

Функциональные и лабораторные особенности при сочетании бронхиальной астмы и ожирения в молодом возрасте

Е.А. СОБКО^{1,2}, И.А. СОЛОВЬЕВА¹, И.В. ДЕМКО¹, А.Ю. КРАПОШИНА¹, О.П. ИШЕНКО^{1,2}, Н.М. РАЗЗАКОВА², С.А. ЕГОРОВ¹, С.С. ВТЮРИНА¹, В.Л. ПРУГОВА²

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²Красноярское ГБУЗ «Красноярская краевая больница», Красноярск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень лептина и адипонектина в периферической крови и их возможное влияние на функциональное состояние респираторной системы у больных бронхиальной астмой (БА) молодого возраста в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) для оптимизации противоастматической терапии.

Материалы и методы. Обследованы 133 человека: 93 больных БА, которых разделили на 2 группы с учетом ИМТ, и 40 практически здоровых добровольцев, составивших группу контроля. В 1-ю группу включили больных БА с ИМТ менее 25 кг/м², во 2-ю группу — больные БА с ИМТ 30 кг/м² и более. Изучали функцию внешнего дыхания (ФВД), уровни лептина и адипонектина в периферической крови, биохимический состав плазмы крови с определением общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов.

Результаты. При сочетании ожирения и БА зарегистрированы нарушение липидного обмена по типу дислипидемии и гиперхолестеринемии, увеличение тяжести заболевания, снижения показателей ФВД. Установлено, что уровень лептина в периферической крови у больных БА молодого возраста с ожирением ассоциирован с повышением ИМТ.

Заключение. При сочетании БА и ожирения в молодом возрасте отмечается более тяжелое течение заболевания, проявляющееся снижением показателей ФВД, нарушением липидного обмена и повышением уровня лептина в периферической крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лептин, адипонектин, липидный профиль, ожирение.

Functional and laboratory characteristics in the concomitance of asthma and obesity at a young age

Е.А. SOBKO^{1,2}, I.A. SOLOVYEVA¹, I.V. DEMKO¹, A.YU. KRAPOSHINA¹, O.P. ISHCENKO^{1,2}, N.M. RAZZAKOVA², S.A. EGOROV¹, S.S. VTYURINA¹, V.L. PRUGOVA²

¹Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Krasnoyarsk Territorial Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Aim. To study the peripheral blood level of leptin and adiponectin and their possible effect on the functional status of the respiratory system in young asthmatic patients in relation to body mass index (BMI) for the optimization of asthma therapy.

Subjects and methods. Examinations were made in 133 people, including a study group of 93 patients with asthma who were divided into 2 groups according to BMI: 1) those with a BMI of less 25 kg/m² and 2) those with a BMI of 30 kg/m² or more, as well as a control group of 40 apparently healthy patients. The investigators studied external respiratory function (ERF), the peripheral blood levels of leptin and adiponectin, the biochemical composition of plasma, by determining total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides.

Results. Lipid metabolic disorders as dyslipidemia and hypercholesterolemia, increased severity of disease, and decreased ERF were recorded in the concomitance of obesity and asthma. The peripheral blood level of leptin in young asthmatic patients with obesity was found to be associated with higher BMI.

Conclusion. A more severe course of disease presenting with decreased ERF, impaired lipid metabolism, and elevated peripheral blood leptin levels were noted in the concomitance of asthma and obesity at a young age.

Keywords: asthma, leptin, adiponectin, lipid profile, obesity.

АО — абдоминальное ожирение
БА — бронхиальная астма
ВГО — внутригрудной объем газа
ГХС — гиперхолестеринемия
ИМТ — индекс массы тела
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ОБ — окружность бедер
ОЕЛ — остаточная емкость легких
ООЛ — остаточный объем легких

ОТ — окружность талии
ОФВ₁ — объем форсированного объема выдоха за 1-ю секунду
СДП_{вд} — сопротивление дыхательных путей на вдохе
СДП_{выд} — сопротивление дыхательных путей на выдохе
ТГ — триглицериды
ФВД — функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких
ХС — холестерин
IL — интерлейкин

В настоящее время бронхиальная астма (БА) представляет серьезную и все более нарастающую угрозу общественному здоровью. На лечение пациентов с БА и ассоциированными с ней состояниями, по некоторым данным, расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения [1].

