

## Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико-функциональные и иммунологические особенности

ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет": 443079, Самара, ул. Гагарина, 18

*O.S.Kozlova, A.V.Zhestkov, V.V.Kulagina*

## Bronchial asthma in combination with allergic rhinitis: clinical, functional and immunological features

### Summary

The study of course and control of the disease, quality of life and cytokine profile in patients with bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) involved 138 patients aged 18 to 70 years. Patients with combination of these diseases had drug allergy (34.3 % vs 12.1 %), food allergy (34.3 % vs 15.2 %), pollen sensitization (77.1 % vs 45.5 %), co-existing pathology of the upper respiratory tract (21.9 % vs 3.0 %) and family history of AR (38.1 % vs 15.2 %) significantly more often when compared to patients with BA alone. Majority of the patients (65.7 %) had poor controlled BA. Combination of BA and AR was found to influence negatively on the patients' quality of life. The observed relations between quality of life, results of ACT-test and serum cytokine levels (IFN- $\gamma$ , IL-8) allow considering the given parameters as criteria of asthma control.

**Key words:** bronchial asthma, allergic rhinitis, quality of life, control of the disease, cytokine.

### Резюме

В исследование по изучению особенностей течения и уровня контроля над заболеванием, показателей качества жизни (КЖ) и цитокинового профиля у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в сочетании с аллергическим ринитом (АР) были включены 138 больных в возрасте от 18 до 70 лет. У наблюдаемых пациентов достоверно чаще, чем у больных с изолированной БА, встречались лекарственная (34,3 % vs 12,1 %) и пищевая (34,3 % vs 15,2 %) аллергия, пыльцевая сенсибилизация (77,1 % vs 45,5 %), сопутствующая патология верхних дыхательных путей (21,9 % vs 3,0 %) и отягощенная наследственность по АР (38,1 % vs 15,2 %). У большинства пациентов (65,7 %) имело место неконтролируемое течение БА. Показано негативное влияние БА в сочетании с АР на КЖ пациентов. Таким образом, выявленная взаимосвязь между показателями КЖ и результатом АСТ-теста, а также уровнем цитокинов в сыворотке крови (IFN- $\gamma$ , IL-8) у наблюдаемых пациентов позволяет рассматривать данные параметры в качестве критериев контроля течения БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, качество жизни, уровень контроля, цитокины.

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре заболеваний органов дыхания и является важнейшей проблемой клинической медицины, пульмонологии. БА относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний современного общества: в мире – около 300 млн больных астмой [1].

Особенностью наступившего столетия является увеличение числа пациентов, имеющих сочетанную патологию. В первую очередь это касается БА и аллергического ринита (АР) [2; 3]. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира, распространенность БА составляет от 1 до 18 %, а распространенность АР колеблется от 10 до 25 % [4].

В нашей стране чрезвычайно актуальной остается проблема гиподиагностики БА: ее распространенность, по данным официальной статистики, в несколько раз меньше реальной. Одной из проблем является то, что многие пациенты терпят приходящие респираторные симптомы до того момента, как попадут позже на прием к врачу. Другим важным фактором, приводящим к недостаточной диагностике астмы, является неспецифическая природа симптомов, которая может приводить к постановке альтер-

нативного диагноза [5]. Все это приводит к прогрессированию заболевания, снижению трудоспособности больных, поздней диагностике, извращению статистики и повышению расходов в рамках государственного здравоохранения [6].

Затраты, связанные с БА, зависят от уровня контроля над заболеванием у конкретного пациента и эффективности предупреждения обострений. Как показали последние проведенные исследования [7], велико экономическое бремя неконтролируемой БА. Несмотря на существование международных руководств и современных эффективных лекарственных средств, уровень контроля БА остается недостаточным у подавляющего большинства пациентов с любой тяжестью заболевания [8]. До настоящего времени остаются малоизученными факторы, влияющие на уровень контроля над заболеванием, недостаточно сведений о показателях качества жизни (КЖ) у пациентов с БА в сочетании с АР. Для своевременной диагностики и прогноза течения заболеваний органов дыхания у взрослых большое значение приобретает анализ взаимосвязи между уровнем контроля БА, функциональными параметрами и степенью выраженности воспаления.

