

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Пятин В.Ф.¹, Мокина Н.А.^{1,3}, Горяинов Ю.А.², Шалдыбина Ю.Э.¹, Гудкова М.А.³

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, pyatin_vf@list.ru;

²ГБУЗ СО «Кошкинская ЦРБ», Самарская область, с. Кошки, Россия, yura-7777@mail.ru;

³ГБУЗ «Самарский областной детский санаторий (СОДС) «Юность», г. Самара, Россия

Изучалось клинико-диагностическое значение сывороточного уровня лептина при бронхиальной астме (БА) в сочетании с избыточной массой тела у подростков, был обследован 71 пациент с диагнозом бронхиальной астмы (БА): 43 пациента с легкой БА и 26 пациентов со среднетяжелой БА, в стадии ремиссии. Средний возраст составил 12,04±2,08 лет. Параметры спирометрии: МОС50., МОС75, ПСВ, – показали достоверную информативность, чувствительность и специфичность. Достоверные ($p<0,05$) различия между группами в целом выявлены по лептину, значения которого были выше в группе с избыточным весом в целом и у девочек в особенности ($p<0,05$). Для лептина также была установлена достоверная (при AUROC $\geq 0,5$) чувствительность и специфичность и информативность (СККДФ $>0,5$), что подтверждало диагностическую ценность данного параметра в оценке статуса пациентов с БА и избыточным весом. Отрицательная корреляция функциональных (спирометрических) показателей с лептином крови при избыточном весе свидетельствовала о том, что повышение лептина крови может являться маркером более выраженной обструкции и воспаления на всех уровнях респираторных путей при БА и избыточном весе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, избыточный вес, лептин крови.

CURRENT CLINICAL-FUNCTIONAL AND LABORATORY FEATURES IN ASSESSMENT OF HEALTH STATUS IN ASTHMA IN ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT

Pyatin V.F.¹, Mokina N.A.^{1,3}, Goryainov Y.A.², Shaldybina Y.E.¹, Gudkova M.A.³

¹Samara State Medical University, Samara, pyatin_vf@list.ru;

²Koshkinsky CRH ", Samara region, s.Koshki, Russia, yura-7777@mail.ru;

³Samara Regional children's sanatorium (SODS) "Youth", Samara, Russia

We studied the clinical and diagnostic value of serum leptin levels in bronchial asthma (BA) in combination with overweight in adolescents. 71 patients aged 12,04 ± 2,08 years with a diagnosis of bronchial asthma (BA) were examined: 43 patients with mild asthma and 26 patients with moderate asthma in remission. Spirometry parameters: MEF50, MEF75, PEF – showed significant sensitivity and specificity. Leptin values were higher in the overweight patients generally and in overweight girls particularly ($p < 0,05$). For leptin was also confirmed the reliable diagnostic value by discriminant analysis. Negative correlation for functional (spirometric parameters with leptin blood in excess weight's patient was established. This could be testified as a marker of more severe obstruction and inflammation at all levels of the respiratory tract in adolescents with asthma and obesity.

Keywords: bronchial asthma, adolescents, overweight, blood leptin.

Актуальность. В последние годы бронхиальная астма и проблема избыточного веса связываются в целом ряде исследований [2; 3; 10]. В большинстве проспективных наблюдений показано, что ожирение и избыточный вес являются фактором риска БА. Эту взаимосвязь можно объяснить целым рядом причин. Ожирение и избыточный вес приводят к снижению легочного комплаенса, легочных объемов и диаметра периферических респираторных путей, наряду с этим влияя на объем крови в легких и вентиляционно-перфузионные взаимоотношения. Возрастание жировой ткани у лиц с избыточным весом

ведет к возрастанию сывороточных концентраций ряда цитокинов, растворимых фракций рецепторов к ним и хемокинов, многие из которых синтезируются и секретируются клетками жировой (адипозной) ткани и поэтому названы адипокинами, включая ИЛ-6, ИЛ-10, эотаксин, фактор некроза опухоли- α , трансформируемый фактор роста- β 1, С-реактивный протеин, лептин, и адипонектин. Наконец, было идентифицировано, что идентичные локусы генома человека отвечают как за БА, так и за ожирение. [1; 4; 5; 7; 8; 10]. Большое значение придается роли адипокинов и лептина. Лептин продуцируется адипоцитами и оказывает влияние на регуляцию гомеостаза. Показано, что возрастание жировой ткани приводит к системному про-воспалительному эффекту и провоцирует развитие или усугубляет течение БА у лиц с избыточным весом [7; 8; 9; 10], а лептин не только играет фундаментальную роль в системном воспалении у лиц с избыточной массой тела, но и обладает структурной гомологией с длинно-цепочечными цитокинами, такими как ИЛ-6, участвующими в регуляции пролиферации и активации Т-лимфоцитов, клеток, участвующих в медиации ангиогенеза и рекрутировании активированных моноцитов и макрофагов [5]. В то же время пока неясно диагностическое значение лептина при БА, его влияние на течение и прогноз заболевания, взаимосвязь данного адипонектина с другими диагностическими маркерами БА – в наиболее важный переходный период от детства к взрослой жизни – подростковый, который во многом определяет перспективу здоровья на всю последующую жизнь.

Целью настоящего исследования являлось установление диагностического значения и взаимосвязи клинико-функциональных, лабораторных показателей и лептина у подростков с бронхиальной астмой вне обострения при избыточной и нормальной массе тела.

Материал и методы исследования. Нами был обследован 71 пациент с диагнозом бронхиальной астмы (БА), находящихся на лечении в специализированном санатории: 43 пациента с легкой БА и 26 пациентов со среднетяжелой БА, в стадии ремиссии. Средний возраст составил $12,04 \pm 2,08$ лет. Среди обследованных – 30 девушек (средний возраст $12,55 \pm 1,69$) и 41 юноша (средний возраст $11,69 \pm 2,29$). В соответствии со значениями ИМТ было сформировано две группы пациентов с БА: с нормальным весом ИМТ 18,5-24,9 (n=24), 14 – с легкой и 10 – со среднетяжёлой БА; с избыточным весом, ИМТ $\geq 25,0$, (n=47), 26 – с легкой и 21 – со среднетяжёлой БА.

Средняя суточная доза базисной терапии и ГКС в пересчете на бекламетазон дипропионат у подростков с БА и нормальным весом составила у пациентов с избыточным весом в целом $279,17 \pm 6,045$ мкг и у пациентов с нормальным весом в целом $268,67 \pm 3,484$ мкг ($p > 0,05$).

Степень контроля БА определялась в соответствии с рекомендациями GINA и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».

Для пациентов обеих групп заполнялся вопросник «Тест по контролю над бронхиальной астмой» (АСТ). Ответы на вопросы теста по контролю БА (АСТ) оценивались в баллах. Оценка АСТ 20–25 баллов соответствовала контролируемой астме, оценка 19 баллов и ниже означала, что БА контролируется недостаточно эффективно.

Методом спирометрии регистрировались: объем форсированного выдоха за 1 с – ОФВ1, форсированная жизненная емкость легких ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха – ПСВ, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, моментные объемные скорости на 25, 50 и 75 % выдоха – МОС 25, МОС 50, МОС 75. Проводилась проба с бронхолитиком (200 мкг сальбутамола), оценивалась вариабельность ПСВ за 2 недели. Для исследования ФВД применялся пневмотахометр SuperSpiro MicroMedical (Великобритания). Методом активной передней риноманометрии измерялись: назальный поток справа, назальное сопротивление справа, назальный поток слева, назальное сопротивление слева, общий суммарный назальный поток, с помощью прибора RhinoScreen Erich Eger (Германия).

Из лабораторных показателей анализировались: общий анализ крови, холестерин общий (ммоль/л), индекс атерогенности (ммоль/л), соотношение липопротеиды высокой плотности – холестерин (ммоль/л), лептин (норма 2,05-5,63 нг/мл), глюкоза (ммоль/л). Атопический статус верифицировался следующими сывороточными маркерами: общий IgE (норма <150 МЕ/мл), спец. IgE к пыльцевым, бытовым и грибковым аллергенам, – к смеси трав луговых средней полосы (ежа сборная, овсяница, райграс), к смеси деревьев средней полосы (береза, орешник, бук, вяз, ива, ясень), к клещу домашней пыли Dermatophag., к Asperg. Результаты исследований спец. IgE оценивались как: 0 – не определяется (<0,35 МЕ/мл), положительный уровень 1+ (0,35-0,7 МЕ/мл), 2+ (0,7-3,5 МЕ/мл), 3+ (3,5-17,5 МЕ/мл), 4+ (>17,5 МЕ/мл).

Методом биоимпедансометрии (БИМ) измерялись такие показатели, как: основной обмен, ккал и в % от долж., индекс массы тела (ИМТ), внеклеточная жидкость, л, и в % от долж. внутриклеточная жидкость, л, и в % от долж., общая жидкость, л, и в % от долж., общая вода, л, и в % от долж., безжировая масса, кг и в % от долж., активная клеточная масса, кг, и в % от долж., доля активной клеточной массы, и в % от долж., жировая масса, кг, и в % от долж., сухая клеточная масса, кг, и в % от долж. Использовался прибор КМ –АР-01 Диамант V 10.2, Россия.

Обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS 19.0 (допустимая ошибка E=5%).

Результаты собственных исследований. По показателям ФВД, проанализированным в сравнении с помощью дескриптивного анализа, достоверные различия между группами установлены по МОС50 л, а у мальчиков дополнительно – по ОФВ1,л, МОС50,л, МОС50,% от долж., МОС25,л, МОС25,% от долж. Вышеперечисленные показатели были ниже при избыточном весе, что свидетельствовало о более выраженной обструкции по мелким (периферическим) и средним бронхам данной категории пациентов (таб.1).

Таблица 1

Сравнительная оценка средних значения показателей ФВД у пациентов с избыточным и нормальным весом по Манну – Уитни и Вилкоксоу в целом и у мальчиков

Показатель	Среднее значение (М) при изб.весе	Стандартное отклонение (m) при изб.весе	Среднее значение (М) при норм.весе	Стандартное отклонение (m) при норм.весе	Критерий Манна-Уитни	Критерий Вилкоксона	Асимптотическая сигма
В целом							
МОС50, л	2,693	1,193	3,289	1,237	394,000	694,000	0,039*
Мальчики							
ОФВ1,л	2,354	0,903	2,903	0,813	98,000	189,000	0,034*
МОС50,л	2,413	1,083	3,455	1,123	75,500	166,500	0,005*
МОС50,% от долж.	67,620	2,391	88,960	2,505	91,500	182,500	0,021*
МОС25,л	1,202	0,596	1,696	0,662	91,500	182,500	0,021*
МОС25,% от долж.	64,620	2,438	82,960	2,495	100,000	191,000	0,040*

Прим.* – $p < 0,05$.

Были выявлены достоверные лучшие параметры АСТ в группе с нормальным весом, при сравнении средних значений АСТ между группами с избыточным и нормальным весом, соответственно: $18,93 \pm 2,017$ и $20,55 \pm 0,934$ ($p < 0,05$).

По результатам дискриминантного анализа информативность (доверительный интервал $\geq 95\%$) всех показателей была ранжирована в соответствии с величиной стандартизированных канонических коэффициентов дискриминантных функций (СККДФ). Достоверная информативность, по значению СККДФ, была установлена для таких показателей, как ОФВ1/ФЖЕЛ (СККДФ=6,18), ОФВ1/ФЖЕЛ% (СККДФ=5,91), ПСВ (СККДФ=3,95), ПСВ% (СККДФ=3,38), МОС75 (СККДФ=2,35), МОС50% (СККДФ=1,72),

МОС75% (СККДФ=1,49), ФЖЕЛ% (СККДФ=1,39), ФЖЕЛ (СККДФ=1,14), ОФВ1% (СККДФ=1,05), МОС25 (СККДФ=0,88), МОС50 (СККДФ=0,78), АСТ (СККДФ=0,63), что свидетельствует об их диагностической значимости и том, что данные показатели необходимо использовать в программе дифференциально-диагностического поиска у подростков с бронхиальной астмой и избыточным весом.

По результатам AUROC анализа была установлена достоверная чувствительность и специфичность при $AUROC \geq 0,5$ (выше нулевой гипотезы). Среди них МОС50, л, МОС75, л, МОС50, % от долж., ПСВ, л, МОС75, % от долж., МОС 25, л, ПСВ,% от долж., МОС25, % от долж., а также астма-тест. При этом такие параметры, как МОС50, л, МОС50, % от долж., МОС75, л, МОС75, % от долж., ПСВ, л, ПСВ,% от долж., АСТ, показали достоверную, как информативность, так и чувствительность/специфичность ($AUROC > 0,5$ (нулевая гипотеза = 0,5)). Большие значения AUROC означают более высокую чувствительность и специфичность данного показателя.

При сравнении в ходе дескриптивного анализа средних значений лабораторных параметров, достоверные различия ($p < 0,05$) между группами в целом выявлены по таким показателям крови, как лептин и ЛПВП, общий IgE. При этом лептин в группе с избыточным весом в 3 раза превышал верхнюю границу нормальных значений (5,63 нг/мл) – липопротеиды высокой плотности – в 1,2 раза выше в группе детей с нормальной массой тела, а лептин – в 4,7 раз выше в группе детей с избыточной массой тела ($p < 0,05$). При сравнении показателей у мальчиков определялись достоверные различия между группами по показателю – липопротеиды высокой плотности, который был выше в группе подростков с нормальным весом, что, как и при оценке групп в целом, подтверждает благоприятное действие нормального веса на баланс ЛПВП. У девочек с бронхиальной астмой уровень лептина в 3 раза превышал верхнюю границу нормы для данного показателя и был в 8,3 раз выше, чем в группе с нормальным весом ($p < 0,05$).

Дискриминантный анализ показал, что наибольшей информативностью обладали: индекс атерогенности (СККДФ=4,22), холестерин (СККДФ=3,42), ЛПВП (СККДФ=3,26), лептин (СККДФ=1,0), глюкоза (СККДФ=0,87), общий IgE (СККДФ=0,61).

По AUROC анализу, достоверную чувствительность/специфичность показали лептин, индекс атерогенности, глюкоза крови. Для моноцитов периферической крови при избыточном весе значение площади под кривой Roc были выше нулевой гипотезы, у пациентов с БА и избыточным весом, что косвенно подтверждает роль избыточной жировой ткани в медиации активированных моноцитов и макрофагов и системном воспалении. При этом лептин крови показал не только достоверную чувствительность и специфичность, но и информативность.

По результатам AUROC-анализа, достоверная чувствительность и специфичность была установлена для следующих параметров БИМ: ИМТ, отклонение массы тела от долж., %, основной обмен, % от долж., основной обмен, ккал, общая вода, % от долж., масса тела, кг, внутриклеточная жидкость, л, общая вода, внеклеточная жидкость, л. Данные показатели БИМ имели как достоверную чувствительность/специфичность, так и информативность (таб. 2).

Таблица 2

Площадь под кривой Roc*(AUROC) (только для показателей достоверной чувствительностью/специфичностью; показатели расположены в порядке убывания их чувствительности и специфичности)*

Показатель	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая сигма	95 % доверительный интервал	
				Ниж. граница	Верх. граница
ИМТ	0,999*	0,002	0,000	0,995	1,000
Отклонение массы тела от долж.,%	0,905*	0,059	0,000	0,790	1,000
Основной обмен,% от долж.	0,900*	0,066	0,000	0,725	0,983

* AUROC > 0,5.

Диагностическая ценность предложенных тестов БИМ: ИМТ, отклонение массы тела от долж., %, основной обмен, позволила отнести их качество по величине AUROC ($\geq 0,90$) в разряд «отличных» неинвазивных методов диагностики у пациентов с данной патологией.

Методом линейной корреляции с расчетом коэффициента Пирсона, при избыточном весе нами была установлена отрицательная корреляция функциональных показателей в целом с лептином крови, при достоверной отрицательной корреляции для МОС50 ($r=-0,464$), при $p<0.05$. При нормальном весе, напротив, корреляция между лептином и показателями ФВД не была отрицательной, но и не являлась достоверной.

Поскольку среди полученных данных несколько переменных имели порядковую шкалу, а ряд других не являлись нормально распределенными, нами был проведен Непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) для ряда показателей ФВД, БИМ и лабораторных показателей, для которых в результате дискриминантного и AUROC анализов была установлена достоверная информативность, чувствительность/специфичность. Корреляционный анализ не показал достоверной корреляционной взаимосвязи между лептином и полом, ни при нормальном, ни

при избыточном весе у подростков с БА. В то же время у пациентов с БА и избыточным весом была установлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между лептином и ПСВ ($r=-0,434$), МОС75 ($r=-0,485$), МОС25 ($r=-0,489$), при $p<0.05$ и высоко достоверная отрицательная взаимосвязь между лептином и МОС50 ($r=-0,614$), при $p<0.01$.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа с установлением корреляционной взаимосвязи лептином крови и АСТ, ИМТ и АСТ, массой тела и АСТ, жировой массой и АСТ, с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r) для пациентов с БА и избыточным весом

Показатель/ Коэффициент корреляции		АСТ
Лептин крови	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	-0,695*
ИМТ	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	-0,534*
Масса тела	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	-0,452*
Жировая масса	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	-0,402*

** – корреляция достоверна при $p<0.01$.

* – корреляция достоверна при $p<0.05$.

