

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г.Ростов-на-Дону

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE FORMATION OF DIFFERENT VARIANTS OF BRONCHIAL ASTHMA

Churyukina E. V., Sizyukina L. P.

State Medical University, Rostov-on-Don

Бронхиальная астма (БА) – чрезвычайно гетерогенное заболевание, что проявляется в многообразии этиологических, триггерных факторов, различных клинико-патогенетических вариантах течения заболевания, вариабельности ответа на проводимую терапию, разных исходах и прогнозах. Такое понимание астмы диктует необходимость персонифицированного подхода к лечению; привело к кластеризации симптомов заболевания и характера воспаления с выделением фенотипов БА. В настоящее время продолжается поиск генетических, биологических, иммунологических маркеров разных фенотипов заболевания, которые могут стать основой для разработки индивидуальной терапии БА. Особый интерес представляет фенотип БА с ожирением, ввиду растущей распространенности [1], доказанного влияния ожирения на гиперреактивность бронхов, функцию внешнего дыхания (ФВД), частоту обострений БА [2], общность некоторых патогенетических провоспалительных механизмов [3].

Цель исследования - выявить механизмы формирования различных вариантов течения БА.

Материалы и методы. В исследовании на основании письменного информированного согласия приняли участие 86 пациентов с БА разной степени тяжести и контроля. Из них 24 мужчин и 62 женщины в возрасте от 26 до 68 лет ($52,2 \pm 1,8$ года). Диагноз БА верифицировали согласно критериям международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2015). Ожирение диагностировали с использованием индекса Кетле ($ИК = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$), коэффициента

централизации жираотложения (КЦЖ), равному отношению окружности талии (ОТ) к обхвату бедер (ОБ). Согласно рекомендациям ВОЗ, абдоминальное ожирение диагностируется у мужчин при $ОТ/ОБ > 0,9$, у женщин – более 0,8. Первую группу составили больные БА с нормальной массой тела ($ИМТ = 20,0 - 25,9$; $КЦЖ = 0,81 \pm 0,1$; $n = 40$), вторую группу – больные БА с ожирением I-III степени ($ИМТ = 28,0 - 40,9$; $КЦЖ = 0,92 \pm 0,1$; $n = 46$). У больных с ожирением показатель КЦЖ свидетельствовал об абдоминальном типе ожирения. Группа контроля – 22 здоровых добровольца без патологии органов дыхания, с нормальной массой тела ($ИМТ = 20,0 - 25,9$; $КЦЖ = 0,82 \pm 0,1$). Группы были сопоставимы по половым и возрастным признакам. Исследование ФВД проводилось с определением объема форсированного выдоха в 1 сек. (ОФВ1), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированных экспираторных потоков ($МОС_{25-75}$) на аппарате «SPIROSFT-3000» (Funuda Densh Co., Ltd. Japan). Фенотипирование лимфоцитов - с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$ на цитометре «Coulter XL»; содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли по Манчини, интенсивность кислородзависимого метаболизма в — НСТ-тесте. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови (FNO α , IL-6, IL-8), общего IgE, С-реактивного белка (СРБ) - методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7.0. Корреляционные связи определяли с помощью метода

Пирсона.

