

УДК 616.248-085.357-008.9

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

В.А. Вахламов, Н.В. Меньков,

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Вахламов Владимир Алексеевич – e-mail: vladimir180@mail.ru

Исследованы метаболические показатели у больных бронхиальной астмой, получавших и не получавших базисную терапию глюкокортикостероидами. Установлено, что бронхиальная астма часто ассоциирована с составляющими метаболического синдрома. Частота и степень выраженности этих нарушений значительно возрастает при сопутствующем ожирении, а также на фоне лечения системными глюкокортикостероидами. Среди проявлений метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, гиперурикемия. Базисная терапия ИГКС также имеет свои метаболические последствия, к которым можно отнести ожирение и гиперинсулинемию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, глюкокортикостероиды, метаболические нарушения.

Metabolic parameters in patients with asthma receiving and not receiving basic therapy with corticosteroids were investigated. It was established asthma is often associated with components of metabolic syndrome. The frequency and severity of these disorders increases significantly with concomitant obesity as well as during treatment with systemic corticosteroids. Among the manifestation of metabolic syndrome in patients with asthma are most common arterial hypertension, obesity, disorders of carbohydrate and lipid metabolism. Basic therapy of inhaled corticosteroids also has metabolic consequences, which include obesity and hyperinsulinemia.

Key words: asthma, corticosteroids, metabolic disorders.

Бронхиальная астма (БА) является в настоящее время одним из самых распространенных заболеваний человечества. Она вносит значительный вклад в структуру инвалидности и смертности, становясь одной из первоочередных проблем здравоохранения в Российской Федерации и во всем мире (GINA 2002, 2006) [1, 2]. Сложности подбора рационального лечения для каждого конкретного пациента связаны не только с индивидуальными особенностями БА, но и с целой когортой коморбидных метаболических и кардиоваскулярных заболеваний и синдромов [2, 3, 4, 5]. К таковым относятся сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), дислипотеинемия, абдоминальное и кушингоидное ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. Накоплен многочисленный материал по взаимному провоцированию и отягощению БА и вышеперечисленных патологических процессов. В частности БА, по мнению многих исследователей, приводит к «пульмогенной» артериальной гипертензии, аритмиям, дислипотеинемии и другим метаболическим нарушениям [2, 3, 6]. С другой стороны, установлено, что сердечно-сосудистые заболевания и ожирение способствуют развитию заболеваний дыхательной системы, в том числе и БА [2, 3, 4, 5].

Ассоциация бронхообструктивных заболеваний с метаболическим синдромом основывается на целом ряде механизмов, включая:

1. развитие гипоксии и окислительного стресса;
2. общие дизэлектролитные сдвиги (гиперкальциемия, гипомagneмизм и гипокалиемия);
3. нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
4. дисбаланс между симпатико-адреналовой и парасимпатической системами;
5. развитие особого хронического воспалительного процесса;
6. формирование инсулинорезистентности, дислипотеинемии;
7. общие генетические детерминанты.

Кроме того, неблагоприятный метаболический и сердечно-сосудистый профиль у пациентов БА может быть связан с самим лечением, к которому относятся системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (СГКС и ИГКС), β_2 -агонисты и теофиллины [2, 6, 7, 8, 9]. Среди этих вопросов наименее изучено влияние ИГКС на формирование метаболического синдрома. Вместе с тем, ИГКС терапия является в настоящее время наиболее распространенной составляющей базисной терапии основной когорты больных БА.

Цель исследования – изучить особенности метаболических нарушений у больных БА, в том числе на фоне базисной кортикостероидной терапии.

Материалы и методы

Обследованы 116 больных БА средней степени тяжести и тяжелого течения в возрасте от 38 до 75 лет ($54,54 \pm 9,58$). Длительность БА составила не менее 1 года (9 [3,25;20]). Наряду с общеклиническими методами проводилось: исследование функции внешнего дыхания (ФВД), индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), глюкозы крови натощак, постпрандиальной гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA1C), С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ), липидного профиля (общий холестерин (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотно-

