

Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы

Е. В. Надей, В. И. Совадкин, Г. И. Нечаева, В. В. Гольяпин, Е. Н. Логинова

В зарубежной и отечественной литературе значительное внимание посвящено изучению не только распространенности аллергических заболеваний, а именно бронхиальной астмы (БА), аллергическому риниту (АР), атопическому дерматиту (АтД), но и оценке взаимосвязи симптомов БА и других аллергических заболеваний [1–5]. Среди них первенство по частоте ассоциации с БА принадлежит АР [1, 4].

Эпидемиологические исследования последних лет показывают, что у большинства пациентов астма и ринит сопутствуют друг другу, имея общие факторы риска, сходство иммунологического ответа и хронического аллергического воспаления [6–8].

Исследования по распространенности БА и АтД, проведенные в педиатрической практике, указывают, что так называемый «атопический жизненный цикл» и «атопический марш» характеризуются развитием различных атопических заболеваний: у 30–60% больных АтД развивается БА, у 35–66% — АР, при этом сочетание БА с АР и АтД (дерматореспираторный синдром) обуславливает наиболее тяжелое течение заболевания, при котором периодически возникают обострения как БА, так и коморбидной аллергопатологии с кратковременными ремиссиями, резистентностью к медикаментозной терапии, снижением качества жизни больного. В последние годы доказана тесная связь БА с АР: у 40% больных АР выявляется БА, 80% пациентов с БА страдают АР [9–15].

При ассоциации БА с АР отмечается усиление действия на бронхи аллергенов, холодного воздуха и других триггеров, которые усугубляют микроциркуляторные нарушения и мукоцилиарную дисфункцию в слизистой оболочке бронхов, усиливают бронхиальную гиперреактивность [16]. При сочетании с АР аллергическая БА протекает значительно тяжелее, а лечение АР уменьшает симптомы и облегчает течение БА (уровень доказательности А) [17].

Изучению взаимосвязи БА и АтД также посвящен ряд исследований [18–20]. У больных БА отмечается высокая частота развития АтД, что подтверждается наличием прямой корреляционной связи между частотой симптомов БА и АтД по данным Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) [21, 22].

Как БА, так и АР, АтД объединяют единые иммунопатогенетические механизмы формирования аллергического воспаления, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция, вызываемая причинно-значимым аллергеном.

Ранняя диагностика аллергических болезней, предупреждение их развития, подбор адекватной терапии для минимизации симптомов, предотвращения прогрессирования болезни и появления множественных форм аллергии является ведущей при ведении пациентов с аллергией.

На протяжении последних десятилетий активно изучаются механизмы патологических реакций, развиваются диагностические тест-системы и подходы для повышения эффективности терапии. В то же время диагностический поиск причинного аллергена затруднен у пациентов с поливалентной сенсibilизацией и/или с перекрестными реакциями на аллергены не родственных генетически групп [23, 24].

Лидирующими этиологическими триггерами астмы и АР остаются пыльцевые и бытовые аллергены (А. Д. Адо, В. И. Шустова, Б. В. Дзантиев, 1985; И. И. Воржева, А. И. Остроумов, 1987; И. С. Гушин, Н. И. Ильина, С. А. Польшер, 2002; Л. В. Лусс, 2002; Т. Н. Суровенко, 2005; T. Platts-Mills et al., 1989; N. E. Eriksson, A. Holmen, 1996; L. P. Boulet et al., 1997). Изучение спектра сенсibilизации у взрослых больных аллергической БА (Н. М. Ненашева, 2008) показало наличие поливалентной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам нескольких групп (бытовые аллергены клещей домашней пыли семейства *Pyroglyphidae*: *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides microceras*, *Euroglyphus maynei*; пыльцевые — аллергены пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав; эпидермальные; грибковые) у подавляющего большинства больных аллергической БА — 84% (ДИ: 80–87%). Сенсibilизация к дерматофагоидным клещам в разных популяциях больных аллергической БА колеблется от 35% до 86% (Т. Н. Суровенко, 2005; T. Platts-Mills et al. 1989; N. E. Eriksson, A. Holmen, 1996; L. P. Boulet et al., 1997). Данные о частоте развития БА у больных с аллергией к пыльце растений варьируют в разных регионах РФ от 6,5% до 76,6% (А. Д. Адо, В. И. Шустова, Б. В. Дзантиев, 1985; И. И. Воржева, А. И. Остроумов, 1987; И. С. Гушин, Н. И. Ильина, С. А. Польшер, 2002; Л. В. Лусс, 2002).