Результаты. В группе больных с ожирением выявлено увеличение доли с тяжелым течением (12 чел, 26,1%) и недостаточным контролем заболевания (частичный - 28 чел. (60,8%), неконтролируемые - 7 чел (15,3%) в сравнении с группой БА с нормальной массой тела (3 чел, 7,5% - с частичным контролем 18 чел. (45,0%), с неконтролируемым течением - 1 чел. (2,5%). При этом, у пациентов с ожирением изменение ФВД было более выражено по сравнению с больными 1 группы: снижение ОФВ1 (66,4±8,8%) у больных 2 группы по сравнению с контролем (84,2±4,0%) составило 28% ($p<0,05$), у больных 1 группы - на 15% (73,6±8,4%, $p<0,05$). Значение показателя МОС75, отражающего проходимость мелких бронхов [4], было снижено во 2 группе на 37% ($p<0,05$), в 1 группе на 9% ($p<0,05$) относительно контроля: 56,2±5,8%; 69,4±5,3%; 81,6±2,1% - соответственно. Анализ лабораторных показателей установил повышение концентрации билирубина (24,3±5,3мкмоль/л), АлТ (47,2±6,4У/л), амилазы (121,4±7,5Ед/л) в сыворотке крови у 19 больных (41,3%) БА с ожирением. Обращало внимание наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, стеатоз печени, панкреатит), ассоциированной с метаболическим синдромом в группе больных с ожирением (44 чел, 95,6%) в сравнении с 1 группой (9 чел, 22,5%). Содержание СРБ - острофазного белка, синтезируемого печенью в ответ на повреждение тканей или воспаление, было повышено у больных БА с ожирением (7,54±1,26мг/л) против 2,28±0,84мг/л у здоровых и 4,40±1,08мг/л больных 1 группы. СРБ положительно коррелировал ($r=0,662$ и $0,668$) с уровнем ФНО α (1 группа 5,02±1,64пг/мл; 2 группа 10,88±1,26пг/мл, контроль 3,57±0,43пг/мл) и ИЛ-6, являющегося главным стимулятором синтеза СРБ (1 группа 2,98±1,12пг/мл; 2 группа 7,56±1,64пг/мл, контроль 0,89±0,21пг/мл), которые были повышены в 3,1 и 8,4 раза. Содержание ИЛ-8 во 2 группе имело тенденцию к повышению (9,23±1,52пг/мл), у больных 1 группы (6,98±1,67пг/мл) — изменения были статистически незначимы относительно контроля (7,05±1,56 пг/мл).

Оценка иммунного статуса пациентов с БА выявила изменения показателей клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной системы. У больных 1 группы отмечалось снижение популяции зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺ 62,2±3,2%), Т-хелперов (CD4⁺ 31,2±3,2%) и повышение популяции В-лимфоцитов (CD19⁺ 14,3±1,3%) по сравнению с контролем (CD3⁺ 69,2±2,9%; CD4⁺ 41,2±1,4%; CD19⁺ 9,2±1,6%), с наи-

меньшим значением среди обследованных пациентов иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). Во 2 группе установлено увеличение уровня популяции зрелых лимфоцитов, (CD3⁺ 83,3±2,0%); достоверное повышение содержания лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью (CD4⁺ 43,6±2,7%); прослеживалась тенденция увеличения лимфоцитов, экспрессирующих на мембране CD8⁺-антиген (22,6±1,8%) в сравнении с 1 группой (CD8⁺ 21,8±1,2%, контроль CD8⁺ 20,7±1,3%). Увеличение Т-хелперов может способствовать синтезу провоспалительных цитокинов [2,3]. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня CD3⁺ ($r=0,56$; $p<0,01$) и CD4⁺ ($r=0,46$; $p<0,01$) от ОТ, ОБ и КЦЖ. Выявленное увеличение популяции Т-лимфоцитов у больных БА с ожирением совпадает с данными полученными другими исследователями [5,6], показавшими увеличение и регуляцию Т-лимфоцитами эффекторными клетками, их количеством и степенью участия в аллергическом воспалительном процессе, с данными о том, что избыточная абдоминальная жировая ткань способствует антигенной стимуляции Т-клеточных рецепторов и приводит к увеличению продукции провоспалительных медиаторов, принимающих участие, в том числе, и в аллергическом воспалении [5,6].

Уровень лимфоцитов, экспрессирующих на мембране CD19⁺-антиген в обеих группах больных БА существенно превышал контрольный, при этом у больных 2 группы его значения были выше, чем в первой, что наряду с повышением уровней сывороточного IgA (2,14±0,35г/л), общего IgE (196,80±111,47МЕ/мл) по сравнению с больными 1 группы (IgA 1,88±0,12г/л; IgE 211,79±197,63МЕ/мл), говорит о степени активности аллергического воспаления дыхательных путей у больных БА, усугубляющееся на фоне ожирения. Выявлена корреляционная сильная прямая связь между CD19⁺ и КЦЖ ($r=0,84$; $p<0,01$), свидетельствующая о способности централизации жиротложения активировать гуморальное звено иммунной системы. Таким образом, фенотип БА с ожирением характеризуется повышением клеточного звена иммунной системы, как Т-лимфоцитов, супрессированных у больных БА с нормальной массой тела, так и В-клеток, также активированных у пациентов с БА без ожирения.