## Материалы и методы

Было проведено клиническое обследование 138 больных БА, проходивших лечение в отделении пульмонологии и аллергологии и в специализированном консультативно-диагностическом центре клиник ГОУ ВПО "Самарский ГМУ". Из них 105 пациентов – с БА в сочетании с АР и 33 – с изолированной БА. Среди обследованных больных было 98 женщин и 40 мужчин в возрасте от 18 до 70 лет. Контрольную группу составили 65 здоровых доноров.

Для обследования больных кроме общеклинических использовались инструментальные методы: спирометрическое исследование ("Спиротест-ПС", НПО "Развитие", Россия); аллергологический метод (проведение кожных скарификационных тестов со стандартным набором аллергенов); иммунологический (определение уровня цитокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в Институте экспериментальной медицины и биотехнологий ГОУ ВПО "Самарский ГМУ"); социологический (определение уровня контроля над заболеванием при помощи АСТ-теста – теста по контролю над астмой; исследование КЖ с использованием специального вопросника Госпиталя святого Георгия).

Расчеты и оценка результатов выполнены с помощью программы *Microsoft Excel 2007* и *Statistica 6.0 StatSoft*. Цифровые значения обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента ( $t$ ) и уровню значимости ( $p$ ). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

## Результаты и обсуждение

У большинства (66,7 %) обследованных пациентов была выявлена отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям. Частота АР у родственников пациентов с БА в сочетании с АР достоверно ( $p < 0,05$ ) превышала аналогичный показатель при изолированной астме (38,1 % и 15,2 % соответственно). У самих пациентов с сочетанной патологией достоверно чаще, чем при изолированной БА ( $p < 0,01$ ), встречались такие аллергические заболевания, как аллергический конъюнктивит (68,6 % и 6,1 % соответственно) и атопический дерматит (30,5 % и 6,1 % соответственно). Статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) в данных группах были различия по частоте встречаемости у пациентов проявлений лекарственной (34,3 % и 12,1 % соответственно) и пищевой (34,3 % и 15,2 % соответственно) аллергии.

Проведение кожных скарификационных тестов выявило, что в группе пациентов с БА в сочетании с АР наиболее значимыми были пыльцевые аллергены (частота встречаемости пыльцевой сенсибилизации составила 77,1 %, у пациентов с изолированной БА – 45,5 %). Сенсибилизация к бытовым и эпидермальным аллергенам преобладала в группе пациентов с изолированной БА (90,9 % и 60,6 % соответственно), что статистически значимо ( $p < 0,01$ )

превышало аналогичные показатели при сочетании БА и АР (74,3 % и 34,3 % соответственно). Преобладание пыльцевой сенсибилизации у пациентов с БА в сочетании с АР, вероятно, можно объяснить тем, что частицы пыльцы, являясь высокомолекулярными аллергенами, оседают на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, особенно при нарушении их проходимости [9].

Частота встречаемости патологии верхних дыхательных путей в виде аденоидов, искривления перегородки носа, полипов у пациентов с БА в сочетании с АР составила 21,9 %, что достоверно ( $p < 0,01$ ) превысило аналогичный показатель у больных с изолированной астмой (3,0 %).

Было выявлено, что в группе больных БА и АР в 42,9 % случаев симптомы ринита предшествовали появлению симптомов астмы. Однако своевременно диагноз АР был выставлен только 18,1 % пациентов, в 53,3 % случаев он выставлялся одновременно с диагнозом БА, в 28,6 % случаев – позже.

Нами была проведена оценка уровня контроля над симптомами БА с помощью вопросника АСТ. У большинства (65,7 %) пациентов отмечено неконтролируемое течение БА, у 28,6 % – хороший контроль, и лишь у 5,7 % пациентов симптомы заболевания контролировались полностью, что соответствует данным литературы [3, 10], согласно которым полного контроля над БА удалось достигнуть у 5,0 % и 3,0 % пациентов соответственно. Несмотря на большое количество жалоб, подавляющее большинство (81,0 %) опрошенных больных считали, что астма у них контролируется. Высокую частоту случаев недооценки пациентами своего состояния можно объяснить тем, что пациенты и врачи предъявляют разные требования к понятию "контроль над БА".

