

Динамика показателей иммунной системы при различных причинах обострения бронхиальной астмы

Г. Л. Игнатова, д.м.н., профессор, И. А. Захарова, ГОУ ДПО Уральская Государственная Медицинская Академия Дополнительного Образования, кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии, г. Челябинск

Dynamics of indices of immune system during different causes of the bronchial asthma exacerbation

G. L. Ignatova, I. A. Zakharova

Резюме

Важной задачей лечения больных бронхиальной астмой является достижение и длительное поддержание контроля над заболеванием. Отсутствуют четкие данные об изменениях системного иммунитета в разные фазы болезни при различных триггерных моментах. В нашем исследовании проанализированы наиболее частые причины, приводящие к тяжелым обострениям астмы: спектр микрофлоры, имеющей этиологическую значимость в обострении астмы, динамику изменений системного иммунитета в различные фазы болезни в зависимости от различных причин обострения.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, причины обострений, динамика показателей иммунитета.

Resume

The important task in treatment of patients with the bronchial asthma is achievement and long maintenance of illness monitoring. There are no exact data about changes of systemic immunity during various phases of illness at different trigger moments. In our research the most frequent causes leading to hard bronchial asthma exacerbation, dynamics of changes of systematic immunity during various illness phases depending on different causes of exacerbation were analysed.

Key words: Bronchial asthma, causes of exacerbation, dynamics of immunity indices

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее клинически значимых и распространенных заболеваний, полное излечение, от которого до настоящего времени в подавляющем большинстве случаев не возможно [1]. Несмотря на то, что в последние годы отмечен безусловный прогресс в диагностике и лечении БА, ряд вопросов остается актуальным. Патогенез бронхиальной астмы чрезвычайно сложен и связан с развитием воспаления бронхов, которое может быть аллергическим, инфекционным, и, возможно, нейрогенным, с последующим формированием гиперреактивности и обструкции бронхов, которые проявляются клиническими признаками БА [2]. В соответствии с критериями GINA (2006), одним из компонентов контроля БА является отсутствие обострений заболевания [3]. Установлено, что длительное лечение ингаляционными глюкокортикоидными препаратами положительно влияет на функцию легких, снижает частоту обострений и потребность в госпитализациях, улучшает качество жизни [4]. Однако, несмотря на эффективность поддерживающей терапии, она не всегда предупреждает развитие обострений, которые с различной частотой и степенью тяжести возникают у пациен-

тов с БА. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи, причем обострение часто угрожает жизни [5]. К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление в дыхательных путях или провоцирующие острый бронхоспазм. К основным причинам относятся бытовые и внешнесредовые аллергены, аэрополлютанты, инфекции респираторного тракта, лекарства, метеорологические факторы и др. [6]. Известно, что в большинстве случаев БА связана с атопией и является аллергическим заболеванием, где атопия рассматривается как иммунопатология, лежащая в основе формирования БА [7]. В бронхиальной стенке создается порочный круг, поддерживающий характерное воспаление в стенке дыхательных путей, однако, несмотря на достигнутые успехи в этой области иммунологии, окончательные механизмы персистенции Т-лимфоцитов в очаге воспаления до сих пор остаются невыясненными [8]. По данным разных авторов, имеются отличия иммунного ответа при обострениях, вызванных различными причинами и в период ремиссии заболевания, но эти сведения часто носят неполный и противоречивый характер [9, 10]. Объяснение этих сложных механизмов позволит приблизиться к пониманию законов формирования БА и в соответствии с этим развить новые терапевтические подходы, учитывая индивидуальные особенности заболевания у каждого пациента.