Была также установлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь ($p<0.05$) по Спирмену между лептином крови и АСТ, ИМТ и АСТ, массой тела и АСТ, жировой массой и АСТ, при избыточном весе (таб. 9), что свидетельствует о целесообразности оценки массы тела, его состава и уровня лептина крови как дополнительных биомаркеров контроля БА при избыточном весе и последующего включения программ по нормализации массы тела в общем плане мероприятий по ведению БА у подростков. При нормальном весе достоверной корреляционной взаимосвязи между данными параметрами выявлено не было.

Полученные нами результаты соответствовали данным научной литературы и позволили составить «портреты» подростка с бронхиальной астмой, имеющего избыточный и нормальный вес.

Выводы

1. Установленные сравнительно более низкие значения МОС50 л ($p<0.05$) между группами в целом, а у мальчиков дополнительно – ОФВ1,л, МОС50,л, МОС50,% от долж., МОС25,л,МОС25,% от долж., при избыточном весе, свидетельствовало об имеющихся признаках преимущественной обструкции по мелким бронхам – факторе высокого риска

формирования дыхательной недостаточности, в группе пациентов с БА и избыточным весом.

2. При сравнении групп с избыточным и нормальным весом в целом были выявлены достоверные различия по результатам АСТ, которые были лучше в группе с нормальным весом $p < 0,05$. АСТ также показал достоверную чувствительность, специфичность и информативность.

3. Достоверную чувствительность/специфичность и информативность показали такие параметры БИМ, как: ИМТ, отклонение массы тела от долж.,%, основной обмен, что позволило отнести их (при AUROC $\geq 0,90$) в разряд «отличных» неинвазивных методов диагностики у пациентов с данной патологией.

4. Достоверные ($p < 0,05$) различия между группами в целом выявлены по лептину, значения которого были выше в группе с избыточным весом в целом и у девочек в особенности ($p < 0,05$). Для лептина также была установлена достоверная (при AUROC $\geq 0,5$) чувствительность и специфичность и информативность (СККДФ $> 0,5$), что подтверждало диагностическую ценность данного параметра в оценке статуса пациентов с БА и избыточным весом. В связи с этим целесообразно рекомендовать лептин крови у подростков с БА и избыточным весом в качестве дополнительного биомаркера БА, сопровождающейся избыточным весом у подростков.

5. Отрицательная линейная и непараметрическая корреляция функциональных показателей с лептином крови при избыточном весе свидетельствовала о том, что повышение лептина крови может являться маркером более выраженной обструкции и воспаления на всех уровнях респираторных путей при БА и избыточном весе.

Список литературы

1. Ревякина В.А., Мокина Н.А., Вершинина Е.В. Клинико-диагностическая оценка лептина крови при атопической бронхиальной астме у подростков с избыточной массой тела // Вопросы практической педиатрии. 2013. № 1. С.20-24.
2. Bernotiene E., Palmer G., Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses/Arthritis Research & Therapy 2006, 8:217.This article is online at <http://arthritis-research.com/content/8/5/217>.
3. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 175: 661–666, 2007.
4. Bustos P, Amigo H, Oyarzun M, Rona RJ. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. Int J Obes Relat Metab Disord 29: 804–809, 2005.

5. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol* 69: 414–418, 2001.
6. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1344–9.
7. Da Silva PL, de Mello MT, Cheik NC et al. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jan; 47(1):8-17. doi: 10.1002/ppul.21502. Epub 2011 Aug 24].
8. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary//*Eur. Respir. J.* 2008. V. 31. P. 143-178.
9. Holguin F, Rojas M, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls/*J Asthma.* 2011 Apr; 48(3):217-23. Epub 2011 Feb.21.
10. Lang JE, Hossain J, Dixon AE, et al. Does age impact the obese asthma phenotype? Longitudinal asthma control, airway function, and airflow perception among mild persistent asthmatics. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jan;47(1):8-17. doi: 10.1002/ppul.21502. Epub 2011 Aug 24.

Рецензенты:

Купаев В.И., д.м.н., зав. кафедрой семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Самара;

Сиротко И.И., д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Самара.