



ДИНАМИКА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ МНОГОЛЕТНЕЙ БАЗИСНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

А.Б. Пирогов, канд. мед. наук, А.Г. Приходько, д-р мед. наук

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000 г. Благовещенск, ул. Калинина 22.

Введение

Большинство (63,8%) больных бронхиальной астмой (БА) характеризуются эозинофильным паттерном воспаления бронхов ($\geq 3\%$ эозинофилов в мокроте), ассоциирующимся с атопическим фенотипом болезни и Th-2 иммунным ответом. Между тем клинический феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), выявляемый у астматиков под воздействием на дыхательную систему холодового триггера [2], сопровождается активацией смешанного воспалительного паттерна [1], при котором в мокроте насчитывается $\geq 2\%$ эозинофилов и $\geq 40\%$ нейтрофилов [4]. В данной связи актуален вопрос о ресурсах динамики клеточного воспаления бронхов у пациентов с ХГДП при длительном противовоспалительном лечении ингаляционными глюкокортикостероидами в комбинации с пролонгированными симпатомиметиками.

Цель работы

Оценить структуру гранулоцитов воспалительного паттерна бронхов больных БА с ХГДП на фоне изменений клинко-функциональных параметров болезни под влиянием базисной комбинированной терапии продолжительностью от 6 месяцев до 4 лет.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 27 больных персистирующей БА неконтролируемого течения с ранее верифицированной холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Все больные получали стандартную терапию препаратами с фиксированными комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия (ИГКС/ДДБА) на протяжении 6 месяцев ($n=18$), 1 года ($n=18$), 2 лет ($n=9$), 4 лет ($n=9$). Исходно и на указанных этапах лечения у пациентов оценивали уровень контроля над болезнью по данным вопросника Asthma Control Test (АСТ, баллы); проводили оценку вентиляционной функции лёгких с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха (ОФВ1, % долж.; ОФВ1/ЖЕЛ, %) при рутинной спирометрии (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с выполнением бронхолитической пробы с β_2 -агонистом короткого действия (salbutamol, 400 мкг); исследовали реакцию дыхательных путей на холодовой стимул (Δ ОФВ1) путём проведения стандартной 3-минутной бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (-20°C) (ИГХВ) [2].

Цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ) проводили не позднее 2 часов после её получения [3]. Клеточный состав в мазках мокроты изучали при помощи светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчётом не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических частях препарата. Число найденных клеток выражали в процентах.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали парный критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинко-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2016. Т. 26, №6. С. 701-707. doi: 10.18093/086901892016266701707
2. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2011. 204 с.
3. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // Curr. Med. Chem. 2011. Vol. 18, №10. P. 1415-1422. doi: 10.2174/092986711795328337
4. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125, №5. P. 1028-1036. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008

Результаты

Данные анализа клеточного состава ИМ больных БА показали последовательное снижение содержания эозинофилов и увеличение числа нейтрофилов в дыхательных путях в процессе лечения (рис.1). Исходный эозинофильный паттерн воспаления (эозинофилов $24,5 \pm 4,6\%$; нейтрофилов $30,3 \pm 3,9\%$) на последнем этапе наблюдения (4 года) трансформировался в смешанный: эозинофилов $5,8 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$), нейтрофилов $51,6 \pm 4,37\%$ ($p < 0,01$). На этапах 6 месяцев, 1 года и 2 лет количество эозинофилов ИМ по сравнению с исходным уровнем сокращалось до $10,9 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$), $11,2 \pm 1,85\%$ и $10,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), соответственно. Количество нейтрофилов в ИМ на указанных этапах повышалось до $36,65 \pm 5,8\%$, $36,3 \pm 5,8\%$ и $48,4 \pm 3,7\%$ ($p < 0,01$), соответственно. Параллельно с преобразованиями состава бронхиальных гранулоцитов под воздействием комбинированных препаратов Δ ОФВ1 в ответ на ИГХВ, снижалось с $-13,7 \pm 1,6\%$ до $-9,3 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$) через 6 месяцев, до $-11,3 \pm 2,4\%$ через 1 год, до $-8,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,01$) через 2 года и до $-7,5 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$) через 4 года (рис.1).

