

Р.А. Фалчари, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Нуржанова

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ УРОВНЯ ПЛАЗМЕННОГО ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ФАЗЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

В статье представлены результаты исследования уровня плазменного гомоцистеина у 79 больных бронхиальной астмой. Анализ данных показал, что изначально высокий уровень плазменного гомоцистеина при бронхиальной астме тяжелого течения после проведенного курса лечения продолжает повышаться. Таким образом, возможно неблагоприятное воздействие гипергомоцистеинемии на сердечно-сосудистую систему у больных бронхиальной астмой тяжелого течения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гомоцистеин, сердечно-сосудистая система

R.A. Falchari, L.P. Voronina, O.S. Polunina, I.V. Nurjanova

DYNAMIC LEVEL OF PECULIARITIES OF PLASMIC HOMOCYSTEIN AT BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON SEVERITY DEGREE AND PHASE DISEASE

The results of investigation of the level of plasmic homocystein in 79 patients with bronchial asthma are represented in the article. The findings analysis showed high level of plasmic homocystein in patients with bronchial asthma of severe course after treatment to be increasing. Unfavourable hyperhomocysteinemia may influence on the cardiovascular system in patients with bronchial asthma of severe course.

Key words: bronchial asthma, homocystein, cardiovascular system.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний и представляет глобальную проблему здравоохранения – в мире живет около 300 млн. больных БА. Известно, что БА сопровождается нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения. Течение БА может осложнять легочная гипертензия, приводящая к инвалидизации больного. Значительное ухудшение прогноза заболевания при присоединении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы делает актуальной проблему их ранней диагностики.

В настоящее время в качестве системных проявлений бронхиальной астмы рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурирует эндотелиальная дисфункция как первичное звено поражения стенки сосуда [1]. Уменьшение способности эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы на фоне сохранения или даже увеличения образования сосудосуживающих факторов и называется дисфункцией эндотелия. К настоящему времени установлен целый ряд неблагоприятных факторов, вызывающих развитие эндотелиальной дисфункции и целого ряда системных сосудистых изменений, в том числе и при бронхиальной астме. Одним из факторов, повреждающих эндотелий сосудов, в настоящее время признан гомоцистеин [3]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция – достаточно многогранный процесс, основным проявлением которого может являться гипергомоцистеинемия (повышенный уровень содержания гомоцистеина в крови).

Цель исследования. Изучить уровень гомоцистеина в плазме крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и фазы заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 109 человек, из них 79 больных бронхиальной астмой и 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Больные БА находились на стационарном лечении на пульмонологических койках в условиях терапевтического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 4 им. В.И. Ленина».

Возраст обследованных пациентов с БА колебался от 20 до 59 лет (средний возраст $42,14 \pm 1,6$ года), среди них женщин было 45 человек (57%), мужчин – 34 (43%). Средняя длительность заболевания составила $14,4 \pm 1,2$ лет. Лица контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными БА.

Диагноз пациентам устанавливался на основании критериев GINA в соответствии с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.Г. Чучалина (2006) на основании жалоб на приступы затрудненного дыхания или приступообразный кашель, купирующиеся ингаляцией β_2 – агонистов, наличия обратимой бронхиальной обструкции, подтвержденной объективными методами обследования (суточный разброс ПСВ $> 20\%$, прирост ОФВ₁ $> 15\%$), положительных результатов кожного тестирования с наиболее встречаемыми аллергенами для Астраханского региона [4]. При выставлении диагноза учитывались жалобы (частота приступов удушья, кашель, одышка), данные анамнеза, а также результаты двукратной спирографии (при поступлении и перед выпиской) и пикфлоуметрии, проводившейся больным дважды в день.

Все пациенты, выбранные нами для исследования, имели диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма (эндо- и экзогенная), среднетяжелое персистирующее течение, фаза обострения. Согласно материалам глобальной стратегии по профилактике и лечению бронхиальной астмы (2006) мы провели у больных при поступлении градацию тяжести обострения: 69 пациентов (87,3%) поступили в стационар с обострением БА средней тяжести (3 ступень), 10 пациентов (12,7%) были госпитализированы по поводу тяжелого обострения (4 ступень) БА.

Определение уровней гомоцистеина в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест системы «Axis Homocysteine» (каталожный номер UKFHY100, фирма «Axis – shield Diagnostigs Ltd», Великобритания) согласно прилагаемой к ней инструкции. Данный фрагмент работы выполнен на кафедре общей и бионеорганической химии ГОУ ВПО АГМА Росздрава.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc [2].

Результаты исследования и их обсуждение. Используя в качестве центральной тенденции среднее арифметическое, мы получили следующие результаты.

Как видно из таблицы 1, среднее арифметическое значение плазменного гомоцистеина в группе контроля составило 12,76 мкмоль/л при стандартном отклонении 0,40 мкмоль/л.