Ответственный за ведение переписки -

Г. Л. Игнатова

454080, г. Челябинск, ул. Островского, 81.

e-mail: iglign@mail.ru

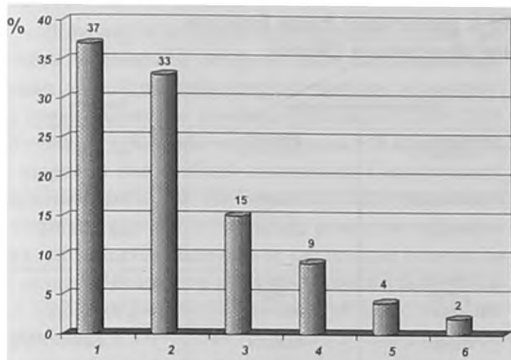


Рисунок 1. Причины обострений бронхиальной астмы

Примечание: 1 - недостаточная базисная терапия, 2 - респираторные инфекции, 3 - дебют заболевания, 4 - контакт с аллергеном, 5 - изменение метеоусловий, 6 - контакт с аэрополлютантами

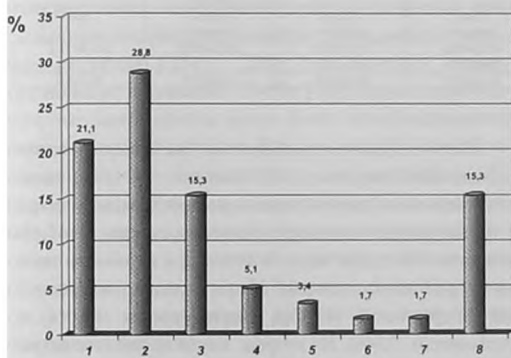


Рисунок 2. Ассоциации микроорганизмов мокроты

Примечание: 1 - *Streptococcus* + *Staphylococcus*, 2 - *Streptococcus* + *Candida*, 3 - *Staphylococcus* + *Candida*, 4 - *Enterococcus* + *Candida*, 5 - *Echerichia* + *Candida*, 6 - *Acinetobacter* + *Candida*, 7 - *Pseudomonas* + *Candida*, 8 - 3 микроорганизма.

Материалы и методы

Проведены динамическое обследование всех пациентов, поступивших в терапевтическое отделение ГОУ ВПО Клиники ЧелГМА Росздрава г. Челябинска с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы с апреля по ноябрь 2007 года, и ретроспективный анализ историй болезни пациентов с обострениями БА за период 2003-2007 гг.

Общее число больных составило 315 человек, средний возраст больных – $54,9 \pm 2,3$ года, длительность заболевания – $8,6 \pm 0,6$ лет. Диагноз устанавливался в соответствии с международными согласительными документами [3]. Критерием включения в исследование служило наличие клинико-инструментальных проявлений обострения бронхиальной астмы: учащение приступов удушья, прогрессивное нарастание экспираторной одышки, кашля, появление свистящих хрипов, а также прогрессивное нарастание бронхиальной обструкции (снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду или пиковой скорости выдоха, и/или повышение вариабельности ПСВ при суточном мониторинге этого показателя) [11]. Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением лиц с наличием сопутствующих заболеваний (пневмония, ХОБЛ, онкопатология, хронический алкоголизм, токсикомания, психические заболевания, болезни крови, хроническая почечная и печеночная недостаточность). Обследование включало заполнение анкеты, где содержались сведения о месте работы, специальности, вносились сведения о факторах риска: отягощенном семейном анамнезе, перенесенных заболеваниях, в частности простудных (ОРВИ), профессиональных вредностях, курении, его интенсивности и стаже. Из функциональных тестов проводились спирометрия, в том числе проба с бронхолитиком (сальбутамол в количестве 400 мкг), электрокардиография, ЭХО-кардиография, рентгенографическое исследование органов грудной клетки. Всем пациентам с продуктивным кашлем проведено микробиологическое исследование мокроты. Иммунологическое исследование было проведено 82 пациентам на базе иммунологической лаборатории ГОУ ВПО Клиники ЧелГМА Росздрава методом проточной цитометрии в период обострения и ремиссии заболевания (EPICS XL, COULTER, США). Статистический анализ производился общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программы STATISTICA 6,0. Достоверность оценивалась по точному критерию Фишера, критерию t Стьюдента (в случае нормальных распределений признаков), по критерию Вилкоксона (для выборок, которые не являются нормально распределенными) и по критерию U Манна-Уитни (для независимых групп).