По данным эпидемиологических исследований, выполненных в последние годы, установлено, что в ряде стран наряду с прогрессирующим увеличением числа лиц с избыточной массой тела увеличивается заболеваемость БА [2].

Существует несколько гипотез о влиянии избыточной массы тела на развитие и течение БА: изменение механики дыхания, иммунного статуса, гормональные влияния, развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и генетические факторы [3]. В исследовании LODO (2007 г.) анализировалась зависимость между функцией легких и массой тела у взрослых пациентов, страдающих БА легкой или средней степени тяжести. В результате исследования отмечено ухудшение функции легких по мере увеличения массы тела [4].

Жировая ткань рассматривается не как пассивное депо энергии, а как важный эндокринный орган оказывающий влияние, в том числе на иммунную систему и цитокиновый состав. В частности, жировая ткань является источником секреции ряда провоспалительных медиаторов — адипокинов, цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкинов (IL) -4, IL-5, IL-6, IL-13, фактор роста эндотелия сосудов. В то же время при ожирении угнетается синтез противовоспалительных цитокинов — адипонектина и IL-10 [5].

В патогенезе ожирения большое значение имеет нарушение обмена лептина. Имеющаяся при ожирении селективная резистентность к лептину способствует увеличению массы тела, развитию инсулинорезистентности, нарушению метаболизма глюкозы и липидов. При этом способность лептина активировать биосинтез лейкотриенов в альвеолярных макрофагах, вызывая бронхоспазм,

особенно характерна для больных БА. Кроме того, исследования, проведенные в течение последних лет, продемонстрировали роль лептина в формировании воспаления в дыхательных путях через лептиновые рецепторы, расположенные на эпителиальных клетках бронхов, что приводит к пролиферации и экспрессии муцина, утолщению стенки бронхов и нарушению выведения слизи из них [6, 7].

Вероятно, лептин можно считать посредником между жировой тканью и воспалительным процессом. Однако информации о патогенетическом значении лептина при БА недостаточно, что обуславливает необходимость продолжения дальнейших исследований. Это тем более важно, так как в экспериментальных работах обнаружено исчезновение аллергических реакций у мышей во время голодания, что также может свидетельствовать о влиянии лептина на лимфоциты. И, наоборот, при введении лептина сенсibilизированным овальбумином мышам появлялась гиперреактивность бронхов и повышался уровень IgE в сыворотке крови [8].

Недостаточные знания о клинко-патогенетических особенностях течения БА на фоне ожирения в молодом возрасте существенно затрудняет лечение больных этой категории. В связи с этим актуальными являются изучение клинко-функциональных особенностей БА на фоне ожирения, уточнение механизмов развития и прогрессирования данной патологии с целью создания рекомендаций персонализированного подхода к больным данной категории.

Цель исследования: изучить уровень лептина и адипонектина в периферической крови и их возможное влияние на функциональное состояние респираторной системы у больных БА молодого возраста в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) для оптимизации противоастматической терапии.

Задачи исследования: 1) оценить функциональное состояние респираторной системы у больных БА молодого возраста в зависимости от ИМТ; 2) изучить уровень лептина и адипонектина в периферической крови у больных БА молодого возраста в зависимости от ИМТ; 3) исследовать показатели липидного обмена у больных БА молодого возраста в зависимости от ИМТ; 4) установить характер возможных связей между клинко-функциональными параметрами и уровнем лептина у больных БА в сочетании с ожирением.

Материалы и методы

В исследование включили 133 человека: 93 больных БА, которых разделили на 2 группы с учетом ИМТ, и 40 практически здоровых добровольцев, составивших группу контроля. В 1-ю группу включены больные БА с ИМТ менее 25 кг/м², во 2-ю группу — больные БА с ИМТ 30 кг/м² и более.