В группе больных БА средней степени тяжести среднее арифметическое составило 17,83 мкмоль/л при стандартном отклонении 0,92 мкмоль/л. При тяжелой степени БА среднее арифметическое значение уровня плазменного гомоцистеина увеличивалось до 20,63 мкмоль/л и до 1,23 мкмоль/л (стандартное отклонение). При стихании обострения и переходе заболевания в период ремиссии уровень плазменного гомоцистеина увеличился до 16,71 мкмоль/л (стандартное отклонение 0,83) при средней степени тяжести и при тяжелой до 28,15 мкмоль/л (стандартное отклонение 2,24) по сравнению с группой контроля 12,76 мкмоль/л (стандартное отклонение 0,40).

Таблица 1

**Уровень плазменного гомоцистеина (мкмоль/л)
в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы в динамике**

Статистические показатели	Контроль	До лечения		После лечения	
		БА средней степени тяжести	БА тяжелой степени тяжести	БА средней степени тяжести	БА тяжелой степени тяжести
Среднее арифметическое	12,76	17,83	20,63	16,71	28,15
Стандартное отклонение	0,40	0,92	1,23	0,83	2,24
Медиана	12,70	17,94 $p^1=0,006$	22,75 $p^1=0,002$ $p^2=0,098$	16,35 $p^1=0,044$ $p^3=0,061$	29,83 $p^1=0,001$ $p^2=0,001$ $p^3=0,031$
Min	10,28	8,97	9,43	10,15	15,21
Max	16,89	32,31	33,58	23,51	39,53
Нижний квартиль	11,51	12,15	12,37	11,83	23,21
Верхний квартиль	13,83	21,19	28,03	14,25	31,54
5 Перцентиль	10,39	10,54	9,92	11,31	17,18
95 Перцентиль	16,49	29,21	31,35	19,31	36,17

Примечание:

p^1 – статистически различия по сравнению с данными в группе контроля;

p^2 – статистически различия по сравнению с группой больных БА средней степени тяжести;

p^3 – статистически различия по сравнению с данными до лечения.

При проверке типа распределения данных выборки (графический метод, сравнение эксцесса и асимметрии, критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой по Лиллифору) было определено, что данные имеют неправильное распределение. Поэтому описание данных с центральной тенденцией в виде среднего арифметического в данной выборке не корректно, а предпочтительно использовать в качестве центральной тенденции медиану, а в качестве показателей рассеяния данных – интерквартильные и интерпроцентильные размахи. Проверка статистических гипотез требует использования непараметрических критериев (Манна-Уитни, Вилкоксона). В связи с вышеописанным, в дальнейшем в нашей работе данные будут представлены медианой, минимальными и максимальными значениями, интерквартильными и интерпроцентильными размахами.

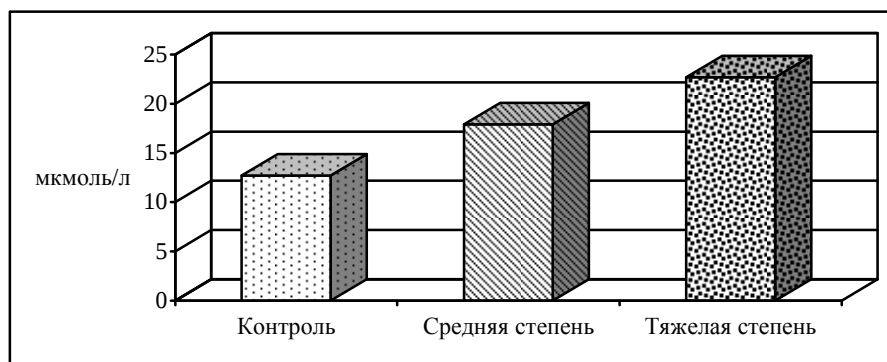


Рис. 1. Значение уровней гомоцистеина в зависимости от степени тяжести БА (медиана)

Как видно на рисунке 1, значение медианы в группе контроля составило 12,70 мкмоль/л. В группе БА средней степени тяжести до лечения значение медианы уровня плазменного гомоцистеина составило 17,94 мкмоль/л, а в группе БА тяжелой степени 22,75 мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p=0,006$ и $p=0,002$ соответственно). Минимальные значения и значения 5 перцентиля уровня плазменного гомоцистеина были приближены к медиане и составили 10,28 мкмоль/л и 10,39 мкмоль/л в группе контроля, 8,97 мкмоль/л и 10,54 мкмоль/л в группе больных БА средней степени тяжести, 9,43 мкмоль/л и 9,92 мкмоль/л в группе больных БА тяжелой степени тяжести. Значения нижнего квартиля составили 11,51 в группе контроля и 12,15 мкмоль/л и 12,17 мкмоль/л у больных БА средней и тяжелой степени тяжести, соответственно. Значение верхнего квартиля уровня плазменного гомоцистеина в группе контроля составило 13,83 мкмоль/л, а значение 95 перцентиля – 16,49 мкмоль/л, при максимальном значении уровня плазменного гомоцистеина 16,89 мкмоль/л. В группе больных БА средней степени тяжести значение верхнего квартиля составило 21,19 мкмоль/л, 95 перцентиля – 29,21 мкмоль/л, при максимальном значении 32,39 мкмоль/л. Данный факт свидетельствует, что четверть обследованных пациентов с БА средней степени тяжести имели уровень плазменного гомоцистеина, превышающий показатели в группе контроля в 1,5 раза, 5 процентов больных БА – превышающий контрольные значения в 1,8 раза.