Наличие поливалентной сенсibilизации к ингаляционным неинфекционным аллергенам нескольких групп (пыльцевым, бытовым, эпидермальным) характерно и для пациентов с АР и АтД. В среднем до 35% взрослых с атопическим дерматитом сенсibilизированы к ингаляционным аллергенам, однако эти соотношения очень широко варьируют в зависимости от исследования [25, 26].

Целью настоящего исследования было изучить спектр причинно-значимых аллергенов в развитии аллергической бронхиальной астмы средней тяжести, коморбидной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом.

Материал и методы исследования

Обследовано 1500 пациентов с БА, среди которых было выделено 720 пациентов с аллергической БА, из них 338 в сочетании с АР, 92 в сочетании с АтД и 132 пациента в сочетании аллергической БА с АР и АтД. Возраст обследованных ($n = 132$) колебался от 18 до 32 лет (средний возраст $22,28 \pm 4,99$ года), среди которых мужчин было 83 (63,0%), женщин — 49 (37,0%). Средняя длительность заболевания составила $11,29 \pm 5,95$ года. Все 132 пациента получали базисную противовоспалительную терапию топическими формами глюкокортикостероидов, антилейкотриеновые препараты (35,3% соответственно), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (в 13,3%), что соответствовало международным и отечественным рекомендациям по диагностике и лечению аллергической БА, АР и АтД.

В основную группу (1-я группа) было включено 88 пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД (56 мужчин и 32 женщины), в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст $22,38 \pm 0,54$). Группу сравнения (2-я группа) составили 44 пациента с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД (27 мужчин и 17 женщин), в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст $21,48 \pm 0,69$) ($p = 0,3094$). Средний возраст дебюта БА пациентов составил $8,12 \pm 1,47$ года. Длительность течения аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, колебалась от 3 до 30 лет, средняя длительность болезни исследуемой группы ($n = 132$) составила $11,75 \pm 5,95$ года. Длительность заболевания аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, до первого визита к аллергологу для пациентов 1-й группы составила в среднем $11,18 \pm 0,55$ года, для больных 2-й группы $12,32 \pm 1,94$ года ($p = 0,3889$).

Комплексное обследование включало детальный сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания, аллергологического анамнеза и анамнеза жизни, оценку факторов, влияющих на течение заболевания, физикальное обследование. Стандарт лабораторного исследования включал: общий анализ крови, общий анализ мочи. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания методом спирографии и пикфлоуметрии.

С целью диагностики аллергического заболевания, выявления причинно-значимого фактора (аллергена), способствующего его развитию, использовались аллергологические методы обследования, которые включали: сбор аллергологического анамнеза, кожные тесты с 46 наименованиями водно-солевых экстрактов неинфекционных (бытовых, эпидермальных, пыльцевых, пищевых) аллергенов, провокационные тесты (по показаниям), иммунологические лабораторные методы обследования (определение уровня антиген-специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови (по показаниям).

Кожное тестирование проводилось с использованием стандартизированных лечебно-диагностических аллергенов, содержащих 10000 единиц белкового азота (PNU) в 1 мл, изготовленных из пыльцы растений, домашней пыли, клеща домашней пыли, пера подушек, шерсти животных, пищевых продуктов, прошедших регистрацию и допущенных к применению в России. Оценка результатов тестирования осуществляли через 20 минут по шкале, разработанной Н. Д. Беклемишевым и В. С. Мошквичем (1974): отрицательная (-) реакция — нет отличий от контроля, сомнительная ($\pm$) — гиперемия без волдыря в месте скарификации, слабopоложительная (+) — волдырь диаметром 2–3 мм с гиперемией, положительная (++) — волдырь до 5 мм, небольшая гиперемия, резко положительная (+++) — волдырь до 10 мм с гиперемией и псевдоподиями, очень резкая степень положительной (++++) реакции — волдырь более 10 мм с обширной гиперемией и псевдоподиями.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических критериев. Накопление, корректировка, систематизация, статистический анализ исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах Excel. Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов Statistica 7, возможностей MS Excel.