Результаты и обсуждение

Среди обследованных больных преобладали женщины – 217 (69,1%) женщин, лиц мужского пола было 98 (30,9%). Большую часть составили пациенты среднего и пожилого возраста – 74,1 %, лиц до 45 лет оказалось 25,9 %. При распределении пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания выявлены следующие результаты: больных с интермиттирующей аст-

Таблица 1. Показатели иммунитета в различные фазы болезни при инфекционной причине обострения (M±m)

Причины	Вирусная инфекция n=21		Бактериальная инфекция n=9		Контроль n=31
	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия	
CD3+CD19+	985,8±13,1 p<0,05* p<0,05**	1721,6±268,2	1582,5±245,7	1765,2±419,8	1464,7±93,7
CD3+CD4+	622,8±109,5 p<0,05**	1780,7±99,7 p<0,05*	1094,8±204,7	1280,0±352,2 p<0,05*	806,5±64,5
CD3+CD8+	509,8±38,2 p<0,05* p<0,05**	497,9±65,3	471,2±68,7	455,1±92,5	542,1±44,6
CD4+/CD8-	1,9±0,2 p<0,05**	2,7±0,24 p<0,05*	2,48±0,42 p<0,05*	2,9±0,6 p<0,05*	1,5±0,1
CD3+CD19+	245,3±22,7 p<0,05**	537,7±90,6	284,0±70,5	340,0±94,5	241,6±31,2
CD3+CD25+	35,7±5,6 p<0,05**	74,0±17,6 p<0,05*	81,7±20,3	49,2±15,4	41,6±6,4

Таблица 2. Показатели иммунитета в различные фазы болезни у больных с недостаточной терапией, контакта с аллергеном, в дебюте болезни (M±m)

Причины	Недостаточная терапия n=22		Контакт с аллергеном n=9		Дебют болезни n=21		Контроль n=31
	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия	
CD3+CD19+	1252,0±115,1 p<0,05**	1780,7±99,7 p<0,05*	1000,8±200,6 p<0,05* p<0,05**	1601,3±90,9	1210,6±372,6	1055,8±202,0 p<0,05*	1464,7±93,7
CD3+CD4+	757,8±84,1 p<0,05**	1167,2±66,8 p<0,05*	584,3±134,2 p<0,05**	1084,6±64,3	829,1±228,1	705,6±113,9 p<0,05*	806,5±64,5
CD3+CD8+	443,3±47,7	539,3±47,8	377,6±92,1	509,6±64,1	366,6±134,8	271,0±78,0 p<0,05*	542,1±44,6
CD4+/CD8-	2,0±0,2	2,3±0,2 p<0,05*	1,7±0,3	2,2±0,2 p<0,05*	2,7±0,4 p<0,05*	3,0±0,4 p<0,05*	1,5±0,1
CD3+CD19+	277,1±44,9	457,3±94,0 p<0,05*	198,3±41,2 p<0,05**	413,0±86,8 p<0,05*	292,1±97,0	212,0±68,2	241,6±31,2
CD3+CD25+	57,0±8,4	67,0±13,5	40,3±7,6	63,0±10,5	66,5±16,0	75,6±23,9	41,6±6,4

мой – 32 человека (10%), с легкой персистирующей – 71 (23%), средней степени – 99 (31%), пациентов, страдающих тяжелой астмой – 113 (36%). Как видно из представленных данных, доля госпитализированных пациентов с третьей и четвертой степенью тяжести астмы в два раза превышает число больных с более легким течением процесса.

Частота причин, приводящих к обострению БА, представлены на рисунке 1. При анализе триггерных воздействий ведущее место занимает недостаточная базисная терапия заболевания – 37% от всех обследованных больных. Невозможность, а иногда и нежелание больного следовать рекомендуемому лечению имеют несколько причин: недоверие врачу, боязнь побочных эффектов, неудобство применения препарата, дорогостоящее лечение [12].

Еще одной ведущей причиной является респираторная инфекция, которая составила 33% от общего количества различных причин. По данным авторов, у 68% пациентов астма дебютировала после ОРВИ, а, в дальнейшем, в поддержании персистенции клинических проявлений болезни заболеваемость острыми респираторными инфекциями играет роль в 45% [13].

Дебют болезни, проявившийся тяжелым обострением, зафиксирован в 15%. В 9% случаев обострение БА было вызвано контактом с причинно-значимым аллергеном. Относительно меньшее значение в обострении БА имели следующие факторы: изменение метеоусловий как причина госпитализации зафиксировано в 4% случаев, в 2% случаев триггерным агентом послужило взаимодействие с аэрополлютантами.

Всем пациентам проводилось бактериологическое исследование мокроты, у 110 больных (34,9%) выделена патогенная микрофлора в диагностическом титре. В монокультуре микроорганизмы высевались у 46,4% пациентов. Ведущее место в структуре патогенов занимает Грам-положительная флора, представленная родом *Streptococcus* (43,1%), *Staphylococcus* (23,5%) и *Enterococcus* (3,9%). На втором месте по частоте встречаемости – 13,6% – находится Грам-отрицательная флора, представленная семейством *Echerichia* (7,8%), родом *Klebsiela* (1,9%) и *Coinobacter* (3,9%). 13,7% в монокультуре занимает грибковая обсемененность рода *Candida*. Анаэробная флора – *Pseudomonas aureginosa* – выделена в 1,9% случаев. В 53,6% случаев выявлены ассоциации микроорганизмов, причем в 84,7% встречалось сочетание 2-х патогенов, а в 15,3% случаев – 3-х микроорганизмов (рис. 2). Основным бактериальным патогеном в ассоциациях являлся *Streptococcus spp* (60,1%), у 25 пациентов (36,4%) в качестве второго сочетанного микроорганизма обнаружен *Staphylococcus spp*. В 5,1% случаев был высеян *Enterococcus spp*. Грам-отрицательная флора присутствовала в 5,1% случаев, а в 1,7% выявлена *Pseudomonas aureginosa*. Обращает на себя внимание, что при достаточно редкой частоте встречаемости грибковой флоры в монокультуре, в роли второго компонента она обнаруживается в 67,9% случаев.

Учитывая ведущие причины обострений, описанные выше, нами проанализированы некоторые показатели клеточного иммунитета в различные периоды заболевания, в зависимости от триггерного механизма обострения (табл. 1, 2).

В период обострения бронхиальной астмы, ведущим механизмом которого послужило присоединение острой респираторной инфекции, в сыворотке крови пациентов снижены показатели CD3+CD8+ до $309,81 \pm 38,20$ uL относительно $542,12 \pm 44,65$ uL у здоровых лиц и общее количество Т-лимфоцитов, вероятнее всего, за счет фракции цитотоксических лимфоцитов ($p < 0,05$). В период ремиссии заболевания наблюдается достоверное увеличение количества Т-хелперов более, чем в два раза относительно условно здоровых пациентов. В соответствии с этим, коэффициент CD4+/CD8+ составил $2,77 \pm 0,24$ относительно $1,59 \pm 0,14$ контроля. Кроме того, в период ремиссии заболевания, отмечено повышение уровня активированных Т-клеток CD3+CD25+. Значительные изменения в параметрах иммунной системы наблюдаются при сравнении исследуемых больных между собой в разные фазы болезни: в период обострения достоверно снижены все показатели Т- и В-клеточного звена с нормализацией их в период ремиссии, кроме показателей хелперной фракции и фракции активированных Т-лимфоцитов, которые в фазу ремиссии достоверно выше показателей условно здоровых лиц. По данным литературы, респираторные вирусы вызывают редукцию CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, снижение молекул активации CD25+ [14]. Ряд авторов считает, что нейтрофилы могут быть преобладающими клетками при обострении БА под воздействием бактериальных эндотоксинов, вирусной инфекции [15]. Персистенция ВЭБ вызывает подъем уровня противовирусных антител класса G, В-лимфоциты приобретают способность к усиленной пролиферации на фоне подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, ведет к пролонгированию гиперпродукции IgE [16].

У пациентов с бактериальным обострением БА изменения клеточного звена касаются лишь цитотоксических лимфоцитов, повышение числа которых до $1280,0 \pm 352,23$ uL относительно $806,56 \pm 64,56$ uL результатов условно здоровых лиц отмечено лишь в ремиссию заболевания, и иммунорегуляторного индекса, достоверное увеличение которого наблюдалось в обе фазы болезни. В исследованиях, напротив, показано, что у больных, страдающих инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, уменьшено количество CD3+CD8+, CD3+CD4+, и CD3+CD19+ лимфоцитов [17, 18].

Показатели иммунитета при обострении БА, вызванном недостаточной базисной терапией, статистически значимо не отличаются от показателей иммунограммы условно здоровых лиц. В период ремиссии, напротив, отмечен более высокий уровень зрелых Т-лимфоцитов ($1780,77 \pm 99,77$ uL), В-клеток ($457,31 \pm 94,02$ uL), Т-хелперов ($1167,23 \pm 66,84$ uL), а также иммунорегуляторного индекса $2,34 \pm 0,20$ по сравнению со здоровыми пациентами. При сравнении наблюдаемых пациентов между собой имеются достоверные различия между показателями зрелых

Т-лимфоцитов и Т-хелперов, уровень которых в период обострения оказался ниже, чем при достижении ремиссии заболевания.

В период обострения БА, вызванного контактом с причинным аллергеном, наблюдается статистически значимое снижение общего количества зрелых Т-лимфоцитов, в период ремиссии их число повышается до уровня показателей условно здоровых лиц. Также выявлено достоверное повышение соотношения CD4+/CD8+ в период ремиссии до $2,25 \pm 0,21$ относительно $1,59 \pm 0,14$ в контрольной группе, что коррелирует с данными авторов, которые показали, что при достижении контроля над процессом показатели клеточного иммунитета достигали нормы, за исключением иммунорегуляторного индекса, который и после купирования обострения оставался на более высоком уровне [19]. В других исследованиях, как и в нашем, отмечено снижение абсолютного содержания CD3+, CD8+ лимфоцитов, абсолютной концентрации CD4+ лимфоцитов, а также абсолютной и относительной концентрации CD16+ клеток [21, 22]. В период ремиссии заболевания отмечается достоверное увеличение В-лимфоцитов. При сравнении пациентов между собой наблюдается закономерность, которая была обнаружена при исследовании сыворотки крови больных с различными причинами обострений: более низкие показатели CD3+CD19+, CD3+CD4+ и CD3-CD19+ в период обострения относительно больных в фазе ремиссии заболевания.

В дебюте заболевания в период обострения заболевания существенных отклонений в параметрах иммунограммы не выявлено: достоверно повышен иммунорегуляторный индекс как в обострении, так и при достижении ремиссии процесса, и составлял $2,77 \pm 0,47$ и $3,0 \pm 0,49$ соответственно, в сравнении с $1,59 \pm 0,14$, который наблюдался в сыворотке крови лиц, не имеющих в анамнезе бронхолегочной патологии. В период ремиссии отмечено увеличение общего количества Т-лимфоцитов, вероятнее всего, за счет фракции цитотоксических клеток.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы.

1. Среди наиболее значимых причин тяжелых обострений бронхиальной астмы, приводящих к госпитализации, имеют место недостаточная базисная терапия и респираторная инфекция. Остальные причины зафиксированы в значительно меньшем проценте случаев.

2. Сохраняется этнологическая значимость Грам-положительных микроорганизмов группы Streptococcus, Staphylococcus; в качестве второго сочтанного патогена более, чем в половине случаев выявляются грибы рода Candida.

3. Обострение бронхиальной астмы характеризуется подавлением общего количества Т-лимфоцитов у

больных, триггерным моментом которых служили вирусная инфекция и контакт с аллергеном и снижением Т-цитотоксических клеток у больных с вирусным обострением астмы. У больных с другими причинными факторами в фазу обострения показатели иммунитета достоверно не отличаются от результатов исследования условно здоровых лиц.