сти (ЛПВП и ЛПНП), коэффициента атерогенности (КАТ), аполипопротеина А1 (АПА1) и аполипопротеина В (АПВ)), а также уровня мочевой кислоты (МК) крови. Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. Нормальность распределения признака определялась методом построения диаграмм с подсчетом критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Протяженные переменные при нормальном распределении представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а при неправильном распределении в виде медианы и перцентилей ($Me [25p;75p]$). С целью определения достоверности разности между показателями двух групп при условии нормального распределения признака использовался критерий Стьюдента, а в случае ненормального распределения – парный критерий Вилкоксона. Корреляционные связи выявлялись с помощью критериев Пирсона и Спирмена. Критерием достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования изучалась распространенность метаболических и сосудистых нарушений у больных, независимо от характера проводимой терапии. У большинства пациентов определялись основные составляющие МС [10, 11, 12]. Так, 46,9% пациентов страдали ожирением, преимущественно абдоминального типа. АГ была выявлена у 81,6% больных. У 5% больных был ранее диагностирован СД 2-го типа. При обследовании у 15% выявлено нарушение толерантности к углеводам (НТГ), у 8% больных впервые установлен диагноз СД. Среди нарушений липидного профиля при БА чаще наблюдались гиперхолестеринемия (48%) и повышение уровня ЛПНП (62%), гипертриглицеридемия констатирована у 21%, а гипоальфахолестеринемия – у 7% пациентов (таблица 1).

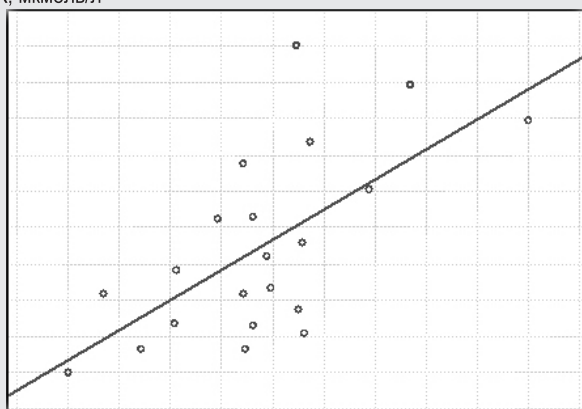
ТАБЛИЦА 1.
Показатели метаболического профиля и ФВД у больных бронхиальной астмой

Показатель	$M \pm SD, Me [25p;75p]$
ИМТ, кг/м ²	30,21 $\pm$ 6,7
ОТ, муж./женщ., см	101,5 $\pm$ 14,8/101,27 $\pm$ 16,36
ФЖЕЛ, % от должного	70,02 $\pm$ 5,8
ОФВ1, % от должного	65,34 $\pm$ 12,3
САД, мм рт. ст.	156,8 $\pm$ 24,6
ДАД, мм рт. ст.	86,3 $\pm$ 20,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,7 [4,1;5,5]
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	6,3 [4,4;7,6]
HbA1c, %	5,8 [5,15;6,4]
С-пептид, нг/мл	4,65 [3,75;5,59]
ИРИ, мкЕд/мл	17,39 [11,95;25,65]
Индекс НОМА-IR	3,89 [2,46;5,65]
Кортизол, нмоль/л	169,25 [96,12;287,5]
ОХС, ммоль/л	5,58 $\pm$ 1,22
ТГ, ммоль/л	1,33 [0,89;1,73]
ЛПВП, ммоль/л	1,74 $\pm$ 0,48
ЛПНП, ммоль/л	3,37 $\pm$ 0,89
КАТ	2,69 $\pm$ 0,99
АПА1, г/л	1,49 $\pm$ 0,19
АПВ, г/л	1,19 $\pm$ 0,29
Мочевая кислота, мкмоль/л	280,28 $\pm$ 71,66

Все пациенты с БА в зависимости от проводимой терапии были разделены на три группы: первую группу составили 39 больных, не получавших базисной терапии, вторую – 51 человек, использовавших ингаляционные ГКС (ИГКС), третью – 24 пациента, постоянно принимающих пероральные (системные) кортикостероидные препараты.