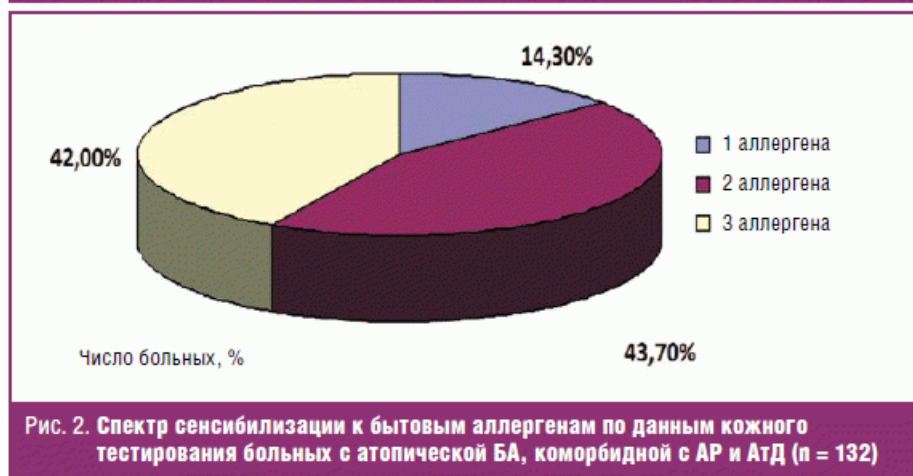
Результаты и обсуждение

У всех пациентов ($n = 132$) в анамнезе имелись указания на клинические проявления гиперреактивности дыхательных путей на действие внешних триггерных факторов. У 1/3 пациентов в качестве триггера выступали жаркая погода, запах косметических и синтетических моющих средств, повышенная влажность воздуха. Реакцию на морозный воздух описывали четверть больных в виде приступообразного сухого кашля. Все больные ($n = 132$) в качестве специфического триггера приступов удушья отмечали контакт с причинно-значимыми аллергенами: пыльцевыми — пыльца деревьев, злаковых, сорных трав и бытовыми — домашняя пыль, клещ домашней пыли, перо подушек.

По результатам кожного тестирования с неинфекционными аллергенами в 100% случаев получены положительные результаты в виде сочетания бытовой и пыльцевой сенсибилизации.

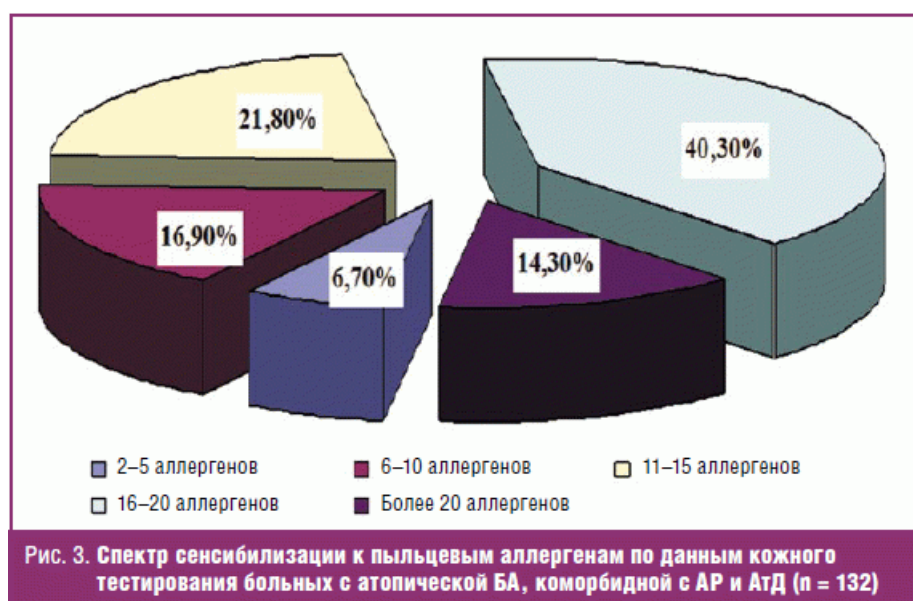
Бытовая сенсибилизация характеризовалась преимущественно чувствительностью к аллергенам домашней пыли (100%) и клеща домашней пыли (75,8%). Пыльцевая сенсибилизация была представлена чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев (пыльца березы — 95,5%, ольхи — 77,3), злаковых (пыльца ковыля — 76,5%), ежи