Критерии включения: персистирующая БА легкого, среднего и тяжелого течения; возраст старше 18 и моложе 44 лет с ранее установленным диагнозом БА; подтвержденная данными спирографии обструкция бронхов, носящая обратимый характер (прирост объема форсированного объема выдоха за 1-ю секунду

Сведения об авторах:

Собко Елена Альбертовна — д.м.н., доц. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-аллерголог высшей категории, зав. отд-нием аллергологии Красноярской краевой больницы

Демко Ирина Владимировна — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Крапошина Ангелина Юрьевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Ищенко Ольга Петровна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-аллерголог высшей категории Красноярской краевой больницы

Раззакова Нигора Минаваровна — врач функциональной диагностики Красноярской краевой больницы

Егоров Степан Александрович — асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Втюрина Светлана Сергеевна — клинический ординатор каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Пругова Вероника Леонидовна — зав. клинко-диагностической лаб., врач высшей квалификационной категории Красноярской краевой больницы

Контактная информация:

Соловьева Ирина Анатольевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных больных БА

Признак	ИМТ <25 кг/м ² (n=51)	ИМТ >30 кг/м ² (n=42)	p
Пол:			
мужской	11 (21,6)	11 (26,2)	0,789
женский	40 (78,4)	31 (73,8)	0,789
Возраст, годы	25 (20; 32)	34 (25,5; 39)	<0,001
Давность заболевания, годы	10 (2; 17)	5 (1; 14,5)	0,243
Общий IgE, МЕ/л	335,3 (115,5; 1024,5)	250,5 (63; 541,8)	0,179

Примечание. Здесь и в табл. 2–7: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы и верхнего и нижнего квартилей. Различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни, между группами по качественным признакам — с использованием критерия χ^2 .

Таблица 2. Характер распределения жировой ткани у обследованных больных БА

Группа больных БА	Показатель		
	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ
1-я (ИМТ <25 кг/м ²)	79,5 (73,5; 90,5)	96 (91,5; 101,5)	0,80 (0,70; 0,82)
2-я (ИМТ >30 кг/м ²)	109 (98; 120)*	117 (111; 120)*	0,93(0,89; 1,01)*

Примечание. Здесь и в табл. 3–7 * — статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

— ОФВ₁ $\geq 12\%$ и >200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг салбутамола); возможность правильного использования базисных препаратов; адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя). Критерии исключения: обострение БА, возраст старше 44 лет; наличие цереброваскулярных заболеваний (острые нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки); заболевания сердца; злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; для женщин — беременность и кормление грудью; сахарный диабет; хроническая обструктивная болезнь легких.

Больные независимо от тяжести течения заболевания при включении в исследование получали базисную терапию и находились в стабильном состоянии, вне обострения заболевания в течение последних 2 мес (табл. 1).

Группу контроля составили 40 человек — 20 женщин и 20 мужчин, медиана возраста 37 (32; 48) лет.

Для оценки текущего клинического контроля использовали критерии GINA 2011 г. [9]. Тяжесть основного заболевания определяли согласно критериям Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА [10]. Оценку избыточной массы тела и определение степени ожирения выполняли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения на основании определения нескольких показателей: 1) индекс массы тела (ИМТ или индекс Кетле), рассчитываемый по формуле: ИМТ = масса тел (кг)/рост² (м); 2) характер распределения жировой ткани — определяется величиной окружности талии (ОТ) и отношением окружности талии к окружности бедер — ОБ (ОТ/ОБ).

