

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЗДНЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© 2015 М.А. Космынина

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 20.09.2015

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В последние годы во многих исследованиях выявлено, что метаболический синдром (МС) является важным фактором, определяющим риск развития и тяжесть течения БА. Целью нашей работы стало изучение клинико-патогенетической взаимосвязи поздно возникшей БА и компонентов МС. Показано, что наличие МС ассоциировано с более тяжёлым течением БА. По нашим данным, единственным компонентом МС, ассоциированным с развитием БА, является артериальная гипертензия. У пациентов с БА вне зависимости от наличия МС выявлено увеличение пламенных концентраций лептина и эндотелина-1, что подтверждает их вероятную патогенетическую роль в развитии БА.
Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболический синдром, артериальная гипертензия, лептин, эндотелин.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространённых хронических заболеваний, наносящим значительный медико-социальный и экономический ущерб. В настоящее время отмечена тенденция к росту заболеваемости БА во всём мире с увеличением числа больных на 50% каждые 10 лет [14].

В России БА страдает около 7 млн. человек, а распространённость заболевания составляет около 9% среди взрослых людей и 5% среди детей [4]. По данным крупного эпидемиологического исследования, проведённого в нашей стране в 2010-2011 годах, распространённость симптомов БА во взрослой популяции составляет 25,7%, однако только 6,9% респондеров сообщают о наличии у них установленного диагноза БА [12].

В настоящее время внимание исследователей привлекает проблема поздно возникшей БА (ПВБА), что обусловлено как клиническими и иммунологическими особенностями течения заболевания, так и частым наличием у лиц взрослого и, особенно, пожилого возраста коморбидной патологии, влияющей на течение заболевания и выбор тактики лечения [2, 3, 18]. Заболеваемость БА у взрослых составляет 4,6 случаев на 100000 населения у женщин и 3,5 случаев на 100 000 населения у мужчин [7]. Показано смещение второго пика заболеваемости БА на возраст около 50 лет, что определяет растущую долю больных с ПВБА [14, 19]. Начало БА во взрослом возрасте в настоящее время отмечается в 20-50% случаев [6].

В большом количестве крупных эпидемиологических исследований показано, что ожирение и

метаболический синдром (МС) являются важными факторами риска развития БА, а также оказывают негативное влияние на течение заболевания и долгосрочный прогноз [21]. В мета-анализе эпидемиологических исследований показано, что при наличии избыточной массы тела риск развития БА увеличивается в 1,38 раз, а ожирения – в 1,92 раза [8]. Многие авторы отмечают более тяжёлое течение БА при МС [21, 25].

Установлены разнообразные и сложные патофизиологические механизмы, определяющие повышенный риск развития и более тяжёлое течение БА при ожирении и МС. К ним относятся иммунологические изменения, развивающиеся при МС и характеризующиеся развитием хронического провоспалительного состояния, действие гормонов жировой ткани на дыхательную и иммунную системы, механические изменения акта дыхания, развитие гиперинсулинемии [5,21]. В то же время клинико-патогенетические особенности развития и течения БА при МС до настоящего времени окончательно не определены. В литературе представлены противоречивые данные относительно вклада отдельных составляющих МС в развитие БА.

В развитии и течении БА при МС важную роль могут играть также такие соединения, как лептин и эндотелин-1. Лептин – основной гормон жировой ткани, обладающий иммунорегуляторными свойствами и вовлечённый в патогенез иммунного воспаления и бронхоконстрикции при БА [24]. Эндотелин-1 – соединение, обладающее бронхоконстрикторными свойствами и способное в экспериментальных условиях провоцировать развитие приступа астмы [22]. До настоящего времени роль лептина и эндотелина-1 в развитии и течении БА при МС изучена недостаточно.

Сказанное выше позволило определить основную **цель исследования** – изучить клиниче-

Космынина Мария Алексеевна, заочный аспирант кафедры семейной медицины ИПО. E-mail: kosmynina_mary@mail.ru

ские и лабораторные особенности течения БА у пациентов с МС.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи: 1) выявить особенности клинической картины и течения ПВБА, показатели спирометрии у пациентов с МС; 2) оценить особенности компонентов МС у пациентов с БА (ИМТ, АД, глюкоза натощак, инсулин, НОМА-индекс, липидный спектр); 3) изучить роль лептина и эндотелина-1 в развитии БА при МС.

