

ФЕНОТИП СОЧЕТАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ: ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

**Прибылов С.А.¹, Махова О.Ю.¹, Барбашина Т.А.¹, Прибылова Н.Н.¹, Веденьев К.Ю.¹,
Прибылов В.С.¹, Косьминин Д.Д.¹**

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: vbFpo@mail.ru

Цель: изучить особенности эндотелиальной функции у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением, обосновать критерии прогнозирования формирования у них легочной гипертензии, установить особенности течения при сочетании бронхиальной астмы с ожирением. Были изучены данные 3474 пациентов с различными фенотипами бронхиальной астмы в период с 2012 по 2016 гг., обратившихся за медицинской помощью в медицинские учреждения на территории Курской области. С целью оценки эндотелиальной функции определяли концентрацию уровня эндотелина-1 плазмы, изучали эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии при проведении пробы по Celermajer и соавт. (1992). На функцию эндотелия у больных бронхиальной астмой влияют тяжесть и фаза заболевания, а также наличие и выраженность ожирения. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции коррелировала с параметрами функции внешнего дыхания, характеризующими бронхообструкцию, и с уровнем давления в малом круге кровообращения. Зарегистрирована прямая корреляционная зависимость между высоким уровнем эндотелина-1 и средним давлением в легочной артерии ($r=0,31$, $p=0,025$). Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением была $4,4\pm 0,6\%$, что достоверно ниже среднего показателя в группе лиц с астмой без ожирения ($5,6\pm 0,8\%$). У данных пациентов выявлена положительная корреляционная зависимость между эндотелийзависимой вазодилатацией и снижением пиковой скорости выдоха ($r=0,48$, $p<0,05$), объемом форсированного выдоха за первую секунду ($r=0,56$, $p<0,01$). Более чем у 90% больных бронхиальной астмой и ожирением возникает эндотелиальная дисфункция, диагностированная по повышению уровня эндотелина-1 в плазме, нарушению эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Выраженность этих изменений нарастает с утяжелением бронхиальной астмы и сопутствующего ожирения. Высокий уровень эндотелина-1 в крови и нарушения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии могут иметь прогностическое значение для выявления риска развития легочной гипертензии у больных с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма; ожирение; эндотелиальная дисфункция; легочная гипертензия

COMBINED ASTHMA & OBESITY PHENOTYPE: ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, PULMONARY HYPERTENSION AND FEATURES OF THE DISEASE ACCORDING TO THE REGISTER OF KURSK REGION

**Pribylov S.A.¹, Makhova O.Y.¹, Barbashina T.A.¹, Pribylova N.N.¹, Vedenyev K.Y.¹,
Pribylov V.S.¹, Kosminin D.D.¹**

¹FGBOU VO «Kursk State Medical University» Ministry of Health of Russia, Kursk, e-mail: vbFpo@mail.ru

Objective: studying endothelial dysfunction features in patients with asthma combined with obesity, providing the rationale for criteria of pulmonary hypertension prediction and development in them. An asthma patient registry for the Kursk region was created using special software at the Department of internal diseases of Kursk State Medical University; for the 2012-2016 period, questionnaires of 3474 patients with various asthma phenotypes have been analyzed. To evaluate endothelial function concentration level of endothelin-1 in blood plasma was determined. Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery was studied during test developed by Celermajer and authors (1992). The degree of endothelial function impairment in asthma patients depends on the disease severity, phase, and the presence of obesity. Endothelial dysfunction is associated with bronchial obstruction severity and impaired pulmonary circulation, which proves its significance in pulmonary hypertension development in asthma. A direct correlation have been registered between high levels of endothelin-1 and mean pulmonary arterial pressure ($r = 0,31$, $p = 0,025$). Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery of patients with bronchial asthma and obesity was $4,4\pm 0,6\%$, which is significantly lower than the average in group of persons with asthma and without obesity ($5,6\pm 0,8\%$). These patients showed a positive correlation between Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the

Brachial Artery and decrease of peak expiratory flow ($r = 0,48$, $p < 0,05$), of peak expiratory flow in the first second ($r = 0,56$, $p < 0,01$). Conclusion: More than 90% of patients with bronchial asthma and obesity have endothelial dysfunction diagnosed by increasing level of endothelin-1 in plasma and disorder of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. Expressivity of this changes increases with severity of asthma and accompanied obesity. High level of endothelin-1 in blood and disorders of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery can have prognostic significance for determining risks of development of pulmonary hypertension for patients with bronchial asthma accompanied with obesity.