В группе больных БА тяжелой степени значение верхнего квартиля уровня плазменного гомоцистеина составило 28,03 мкмоль/л, 95 перцентиля – 31,35 мкмоль/л при максимальном значении 33,58 мкмоль/л. Таким образом, у больных БА тяжелой степени четверть пациентов имели уровень плазменного гомоцистеина, превышающий контрольный в 1,9 раза, 5 процентов – в 2 раза.

Таким образом, у больных бронхиальной астмой отмечалось повышение уровня гомоцистеина, по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом было выявлено нарастание гипергомоцистеинемии с увеличением степени тяжести заболевания.

При повторном исследовании (стадия стихающего обострения) были получены следующие данные (рис. 2). Значения медианы у больных БА средней степени тяжести составили 16,35, что было несколько ниже значений медианы у больных БА в стадии обострения, однако различия были статистически незначимы ($p=0,061$), при сохранении статистически значимых различий с группой контроля ($p=0,044$). Минимальные значения, значения нижнего квартиля, 5 перцентиля при этом были приближены к значениям группы контроля. Однако значения верхнего квартиля, 95 перцентиля и максимальные значения у больных БА средней степени тяжести после лечения были выше, чем соответствующие статистические параметры в группе контроля и составили 14,25 мкмоль/л, 19,31 мкмоль/л и 23,51 мкмоль/л, соответственно, против 13,58 мкмоль/л, 16,49 мкмоль/л и 16,89 мкмоль/л в группе контроля.

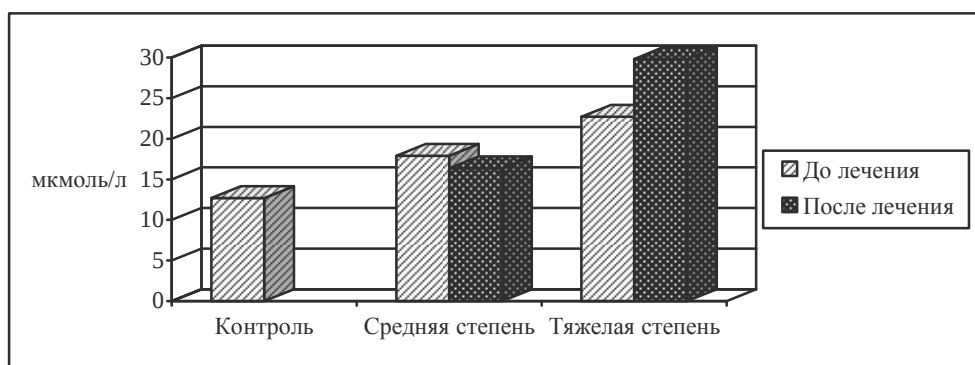


Рис. 2. Значение уровней гомоцистеина в зависимости от степени тяжести БА в динамике (медиана)

При тяжелой степени БА значение медианы увеличивалось до 29,83 мкмоль/л и статистически значимо отличалось от показателей группы контроля ($p=0,001$), от группы больных БА средней степени тяжести ($p=0,001$) и от данных до лечения ($p=0,031$). Минимальные значения и максимальные уровни гомоцистеина при тяжелой БА после лечения составили 15,21 мкмоль/л и 39,53 мкмоль/л. Значение верхнего и нижнего квартиля, 5 и 95 процентиля также возросли по сравнению с группой контроля, больными БА средней степени тяжести после лечения и тяжелой степени тяжести до лечения.

Выводы. Итак, уровень плазменного гомоцистеина после проведенного лечения (в фазе стихающего обострения) у больных БА средней степени тяжести статистически значимо не изменялся. У пациентов с БА тяжелой степени после лечения уровень гомоцистеина статистически значимо увеличивался. Поскольку обмен гомоцистеина напрямую зависит от обмена витаминов группы В и фолиевой кислоты, то увеличение уровня гомоцистеина после достаточно агрессивного лечения обострения заболевания мы априорно связываем с угнетением обмена витаминов группы В эуфиллином, применяемым на стационарном этапе достаточно активно и продолжительно, особенно у пациентов с БА тяжелой степени. Также гипергомоцистеинемия может являться фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, возможно ее неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему при бронхиальной астме тяжелого течения, что требует дальнейшего нацеленного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 31-34.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ИБС. Эффекты симвастатина // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 20. – С. 340-343.
4. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. – М.: Атмосфера, 2006. – 160 с.

Фалчари Руслан Альбертович, ассистент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Воронина Людмила Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Нуржанова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru