

Ю.В.Захарова¹, А.А.Пунин¹, Г.Н.Федоров², В.Н.Григорьева²

Комплексная оценка уровней достижения контроля над бронхиальной астмой, по критериям GINA, тесту АСТ и показателям клеточного иммунитета

1 – кафедра факультетской терапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия Росздрава": 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40;

2 – центральная научно-исследовательская лаборатория ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия Росздрава": 214019, Смоленск, ул. Кирова, 40

J.V.Zakharova, A.A.Punin, G.N.Fedorov, V.N.Grigorieva

Changes in lung function, Asthma Control Test, and lymphocyte subpopulations in subjects with bronchial asthma

Summary

Lung function, Asthma Control Test (ACT) and lymphocyte subpopulations in patients with bronchial asthma were studied. Fifty five subjects with different degrees of asthma control according to GINA, 2006, participated in the study. The study revealed statistically significant reduction in lung function, ACT score, and total number of T- lymphocytes and increase in numbers of CD4+ and CD20+ cells. A certain level of CD25+ lymphocytes could indicate the need in the combined maintenance therapy. Number of CD3+ cells ranged from 60.5 to 66, number of CD4+ cells ranged from 39 to 46, and number of CD20+ cells ranged from 11 to 16 could be used as markers of inflammatory response in asthma patients and as important criteria to choose the individual treatment.

Key words: bronchial asthma, control, lung function, Asthma Control Test, lymphocytes.

Резюме

Проводилось изучение показателей спирометрии, теста по контролю над астмой (АСТ) и изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных бронхиальной астмой (БА). В исследовании участвовали 55 пациентов с различным уровнем контроля заболевания, по критериям GINA (2006). При неконтролируемом течении БА показатели спирометрии, как и результаты АСТ, минимальны, снижено общее число Т-лимфоцитов, повышена экспрессия CD 4 и CD20. Уровень CD25 указывает на необходимость перевода пациентов, получающих монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами, на комбинацию этих препаратов с β_2 -агонистом длительного действия. Установлено, что значения CD3 в диапазоне от 60,5 до 66, CD4 – от 39 до 46 и CD20 – от 11 до 16 являются лабораторными маркерами клинически неконтролируемого течения БА, определяют тяжесть патологического процесса и могут служить важными критериями для индивидуального подбора терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, функция внешнего дыхания, тест по контролю над астмой АСТ, лимфоциты.

Бронхиальная астма (БА), являясь глобальным и быстро прогрессирующим заболеванием, которым страдают > 100 млн человек в мире, остается одной из актуальных медико-социальных проблем и привлекает к себе огромное внимание исследователей на протяжении многих 10-летий [1, 2]. Несмотря на разработку и внедрение новых лечебных технологий, появление высокоэффективных противоастматических лекарственных средств, смертность при БА сохраняется, что, безусловно, говорит о неадекватности проводимой терапии [2, 3]. Наиболее значимые успехи в изучении этой патологии достигнуты в последние годы, что нашло отражение в докладах рабочей группы GINA (*Global Initiative for Asthma*) 1995 г., пересмотров 2002 и 2006 гг. [1, 2]. С точки зрения экспертов GINA, наиболее важными целями лечения пациентов с БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием, эффективное предотвращение обострений и снижение летальности [1, 2]. Масштабные исследования, охватившие большинство стран мира, продемонстрировали в целом низкий уровень контроля БА [1, 3]. По данным исследования AIRE, только 5 % пациентов имеют контролируе-

мое течение заболевания и получают лечение, обеспечивающее контроль над БА [3]. Сходные данные получены и в России: БА плохо контролируется у 84 % пациентов [1]. Однако понятие контроля над заболеванием оказалось неоднозначным и многоплановым. В поисках единого высокочувствительного и высокоспецифичного показателя были созданы многочисленные системы контроля, основанные на анализе клинико-анамнестических, клинико-функциональных, лабораторных показателей и т. д. В 2000 г. комитет экспертов GINA выдвинул концепцию новых целей лечения БА и инициировал исследование GOAL, в котором впервые были предложены критерии полного контроля (максимально достижимого, идеального) наряду с критериями хорошего контроля (менее строгими, по сравнению с полным) [3]. Попытки разработать совокупное определение контроля привели к появлению нескольких инструментов, предназначенных для его оценки. Среди них клинические – цели лечения GINA и полный контроль GOAL, вопросники – ACQ, ACT и др. [3]. В создании теста по контролю над БА (АСТ) приняли участие 2 рабочие группы: врачи общей практики

и ведущие специалисты по БА. Обе они определили составляющие контроля БА и участвовали в выработке "золотого стандарта" этого понятия. АСТ, представляющий собой аналог теста, который используется в Великобритании, содержит 5 вопросов, касающихся симптомов заболевания и общей оценки пациентом своего самочувствия. Для каждого из вопросов существует перечень формализованных ответов, каждому из которых соответствует определенное количество баллов. В зависимости от общего количества баллов, набранных пациентом, выносится решение о контроле БА [1, 3].

Используя только клинические показатели, данные спирометрии, количество баллов вопросника, врач не может гарантировать пациенту адекватный контроль над воспалением в дыхательных путях. Даже полное отсутствие симптомов не означает, что воспалительный процесс надежно контролируется. Исследование кривых "доза—эффект" для ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) показывает, что дозы, обеспечивающие отсутствие симптомов заболевания у большинства пациентов, не обеспечивают исчезновения других проявлений воспаления в бронхиальном дереве [4, 5]. Не стоит забывать, что среди больных с одинаковой тяжестью течения БА ответ на действие иГКС может существенно варьироваться, и доза иГКС, определяемая только на основании выраженности симптомов, может оказаться недостаточной для достижения полного контроля. Отмечено положительное влияние стероидов на иммунные механизмы при БА, роль которых в патогенезе заболевания весьма существенна [6]. Имеются противоречивые сведения о влиянии иГКС на содержание лейкоцитов в крови и иммунный статус организма человека. Эти препараты действуют на процессы пролиферации и дифференцировки иммуннокомпетентных клеток, подавляют продукцию цитокинов, а также блокируют синтез цитокиновых рецепторов [7]. Однако эти данные в основном касаются системных ГКС, а сведения об изменении параметров в условиях терапии иГКС противоречивы. Уточнение механизмов формирования иммунного воспаления на различных стадиях развития заболевания позволяет определить объем, характер и длительность противовоспалительной терапии. В работе *Y. Shiota et al.* отмечено, что у больных БА, лечившихся иГКС, сывороточный уровень CD25 значительно ниже, чем у пациентов, не получающих стероиды [8]. *Н.Е. Кислова* показала, что через 2 нед. постоянной терапии иГКС у больных БА улучшились клинические и функциональные параметры, но статистически значимые изменения иммунных показателей отсутствовали. Только через 6 мес. после терапии иГКС выявлялось достоверное снижение экспрессии CD8- и CD25-антигенов на лимфоцитах периферической крови и увеличение доли пациентов с нормальным содержанием данных маркеров [9]. До сих пор остается неизученной динамика иммунных показателей на фоне длительной терапии иГКС, не менее важным является вопрос о тактике дальнейшего ведения пациентов, достигших контроля

над заболеванием, по клиническим и функциональным параметрам. В связи с этим представляет интерес изучение экспрессии маркеров лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD20 и CD25 у пациентов с БА на различных уровнях контроля над заболеванием, что позволит дополнить представления о патогенезе, сроках достижения контроля, а также более тщательно оценивать эффективность и длительность терапии иГКС.

Цель исследования — провести комплексную оценку уровней контроля БА у взрослых пациентов на основании данных спирометрии, теста АСТ, показателей иммунного статуса — содержания лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+ в периферической крови.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 55 амбулаторных пациентов с БА мужского пола, средний возраст которых составил $49,9 \pm 4,2$ года. В соответствии с рекомендациями GINA (2006) были сформированы 3 группы, различающиеся уровнем контроля над заболеванием [2]. БА считалась контролируемой при соблюдении следующих критериев: количество дневных симптомов < 2 эпизодов в неделю; отсутствие ночных симптомов и пробуждений, ограничения активности, обострений, потребности в препаратах неотложной помощи; наличие ≤ 2 эпизодов БА в неделю; показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) — в пределах нормальных величин. Для частично контролируемого течения заболевания достаточно было наличия любого из перечисленных проявлений БА в течение 1 нед. при снижении значений ОФВ₁ и ПСВ на $\geq 20\%$ долж. для данного пациента. Наличие ≥ 3 признаков частично контролируемой БА в течение 1 нед. характерно для неконтролируемой формы заболевания [2]. В настоящем исследовании пациенты с контролируемой БА составили 15 %, частично контролируемой — 16 % и неконтролируемой — 69 %. Среди них легкая степень тяжести течения регистрировалась у 11 %, средняя — у 73 %, тяжелая — у 16 % больных. Тест АСТ заполнялся пациентом во время визита самостоятельно, без помощи врача. Все обследуемые получали базисную противовоспалительную терапию иГКС. Для достижения контроля над заболеванием 58 % больных получали комбинацию 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона дважды в сутки, 29 % — 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона дважды в сутки. Монаотерапия флутиказоном в дозе 250 мкг в сутки применялась у 13 % больных. Для купирования острой симптоматики использовался ингаляционный короткодействующий β_2 -агонист по требованию, но не чаще 3–4 раз в сутки. Лабораторные исследования проводили на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Смоленской государственной медицинской академии: подсчитывали абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови и определяли их субпопуляционный

состав (лимфоциты CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и CD25+) методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью панели моноклональных антител производства ТОО "Сорбент" (Москва). Статистическая обработка материала проведена по стандартной методике. Все данные представлены как медиана (*Me*) с 25–75%-ным интерквартильным размахом. Достоверность различий между группами определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

Во время 1-го визита к врачу оценивали текущее состояние пациента по критериям GINA (2006), уровень контроля БА (по АСТ), анализировали спирогамму. Учитывали максимальное значение ОФВ₁, зарегистрированное за 3 маневра. Обратимость бронхиальной обструкции оценивали по существующим стандартам функциональных легочных тестов. Повторный осмотр назначали через 3 мес. При достижении контроля над заболеванием по критериям GINA (2006) повторно определяли содержание лимфоцитов в периферической крови и их субпопуляционный состав. В группе пациентов, не достигших контроля над БА, проводили тщательную клиническую оценку состояния больного, выявляли наличие осложнений и сопутствующей патологии, проверяли адекватность техники ингаляции. При необходимости пересматривали базисную противовоспалительную терапию. Пациентов данной группы осматривали через 3 мес., лабораторное исследование проводили при достижении контроля над БА. По окончании исследования все участники получили рекомендации и продолжали наблюдаться у врача-пульмонолога.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, при неконтролируемом течении БА повышался уровень лимфоцитов CD4+ и CD20+ и снижалось общее количество Т-лимфоцитов ($p < 0,05$). По мере достижения контроля про-

исходило значимое повышение CD3+-клеток и уменьшалось количество Т-хелперов ($p < 0,05$).

Результаты, представленные в табл. 2, демонстрируют достоверное повышение Т-супрессоров, а также маркеров CD20+ и CD25+ при легком течении заболевания ($p < 0,05$). При сравнении среднетяжелой и тяжелой БА значимые различия отсутствовали.

На 1-м визите сумма баллов АСТ для всех участников исследования составила 16 (7; 24), значение ОФВ₁ – 2,49 л (0,59; 4,5) и 73 %_{долж.} (17; 98). ОФВ₁ до 60 %_{долж.} выявлен у 22 % больных, 60–80 %_{долж.} – у 42 %, > 80 %_{долж.} – у 20 % пациентов.

Как видно из табл. 3, уровень контроля БА, по вопросу АСТ, имеет наибольшее значение при контролируемом течении. С потерей контроля, по критериям GINA (2006), снижается сумма баллов, набранная при заполнении теста ($p < 0,001$). Данные спирометрии показывают, что наименьшие функциональные показатели – у пациентов с неконтролируемым течением БА, прослеживается тенденция к их увеличению при достижении контроля ($p < 0,05$).

При заполнении вопросника АСТ результат ≤ 14 баллов был получен у 42 % больных, 15–19 и > 20 баллов набрали по 29 % обследованных. Данные, представленные в табл. 4, демонстрируют, что у пациентов с уровнем контроля АСТ < 14 баллов отмечается наименьшее содержание CD3-лимфоцитов и наиболее высокие значения маркеров CD4+ и CD20+ ($p < 0,05$). Для пациентов с хорошим и полным контролем БА (> 20 баллов, по АСТ) характерно снижение содержания Т-хелперов и CD20+ и рост экспрессии CD3 ($p < 0,05$). По мере повышения контроля БА наблюдается значимое увеличение ОФВ₁: его минимальное значение зарегистрировано в группе больных с результатом АСТ < 14 баллов, максимальные показатели спирометрии – у пациентов, набравших > 20 баллов, при 15–19 баллах параметры функции внешнего дыхания занимают промежуточное положение ($p < 0,05$).

Таблица 1
Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных с различным уровнем контроля БА

Группы обследованных в зависимости от контроля БА	Исследуемый маркер				
	CD3	CD4	CD8	CD20	CD25
1-я – контролируемая БА ($n = 8$)	66 (59; 71)	41,5* (36; 46)	22 (21; 28)	11* (10; 16)	9 (8; 10)
2-я – частично контролируемая БА ($n = 9$)	69** (60; 74)	39 (37; 44)	22 (21; 26)	12 (11; 13)	8 (8; 12)
3-я – неконтролируемая БА ($n = 38$)	60,5*** (52; 75)	46*** (41; 48)	25 (22; 30)	16 (12; 18)	9 (7; 10)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой, ** – между 1-й и 2-й группой, *** – между 2-й и 3-й группой.

Таблица 2
Распределение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при различной степени тяжести БА

Группы обследованных в зависимости от степени тяжести БА	Исследуемый маркер				
	CD3	CD4	CD8	CD20	CD25
1-я – легкая БА ($n = 6$)	69,5 (52; 71)	44,5 (42; 48)	28,5** (25; 32)	18,5** (13; 22)	14,5* (9; 4)
2-я – БА средней тяжести ($n = 40$)	65 (61; 70)	46 (41; 48)	24 (21; 30)	15 (11; 18)	9 (7; 10)
3-я – тяжелая БА ($n = 9$)	67,5 (61; 70)	41 (38; 46)	23,5 (22; 26)	13 (10; 16)	9 (8; 10)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 2-й группой; ** – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой.

Таблица 3

Сравнительная характеристика уровня контроля БА по показателям спирометрии и АСТ

Группы пациентов в зависимости от контроля БА	Исследуемый показатель		
	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , %долж.	АСТ, баллы
1-я – контролируемая БА (n = 8)	2,5 (2; 3)	82,5* (72; 90)	21,5* (21; 23)
2-я – частично контролируемая БА (n = 9)	3,0** (2; 4)	84** (76; 94)	20** (19; 22)
3-я – неконтролируемая БА (n = 38)	2,5 (2; 3)	65 (53; 76)	13,5*** (12; 16)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой; ** – статистическая достоверность различий между 1-й и 2-й группой; *** – статистическая достоверность различий между 2-й и 3-й группой.

Ко 2-му визиту полный и частичный контроль БА, по критериям GINA (2006), был достигнут у 31 % участников исследования. При этом, по сравнению с 1-м визитом, достоверно увеличивались показатели АСТ с 16 до 21 балла и ОФВ₁ – с 73 до 80 %долж. ($p < 0,001$). Экспрессия маркеров лимфоцитов CD4 и CD20 снижалась с 46 до 40 и с 25 до 22 соответственно, а содержание Т-лимфоцитов увеличивалось с 60,5 до 68 ($p < 0,002$).

Аналогичные данные получены при сравнении групп неконтролируемой БА на 1-м визите и контролируемой и частично контролируемой БА на 2-м визите. Статистически достоверных различий при сравнении пациентов с полным и частичным контролем БА на 1-м и 2-м визитах не получено.

При достижении клинического контроля над БА повышаются результаты АСТ, нормализуется ОФВ₁. Увеличивается уровень клеток CD3+ клеток и снижается экспрессия CD4 и CD20. Известно, что во время развития аллергической реакции замедленного типа повышается количество Т-хелперов и Т-супрессоров [10]. В свою очередь активированные Т-хелперы продуцируют интерлейкин-2, который оказывает стимулирующее воздействие на рост, пролиферацию, дифференцировку клона Т- и В-лимфоцитов, активированных антигенпрезентирующими клетками [11, 6]. Одновременно с потерей контроля над БА, определяемой по клиническим критериям и сопровождающейся снижением показателей АСТ и ОФВ₁, лабораторно выявляется повышение экспрессии CD4, а в дальнейшем – CD20 и CD25. Известно, что антигены CD20 и CD25, экспрессируемые на мембране активированных лимфоцитов, моноцитов и натуральных киллеров, участвуют в реализации иммунных реакций и в активационных процессах [12]. Исходя из этого, установленный в настоящем исследовании рост их содержания при клинически неконтролируемом течении БА может считаться косвенным маркером активации иммунной системы и воспалительного процесса.

