологические методы исследования включали постановку кожных проб с

использованием 3–5%-ных водных экстрактов аллергенов – бытовых, эпидермальных, пыльцевых, пищевых (Ставропольский НИИ вакцин и сывороток). Содержание общего и специфических IgE в сыворотке крови определяли методом твердофазного хемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе «SIEMENS IMMULITE 2000 XPi» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с помощью наборов реагентов Total IgE (Siemens, США) и панелей аллергенов: пыльцевых, бытовых, эпителиальных и плесневых аллергенов (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США).

Для статистического анализа данных применяли пакет программ «Statistica SPSS», «Attestat 10.5.1.». Оценку нормальности распределения осуществляли с применением статистических критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова. Значения с распределением, отличным от нормального, представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Для оценки межгрупповых различий количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерий Манна–Уитни, качественных признаков – критерий χ^2 Пирсона, достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе по гендерному признаку в обеих клинических группах пациентов отмечалось отчетливое преобладание женщин, $p < 0,05$. Вместе с тем среди пациентов с неаллергической бронхиальной астмой женщин было достоверно больше (66,2% и 85,8%, $p < 0,05$) (табл. 1). Средний возраст в группе АБА составил 34 [23,5; 45] года, в группе НБА – 61 [47; 66] год, $p < 0,001$.

Аллергическая астма у 19 (29,2%) пациентов манифестировала в возрасте до 14 лет, неаллергическая у 23 (65,7%) – после 30 лет. Средний возраст дебюта заболевания при неаллергической астме составил 34 [29; 45] года, что было достоверно позже, чем при аллергической, – 18 [12; 22] лет, $p < 0,001$.

Большинство больных с АБА имели не более 2–3 обострений в год, в среднем 2 [2; 3], в группе НБА обострения регистрировались чаще, в среднем 3 [3; 4] раза, $p < 0,05$.

Таблица 1

Клинические особенности аллергической и неаллергической бронхиальной астмы

Клинические признаки	АБА	НБА	p
Возраст манифестации БА	18 [12; 22]	34 [29; 45]	$p < 0,001$
Стаж заболевания	16 [12; 22,5]	23 [17; 28]	$p < 0,001$
Пациенты, страдающие ожирением (ИМТ > 30 кг/м ²)	12 (18,5%)	8 (22,9%)	
Табакокурение	18 (27,5%)	4 (11,4%)	
Частота легких форм	12 (18,5%)	5 (14,3%)	
Частота среднетяжелых форм	38 (58,4)	10 (28,6%)	$p < 0,01$

Частота тяжелых форм	2 (23,1%)	20 (57,1%)	p<0,001
Частота обострений в год	2 [2; 3]	3 [3; 4]	p<0,05
Потребность в антибактериальной терапии	1 [0,5; 2]	2 [2; 3]	p<0,05
ОФВ1, %	69 [57,5; 77,5]	64 [57; 68]	p<0,05
АСТ, баллы	20,5 [19,5; 21]	19 [18; 20,5]	
Эозинофилы крови, %	0,45 [0,29; 0,68]	0,15 [0,10; 0,23]	p<0,001
IgE общий	270 [111; 554]	44 [32; 90]	p<0,001
Частота неконтролируемой БА	23 (35,4%)	16 (42,9%)	

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с группой АБА (критерий χ^2 , Манна–Уитни)

При анализе степени тяжести в группе АБА преобладали среднетяжелые формы заболевания – 38 (58,4%), p<0,01, в группе НБА чаще встречались тяжелые варианты течения БА – 20 (57,1%), p<0,001. Распространенность неконтролируемой астмы в группе НБА была достоверно выше – 16 (42,9%), чем в группе АБА, – 23 (35,4%), однако статистически значимых различий не установлено.

Средние показатели АСТ-теста в группе пациентов с аллергической астмой составили 20,5 [19,5; 21] балла, с неаллергической 19 [18; 20,5] баллов.