При изучении корреляционных связей исследуемых показателей обмена веществ была установлена зависимость между ИМТ и другими составляющими метаболического синдрома (таблица 2). Как следует из таблицы, ИМТ коррелировал с показателями углеводного обмена (ИРИ, С-пептидом, индексом НОМА-IR), степенью АГ и риском сердечно-сосудистых осложнений. Эти данные подтверждают наличие взаимосвязи между основными показателями метаболических нарушений у больных БА. Кроме того, выявлены корреляции между уровнем МК и ИМТ (см. рисунок), а также МК и С-пептидом, ИРИ и индексом НОМА-IR. Как известно, многие исследователи относят МК к составляющим метаболического синдрома (Zimmet P., Serjeantson S.W., Бутрова С.А., Балаболкин М.И. и др.) [11, 12]. Кроме того, по данным О.А. Яковлевой, А.О. Жамба (2008) [2], МК повышена у каждого третьего больного БА. Патологические и генетические взаимосвязи между БА, МС и гиперурикемией находятся в стадии изучения.

МК, ммоль/л



ИМТ, кг/м²

РИС.

Корреляционная связь между индексом массы тела и уровнем мочевой кислоты у больных бронхиальной астмой.

ТАБЛИЦА 2.

Корреляционные связи между метаболическими показателями у больных бронхиальной астмой

Показатель	Коэффициент корреляции (r;RS)	p
ИМТ/Степень АГ	0,2835	0,0005
ИМТ/Степень АГ, 2 гр.	0,3336	0,0089
ИМТ/Риск АГ	0,2645	0,0141
ИМТ/Риск АГ, 1 и 2 гр.	0,3254	0,0002
ИМТ/ИРИ	0,35	0,0016
ИМТ/ИРИ, 1 гр.	0,455	0,013
ИМТ/С-пептид, 1 гр.	0,6593	0,037
ИМТ/НОМА-IR	0,3719	0,001
ИМТ/НОМА-IR, 1 гр.	0,5337	0,0391
ИМТ/МК	0,3369	0,0409
ИМТ/МК, 1 гр.	0,5421	0,0379
ИМТ/МК, 2 гр.	0,6488	0,0271
МК/С-пептид	0,2988	0,039
МК/С-пептид, 1 и 2 гр.	0,3753	0,041
МК/ИРИ, 1 и 2 гр.	0,3295	0,038
МК/НОМА-IR, 1 и 2 гр.	0,3494	0,027

С учетом выявленной нами зависимости между уровнем МК и ИМТ ($r=0,3369$, $p=0,013$, а во 2-й группе $r=0,6488$, $p=0,001$), а также между уровнем МК и показателями углеводного обмена (С-пептид, ИРИ) можно также считать, что гиперурикемия обусловлена не только влиянием ожирения, но и гиперинсулинемии. Наличие последней подтверждается высоким уровнем индекса НОМА-IR у больных БА (3,89 [2,46;5,65]).

Достоверной взаимосвязи между степенью тяжести БА, а также показателями ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) с метаболическими показателями (ИРИ, С-пептид, кортизол, липидограмма, МК) выявлено не было.

На втором этапе исследования наличие и частота метаболических нарушений у больных БА сравнивались в зависимости от способа глюкокортикостероидной терапии. Было установлено, что пациенты, находящиеся на базисном лечении ИГКС, чаще страдают ожирением (таблица 3), о чем свидетельствует наибольшая величина ИМТ во 2-й группе по сравнению с другими группами (таблица 3). Уровень ИРИ у пациентов второй группы также был достоверно выше по сравнению с 1-й и 3-й группами, в этой же группе наблюдалась тенденция к повышению С-пептида, что может свидетельствовать о наличии гиперинсулинемии у пациентов, получающих ИГКС. Именно во 2-й группе наблюдался самый высокий индекс НОМА-IR, подтверждающий наличие инсулинорезистентности у больных БА, получавших базисную терапию ИГКС. Отмечалось нарастание НВА1С у пациентов 2-й и, особенно, 3-й группы. Кроме того, было выявлено снижение ИРИ у пациентов 3-й группы в сравнении со 2-й группой, что не исключает большую степень выраженности нарушений углеводного обмена с нарушением функции β -клеток у гормонозависимых пациентов. Действительно, в этой группе выявлены высокая частота СД и НТГ (19 и 10%). Уровень кортизола натошак был достоверно ниже в 3-й группе, что может свидетельствовать об угнетении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне базисной терапии системными ГКС.

ТАБЛИЦА 3.

Метаболические показатели у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии глюкокортикостероидами

Показатель	1гр. (M $\pm$ SD; Me[25p;75p])	2гр. (M $\pm$ SD; Me[25p;75p])	3гр. (M $\pm$ SD; Me[25p;75p])	P1-2	P2-3	P1-3
ИМТ	28,62 $\pm$ 5,57	32,56 $\pm$ 6,24	27,62 $\pm$ 7,71	0,0052	0,0072	0,7835
С-пептид, нг/мл	4,08 $\pm$ 1,47	5,39 $\pm$ 2,23	4,41 $\pm$ 1,24	0,0683	0,0827	0,5552
ИРИ, мкЕд/мл	16,21 [10,04;24,51]	20,45 [13,28;27,6]	14,55 [9,48;23,11]	0,05	0,0347	0,8823
НОМА-IR	3,64 [2,05;5,27]	4,4 [2,66;5,99]	3,16 [2,02;4,31]	0,0475	0,0319	0,9678
НВА1С, %	5,62 $\pm$ 0,72	5,69 $\pm$ 1,04	6,71 $\pm$ 1,02	0,49	0,07	0,05
Кортизол, нмоль/л	191,62 [85,6;287,72]	163,02 [70,4;273,52]	18,07 [8,01;24,2]	0,2516	0,0013	0,0002
ТГ, ммоль/л	1,28[0,89;1,67]	1,33[0,87;1,79]	1,46[0,99;2]	0,2383	0,3672	0,8889
ОХС, ммоль/л	5,41 $\pm$ 1,22	5,53 $\pm$ 1,15	5,91 $\pm$ 1,32	0,2701	0,624	0,3149
ЛПВП, ммоль/л	1,79 $\pm$ 0,44	1,68 $\pm$ 0,42	1,76 $\pm$ 0,33	0,0342	0,0472	0,2761
ЛПНП, ммоль/л	3,16 $\pm$ 0,86	3,47 $\pm$ 0,78	3,44 $\pm$ 1,09	0,0966	0,3576	0,2448

При анализе особенностей липидограммы отмечено некоторое нарастание значений ОХС и ЛПНП на фоне лечения

ГКС, независимо от способа их применения. У пациентов 3-й группы также определялись более высокие показатели ТГ. Во второй группе отмечалась достоверная направленность к гипоальфахолестеринемии, что соответствовало наличию у пациентов, получающих ИГКС, наиболее высокого уровня ИРИ, С-пептида и индекса HOMA-IR.

Заключение

Бронхиальная астма часто ассоциирована с метаболическими нарушениями. Частота и степень выраженности этих нарушений значительно возрастает при сопутствующем ожирении, а также на фоне лечения системными ГКС. Среди проявлений метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, дислипидемия и нарушения углеводного обмена. Этому способствует развитие гиперинсулинемии на фоне лечения ИГКС с последующим истощением функции поджелудочной железы, преимущественно у лиц, получающих лечение системными глюкокортикостероидами. Базисная терапия ИГКС также имеет свои метаболические последствия, к которым можно отнести ожирение, дислипидемию и гиперинсулинемию.



ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. / Под ред. Чучалина А.Г. М.: «Атмосфера», 2007. С. 104.
2. Яковлева О.Я., Жамба А.О., Мазур Ю.В. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии. Рациональная фармакотерапия. 2008. № 1 (06). С. 64-67.
3. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Бронхиальная астма и метаболический синдром: некоторые аспекты сочетанного течения. Международный эндокринологический журнал. 2008. № 3 (15). С. 15-25.
4. Царев В.П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2002. № 2. С. 78-85.
5. Cotes J.E., Chinn D.J. Изменение индекса массы тела: важная должная переменная при продолжительном исследовании легочной функции. Пульмонология. 1996. № 4. С. 74-76.
6. Зодионченко В.С., Адашева Т.В. Шилова Е.В. и соавт. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. РМЖ. 2003. № 9. С. 535-538.
7. Вознесенский Н.А. Влияние фармакокинетических характеристик ингаляционных глюкокортикостероидов на их эффективность и безопасность. РМЖ. Болезни дыхательных путей, оториноларингология, антибиотики. 2008. Т. 16. № 2 (312). С. 65-68.
8. Fanta CH. Drug Therapy: Asthma. N Engl J. Med. 2009. № 360. P. 1002-1014.
9. β_2 -агонисты: роль и место в лечении бронхиальной астмы. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. РМЖ. 2002. Т. 15. № 5 (149). С. 236-241.
10. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации ВНОК. М.: 2010. 28 с.
11. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина. 2000. 672 с.
12. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 56-60.