Отмечено, что у всех пациентов 2-й группы (табл. 2) имелось абдоминально-висцеральное ожирение (отношение ОТ/ОБ более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин по Stern 1995) [11]. Абдоминальное ожирение (АО) вызывает нарушение функции респираторной системы, что связано с избыточным объемом мягких тканей, жировой инфильтрацией грудной клетки, увеличением легочного объема крови [12]. Данные, полученные S. Shore [13], указывают, что не само избыточное накопление жира является фактором риска развития БА, а именно расположение его в абдоминальной области.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировали на аппарате общей плевтизографии ErichEger (Германия). Состояние проходимости бронхов оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг салбутамола). Бодиплевтизографию выполняли в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, согласно которым разница между измеряемыми объемами и емкостями из 3 проводимых дыхательных маневров не должна превышать 5% [14].

Определение содержания лептина и адипонектина в плазме периферической крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа Bioscience (США).

Лабораторные исследования включали биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) на биохимическом анализаторе Hitachi-512. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле А.Н. Климова [15]: (общий ХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью прикладных программ IBM SPSS Statistics 19. Количественные значения представлены в виде медианы (Ме) и межквартильного интервала (Q1; Q3), где Q1 — 25-й перцентиль, Q3 — 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий U Манна–Уитни (не зафиксировано нормальное распределение выборок, определяемое по методу Колмогорова–Смирнова и критерию Шапиро–Уилка). Повторные измерения анализировали посредством непараметрического критерия Вилкоксона. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции методом Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ клинических симптомов в течение года до включения в исследование показал различия между группами по степени тяжести основного заболевания (табл. 3). Так, при сочетании БА и алиментарного ожирения даже в молодом возрасте и при меньшей длительности заболевания чаще встречаются больные со среднетяжелым и тяжелым течением БА ($p < 0,005$). Данные анализа показывают отсутствие контролируемого течения БА в исследуемых группах. В то же время в группе больных с ожирением бронхообструктивный синдром выражен в большей степени, чем у пациентов 1-й группы, что подтверждается частыми дневными симптомами БА и высокой потребностью в β_2 -агонистах короткого действия (табл. 4).

При исследовании ФВД выявлены различия по всем показателям по сравнению с контролем (табл. 5). Однако

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных БА по степени тяжести

Группа больных БА	Степень тяжести БА		
	легкое течение	средней тяжести	тяжелое течение
1-я (ИМТ <25 кг/м ²)	13 (29,5)*	21 (47,7)	7 (22,8)*
2-я (ИМТ >30 кг/м ²)	1 (2,1)	31 (66)	15 (31,9)

Таблица 4. Клинические показатели больных тяжелой БА до включения в исследование

Показатель	ИМТ <25 кг/м ² (n=51)	ИМТ >30 кг/м ² (n=42)	p
Дневные приступы	2 (1; 3)	2 (1; 5)	0,049
Ночные приступы	1 (0; 2)	1 (0; 3)	0,281
Частота ингаляций β ₂ -агонистов в сутки	2 (0; 4)	4 (2; 7)	0,003
Частота обострений в течение 12 мес до госпитализации	1 (0; 2)	1,5 (1; 2)	0,061