Для изучения факторов, определяющих уровень контроля над БА при ее сочетании с АР, все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 69 пациентов с неконтролируемой астмой (результат АСТ-теста –  $< 20$  баллов), 2-ю – 36 больных с контролируемой БА (результат АСТ-теста – от 20 до 25 баллов). Средний возраст пациентов с неконтролируемой БА достоверно ( $p < 0,001$ ) превысил средний возраст в группе пациентов с контролируемой БА (33,4 и 25,4 года соответственно); пациенты в возрасте  $> 40$  лет составили 36,2 % и 5,6 % соответственно. Все пациенты 2-й группы были работающими, в 1-й группе работающие составили 92,8 %, достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) был и уровень их образования. Среди пациентов 1-й группы больных с высшим образованием было 75,4 %, во 2-й группе – 97,2 %.

При неконтролируемом течении заболевания у пациентов достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) БА была тяжелой либо средней тяжести (89,9 %; во 2-й группе – 44,4 %), сочеталась со среднетяжелым АР (59,4 % и 25,0 % соответственно), в 33,3 % случаев имела сопутствующую патологию (во 2-й группе – в 13,9 % случаев). У пациентов с тяжелой БА не было выявлено ни одного случая контролируемого течения заболевания.

В 1-й группе пациентов показатели функции внешнего дыхания (ФВД): объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>) — были в пределах нормы у 12 больных (17,4 %), умеренно снижены — у 34 (49,3 %), значительно снижены у 23 больных (33,3 %). В группе пациентов с контролируемой БА достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) указанные параметры ФВД были в пределах нормы (77,8 %) и лишь у 8 больных (22,2 %) — умеренно снижены.

Из анамнеза выявлены существенные различия в сроках постановки диагноза БА. В 1-й группе этот срок составил  $4,5 \pm 0,71$  года, во 2-й группе —  $2,3 \pm 0,71$  года, различия достоверны ( $p < 0,01$ ). В группе с неконтролируемой БА после появления первых симптомов заболевания 31,9 % пациентов не обращались к врачу, длительно лечились самостоятельно. Среди пациентов с контролируемой БА длительное самолечение отмечено в 13,9 % случаев, различия достоверны ( $p < 0,05$ ). На момент наблюдения в 1-й группе больных 56,5 % пациентов не получали регулярную базисную противовоспалительную терапию.

Нами проведена оценка КЖ больных с использованием вопросника Госпиталя святого Георгия. Выявлено, что у наблюдаемых пациентов показатели КЖ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышают средние значения шкал для здоровых людей (рис. 1).

У мужчин и женщин при практически одинаковых (52,2 и 56,4 баллов) показателях по шкале "Симптомы" выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) превышение всех неблагоприятных показателей по оставшимся шкалам у женщин. Сравнение показателей КЖ в 2 возрастных группах (1-я —  $< 40$  лет; 2-я —  $> 40$  лет) показало достоверное снижение КЖ с возрастом по всем шкалам ( $p < 0,001$ ).

В развитии и провоцировании обострений БА играют роль различные факторы риска. Выявленные нами статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия показателей по шкале "Симптомы" в группах курящих и некурящих пациентов (65,0 и 54,5 баллов со-