Материалы и методы. В исследование были включены 31 пациент с БА и МС (4 – мужчины, 12,9%) и 25 пациентов с БА без МС (все женщины). Группу сравнения составили 15 пациентов с МС без БА (5 – мужчины, 33,3%). В качестве контрольной группы было обследовано 10 здоровых добровольцев (3 – мужчины, 30%), не страдающих заболеваниями дыхательной системы и не имеющих метаболических нарушений. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех участников исследования проводился сбор анамнеза и жалоб, клиническое обследование, включая определение роста, массы тела, систолического и диастолического давления (среднего и максимального) (САД, ДАД). Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м). У пациентов с БА определялась этиология заболевания (аллергическая, неаллергическая, смешанная), проводилась оценка тяжести симптомов заболевания, определялась частота приступов на основании анамнестических данных и жалоб пациента. Оценивалось наличие жалоб на одышку при физической нагрузке, в покое, нарушения сна, снижение физической активности.

Отдельно оценивались анамнестические указания на наличие сопутствующей патологии, такой как аллергические реакции (пищевая, лекарственная аллергия, весенний поллиноз), ЛОР-патология и заболевания верхних дыхательных путей (искривление носовой перегородки, полипоз, хронические синуситы), факторы провокации астматических приступов (запахи, физическая нагрузка, приём определённых лекарств, эмоции, респираторные инфекции). Определялось наличие наследственной предрасположенности к развитию БА (наличие заболевания у родственников первой и второй степени родства).

Для оценки выраженности синдрома бронхиальной обструкции проводилась спирометрия спирометром Vitalograph 2120, проба с бронхолитиком (сальбутамол, 300 мкг/доза). Оценивалось отношение FEV₁, FVC, FEV₁/FVC.

Для оценки выраженности компонентов МС определялись концентрация глюкозы и инсулина натощак, показатели липидного профиля (уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), коэффи-

циент атерогенности (КА). Рассчитывался гомеостатический индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ [29]. У всех участников исследования также определялись концентрации лептина и эндотелина-1 в сыворотке венозной методом ИФА. Забор крови для лабораторных исследований осуществлялся натощак в стерильных условиях.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Определение распределения больных по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка (W), при $p < 0,05$ нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Описательные статистики рассчитывались по общепринятым методикам.

Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным, рассчитывались среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана и 25%-75% квартили. Для качественных признаков рассчитывалась мода и 25%-75% квартили. Для сравнения больных по показателям между группами использовался критерий Манна-Уитни, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отклонялась.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении демографических показателей групп пациентов, страдающих БА с и без МА, статистически значимых различий выявлено не было. Средний возраст пациентов с БА и МС составил $57,06 \pm 6,84$ лет, пациентов с БА без МС – $57,0 \pm 9,65$ лет. Изучаемые группы были сопоставимы при анализе распределения по полу. Сравнение клинических и лабораторных показателей анализируемых групп представлено в табл. 1. У пациентов с БА и МС закономерно выявлено статистически значимое увеличение основных показателей, характеризующих составляющие МС, такие как масса тела, ИМТ, САД и ДАД, концентрация ЛПВП, глюкозы и инсулина, НОМА-IR.

При анализе признаков, характеризующих тяжесть течения БА, было выявлено, что наличие МС оказывает отягчающее влияние на течение БА, что характеризуется более частыми жалобами пациентов с МС на одышку при физической нагрузке, нарушения ночного сна, снижение физической активности и определяет более тяжелое течение заболевания (табл. 2).

Так, в группе пациентов с БА и МС в 48,4% случаев была диагностирована БА средней степени тяжести и в 12,9% случаев БА тяжелого течения, в то время как при БА без МС наиболее часто диагностировалась БА лёгкого персистирующего течения (60%), а случаев тяжёлой астмы выявлено не было. Полученные данные подтверждены и

Таблица 1. Сравнение основных показателей пациентов с БА в зависимости от наличия у них МС

Показатель	Группа БА+МС – центральные тенденции (меры рассеяния)	Группа БА без МС – центральные тенденции (меры рассеяния)	P (M-W тест)
Вес, кг	94,77(10,29)	70(61;79)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	33,1(32,6;37,8)	26(23;27)	<0,001
САД, мм рт.ст.	140(139;147,5)	120(115;139)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	90(85;90)	80(80;80)	<0,001
САД max, мм рт.ст.	169(160;200)	130(125;150)	<0,001
ДАД max, мм рт.ст.	90(89,5;100)	80(80;85)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,1(5,77;7,21)	5,26(5,08;5,77)	<0,001
ЛПВП, моль/л	1,31(0,26)	1,5(1,39;1,65)	<0,001
КА	3,5(2,3;4,5)	2,3(1,6;2,8)	<0,001
ТГ, моль/л	1,32(1,11;1,88)	0,92(0,74;1,23)	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	13,4(3,75)	10,16(8,59;10,38)	<0,001
НОМА индекс	3,8(3;4,86)	2,4(1,9;2,64)	<0,001
тяжесть БА	3(2;3)	2(1;2)	0,001
частота приступов	4(1;7,5)	7(3;8)	0,036

Таблица 2. Частота встречаемости некоторых симптомов у пациентов с БА в зависимости от наличия МС

Признак	Группа БА+МС	Группа БА без МС	p
Одышка при нагрузке, %	77,42	28,0	<0,001
Снижение физической активности, %	61,29	16,0	0,001
Нарушения сна, %	58,06	16,0	0,002
Приступы, провоцируемые эмоциональными факторами	38,7	72,0	0,014

при проведении инструментального обследования в виде статистически значимого снижения показателя FEV1 и снижения реакции в пробе с бронхолитиком у пациентов с БА и МС. Среднее значение прироста ОФВ1 составило 14-19% у пациентов в группе поздно возникшей БА с МС, 16-22% у пациентов с БА без МС, 23-26% у пациентов группы контроля.

Особенно значимым представляется высокая частота встречаемости при БА с МС одышки при физической нагрузке (77,42% против 28% у пациентов без МС). Данный факт, с нашей точки зрения и по данным других авторов, может объясняться механическим влиянием избыточной жировой ткани, что выражается, в частности, в уменьшении жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ) и функциональной остаточной ёмкости при ожирении. У пациентов с БА в сочетании с МС статистически значимо реже наблюдались приступы, провоцируемые эмоциональными факторами. Различий роли других провоцирующих факторов, а также различий в частоте сопутствующих заболеваний и выявлении других симптомов (кашель, свистящие хрипы) в нашем исследовании выявлено не было (p>0,05). Полученные данные согласуются с результатами ряда других исследований, в

которых также было продемонстрировано более тяжёлое течение БА у пациентов с МС [21, 22, 23].

Для оценки вклада отдельных составляющих МС в особенности течения БА нами было проведено сравнение групп пациентов с МС и БА и с МС без БА. Установлено, что особенностями течения МС при БА являются более высокие значения САД (как среднего, так и максимального), но, в то же время, такие показатели, как концентрация ЛПВП, холестерина, ТГ, глюкозы и инсулина, КА, НОМА-индекс, ИМТ статистически значимо не различались в исследованных группах (табл. 3).

Наши данные относительно роли артериальной гипертензии (АГ) в развитии БА при МС согласуются с результатами исследования E.J. Lee и соавт. (2010). По данным цитируемой работы, включившей данные о 9942 пациентах, статистически значимым предиктором развития БА при МС является именно АГ, в то время как показатели инсулинорезистентности не являются значимыми факторами риска [16].

Для оценки роли лептина и эндотелина-1 в развитии БА нами было проведено измерение концентраций этих соединений в сыворотке крови пациентов исследованных групп (табл. 4).

Было выявлено, что у представителей контрольной группы концентрация лептина и эн-

Таблица 3. Характеристика отдельных составляющих МС в зависимости от наличия БА

Показатель	Группа БА+МС – центральные тенденции (меры рассеяния)	Группа МС без БА – центральные тенденции (меры рассеяния)
Вес, кг	94,77±10,29	95,6±9,6
ИМТ, кг/м ²	33,1(32,6;37,8)	34,0(30,6;35,0)
САД, мм рт.ст.	140(139;147,5)*	135(130;149)
ДАД, мм рт.ст.	90(85;90)	85(85;90)
САД max, мм рт.ст.	169(160;200)*	160(140;165)
ДАД max, мм рт.ст.	90(89,5;100)	90(85;90)
Глюкоза, ммоль/л	6,1(5,77;7,21)	6,2(5,95;6,38)
ЛПВП, моль/л	1,31(0,26)	1,39(1,1;1,39)
КА	3,5(2,3;4,5)	3,2(2,9;5,8)
ТГ, моль/л	1,32(1,11;1,88)	1,63(1,63;3,85)
Инсулин, мкЕд/мл	13,4±3,75	14,71(10,6;27,37)
НОМА индекс	3,8(3;4,86)	5,86(2,7;7,5)

* - статистически значимые различия между группами

Таблица 4. Концентрации лептина и эндотелина в сыворотке крови в исследованных группах (медиана, 25%- и 75%-квартили)

	БА с МС	БА без МС	МС без БА	контроль
Лептин, нг/мл	3,47 (1,87;3,96)	2,88 (2,88;3,11)	4,03(2,07;4,79)	0,9(0,44;2,38)
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,01 (0,01;0,027)	0,01 (0,01;0,26)	0,27(0,01;0,45)	0,01(0;0,01)

дотелин-1 статистически значимо меньше, чем у пациентов с БА с МС, БА без МС и пациентов с МС без БА. В то же время статистически значимых различий концентраций лептина и эндотелина-1 у пациентов с БА в зависимости от наличия МС обнаружено не было. Таким образом, наши данные демонстрируют, что увеличение концентрации указанных соединений может играть важную патофизиологическую роль в развитии БА как у пациентов с МС, так и пациентов без МС.

К настоящему времени в большом количестве исследований показаны возможные патофизиологические механизмы участия лептина в патогенезе БА. Лептин стимулирует хемотаксис нейтрофилов и выработку ими активных форм кислорода, активизирует натуральные киллеры и макрофаги, увеличивает синтез провоспалительных цитокинов [9]. Кроме того, лептин увеличивает биосинтез лейкотриенов, которые являются ведущими бронхоконстрикторами, и обладает способностью изменять дифференцировку лимфоцитов в сторону провоспалительного Th1-фенотипа [24]. По нашим данным, увеличение уровня лептина характерно для больных с БА вне зависимости от МС.

Значительный интерес представляет также выявленное нами у пациентов с БА увеличение концентрации эндотелина-1, при этом концентрация данного соединения оказалась повышен-

ной не только у пациентов с БА, но и у пациентов с МС без БА. Известно, что эндотелин-1 вовлечён в патогенез обоих заболеваний. На его роль в развитии БА указывают результаты нескольких экспериментальных исследований, продемонстрировавших способность эндотелина-1 вызывать астматический приступ у лабораторных животных при ингаляционном введении, а также увеличивать высвобождение провоспалительных цитокинов, секрецию слизи и вызывать гипертрофию гладкомышечных клеток и ремоделирование стенки бронхов [11, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами были получены данные, свидетельствующие о более тяжёлом течении БА у пациентов с МС. Установлено, что для пациентов с БА и МС характерны более высокие цифры систолического АД, по сравнению с пациентами с МС, не страдающими БА. В то же время другие составляющие МС (показатели липидного обмена, ИМТ, инсулинорезистентность) не различаются у пациентов с МС в зависимости от наличия у них БА. При БА вне зависимости от наличия МС наблюдается увеличение концентраций лептина и эндотелина-1 в сыворотке крови, что указывает на возможную роль этих соединений в патогенезе БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьева Н.О. Качество жизни и инвалидизация больных бронхиальной астмой // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2006. № 3. С.23-27.
2. Пащенко Н.А. Особенности клиники и диагностики бронхиальной астмы, развившейся в пожилом и старческом возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2004. 18 с.
3. Собченко С.А. Особенности течения и организация длительного лечения поздней БА: дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 1997. 302 с.
4. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И., Зибрина Т.М., Максименко И.Н., Цуканова И.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга // Тер. архив. 2003. Т.1. С.23-26.
5. Agrawal A., Prakash Y.S. Obesity, metabolic syndrome, and airway disease: a bioenergetic problem? // Immunol Allergy Clin North Am. 2014. Vol. 34(4). P.785-96.
6. Al-Alawi M., Hassan T., Chotirmall S.H. Advances in the diagnosis and management of asthma in older adults // Am J Med. 2014. Vol. 127(5). P.370-8.
7. Bauer B.A., Reed C.E., Yunginger J.W., Wollan P.C., Silverstein M.D. Incidence and outcomes of asthma in the elderly: a population based study in Rochester, Minnesota // Chest. 1997. Vol.111. P.303-310.
8. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // Am J Respir Crit Care Med. 2007. Vol. 175(7). P.661-6.
9. Carbone F., La Rocca C., Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin // Biochimie. 2012. Vol. 94 (10). P.2082-2088.
10. Gibson P.G., McDonald V.M., Marks G.B. Asthma in the older adults // Lancet. 2010. Vol. 374(9743). P.803-813.
11. Gregory L.G., Jones C.P., Mathie S.A., Pegorier S., Lloyd C.M. Endothelin-1 directs airway remodeling and hyper-reactivity in a murine asthma model // Allergy. 2013. Vol. 68 (12). P.1579-88.
12. Итоги проекта GARD: число пациентов, страдающих ХОБЛ и бронхиальной астмой, в России может в разы превышать официальную статистику. URL: <http://www.vidal.ru/novosti/4650> (дата обращения 20.08.2015).
13. Husemoen L.L., Glümer C., Lau C., Pisinger C., Mørch L.S., Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization // Allergy. 2008. Vol. 63 (5). P.575-82.
14. James A.L., Knuihan M.W., Divitini M.L. Changes in the prevalence of asthma in adults since 1966: the Busselton health study // Europ. Resr. J. 2010. Vol.2. P.273-278.
15. Knobloch J., Lin Y., Konradi J., Jungck D., Behr J., Strauch J., Stoelben E., Koch A. Inflammatory responses of airway smooth muscle cells and effects of endothelin receptor antagonism // Am J Respir Cell Mol Biol. 2013. Vol. 49 (1). P.114-27.
16. Lee E.J., In K.H., Ha E.S., Lee K.J., Hur G.Y., Kang E.H., Jung K.H., Lee S.Y., Kim J.H., Lee S.Y., Shin C., Shim J.J., Kang K.H., Yoo S.H. Asthma-like symptoms are increased in the metabolic syndrome // J Asthma. 2009. Vol. 46(4). P.339-42.
17. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. 1985. Vol. 28 (7). P.412-419.
18. Ognja A., Nicod L.P. Late-onset asthma // Rev Med Suisse. 2011. Vol. 7(318). P.2280-3
19. Ozdoganoglu T., Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma // Ther Adv Respir Dis. 2012. Vol. 6(1). P.11-23.
20. Perez-Zoghbi J.F., Sanderson M.J. Endothelin-induced contraction of bronchiole and pulmonary arteriole smooth muscle cells is regulated by intracellular Ca²⁺ oscillations and Ca²⁺ sensitization // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007. Vol. 293(4). P.1000-11.
21. Serafino-Agrusa L., Spatafora M., Scichilone N. Asthma and metabolic syndrome: Current knowledge and future perspectives // World J Clin Cases. 2015. Vol. 3(3). P.285-92.
22. Sharp C.R., Lee-Fowler T.M., Reinero C.R. Endothelin-1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of cats with experimentally induced asthma // J Vet Intern Med. 2013. Vol. 27(4). P.982-4.
23. Shore S.A., Schwartzman I.N., Mellema M.S., Flynt L., Imrich A., Johnston R.A. Effect of leptin on allergic airway responses in mice // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005. Vol. 115(1). P.103-109.
24. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies // J Allergy (Cairo). 2013. Vol. 2013. P.785835.
25. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // Thorax. 2008. Vol. 63(1). P.14-20.
26. Thuesen B.H., Husemoen L.L., Hersoug L.G., Pisinger C., Linneberg A. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults // Clin Exp Allergy. 2009. Vol. 39(5). P.700-7.

CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIP BETWEEN ADULT-ONSET ASTHMA AND METABOLIC SYNDROM COMPONENTS

© 2015 M.A. Kosmynina

Samara State Medical University

Asthma is one of the most actual problems of modern medicine. In recent years, many studies have shown that metabolic syndrome (MS) is an important factor in determining the risk and severity of asthma. The aim of our work was to study the clinical and pathogenetic relationship between adult-onset asthma and MS components. The presence of MS is shown to be associated with a more severe course of asthma. According to our data, the only component of MS associated with the development of asthma, is an arterial hypertension. Patients with asthma (with and without MS) showed increased serum concentrations of leptin and endothelin-1, which confirms their probable pathogenetic role in the development of asthma. **Keywords:** asthma, metabolic syndrome, arterial hypertension, leptin, endothelin.