Анализ параметров фагоцитарного звена у больных показал значительное увеличение метаболической активности нейтрофилов в обеих группах БА (107,3±0,51у.е. - в первой и 115,2±1,42у.е. во второй) по сравнению с контролем (99,4±1,60у.е.), при этом уровень резерва НСТ снижался (176,6±1,44у.е. - 1 группа; 154,6±1,52у.е.

- 2 группа), что дает возможность констатировать увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов и снижение резервных возможностей фагоцитирующих клеток при БА с ожирением.

Заключение. Полученные результаты показали, что у больных БА с ожирением, имеет место специфические изменения иммунного статуса, характеризующиеся стимуляцией Т- и В-клеточного звена и значительным увеличением параметров окислительного метаболизма нейтрофилов, снижением резервных возможностей кислород-зависимого фагоцитоза, что в сочетании с выявленными повышениями концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) и СРБ у данных пациентов - ассоциируется с системным воспалением. Наличие ожирения у больных БА, нарушая физиологию и функцию внешнего дыхания, усугубляет обструкцию легких. Ожирение и коморбидность, его сопровождающая – утяжеля-

ет течение астмы, является фактором, ухудшающим ее контроль.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. - М.: Российское респираторное общество, 2015. - 148 с.

2. Минеев В.Н., Лалаева Т.М. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины // Врач. 2011. № 4 С. 53-56.

3. Приступа Л.Н., Фадеева А.А. Механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения // Пульмонология. 2012. № 3. С. 97-103.

4. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Оптимизация алгоритма исследования функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой // Российский аллергологический журнал. 2016. № 1(Т.1). С. 106-108.

5. Царев В.П., Антонович Ж.В. Роль нарушений обмена липидов в патогенезе бронхиальной астмы // Медицинский журнал. 2007. № 3. С. 24-26.

6. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment // Curr/ Opin. Pulm. Med. 2007. Vol. 13, № 1. P.56-62.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА УЖАЛЕНИЯ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫМИ НАСЕКОМЫМИ

Шабанов Д.В.¹, Федоскова Т.Г.¹, Рыбникова Е.А.², Мартынов А.И.¹, Федосеева В.Н.¹, Мухтеремова Г.А.¹, Миславский О.В.¹

¹ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва.

² Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского, Москва.

FEATURES OF DIAGNOSTICS AT HYPERSENSITIVITY ON STINGS INSECT

Shabanov D.V.¹, Fedoskova T.G.¹, Rybnikova E.A.², Martinov A.I.¹, Fedoseeva V.N.¹, Mukhteremova G.A.¹, Mislavskiy O.V.¹

¹ National scientific center - Institute of Immunology, Moscow, Russia.

² Speransky Childrens Clinical Hospital №9, Moscow, Russia.

Инсектная аллергия – важный раздел аллергологии, объединяющий реакции гиперчувствительности, возникающие при укусах насекомых, при соприкосновении с ними, вдыхании частиц тел насекомых и/или продуктов их жизнедеятельности. Особую актуальность и клиническую значимость представляют реакции на яд перепончатокрылых насекомых, что связано с тяжестью и стремительностью развития угрожающих жизни симптомов, разви-

вающих после укуса.

В нашей стране распространенность аллергии на укусы насекомых составляет 0,4 – 8% [1]. В Европе выраженные местные реакции на укусы насекомых составляют от 2,4 до 26,4% населения Европы в целом. Распространенность же системных реакций на укусы перепончатокрылых насекомых в европейских странах составляет от 0,3 до 8,9%, в США - от 0,5 до 3,3% в общей популяции [2]. По данным наших исследо-