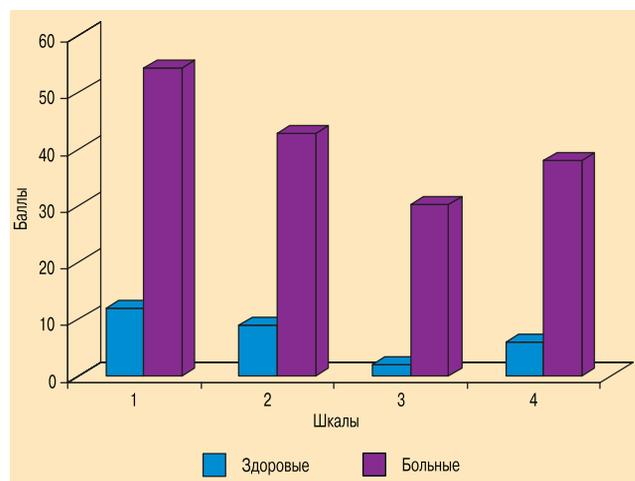


Рис. 1. Показатели качества жизни обследуемых больных и здоровых людей  
Примечание: 1 — "Симптомы"; 2 — "Активность"; 3 — "Влияние"; 4 — "Общая".

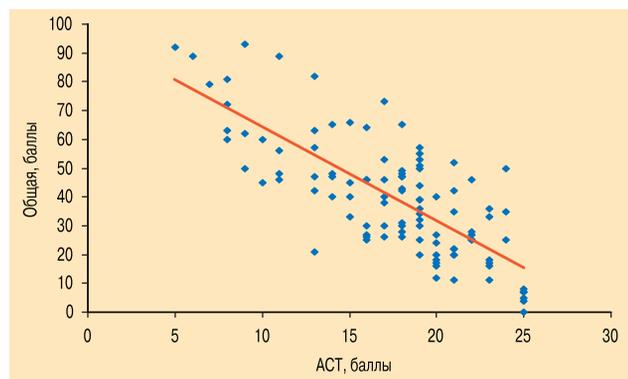


Рис. 2. Взаимосвязь показателей качества жизни пациентов по шкале "Общая" и АСТ-теста (по результатам корреляционного анализа)

ответственно) доказывают, что курение является одним из таких значимых факторов. Также определено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) превышение всех неблагоприятных показателей КЖ у больных, имеющих среднее образование, по сравнению с пациентами с высшим образованием и достоверно более высокий уровень КЖ по всем шкалам у работающих пациентов в сравнении с неработающими ( $p < 0,01$ ).

С нарастанием степени тяжести БА достоверно ( $p < 0,001$ ) ухудшались параметры КЖ по всем шкалам, что согласуется с данными литературы [11], где было отмечено, что КЖ больных БА прогрессирующе ухудшается по мере усугубления тяжести заболевания. Отмечено значимое ( $p < 0,01$ ) превышение параметров КЖ по всем шкалам у пациентов с БА в сочетании со среднетяжелым АР по сравнению с пациентами с БА в сочетании с легким АР. На основе проведенного корреляционного анализа выявлена заметная обратная зависимость показателей КЖ с результатом АСТ-теста (рис. 2).

Изучение особенностей цитокинового профиля больных БА в сочетании с АР выявило, что в группе обследованных пациентов сывороточные уровни IL-1 $\beta$  и IL-8 в 5 раз, а IFN- $\gamma$  в 2 раза превысили соответствующие показатели контрольной группы. Проведенный нами сравнительный анализ показателей цитокинового профиля сыворотки крови у больных с различным уровнем контроля БА выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение IFN- $\gamma$  и снижение IL-8 у пациентов с неконтролируемой астмой. Известно, что решающую роль в иммунопатогенезе аллергических заболеваний играют Th2-лимфоциты и продуцируемые ими цитокины. Повышенное содержание IFN- $\gamma$ , который является цитокином Th1-лимфоцитов, можно объяснить тем, что он участвует в поддержании и усилении уже развившегося аллергического воспаления совместно с цитокинами Th2-лимфоцитов.

По результатам корреляционного анализа обнаружена прямая зависимость между уровнем IFN- $\gamma$  и показателем КЖ по шкале "Симптомы" ( $r = 0,33$ ), а также обратная взаимосвязь между уровнем IL-8 и показателями остальных шкал. То есть, чем выше оценка в баллах по шкале "Симптомы", что соответствует более низкому КЖ пациентов, тем выше уровень IFN- $\gamma$  и ниже уровень IL-8 в сыворотке крови.