(79,5%), овсяницы (77,3%)) и сорных трав (пыльца полыни (97,7%), лебеда (90,9%)) (рис. 1).



При этом чувствительность к аллергенам домашней пыли отмечена как в виде моносенсибилизации (1/4 пациентов), так и в сочетании с другими аллергенами этой группы (3/4 — с клещом домашней пыли) (рис. 2).

При изучении спектра пыльцевой сенсibilизации у 99,9% обследованных больных выявлена повышенная чувствительность к 3–10 и более аллергенам (рис. 3).



Определенное значение отводилось степени выраженности кожных тестов. При проведении тестирования с бытовыми и пыльцевыми аллергенами регистрировались кожно-аллергические реакции по немедленному типу разной интенсивности (от «+» до «++++»), что учитывалось при подборе аллергенов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Из анализа полученных результатов кожного тестирования установлена чувствительность к пыльце сорных трав, а именно к аллергенам пыльцы полыни с интенсивностью «++++» у 58 (43,9%) пациентов, «++++» у 38 (28,8%); лебеды — «++++» у 25 (18,9%) больных и «++++» у 35 (26,5%). Среди аллергенов злаковых трав причинно-значимыми были костер («++++» в 22,0% (29) случаев, «++++» — в 17,4% (23)) и овсяница («++++» — у 30 (22,7%) пациентов, «++++» — у 28 (21,2%)). Из аллергенов пыльцы деревьев повышенная чувствительность «++++» к пыльце березы отмечена у 39 (29,5%) пациентов, «++++» — у 37 (28,0%).

При специфическом тестировании помимо местных регистрировались общие системные реакции. Так, у 7 (5,9%) больных наблюдались кратковременные приступы головокружения, у 4 (3,4%) приступы удушья, у 9 (7,6%) — заложенность носа, ринорея, что коррелировало с интенсивностью кожной реакции на аллергены ($p < 0,0038$). Общие реакции купировались самостоятельно в течение часа при приеме симптоматических средств (бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты).

Таким образом, у всех 132 пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, установлено сочетание бытовой (домашняя пыль, клещ домашней пыли) с поливалентной пыльцевой сенсibilизацией (к трем группам пыльцевых аллергенов — пыльце деревьев (береза), злаковых (костер, овсяница) и сорных трав (полынь, лебеда)). Причем у преобладающего большинства (85,75) больных аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, спектр бытовой сенсibilизации характеризуется сочетанием 2–3 аллергенов и лишь в 14,3% представлен чувствительностью к одному из причинно-значимых факторов (аллергену домашней пыли). Спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам у этих же пациентов, по данным кожного тестирования, в 94,3% характеризуется сочетанием от 6 и более 20 аллергенов и лишь в 6,7% от 2 до 5 наименований аллергенов.

Определение спектра причинно-значимых факторов развития аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, имело значение при подборе АСИТ.

Выводы

1. Моносенсibilизация (чувствительность к одному аллергену) у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, не встречается.
2. Наиболее частыми причинно-значимыми факторами развития аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, является сочетание бытовой и поливалентной пыльцевой сенсibilизации: к домашней пыли в 100%, к аллергенам клеща домашней пыли — 75,8%, к пыльце сорных трав (полынь, лебеда) — 72,7%, к аллергенам пыльцы деревьев (береза) — 57,5%, к пыльце злаковых трав (костер, овсяница, ежа) — 43,9%.