При анализе показателей функции внешнего дыхания установлены более низкие показатели ОФВ1 и ПСВ в группе НБА – 69 [57,5; 77,5], чем в группе АБА, – 64 [57; 68] p<0,05.

Ингаляционные глюкокортикоиды в низкой дозе получали 30,8% больных с аллергической БА, в средней дозе – 46,1%, в высокой – 23,1%. Пациенты с НБА чаще использовали топические ИГКС в высокой дозе – 57,1%, p<0,05.

Уровень эозинофилов периферической крови у пациентов с аллергической БА – 0,45 [0,29; 0,68] – был достоверно выше, чем при неаллергической БА, – 0,15 [0,10; 0,23], p<0,001, и в контрольной группе – 0,18 [0,12; 0,23], p<0,001.

Показатели общего сывороточного IgE в группе АБА колебались в диапазоне 4,97 – 2500 МЕ/мл, в группе больных с НБА – в пределах 2,91–320 МЕ/мл, в контрольной группе – 2,1–198 МЕ/мл.

Установлены достоверные различия с увеличением общего IgE у пациентов с АБА – 270 [111; 554] МЕ/мл по сравнению с группой НБА – 44 [32; 90] МЕ/мл, p<0,001 и здоровыми пациентами 47,5 [28; 89] МЕ/мл, p<0,001.

Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам (выделяемым деревьями, сорными травами, луговыми травами) установлена у 55,4% пациентов, к бытовым аллергенам (таким как домашняя пыль, библиотечная пыль, клещ домашней пыли, дафнии) – у 6,2%, эпидермальным аллергенам (шерсть кошки, собаки, овцы, перхоть лошади) – у 1,5%.

В 36,9% случаев выявлена смешанная сенсибилизация к неродственным аллергенам – пыльцевым и бытовым, что может быть связано с длительностью заболевания в клинической

группе АБА, в среднем составившей 16 [12; 22,5] лет.

Признаки реактивной гиперчувствительности к домашней пыли имели 53,8% больных, клещу домашней пыли – 55,4%, библиотечной пыли – 24,6%, перу подушки – 30,8%, шерсти кошки – 32,3%, шерсти собаки – 26,1%, шерсти овцы – 12,3%, дафниям – 16,9%, амброзии – 76,9%, полыни – 67,7%, подсолнечнику – 60%, тимopheевке – 49,2%, еже – 46,2%, овсянице – 38,5%, березе – 38,5%.

Преобладание пыльцевой сенсибилизации на Юге России по сравнению с европейскими странами подтверждается и другими региональными исследованиями, что связано с климато-географическими условиями в Ставропольском крае и распространением самого сильного растительного аллергена в мире – амброзии полыннолистной, а также с относительно коротким периодом цветения деревьев по сравнению со злаками и сорными травами в Ставропольском крае [7].

При анализе коморбидной патологии у пациентов с АБА преобладали atopические заболевания в виде atopического дерматита (26,2%), круглогодичного персистирующего (38,5%) или преимущественно сезонного (26,1%) аллергического ринита, эпизодов крапивницы (9,2%). У пациентов с неаллергической бронхиальной астмой чаще диагностировались инфекционно-воспалительные заболевания.

Повторные респираторные инфекции в течение года переносили 29 (82,9%) больных с НБА и лишь 10 (15,4%) с АБА ($p < 0,001$). Потребность в антибактериальной терапии составила 1 [0,5; 2] и 2 [2; 3] раза в год соответственно.

Для пациентов с НБА типичным было развитие инфекций ЛОР-органов и легких, у 62,9% верифицирован хронический риносинусит, у 29,2% – хронический тонзиллофарингит, у 14,3% – пневмония в анамнезе. В качестве особенности при НБА следует отметить высокий процент пациентов, имеющих полипы пазух носа (14,3%).