Заключение

Таким образом, при неконтролируемом течении БА происходит падение ОФВ₁ и снижение показателей теста АСТ, уменьшается общее количество Т-лимфоцитов, повышается медиана CD4- и CD20-антигенов. Результаты АСТ соответствуют данным тщательного клинического обследования, отражают динамику состояния пациентов, тесно связаны с функциональными и лабораторными маркерами БА. Этот тест прост, понятен для больных, может использоваться самими пациентами, не требует затрат времени. Русскоязычная версия вопросника АСТ является удобным и эффективным инструментом изучения уровня контроля БА и, соответственно, эффективности проводимого лечения в реальной клинической практике. Результаты АСТ достаточно точно отражают уровень контроля над заболеванием. Сохранение у пациентов с персистирующей БА результата АСТ < 20 баллов указывает на необходимость продолжать противовоспалительное лечение. Диапазон содержания клеток CD3+ от 60,5 до 66 и экспрессия CD4+ от 39 до 46 и CD20+ от 11 до 16 являются маркерами клинически неконтролируемого течения заболевания. Сохранение указанных уровней лимфоцитов CD3+, CD4+, CD20+ свидетельствует о том, что пациенту требуется дальнейшая патогенетическая терапия иГКС, пока не будут достигнуты нормальные значения этих показателей и стойкая иммунологическая ремиссия. Повышения контроля над БА можно добиться путем более тщательного наблюдения над пациентами с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования.

Литература

1. Архипов В.В., Цой А.Н. GINA 2006: новые рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2007; 15 (4): 255–259.

Таблица 4

Экспрессия лимфоцитов и значение ОФВ₁ у пациентов с различным уровнем контроля, по АСТ

Группы пациентов в зависимости от контроля БА, по АСТ	Исследуемый показатель					
	CD3	CD4	CD8	CD20	CD25	ОФВ ₁ (%долж.)
1-я – ≤ 14 баллов (n = 23)	60* (52; 68)	46 (42; 48)	21,5 (22; 30)	18* (14; 20)	8,5 (7; 12)	64* (46; 78)
2-я – 15–19 баллов (n = 16)	67 (56; 70)	44*** (41; 48)	25 (22; 30)	14 (12; 16)	9 (8; 10)	73 (65; 83)
3-я – ≥ 20 баллов (n = 16)	69** (64; 72)	40** (37; 46)	22 (21; 28)	11** (10; 13)	9 (8; 10)	82,5** (71; 90)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 2-й группой; ** – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой; *** – статистическая достоверность различий между 2-й и 3-й группой.

2. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2006.
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С. "АСТ" — новый инструмент для оценки контроля над бронхиальной астмой. Аллергология 2005; 2: 48–53.
4. Шумакова Д.П., Прибылова Н.Н., Неронов А.Ф. Характеристика показателей иммунного статуса и периферической крови у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме XX Национального конгресса по болезням органов дыхания, 1–4 нояб. 2000. СПб.; 2000. 65.
5. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1720–1745.
6. Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л. Морфология и цитология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. 400–423.
7. Юлдашева И.А. Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой. Иммунология 2002; 2: 107–109.
8. Shiota Y., Sato T., Ono T. Serum levels of soluble CD 25 (soluble interleukin 2 receptor) in asthmatic patients. Alerugi 1993; 42 (8): 914–919.
9. Кислова Н.Е. Качество жизни и эмоциональный статус больных бронхиальной астмой в комплексной оценке эффективности ингаляционной стероидной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2003.
10. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кузьменко Л.Г. и др. Влияние антигенной стимуляции на поверхностные маркеры лимфоцитов при обострении atopической бронхиальной астмы и при проведении специфической иммунотерапии у детей. Вестн. Рос. гос. мед. ун-та 2005; 7 (46): 42–46.
11. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update. Pharmacol. Rev. 1998; 50 (4): 515–526.
12. Громов И.А., Семикина Е.Л., Намазова Л.С. Клинико-иммунологическое значение определения экспрессии мембранных рецепторов у детей с atopической бронхиальной астмой при проведении аллергенспецифической иммунотерапии. Вопр. соврем. педиатр. 2007; 6 (2): 151–152.

Информация об авторах

Захарова Юлия Витальевна – очный аспирант кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 27-11-06; e-mail: juliav11@mail.ru
 Пунин Александр Алексеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 27-11-06; e-mail: factherapy@mail.ru
 Федоров Геннадий Николаевич – к. м. н., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 55-38-95
 Григорьева Валентина Николаевна – к. м. н., старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 55-38-95

Поступила 01.12.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-07