Литература

1. Ненашева Н. М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит // Практическая пульмонология. 2014. № 1. С. 2–8.
2. Gough H. et al. Allergic multi morbidity of asthma, rhinitis, and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015. Vol. 22.
3. Henriksen L. et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136, № 2. P. 360–366.
4. Brozek G. et al. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014 // *Respir Med.* 2015. Vol. 109, № 8. P. 982–990.
5. Garcia-Aymerich J. et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster // *Allergy.* 2015. Vol. 70, № 8. P. 973–984.
6. Емельянов А. В. и др. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты Российского многоцентрового исследования // Российский аллергологический журнал. 2012. № 1. С. 29–36.]
7. Чичкова Н. В., Лопатин А. С., Гитель Е. П., Сулейманов Н. С. Оценка состояния иммунной системы у больных бронхиальной астмы с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух // Вестник отоларингологии. 2012. № 12. С. 27–30.
8. Bottema R. W., Nolte I. M., Howard T. D. et al. Interleukin 13 and interleukin 4 receptor- α polymorphisms in rhinitis and asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 153, № 3. P. 259–267.
9. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. В., Кохан М. М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург, 2000. 265 с.
10. Сергеев Ю. В., Новиков Д. К., Караулов А. В., Сергеев А. Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунопатол. Аллергол. Инфектол. 2001. № 3. С. 61–73.
11. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H., Custovic A. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy.* 2012; 67 (8): 976–997.
12. Moore W. C., Meyers D. A., Wenzel S. E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 315–323.
13. Howrylak J. A., Fuhlbrigge A. L., Strunk R. C., Zeiger R. S., Weiss S. T., Raby B. A. Childhood Asthma Management Program Research Group Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled

- anti-inflammatory medications // J Allergy Clin Immunol. 2014; 133 (5): 1289–300, 1300. e1–12.
14. Назарова Е. В., Латышева Е. А. Новые горизонты в лечении бронхиальной астмы: Релвар Эллипта — инновационный препарат в усовершенствованном средстве доставки // РАЖ. 2015; № 5, 82–89.
 15. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М., 2012. 180 с.
 16. Гусева Е. Д., Арефьева Н. А. Иммунориноцитологические показатели у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой // Российская ринология. 2010. № 3. С. 7.
 17. Brozek J. L., Baena-Cagnani C. E., Bonini S. et al. Methodology for development the allergic rhinitis and its impact of asthma Guideline 2008 update // Allergy. 2008. Vol. 63, № 1. P. 38–46.
 18. Ревякина В. А., Филатова Т. А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей // Лечащий Врач. 2006. № 1. С. 16–20.
 19. Galli E. et al. Atopic dermatitis and asthma // Allergy Asthma Proc. 2007. Vol. 28, № 5. P. 540–543.
 20. Foliaki S. et al. Prevalence of symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // Allergy. 2007. Vol. 62, № 3. P. 259–264.
 21. Wang H.-Y. et al. Disparate geographic prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities // Pediatric Allergy and Immunology. 2010. Vol. 21, № 5. P. 867–877.
 22. Spergel J. M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children // Immunol // Allergy Clin. North Am. 2010. № 30. P. 269–280.
 23. Osterballe M., Hansen T. K., Mortz C. G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults // Pediatr Allergy Immunol. 2005. 16: 567–573.
 24. Bousquet J., Gern J. E., Martinez F. D. et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop // J Allergy Clin Immunol. 2014. 133 (6): 1535–46.
 25. Eller E., Kjaer H. F., Host A. et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort // Allergy. 2009. 64: 1023.
 26. Flohr C., Johansson S. G., Wahlgren C. F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? // J Allergy Clin Immunol. 2004. 114: 150.
-

Е. В. Надей*,¹

В. И. Совалкин*, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Гольяпин**, кандидат физико-математических наук

Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук

* **ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ**, Омск

** **ФГБУН ИМ им. С. Л. Соболева СО РАН**, Новосибирск

¹ Контактная информация: elenanadei@gmail.com

Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы/ Е. В. Надей, В. И. Совалкин, Г. И. Нечаева, В. В. Гольяпин, Е. Н. Логинова

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 76-79

Теги: поливалентная сенсibilизация, коморбидность, аллергенспецифическая иммунотерапия