При микробиологическом исследовании мокроты у 74,2% больных с НБА были выявлены бактериальные и/или грибковые респираторные патогены, частота которых превышала показатели в группе с АБА – 38,5%, $p < 0,001$ (табл. 2).

Таблица 2

Микробиологическое исследование мокроты у пациентов с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой

Микроорганизмы	АБА (n=65)	НБА (n=35)	χ^2
Выделение микроорганизмов в титрах $> 10^6$	25 (38,5%)	26 (74,2%)	$p < 0,001$
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (18,5%)	8 (22,9%)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15 (23,1%)	13 (37,1%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (7,7%)	7 (20,0%)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (1,5%)	6 (17,1%)	$p < 0,05$
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (4,7%)	3 (8,6%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,5%)	3 (8,6%)	

<i>Candida albicans</i>	19 (29,2%)	19 (54,2%)	p<0,05
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	4 (6,2%)	7 (20,0%)	p<0,05
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4 (6,2%)	5 (14,3%)	
Бактериальные ассоциации	15 (23,1%)	12 (34,3%)	
Бактериально-грибковые ассоциации	14 (21,5%)	13 (37,1%)	

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с группой АБА (критерий χ)

Максимальная частота встречаемости среди монокультур у пациентов с НБА наблюдалась для *Staphilococcus epidermidis* – 51,5%, *Streptococcus pneumoniae* – 4,3%, *Staphilococcus aureus* – 28,6%, *Streptococcus pyogenes* – 22,9%, *Candida albicans* – 54,2%. У значительного числа пациентов персистировали внутриклеточные возбудители – *Chlamydomphila pneumoniae* (20%) и *Mycoplasma pneumoniae* (14,3%).

У 34,3% больных обнаружены бактериальные ассоциации с идентификацией 2 и более респираторных патогенов, у 37,1% – бактериально-грибковая микробиота с выделением грибов *Candida albicans* и бактерий.

При изучении клеточного состава индуцированной мокроты у пациентов обеих клинических групп обнаружено увеличение количества эозинофилов, в том числе в группе АБА – 5 [2; 16,2] и НБА – 4,2 [0; 6,5], p<0,05.

Установлено увеличение нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с НБА – 52 [46,2; 86,2] по сравнению с АБА – 38,5 [7; 65] (p<0,01).

При распределении пациентов с БА в зависимости от типа клеточного воспаления выявлено, что в обеих группах наблюдения преобладающим был эозинофильный фенотип (табл. 3), что совпадает с результатами других исследователей [8].

Малогранулоцитарный тип отмечен только в группе с АБА и составил 18 (27,7%) случаев. Следует отметить, что у всех пациентов с этим фенотипом верифицирована легкая форма БА.

В группе взрослых пациентов с АБА нейтрофильный фенотип обнаружен только у 2 (4,9%) пациентов, в то время как в группе с НБА – у 8 (22,8%), p<0,05. При этом 7 из 8 пациентов с НБА и 1 из 2 с АБА имели возраст более 60 лет и страдали тяжелой формой БА с низкими показателями легочной функции, что ранее было показано у данной категории больных [8].

Таблица 3

Фенотипическое распределение пациентов с АБА и НБА

в зависимости от типа клеточного воспаления в индуцированной мокроте

Тип воспаления	АБА (n=65)	НБА (n=35)	χ^2 с поправкой Йетса
Эозинофильный	39 (60,0%)	12 (34,3%)	p=0,015
Нейтрофильный	2 (4,9%)	8 (22,8%)	p=0,002
Малогранулоцитарный	18 (27,7%)	5 (14,3%)	p=0,129

Смешанный гранулоцитарный	6 (9,3%)	10 (28,6%)	p=0,012
---------------------------	----------	------------	---------

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с группой АБА (критерий χ^2)

Смешанный гранулоцитарный тип воспаления определялся у 6 (9,3%) пациентов с АБА и у 10 (28,6%) с НБА, $p < 0,05$. У 3 из этих пациентов из группы АБА и у 6 из группы НБА верифицирован неконтролируемый вариант БА из-за плохой приверженности к назначенной терапии ИГКС.