Keywords: asthma; obesity; endothelial dysfunction; pulmonary hypertension

По данным исследования ISAAC, заболеваемость бронхиальной астмой (БА) в России составляет 10–11%. В соответствии с результатами крупного эпидемиологического исследования GARD распространенность БА среди пациентов с респираторными симптомами достигает 25,7%.

По данным ВОЗ, различия в частоте заболеваемости в разных странах достигают 7–11-кратных значений [1]. В 2016 г. количество официально зарегистрированных больных астмой в РФ составило 2,2% от общей численности населения.

По информации ВОЗ, в 2015 г. от БА умерли около 383 тыс. человек. Более 80% смертей от астмы приходится на страны со средненизким и низким уровнем жизни населения.

Ожирение становится глобальным заболеванием населения земного шара. По данным за 2016 г. у приблизительно 1,9 млрд взрослого населения планеты имелся избыточный вес; из них более 650 млн страдали ожирением, что составило 13% лиц старше 18 лет [2]. Россия занимает пятое место в мире в списке стран по распространенности ожирения и избыточной массы тела. Распространенность ожирения в 2017 г. среди регионов РФ колеблется от 2,4 до 5,4% населения. Доля жителей России с установленным диагнозом ожирения с 2016 г. по 2017 г. выросла на 6% и составила 1,3% населения страны (1,9 млн человек). Реальная заболеваемость значительно выше. В такой ситуации неудивительно, что увеличивается количество лиц, страдающих одновременно БА и ожирением.

Особенности клинического течения БА у лиц с ожирением позволили выделить особый фенотип – БА в сочетании с ожирением [3–5].

Связь между ожирением и БА обсуждается представителями разных специальностей. Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе. До настоящего времени не сложились четкие представления о патофизиологических механизмах, формирующих особенности клинического течения и различия в ответе на классическую терапию астмы у пациентов с ожирением. Нерешенным остается вопрос о достижении полного контроля заболевания.

Установлено наличие нарушения функции эндотелия при ожирении и метаболическом синдроме. Более того, доказана иницирующая роль дисфункции эндотелия (ЭД) в развитии и прогрессировании таких патологических процессов, как

инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, атеросклероз.

Дисфункция эндотелия – частый патологический феномен, выявляемый у больных БА. В настоящее время нарушение функции эндотелия рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов формирования БА.

В настоящее время недостаточно изучен вопрос влияния ЭД на развитие легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с БА и ожирением. Известно, что эндотелин-1 (ЭТ-1) способствует бронхо- и вазоконстрикции, этот показатель рассматривают как возможный предиктор возникновения ЛГ.

Цель: изучить особенности эндотелиальной функции у больных с БА в сочетании с ожирением, обосновать критерии прогнозирования формирования у них ЛГ, установить особенности течения БА при сочетании с ожирением.

Материалы и методы исследования. В медицинских учреждениях Курской области в период с 2012 по 2016 гг. при обращении пациентов с БА проводилось заполнение разработанных нами анкет. В исследование были включены 3474 человек с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз БА согласно критериям GINA, возраст старше 18 лет. Критерии исключения: несоответствие пациента критериям включения; хронические заболевания других органов, требующие постоянного медикаментозного лечения. Протокол исследования соответствовал требованиям регионального этического комитета. После полного информирования о сути исследования все пациенты дали согласие на участие. Анализировались информация анкет, амбулаторных карт включенных пациентов, результаты обследования пациентов в амбулаторных условиях; 65 больных были подвергнуты стационарному обследованию и лечению.

Для правильной оценки контроля и динамики состояния использовались опросники АСТ и АQT. Кроме того, проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование. С целью оценки эндотелиальной функции определяли концентрацию уровня ЭТ-1 в ЭДТА-плазме с помощью иммуноферментного анализа (набор Biomedica, Австрия). При этом нормой считали уровень ЭТ-1 менее 0,2 фмоль/мл. Изучали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) сосудов при проведении пробы по Celermajer и соавт. (1992). Определяли с-реактивный белок (СРБ).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica-6.1 for Windows. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди включенных 3474 пациентов с

БА, проживающих на территории Курской области, избыточная масса тела имела место в 33,7% случаях; ожирение в 6,4% случаях соответственно. Следовательно, распространенность ожирения среди больных БА значительно выше, чем по Курскому региону в целом [5]. Доля мужчин среди лиц с избыточной массой тела и ожирением составила 41,7%.

81,0% пациентов с БА, имеющих ожирение, составили женщины. В основном это были лица возрастных групп от 50 до 59,9 лет, 60 лет и старше.

К сожалению, имеющиеся доступные данные не позволили нам разделить больных с фенотипом БА и ожирением на две подгруппы: пациентов, у которых астма возникла на фоне имеющегося ожирения, и больных с БА, у которых в последующем развилось ожирение и стало отягощающим фактором.

Для пациентов с БА и сопутствующим ожирением характерно более тяжелое клиническое течение: в 45% случаев тяжелое и в 42% – средней степени тяжести.

При данном фенотипе наблюдались худшие результаты лечения по сравнению с лицами без ожирения. В 73% случаях не удалось достигнуть контроля над астмой.

Следует отметить, что в целом в группе пациентов со средней и тяжелой БА показатели АСТ-теста у женщин были ниже, чем у мужчин: $10,7 \pm 1,2$ балла и $12,2 \pm 1,1$ ($p < 0,005$). В то же время в подгруппе женщин индекс массы тела (ИМТ) был значительно выше – $32,4 \pm 1,2$ кг/м², чем у мужчин: $29,9 \pm 2,2$ кг/м² ($p < 0,005$). Это позволяет выдвинуть предположение о значимом влиянии ожирения на эффективность традиционной терапии БА.

65 пациентов с фенотипом БА и ожирением были обследованы в стационаре и в последующем наблюдались на протяжении 12 месяцев.

Нами исследована динамика показателей, характеризующих бронхообструктивный синдром, у лиц с БА средней и тяжелой степени тяжести в период стационарного лечения по поводу обострения и через 1 год после выписки.

Несмотря на однотипную оценку тяжести клинического течения показатели функции внешнего дыхания (ФВД) достоверно различались в группах, сформированных в зависимости от ИМТ (табл. 1). Снижение изучаемых параметров у больных БА было ассоциировано с появлением избыточной массы тела и развитием ожирения. Более того, в группе пациентов с ожирением за год отмечена отрицательная динамика показателей ФВД, характеризующих выраженность бронхообструкции.

На сегодняшний день доказано, что, несмотря на то, что ожирение является метаболическим заболеванием, оно приводит к росту концентрации провоспалительных субстанций, а следовательно, потенциально может способствовать увеличению активности системного воспаления, что в свою очередь может приводить к более выраженному

воспалительному процессу в бронхолегочной системе у больных астмой.

Таблица 1

Показатели бронхообструкции у больных с БА и ожирением в зависимости от ИМТ

Показатели		Пациенты с нормальной массой тела (ИМТ<25,0 кг/м ²), n=24	Пациенты с избыточной массой тела, n=42	Пациенты с ожирением (ИМТ>30, кг/м ²), n=65
ОФВ ₁ /должный ОФВ ₁ , %	Исходно	59,7 [47,3; 95,4]	61,0* [47,9; 72,1]	58,3* [47,8; 79,1]
	После лечения	71,4 [58,8; 90,3]	67,8* [52,8; 77,9]	64,9* [45,3; 82,3]
	Через 1 год	67,0 [51,6; 83,6]	68,5* [46,3; 80,1]	53,1* [40,8; 73,7]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	Исходно	64,0 [54,1; 73,3]	62,8* [53,9; 70,4]	58,1* [52,3; 67,6]
	После лечения	61,3 [51,1; 69,7]	66,5* [54,7; 70,7]	61,2* [60,9; 72,5]
	Через 1 год	66,5 [61,8; 74,4]	66,3* [58,6; 73,1]	53,9* [46,4; 89,2]

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны.