Таблица 5. Некоторые показатели ФВД у больных БА

Показатель	БА (ИМТ <25 кг/м ² ; n=51)	БА (ИМТ >30 кг/м ² ; n=42)	Контроль (n=27)	Достоверность
	1	2	3	
ФЖЕЛ, %	90,6 (82,7; 100,7)	85 (79,2; 102,5)	105 (92; 116,3)	$p_{1-2}=0,184$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОФВ ₁ , %	84,5 (73,1; 97)	79 (63; 96)	106 (93; 115,2)	$p_{1-2}=0,316$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	77,23 (65,1; 85,2)	69,38 (67,1; 80,3)	84,6 (81,8; 87,1)	$p_{1-2}=0,127$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}<0,001$
ΔОФВ ₁ , %	11,8 (4,5; 21)	11,3(5; 20,3)	3 (1; 6)	$p_{1-2}=0,977$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОЕЛ, %	113,2 (99,4; 121)	117,3 (109,8; 125,3)	116,3 (108,4; 122,8)	$p_{1-2}=0,220$ $p_{1-3}=0,312$ $p_{2-3}=0,720$
ООЛ, %	135 (111,4; 155,4)	131,2 (117,6; 176,0)	118,5 (110,9; 138,6)	$p_{1-2}=0,325$ $p_{1-3}=0,063$ $p_{2-3}=0,010$
ООЛ/ОЕЛ, %	109,8 (103,4; 133,8)	111,4 (101,4; 137; 9)	98,9 (94,2; 114,6)	$p_{1-2}=0,406$ $p_{1-3}=0,014$ $p_{2-3}=0,011$
ВГО, %	134,0 (118,0; 150,5)	138,5 (103,7; 155,7)	120,2 (103,3; 141,5)	$p_{1-2}=0,859$ $p_{1-3}=0,086$ $p_{2-3}=0,121$
СДП _{вд} , кПа·л·с	0,11 (0,18; 0,23)	0,18 (0,13; 0,3)	0,16 (0,13; 0,20)	$p_{1-2}=0,333$ $p_{1-3}=0,493$ $p_{2-3}=0,086$
СДП _{выд} , кПа·л·с	0,21 (0,13; 0,36)	0,25 (0,15; 0,41)	0,19 (0,15; 0,25)	$p_{1-2}=0,171$ $p_{1-3}=0,571$ $p_{2-3}=0,037$
ФОЕЛ, %	258,7 (211,9; 300,0)	267,0 (215,2; 306,6)	237,8 (204,2; 276,1)	$p_{1-2}=0,541$ $p_{1-3}=0,398$ $p_{2-3}=0,090$

Примечание. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ — остаточная емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ВГО — внутригрудной объем газа; СДП_{вд} — сопротивление дыхательных путей на вдохе; СДП_{выд} — сопротивление дыхательных путей на выдохе; ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких.

статистически значимых различий между группами не установлено, хотя и наблюдалась тенденция к снижению ОФВ₁/ФЖЕЛ у больных БА с АО.

Считается, что бодиплетизмография более надежный и быстрый метод определения легочных объемов [16, 17].

При изучении показателей бодиплетизмографии установлено повышение ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и СДП_{выд} в группе больных с АО по сравнению с контролем (см. табл. 5). Между группами статистически значимых различий не установлено. Полученные результаты могут отражать начальную

Таблица 6. Показатели липидного обмена у обследованных лиц

Показатель	БА (ИМТ <25 кг/м ² ; n=51)	БА (ИМТ >30 кг/м ² ; n=42)	Контроль (n=27)	Достоверность
	1	2	3	
Общий ХС, ммоль/л	4,7 (3,8; 5,1)	5,4 (4,8; 6,3)	4,5 (4,19; 4,94)	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,491$ $p_{2-3}=0,005$
ТГ, ммоль/л	0,7 (0,6; 0,9)	1,1 (0,8; 1,6)	1,45 (1,25; 2,05)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,101$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,35 (0,28; 0,44)	0,55 (0,4; 0,74)	0,27 (0,24; 0,33)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,070$ $p_{2-3}=0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 (1,96; 3,08)	3,33 (3,02; 3,68)	2,38 (2,1; 2,5)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,135$ $p_{2-3}<0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	1,24 (1,1; 1,49)	$p_{1-2}=0,081$ $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,544$
Коэффициент атерогенности	1,72 (1,55; 2,27)	3,245 (2,62; 3,75)	1,58 (1,28; 2,48)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,100$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание. ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.

перестройку структуры легочных объемов у больных БА молодого возраста в сочетании с АО.

Показано, что ожирение глубоко нарушает механику дыхания при БА. Снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема уменьшает способность дыхательных путей к нормальной проходимости, приводит к сокращению гладкой мускулатуры и гиперреактивности бронхов, уменьшению калибра и сужению просвета дыхательных путей, что усугубляется отсутствием бронхопротективного эффекта от глубокого дыхания. Кроме того, персистирующее уменьшение ФОЕ сопровождается постоянной приспособительной реакцией мелких дыхательных путей с изменением их просвета и резистентности. При этом, несмотря на снижение массы тела, калибр дыхательных путей не изменяется [18].