При сравнительной характеристике в группе АБА чаще встречался эозинофильный (65%, $p < 0,05$) и малогранулоцитарный (27,7%), а в группе НБА – нейтрофильный (22,8%, $p < 0,05$) и смешанный гранулоцитарный (28,6%, $p < 0,05$) фенотип. Нами установлено, что пациенты с НБА при нейтрофильном и смешанном гранулоцитарном типе воспаления чаще, чем при эозинофильном и малогранулоцитарном, выделяли респираторные патогены из индуцированной мокроты. В группе «neutrophilic» (нейтрофильный и смешанный фенотип) показатели составили 54,2%, в группе «non-neutrophilic» (эозинофильный и малогранулоцитарный фенотип) – 20%, $p < 0,05$. При этом из мокроты пациентов с нейтрофильным биотипом чаще выделялись *Staphilococcus epidermidis* (28,6%, $p < 0,05$), *Streptococcus pneumonia* (17,1%, $p < 0,05$), *Streptococcus pyogenes* (17,1%, $p < 0,05$), *Candida albicans* (40%, $p < 0,05$).

Таким образом, для 74,2% пациентов с НБА характерными были обострения на фоне персистенции респираторных патогенов. Повторная заболеваемость респираторными инфекциями (ОРИ) возникала у 82,8% больных с потребностью в антибактериальной терапии в среднем 2 [2; 3] раза в год.

Полученные в работе результаты согласуются с литературными данными о более позднем дебюте неаллергической бронхиальной астмы, преобладании женщин среди больных НБА, преимущественно среднетяжелом и тяжелом течении заболевания с частыми и длительными обострениями, сочетанием с полипозным риносинуситом [9].

Заключение

Клинический фенотип аллергической бронхиальной астмы у взрослых в Ставропольском крае характеризуется дебютом в молодом возрасте (18 лет), преобладанием среднетяжелых форм (58,4%), сенсibilизацией к пыльцевым (55,4%) бытовым и эпидермальным (7,7%) аллергенам, частым развитием сочетанной гиперчувствительности (36,9%), эозинофильным (65%) и малогранулоцитарным (27,7%) типом воспаления в индуцированной мокроте.

Особенностями неаллергического фенотипа бронхиальной астмы являются начало заболевания после 30 лет, преобладание женщин (85,8%), частое развитие среднетяжелых (28,6%) и тяжелых (57,1%) форм бронхолегочного процесса, сочетание с хроническим

полипозным риносинуситом (14,3%), распространенная персистенция респираторных патогенов (74,2%), развитие эозинофильного (34,3%), нейтрофильного (22,8%) и смешанного гранулоцитарного воспаления (28,6%).

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения: 20.11.2018).
2. Alexis N. E. Biomarker sampling of the airways in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. Vol. 20. no.1. P. 46-52.
3. Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2014. 656 с.
4. Xie M.A., Wenzel S.E. Global perspective in asthma: from phenotype to endotype. *Chinese medical journal.* 2013. Vol. 126. no.1. P. 166-174.
5. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. №2. С. 2-11.
6. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: from bench to bedside. *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol. 18. no.10. P. 1415-1422.
7. Уханова О.П., Богомолова Е.В. Аэроаллергены: учебно-методическое пособие. Новосибирск: Издательство ЦРНС. 2015. С. 44.
8. Brooks C.R., Van Dalen C.J., Harding E., Hermans I.F., Douwes J. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function. *BMC Pulm Med.* 2017. Vol. 17. no.1. P.169
9. Comi A.L., Tedeschi A., Lorini M., Miadonna A. Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respiratory Medicine.* 2007. no.101(12). P. 2526-2533.