## Заключение

Примененный нами комплекс исследований с оценкой уровня контроля над симптомами заболевания, изучением КЖ больных и анализом параметров цитокинового профиля сыворотки крови позволил получить новые данные, применение которых будет способствовать улучшению диагностики БА в сочетании с АР и оптимизации подходов к лечению взрослых пациентов.

На основании результатов проведенного исследования и комплексного статистического анализа были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с БА в сочетании с АР достоверно чаще, чем у больных с изолированной астмой, встречались лекарственная и пищевая аллергия (34,3 %), пыльцевая сенсibilизация (77,1 %), сопутствующая патология верхних дыхательных путей (21,9 %), а также отягощенная наследственность по АР (38,1 %).
2. У большинства наблюдаемых пациентов (65,7 %) имело место неконтролируемое течение БА. Показано негативное влияние БА в сочетании с АР на КЖ пациентов.
3. Среди факторов, определяющих уровень контроля над БА и влияющих на КЖ пациентов, выделены несвоевременность диагностики БА (в 31,9 % случаев при неконтролируемой и в 13,9 % – при контролируемой БА) и АР (в 81,9 % случаев), неадекватность лечения (56,5 % больных с неконтролируемой БА не получали регулярной базисной противовоспалительной терапии), тяжесть астмы (в 89,9 % случаев при неконтролируемом и в 44,4 % случаев при контролируемом течении БА была тяжелой либо средней степени тяжести) и сочетающегося с ней ринита (в 59,4 % и 25,0 % случаев соответственно БА сочеталась со среднетяжелым АР), наличие сопутствующей патологии (в 33,3 % случаев при неконтролируемой и в 13,9 % случаев при контролируемой БА), пол, возраст (пациенты в возрасте > 40 лет составили 36,2 % и 5,6 % соответственно), образовательный статус больных (соответственно 75,4 % и 97,2 % пациентов с высшим образованием) и образ жизни (курение, трудовая деятельность).
4. Выявлена зависимость показателей КЖ и результата АСТ-теста, а также уровня IFN- $\gamma$  и IL-8 в сыворотке крови у пациентов с БА в сочетании с АР, что позволяет рассматривать указанные параметры в качестве возможных критериев контроля над течением астмы.

## Литература

1. Манжос М.В., Феденко Е.С., Шкадов С.А. и др. Распространенность бронхиальной астмы среди городского и сельского населения Пензенской области. Рос. аллергол. журн. 2009; 3: 12–17.
2. Терентьева Ж.Н. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки носа у детей, больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2007.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2006.
4. Price D., Zhang Q., Kocevar V.S. et al. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. Clin. Exp. Allergy 2005; 35 (3): 282–287.
5. Демко И.В. Оптимизация диагностических и лечебных программ для больных бронхиальной астмой на модели крупного промышленного города: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
6. Голевцова З.Ш., Багшиева Н.В., Овсянников Н.В. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы. Пульмонология 2005; 1: 48–52.
7. Stock S. Asthma: prevalence and cost of illness. Eur. Respir. J. 2005; 25: 47–53.
8. Белевский А.С., Вознесенский Н.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы у больных, получающих регулярную базисную терапию. Пульмонология и аллергология. 2005; 4: 42–44.
9. Балдуева М.Ф. Аллергический ринит как фактор риска бронхиальной астмы: распространенность, факторы риска и профилактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
10. Слугина Н.А. Показатели контролируемости бронхиальной астмы в скрининговом исследовании. В кн.: Труды X Международного конгресса "Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии". Казань; 2009. 86.
11. Чучалин А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера; 2004.

### Информация об авторах

Козлова Ольга Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО "Самарский ГМУ"; тел.: (846) 265-01-27; e-mail: rambleruse@rambler.ru  
 Жестков Александр Викторович – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО "Самарский ГМУ"; (846) 260-33-61; e-mail: zhestkov@rambler.ru  
 Кулагина Вера Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО "Самарский ГМУ"; (846) 260-37-04; e-mail: vvkсам@mail.ru

Поступила 09.02.10

© Коллектив авторов, 2011

УДК [616.248-06:616.211-056.3]-092