Повышение общей потребности организма в кислороде у больных БА с ожирением приводит к тому, что потребление кислорода в покое у данной категории пациентов на 25% выше, чем у пациентов без ожирения.

Факторы прямого влияния ожирения на физиологию дыхания обусловлены увеличением массы и снижением растяжимости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер, а также затруднением в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, при избыточном отложении жира в брюшной полости развивается дисфункция диафрагмы, которая заключается в диспропорции соотношения длины и напряжения мышечных волокон вследствие их перерастяжения, что ограничивает экскурсию диафрагмы [19]. Таким образом, при ожирении может наблюдаться рестрикция — уменьшение легочных объемов и обструкция — сужение дистальных дыхательных путей. В нашем исследовании мы показали, что у больных молодого возраста ожирение взаимосвязано со снижением ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,82$; $p=0,02$), повышением ОЕЛ ($r=0,33$; $p=0,05$), изменением

структуры легочных объемов в сторону увеличения ООЛ. Описанные изменения могут свидетельствовать о раннем перераздувании («гиперинфляции») легких, а следовательно, и о снижении ответа на традиционную противовоспалительную терапию.

Анализ результатов настоящего исследования показал (табл. 6), что нарушение липидного обмена в виде дислипидемии отмечено у 6 (11,8%) обследованных с БА и нормальным ИМТ и у 26 (62%) больных БА с ожирением ($\chi^2=23,48$; $p=0,0001$). Гиперхолестеринемия (ГХС) регистрировалась чаще во 2-й группе (57,1% случаев), тогда как в 1-й группе этот показатель повышен у 12 (23,5%) больных ($\chi^2=7,48$; $p=0,0116$). Уровень общего ХС, ХС ЛОНП и ЛПНП, коэффициент атерогенности статистически значимо повышались в группе больных БА с ожирением по сравнению с показателями как контроля, так и у больных 1-й группой (см. табл. 6). Кроме того, у больных 2-й группы отмечалось повышение уровня ТГ ($p=0,002$). Известно влияние глюкокортикостероидов на усиление липолиза в результате повышения уровня цАМФ в жировой ткани, активирующего протеинкиназу, фосфорилированная форма которой превращает неактивную триглицеридлипазу в активную. Это способствует развитию гипертриглицеридемии и повышению концентрации в крови ЛПОНП. В нашей работе у больных 2-й группы выявлены статистически значимые положительные корреляции между ИМТ и уровнем ЛПНП ($r=0,43$; $p=0,04$), ОТ/ОБ и содержанием общего ХС в плазме крови ($r=0,46$; $p=0,02$). В группе больных БА с должной массой тела подобные связи не зарегистрированы.

При изучении уровня адипонектина в периферической крови отмечено его снижение в обеих группах по сравнению с контролем (табл. 7). Известно, что адипонектин тормозит дифференцировку преадипоцитов, это подтверждает его возможное влияние на регуляцию жировой ткани. Уровень адипонектина в плазме крови обратно

Таблица 7. Уровень лептина, адипонектина в периферической крови у обследованных

Показатель	БА (ИМТ <25 кг/м ² ; n=51)	БА (ИМТ >30 кг/м ² ; n=42)	Контроль (n=27)	Достоверность
	1	2	3	
Адипонектин, нг/мл	28,89 (18,99; 47,2)	25,140 (21,90; 29,37)	44,1 (35,9; 52,3)	$p_{1-2}=0,346$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}<0,001$
Лептин, нг/мл	5,695 (1,589; 9,38)	29,020 (14,60; 50,230)	12,9 (5,3; 33,2)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,098$ $p_{2-3}=0,006$