Нами проведено изучение концентрации СРБ периферической крови у больных БА тяжелого течения, госпитализированных в связи с обострением. Пациенты были разделены по критерию наличия или отсутствия ожирения. Выяснилось, что уровень СРБ был достоверно выше у пациентов с ИМТ>30 кг/м² в сравнении с лицами без ожирения (p<0,05). При проведении корреляционного анализа в данной группе пациентов между ИМТ и концентрацией СРБ выявлена положительная корреляционная связь (r=0,33, p=0,025). При повторном контроле через 1 год у лиц с ожирением и БА концентрация СРБ оставалась достоверно выше, чем у больных без ожирения. Это можно трактовать как косвенный признак влияния ожирения на активность персистирующего воспаления у больных БА.

В предыдущих наших работах выявлены высокие системные концентрации провоспалительных цитокинов у больных с БА и ожирением с повышением уровней ИЛ-1β, ИЛ-6 и TNF-α в 2–5 раз по сравнению с контролем (ИЛ-1β до 160,2±19,4 при норме 24,6±9,0 пг/мл; ИЛ-6 до 102,6±32,3 при норме 38,7±10,3 пг/мл и TNF-α до 67,7±10,2 пг/мл при норме TNF-α 42,3±6,7 пг/мл соответственно (p=0,002; p=0,003; p=0,002)). Большинство

провоспалительных медиаторов относятся к вазоконстрикторам, и их избыточная продукция приводит к ЭД и, вероятно, к появлению ЛГ [6].

Появление ЛГ ухудшает состояние пациентов с БА и отягощает прогноз. У больных БА и ожирением с ростом ИМТ определялось повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА) (табл. 2). Наиболее высокий уровень давления в легочной артерии наблюдался при III степени ожирения. В литературе имеются данные о более высокой встречаемости феномена ЛГ среди больных с ожирением без сопутствующей патологии по сравнению с лицами без ожирения, обсуждается вопрос о генезе ЛГ.

Наиболее выраженное повышение средних значений СрДЛА обнаружено у мужчин с III степенью ожирения, данный показатель был выше, чем у женщин.

Представлялось интересным изучение эндотелиальной функции больных с микст-патологией: БА и ожирением. Установлен факт повышения уровня ЭТ-1 при БА. У больных БА с ожирением уровень ЭТ-1 в крови был $0,99 \pm 0,001$ фмоль/мл (при норме $0,22 \pm 0,001$). Как известно, эффекты ЭТ-1 многогранны, в том числе он обладает вазоконстрикторным действием. Нами изучалась ассоциативная связь между концентрацией ЭТ-1 и уровнем давления в системе легочной артерии. Уровень СрДЛА был значимо выше в группе с концентрацией ЭТ-1 более $0,2$ фмоль/мл. Зарегистрирована прямая корреляционная зависимость между высоким уровнем ЭТ-1 и СрДЛА ($r=0,31$, $p=0,025$). Очевидно, высокий уровень ЭТ-1 вносит вклад в формирование ЛГ и может иметь прогностическое значение для выявления риска развития ЛГ у больных с БА [7–9].

Таблица 2

Сравнение СрДЛА и СДЛА у пациентов с БА в зависимости от степени ожирения

Показатель	Контрольная группа	I степень ожирения	II степень ожирения	III степень ожирения	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄
СрДЛА, мм рт. ст.	15,6±1,2	22,5±2,04	23,3±2,13	26,7±3,2	>0,05	<0,05*	<0,05*
СДЛА, мм рт. ст.	26,7±1,3	28,4±2,17	30,1±2,0	35,2±3,07	>0,05	<0,05*	<0,05*

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны.

Признаки нарушения эндотелиальной функции по результатам ЭЗВД ПА были диагностированы у 96% больных, имевших БА и ожирение. ЭЗВД ПА у пациентов с БА и ожирением была $4,4 \pm 0,6\%$, что достоверно ниже среднего показателя в группе лиц с астмой без ожирения ($5,6 \pm 0,8\%$) и в контрольной группе ($9,8 \pm 0,4\%$). У пациентов с БА и ожирением

парадоксальная вазоконстрикция зарегистрирована у 15%, у 81% больных недостаточная вазодилатация (ЭЗВД<10%), нормальная функция эндотелия (ЭЗВД>10%) была установлена лишь у 4% пациентов.