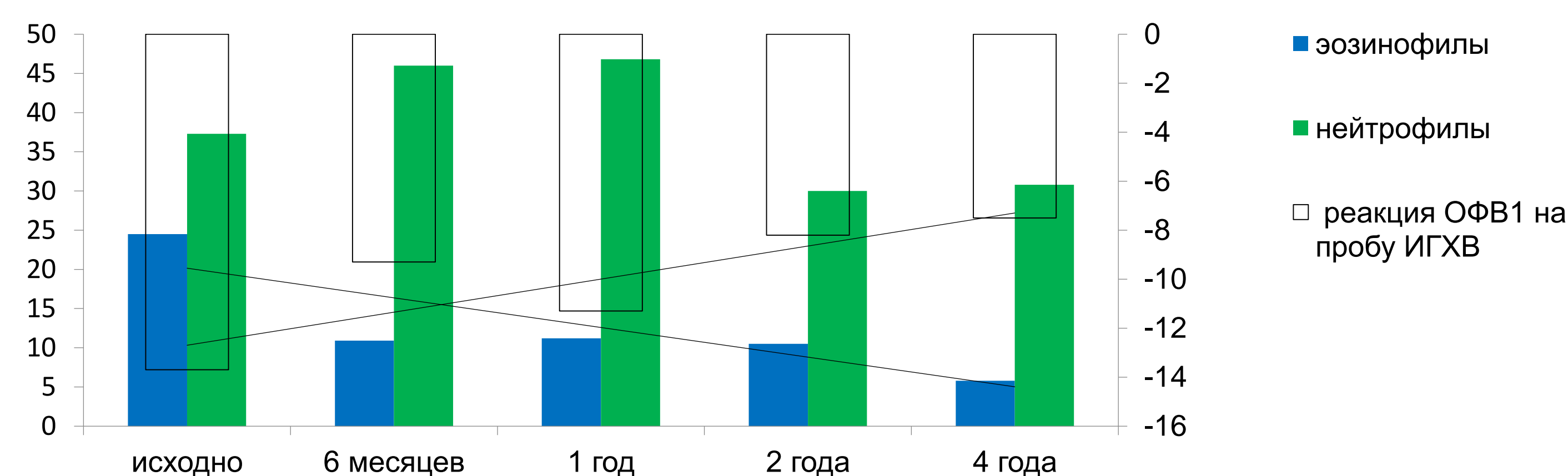


Рис. 1. Динамика реакции бронхов (Δ ОФВ1,%) на холодный воздух и содержания гранулоцитов (в %) мокроты.

Одновременно изменялась реакция дыхательных путей на введение бронхолитика. Прирост ОФВ1 по отношению к исходному значению в ответ на ингаляцию сальбутамола, который в начале исследования составлял в среднем $14,2 \pm 3,1\%$, через 6 месяцев снизился до $10,1 \pm 2,7\%$, через 1 год до $12,0 \pm 2,2\%$, через 2 года до $15,2 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$) и через 4 года до $7,8 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), соответственно. В тоже время, величина ОФВ1 не имела значимых отличий и составляла исходно $96,0 \pm 2,4\%$, через 6 месяцев, 1,2 и 4 года $95,7 \pm 2,5$; $95,2 \pm 2,7$; $98,9 \pm 3,7$; $87,1 \pm 7,7\%$, соответственно (рис. 2).

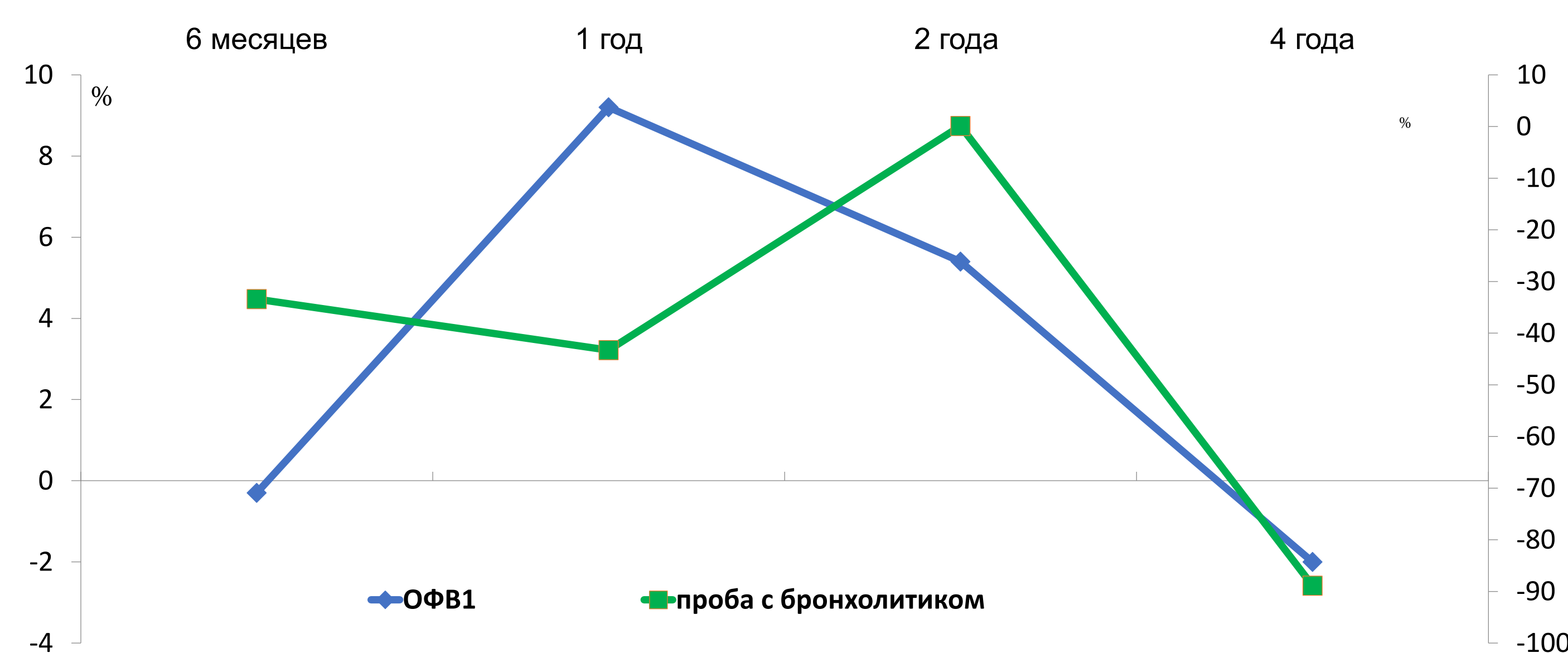


Рис. 2. Разность средних значений (Δ ,%) ОФВ1, и вариабельность реакции Δ ОФВ1%, на пробу с бронхолитиком в динамике (по отношению к первому визиту).

Уровень АСТ у пациентов с увеличением длительности базисной терапии неуклонно повышался: если исходный АСТ составлял $14,2 \pm 0,9$ баллов и свидетельствовал о низком контроле над болезнью, то на этапе 6 месяцев среднегрупповое значение увеличилось на 29,4% и составляло $19,0 \pm 1,0$ баллов ($p < 0,01$), в промежутке 1-2 лет среднее число баллов составило $18,1 \pm 1,0$ ($p < 0,05$) и $16,9 \pm 1,1$ баллов, через 4 года наблюдения у больных отмечено значимое улучшение контроля над болезнью до $21,1 \pm 1,3$ баллов ($p < 0,01$). Прирост АСТ на завершающем этапе исследования с наибольшей вероятностью был обусловлен депрессией атопического (эозинофильного) воспаления и, как следствие, снижением реакции дыхательных путей пациентов на бронхопровокационный стимул.

Заключение

Изменения количественных показателей эозинофилов и нейтрофилов в составе ИМ больных БА с ХГДП демонстрируют подвижность состава бронхиальных гранулоцитов, уязвимость эозинофильного пула к воздействию комбинаций ИГКС/ДДБА, возрастающую по мере многолетней пролонгации лечения, а также возможность трансформации эозинофильного воспалительного паттерна в смешанный.