Таблица 8. Уровень лептина у обследованных мужчин и женщин в зависимости от ИМТ

Показатель	БА (ИМТ <25 кг/м ² ; n=51)	БА (ИМТ >30 кг/м ² ; n=42)	Контроль (n=27)	Достоверность
	1	2	3	
Мужчины	2,26 (1,36; 9,22)	13,87 (5,78; 52,71)	12,9 (5,3; 33,2)	$p_{1-2}=0,052$ $p_{1-3}=0,068$ $p_{2-3}=0,215$
Женщины	8,6 (3,98; 18,41)	33,25 (24,87; 49,92)	12,9 (5,3; 33,2)	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,507$ $p_{2-3}=0,003$

коррелирует с ИМТ ($r=-0,48$; $p=0,03$) и прямо коррелирует с содержанием ЛПВП в плазме крови ($r=-0,58$; $p=0,03$). Современные исследования свидетельствуют о ключевой роли адипонектина в патофизиологии легочной ткани. Учитывая наличие адипонектина и его рецепторов в легких и снижение его концентрации при ожирении, можно предположить, что потеря противовоспалительных эффектов адипонектина при ожирении способствует прогрессированию БА [20].

Полученные нами результаты продемонстрировали половые различия по уровню лептина периферической крови, причем это наблюдалось как у больных БА с нормальной массой тела, так и при ожирении (табл. 8).

Более низкий уровень лептина у мужчин можно объяснить подавлением андрогенами его секреции, тогда как у женщин эстроген и прогестерон оказывают стимулирующий эффект [21, 22].

Вместе с тем необходимо отметить, что уровень лептина независимо от пола превышал значения контроля только в группе больных БА в сочетании с ожирением. У пациентов с нормальной массой тела содержание лептина в плазме крови оказалось сопоставимым с уровнем в контроле.

Лептин оказывает огромное влияние на формирование врожденного и приобретенного иммунитета, способствует развитию и поддержанию хронического воспаления при БА, а также пролиферации эпителиальных клеток бронхов. В нашем исследовании выявлены положительные корреляции между СДП_{вд}, СДП_{выд} и концентрацией лептина в плазме крови у больных БА с нормальной массой тела ($r=0,49$ и $r=0,48$ при $p<0,05$ соответственно). В то же время при сочетании БА и ожирения зарегистрированы положительные корреляции между ИМТ, ОТ и уровнем лептина ($r=0,56$, $r=0,42$ и $r=0,62$ при $p<0,05$ соответственно), что доказывает преимущественное влияние жировой ткани на уровень адипокина в плазме крови.

Таким образом, при сочетании БА и ожирения в молодом возрасте отмечается более тяжелое течение заболе-

вания, проявляющееся снижением ФВД, нарушением липидного обмена и повышением уровня лептина в периферической крови.

В результате проведенного исследования отмечено влияние ожирения на течение БА уже в молодом возрасте. Современные концепции предполагают, что в процессе развития ожирения гипертрофия жировой ткани приводит к гипоксии, некрозу адипоцитов, активации макрофагов, дисбалансу адипокинов: повышению уровня лептина и снижению уровня адипонектина. Только в группе больных при сочетании БА и ожирения повышение уровня лептина сопровождается нарушением липидного обмена по типу дислипидемии, ГХС и повышением сопротивления дыхательных путей. Это может способствовать, с одной стороны, более раннему развитию атеросклероза, а с другой, сужению дистальных дыхательных путей, формированию воздушных ловушек с последующим перераздуванием легких и более тяжелому течению БА. Выделенные нами клинико-функциональные и лабораторные особенности при сочетании БА и алиментарного ожирения должны учитываться при составлении индивидуального плана ведения больных.

Заключение

При сочетании БА и ожирения отмечаются повышение остаточного ООЛ, соотношения ООЛ к ОЕЛ, повышение сопротивления дыхательных путей на выдохе.

Одним из патогенетически значимых механизмов сочетания БА и ожирения является дисбаланс адипокинов в плазме крови. Так, уровень лептина в периферической крови у больных БА молодого возраста с ожирением статистически значимо превышал показатели пациентов с нормальной массой тела. У всех больных уровень лептина коррелировал с ИМТ, а при сочетании БА и ожирения — с показателями ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁). Показано снижение уровня адипонектина по сравнению с контролем в обеих группах. Уровень адипонектина в плазме крови обрат-

коррелирует с ИМТ и прямо — с содержанием ЛПВП в плазме крови.

У больных БА молодого возраста с ожирением в 62% случаев регистрировалась дислипидемия и в 57,1% случаев — ГХС, против 11,8 и 23,5% у пациентов с нормальной массой тела. При сочетании БА и ожирения уровень ЛПНП взаимосвязан с ИМТ.

Уровень лептина положительно коррелирует с СДП_{вд}, СДП_{выд}, а также с ИМТ, ОТ, что доказывает преимуще-

ственное влияние жировой ткани на уровень данного адипокина в плазме крови и демонстрирует способность лептина приводить к нарушению ФВД: сужению дистальных дыхательных путей, формированию воздушных ловушек с последующим перераздуванием легких и более тяжелому течению БА.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Gershon A, Wang C, Guan J, To T. Burden of comorbidity in individuals with asthma. *Thorax*. 2010;65(7):612-618. doi:10.1136/thx.2009.131078.
- Lenzer J. Obesity related illness consumes a sixth of US healthcare budget. *BMJ*. 2010;341:6014-6014. doi:10.1136/bmj.c6014.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением. *Пульмонология*. 2012;2:102-107.
- American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(3):235-242. doi:10.1164/rccm.200603-416OC.
- Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P, Karakatsani A, Alchanatis M, Roussos C, Papiris S, Loukides S. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(1):30-38. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02371.x.
- Dixon AE. Adipokines and asthma. *Chest*. 2009;135(2):287-294. doi:10.1378/chest.08-2263.
- Фадеева А.А., Приступа Л.Н. Эффективность ингаляционных глюкокортикоидов у больных с бронхиальной астмой и висцеральным ожирением. *Аллергология и иммунология*. 2009;10(2):190.
- Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1087-1093. doi:10.1016/j.jaci.2008.03.004.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012 [Electronic resource] // ginasthma.org. URL: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. 2013. <http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma22013.docx>
- Stern JS, Hirsch J, Blair SN, Foreyt JP, Frank A, Kumanyika SK, Madans JH, Marlatt GA, St Jeor ST, Stunkard AJ. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. *Obes Res*. 1995;3(6):591-604.
- Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Berber-Eslava A, Espinola-Reyna G, Sienra-Monge J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000;28(1):5-11.
- Shore SA. Obesity and asthma: location, location, location. *Eur Respir J*. 2013;41(2):253-254. doi:10.1183/09031936.00128812.
- Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Markers for Cardiovascular Disease. Functional Markers. *Circulation*. 2004;109:IV31-IV46. doi:10.1161/01.cir.0000133442.99186.39.
- Климов А.Н., Плавинский С.И. О причинах высокого уровня ХСЛПВП в Санкт-Петербурге. *Кардиология*. 1997;3:22-25.
- Гришин О.В., Митрофанов И.М., Устюжанинова Н.В., Гулятьева В.В., Уманцева Н.Д. Система внешнего дыхания при переходе от здоровья к хроническим заболеваниям. *Бюллетень СО РАМН*. 2004;2:118-122.
- Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н., Вахтина Л.Ю., Жуков Е.Л., Ищенко О.П., Жегалов П.С. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;5:47-52.
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма. *Лечащий врач*. 2014;4:8-13.
- Яшин Д.А., Калев О.Ф., Калева Н.Г., Яшина Л.М. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди работников промышленного предприятия по данным многолетних исследований. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(3):529-532.
- Nigro E, Daniele A, Scudiero O, Monaco M, Roviezzo F, D'Agostino B, Mazzeola G, Bianco A. Adiponectin in Asthma: Implications for Phenotyping. *CPPS*;16(3):182-187. doi:10.2174/1389203716666150120095342.
- Leiria LO, Martins MA, Saad MJ. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. *Metabolism*. 2015;64(2):172-181. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.002.
- Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutrition*. 2001;74(3):295-301.

Поступила 24.07.2015