4. Более значимые отклонения в показателях системного иммунитета выявлены в фазу ремиссии заболевания в виде достоверного увеличения Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-активированных лимфоцитов у больных с инфекционным обострением, недостаточной базисной терапией. Раздражение В-лимфоцитарного звена выявлено у пациентов с недостаточной терапией и контактом с аллергеном. ■

Литература:

- Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Выбор фармакотерапии т желой бронхиальной астмы. Пульмонологии . 2008; 3: 84-88.
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальна астма. С-Пб: Нормедиздат; 2006.
- Global initiative for asthma, 2006. Global burden of asthma: A summary GINA
- Цой А.Н. Симбикорт: стандарт рационального применения единого ингал тора дл контрол бронхиальной астмы. Пульмонологии . 2008; 4: 18-23.
- Кн жеска Н.П., Осипова Г.Л., Белевский А.С. и соавт. Моноклональные антитела против IgE (Ксолар): особенности применения и отбор пациентов. Пульмонологии . 2008; 4: 48-51.
- Авдеев С.Н. Обострение бронхиальной астмы. В Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Бронхиальна астма. М: Атмосфера; 2008. 120-121.
- Mamessier E., Bonifase S., Dupuy P. Lymphocytes T, de l'atopie al'asthma. Rev. Allergol. Immunol. Clin. 2003; Vol.43 (4): 232-235.
- Green R.H., Brightling C.E., Mc Kenna S. et al. Comparison of asthma treatment given in additional to inhaled corticosteroides on airways inflammation and responsiveness. Eur. Respir. J. 2006; Vol.27: 1144-1151.
- Ильина Н.И., Огородова Л.М., Коб кова О.С., Ханова Ф.М., Петровский Ф.И. Характеристика цитокинowego профил у пациентов с терапевтически резистентной астмой. Иммунологии . 2003; 24 (4): 223-226.
- Тарнуев В.А. Иммунологические аспекты при лечении больных бронхиальной астмой кровопусканием. Аллергологии и иммунологии . 2006; 7 (3): 321.
- Чучалин А.Г. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. М: Медицина; 2005.
- Ильина Н.И. Эпидеми аллергии, астмы – в чем причина? Астма. 2001; 1: 35-38.
- Агаева А.К., Мамедов Д.Т., Багирадзе А.А., Мурадова Д.Н. Основные причины и триггерные факторы развити бронхиальной астмы т желого течени . Аллергологии и иммунологии . 2006; 7(3): 308.
- Robinson D.S. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperrespon-siveness by interaction with smooth muscle? J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114 (1): 58-65.
- Dharmage S.C., Erbas B., Jarvis D. et al. Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity? Eur. Respir. J. 2009; 33: 237-244.
- Зайцева О.В. Бронхиальна астма и респираторные инфекции у детей. Пульмонологии . 2007; 4: 106-111.
- Латышева Т.В., Медуницына Е.Н. Инфекционные заболевания дыхательного тракта у больных с бронхиальной астмой. РМЖ 2007; 15 (7): 601-603.
- Шагалина А.У., Бакиров А.Б., Мас гутова Л.М. Применение полиоксидони с целью иммунокоррекции вторичной иммунной недостаточности у больных бронхиальной астмой среднет желого и т желого течени . Аллергологии и иммунологии . 2006; 7 (3): 315.
- Садовнича Л.Т., Никитина И.А. Иммунологическа характеристика пылевой бронхиальной астмы у подростков. Аллергологии и иммунологии . 2007; 8(1): 41.
- Борукаева И.Х., Умарова Х.Э., Борукаев А.М. Особенности иммунологической реактивности у больных бронхиальной астмой и прогрессирующей миопией. Аллергологии и иммунологии . 2006; 7 (3): 313.
- Долгих В.В., Козлова Л.С., Борбоева А.С., Боденкова С.Г., Жузина Н.С. Сравнительна характеристика показателей иммунного статуса у пациентов с бронхиальной астмой на фоне терапии полиоксидонием. Аллергологии и иммунологии . 2006; 7 (3): 316.