У пациентов, страдающих БА и ожирением, выявлена положительная корреляционная зависимость между ЭЗВД и снижением пиковой скорости выдоха ($r=0,48$, $p<0,05$), ОФВ₁ ($r=0,56$, $p<0,01$).

Несмотря на то что БА является неизлечимым заболеванием, считается доказанным, что современная терапия позволяет контролировать клинические проявления заболевания, уменьшать ограничения жизненной активности больных. Однако у разных пациентов наблюдаются как значительные различия в течении заболевания, так и вариабельность ответа на базисную терапию. В целом наличие ожирения как такового служило прогностически неблагоприятным фактором в ожидании эффекта от классической терапии БА.

В попытке найти дифференциальные признаки для прогнозирования эффективности терапии у лиц с БА и ожирением нами обнаружено, что ответ на базисную противовоспалительную фармакотерапию был вариабельным. У ряда пациентов имелся четкий ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами со значительной регрессией фоновой бронхообструкции и выраженным снижением количества приступов удушья. У других больных наблюдалась резистентность фоновой бронхообструкции к данной терапии, но в то же время приступы удушья не были так ярко выражены, как в первом случае.

При поиске причины различного ответа на терапию нам удалось выяснить, что худший ответ на лечение имели лица, у которых астма возникла на фоне уже имеющегося ожирения [10].

Среди пациентов с типичным ответом на базисную терапию астмы преобладали больные, приобретшие ожирение за период течения астмы. Безусловно, само по себе заболевание со снижением физических возможностей, нередко изменением стиля питания, в том числе вследствие депрессии, системная и топическая глюкокортикостероидная терапия могли способствовать возникновению избыточной массы тела и ожирения.

Таким образом, феномен развития БА у пациентов с ожирением может прогнозировать перспективы худшего контроля заболевания и возникновения сложностей в подборе терапии.

Заключение. Сочетание БА и ожирения становится актуальной проблемой здравоохранения в связи с неуклонно возрастающим количеством лиц с данной сочетанной патологией. Наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА и могут служить критерием, прогнозирующим худший ответ на терапию БА. Ожирение и его

степень тяжести влияют на выраженность нарушений функции эндотелия у пациентов с БА и сопряжены с более высокой ЛГ и более выраженной обструкцией бронхов. Терапевтические приемы при сочетании БА и ожирения должны быть основаны на гетерогенности популяции пациентов внутри группы вследствие разнообразия патогенеза, а также учета их ответа на проводимую терапию. Не зависимо от варианта развития фенотипа БА с ожирением снижение ИМТ является одной из первостепенных задач лечения.

Список литературы

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования. НИКА // Пульмонология. 2014. № 6. С. 87.
2. Соболева Н.П. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // Российский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 4-13.
3. Вербовой А.Ф., Сагирова Р.И., Долгих Ю.А. Ожирение и бронхиальная астма // Фарматека. 2016. № 16 (329). С. 46-49.
4. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Наумова О.С. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение // Астма и аллергия. 2015. № 1. С. 3-8.
5. Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю. Фенотипическая гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы и анализ ее лечения в Курской области // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2016. № 3. С. 33-38.
6. Лазуткина Е.Л. Патогенетическая значимость цитокинов у больных бронхиальной астмой и ожирением // Амурский медицинский журнал. 2016. № 2 (14). С. 26-29.
7. Чулков В.С., Сумеркина В.А., Чулков В.С., Сеницын С.П., Вереина Н.К. Оценка состояния гемостаза, уровни адипокинов и маркеры дисфункции эндотелия у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 5. С. 787-791.
8. Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю., Барбашина Т.А., Самосудова Л.В. Современный подход к оценке контроля и терапии различных фенотипов бронхиальной астмы по данным показателей эндотелиальной дисфункции // Архивъ внутренней медицины. 2017. Т. 7. № 1 (33). С. 35-40.
9. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Рамазанов Д.М., Омаров А.А. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими формами ишемической

болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2016. Т. 56. № 1. С. 51-55.

10. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективность противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой // Наука молодых - Eruditio Juvenium. 2013. № 4. С. 79-88.