

генотипов 753 Arg/Gln и 753 Gln/Gln определяется с развитием серорезистентного сифилиса. Низкие показатели содержания Т-хелперов и натуральных киллеров у больных скрытым сифилисом и пациентов с серорезистентностью ассоциированы с генотипами *TLR2-753 Gln/Gln*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis / Petruccioli E [et al] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol.48. – P. 1751-1763.
2. Medvedev A.E. Toll-Like Receptor Polymorphisms, Inflammatory and Infectious Diseases, Allergies, and Cancer // *A.E. Medvedev* // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2013. – Vol.33. – №9. – P. 467–484.
3. Role of Toll-Like Receptors in Tuberculosis Infection / O.O. Biyikli [et al] // *Jundishapur J. Microbiol.* – 2016. – Vol. 9. – №10: e20224. Published: Oct. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136443/>
4. The presence of functionally relevant toll-like receptor polymorphisms does not significantly correlate with development or outcome of sepsis / P. Ahmad-Nejad [et al] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2011. – Vol.15. – P. 645–651.
5. Toll-like receptor 2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis / J. Bustamante [et al] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2011. – Vol. 64. – №11. – P.1056-1059.
6. Misch, E. A. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease / E. A. Misch, T. R. Hawn // *Clinical Science.* – 2008. – Vol. 114. – P. 347-360.
7. Zhang, C. Y. Clinical analysis of serofast patients among syphilitic patients / C. Y. Zhang // *Lab. Med. Clin.* – 2013. – Vol. 10, № 7. – P. 887-88
8. Christodoulides A. Spirochetal Lipoproteins and Immune Evasion / A. Christodoulides, A. Boyadjian, T. Kelesidis // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – Art. № 364. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00364
9. Different patterns of Toll-like receptor 2 polymorphisms in populations of various ethnic and geographic origins / M. Ioana, B. Ferwerda, Plantinga T. S. [et al.] // *Infect. Immun.* – 2012. – Vol. 80, № 5. – P. 1917-1922.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

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

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия (355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310)

E-mail: stgmu.ru

CLINICAL PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA IN ADULT PATIENTS IN THE STAVROPOL REGION

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

FGBO VO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, Russia

Адрес для корреспонденции:
355017, Stavropol, Mira street, 310

E-mail: stgmu.ru

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных бронхолегочных заболеваний, существенно снижающих качество жизни пациентов и представляющих серьезную социально-экономическую проблему [1, 2, 3]. По современным представлениям БА является гетерогенным заболеванием с большим количеством клиничко-патогенетических вариантов, которое развивается при сложном взаимодействии множества генов, факторов внешней среды (триггеров) и ген-средовых

взаимодействий [4]. Клиническая целесообразность выделения фенотипов 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 [4, 5].

Цель исследования. Изучить клинические и лабораторные особенности аллергического и неаллергического

ческого фенотипов бронхиальной астмы у 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. Аллергическая астма (АБА) диагностирована у 65 больных, неаллергическая (НБА) – у 35 [1]. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 60 лет. Больным проведено стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, цитологическое и бактериологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ). 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. При бактериологическом исследовании ИМ диагностически значимым считалось выделение бактериальных патогенов в концентрации 10^6 , а грибковой флоры – 10^3 КОЕ/мл мокроты. Аллергологические методы исследования включали постановку кожных проб с использованием 3-5% водных экстрактов аллергенов, определение общего и специфических IgE в сыворотке крови. Для оценки межгрупповых различий количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерий Манна-Уитни, качественных признаков – критерий χ^2 Пирсона, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе по гендерному признаку среди пациентов с НБА женщин было достоверно больше, чем в группе АБА (85,7% и 66,2%, $p < 0,05$). Аллергическая астма у 29,2% пациентов манифестировала в возрасте до 14 лет, неаллергическая у 65,7% после 30 лет. Средний возраст дебюта заболевания при неаллергической астме составил 34 [29; 45] года, 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], $p < 0,05$.

При анализе степени тяжести в группе АБА преобладали среднетяжелые формы заболевания – 58,4%, $p < 0,01$, в группе НБА чаще встречались тяжелые варианты течения БА – 57,1%, $p < 0,001$. Распространенность неконтролируемой астмы в группе НБА была выше – 42,9%, чем в группе АБА – 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 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 АБА, 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 АБА – $0,45 \cdot 10^9$ /л [0,29; 0,68] был выше, чем при неаллергической БА – $0,15 \cdot 10^9$ /л [0,10; 0,23], $p < 0,001$ и в контрольной группе – $0,18 \cdot 10^9$ /л [0,12; 0,23], $p < 0,001$. Установлены статистически значимые 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 (деревья, сорные травы, луговые травы) установлена у 85,4% пациентов с АБА, к бытовым аллергенам (домашняя пыль, библиотечная пыль, клещ домашней пыли, дафнии) – у 63,1%, эпидермальным аллергенам (шерсть кошки, собаки, овцы, перхоть лошади) – у 32,3%. В 55,4% 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. 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 2 [2; 3] и 1 [0,5; 2] раз 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%, $p < 0,001$. Максимальная частота встречаемости среди монокультур у пациентов с НБА наблюдалась

для *Staphylococcus epidermidis* – 51,5%, *Streptococcus pneumoniae* – 4,3%, *Staphylococcus aureus* – 28,6%, *Streptococcus pyogenes* – 22,9%, *Candida albicans* – 54,2%. У значительного числа пациентов персистировали внутриклеточные возбудители – *Chlamydophila 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, верифицированный у 65,0% пациентов с АБА и у 34,3% – с НБА. Малогранулоцитарный тип отмечен только в группе с АБА и составил 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 4,9% пациентов, в то время, как группе НБА – у 22,8%, $p < 0,05$. При этом 7 из 8 пациентов с НБА и 1 из 2-х с АБА имели возраст более 60 лет и страдали тяжелой формой БА с низкими показателями легочной функции. Смешанный гранулоцитарный тип воспаления определялся у 9,3% с АБА и у 28,6% – с НБА, $p < 0,05$. У 3-х 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 *Staphylococcus epidermidis* (28,6%, $p < 0,05$), *Streptococcus pneumoniae* (17,1%, $p < 0,05$), *Streptococcus pyogenes* (17,1%, $p < 0,05$), *Candida albicans* (40%, $p < 0,05$).

Таким образом, клинический фенотип аллергической бронхиальной астмы у взрослых пациентов русской национальности в Ставропольском крае характеризуется дебютом в молодом возрасте, преобладанием среднетяжелых форм (58,4%), сенсibilизацией к пыльцевым (85,4%) бытовым (63,1%) и эпидермальным (32,3%) аллергенам, частым развитием сочетанной гиперчувствительности (55,4%), эозинофильным (65%) и малогранулоцитарным (27,7%) типом воспаления в индуцированной мокроте.

Особенностью неаллергического фенотипа бронхиальной астмы является 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. Up-dated 2014. <http://www.ginasthma.org>
2. Alexis N. E. Biomarker sampling of the airways in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2014, Vol. 20, №1, P. 46-52.
3. Хаитов Р. М. Аллергология и иммунология. / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина // Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА. – 2014. – С. 656.
4. Xie, M. A., Wenzel S. E. global perspective in asthma: from phenotype to endotype // *Chinese medical journal*, 2013, Vol. 126, № 1, P. 166-174.
5. 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, № 1, P.169.