

РОЛЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

УДК 616.248—08—008.9

Поступила 20.05.2011 г.



В.А. Вахламов, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Е.В. Макарова, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Г.Н. Варварина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — изучить частоту развития и клинические особенности метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой (БА) при различных способах проведения базисной терапии глюкокортикостероидами (ГКС).

Материалы и методы. Обследовано 116 больных БА средней тяжести и тяжелого течения, которые были разделены на три группы: 1-я группа — 39 больных, не получавших базисной терапии; 2-я группа — 51 больной, более 2 лет получавшие средние и высокие дозы ингаляционных ГКС; 3-я группа — 26 больных, которые более 2 лет получали системные ГКС.

Заключение. БА часто ассоциирована с метаболическими нарушениями. Частота и степень выраженности этих нарушений значительно возрастает на фоне терапии ГКС. Среди проявлений метаболического синдрома у больных БА наиболее часто встречаются висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и нарушения углеводного обмена. Базисная терапия ингаляционными ГКС имеет свои метаболические последствия, к которым можно отнести ожирение, гиперинсулинемию, а также формирование инсулинорезистентности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, базисная терапия, системные глюкокортикостероиды, ингаляционные глюкокортикостероиды, метаболические нарушения, ГКС.

English

The role of baseline glucocorticosteroid therapy in forming metabolic disorders in patients with bronchial asthma

V.A. Vakhlamov, Tutor, the Department of Internal Diseases Propedeutics;
E.V. Makarova, PhD, Associate Professor, the Department of Internal Diseases Propedeutics;
G.N. Varvarina, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to study the incidence and clinical features of metabolic syndrome in patients with bronchial asthma (BA) in various ways of performing baseline therapy of glucocorticosteroids (GCS).

Materials and Methods. There have been examined 116 patients with medium and severe BA. The patients have been divided into three groups: the 1st group — 39 patients, who have not received baseline therapy; the 2nd group — 51 patients, who have taken medium and high doses of inhalation GCS for 2 years; the 3rd group — 26 patients, who have taken systemic GCS for 2 years.

Conclusion. BA is frequently associated with metabolic disorders. The rate and degree of manifestation of these disorders increase significantly against the background of GCS therapy. Visceral obesity, arterial hypertension, dyslipidemia and abnormalities of carbohydrate metabolism are the most common among other manifestations of metabolic syndrome in BA patients. Baseline therapy of inhalation GCS has its metabolic consequences including obesity, hyperinsulinemia, as well as insulin resistance development.

Key words: bronchial asthma, baseline therapy, systemic glucocorticosteroids, inhalation glucocorticosteroids, metabolic disorders, GCS.

Формирование метаболического синдрома — МС (висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии, нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии) — неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистый и жизненный прогноз пациентов [1–8]. В последнее время все больше внимания уделяется взаимодействию метабо-

лических нарушений и бронхообструктивных заболеваний [9, 10]. Бронхиальная астма (БА) и МС связаны целым рядом патогенетических механизмов, к которым относятся гипоксия, окислительный стресс, системный воспалительный процесс, электролитные сдвиги, дисбаланс между симпатической и парасимпатической нервной системой и

Для контактов: Вахламов Владимир Алексеевич, тел. моб. +7 910-102-90-05; e-mail: vladimir180@mail.ru

др. [9, 10]. Метаболические сдвиги в организме больного БА могут быть также спровоцированы лечением данного заболевания, поскольку основу базисной терапии (GINA, 2006) [11] составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Долгое время доминировало мнение, что базисная терапия ИГКС, в отличие от лечения системными глюкокортикостероидами (СГКС), является достаточно безопасной и не вызывает серьезных побочных эффектов. Однако появляется все больше сообщений о возможности развития различных метаболических нарушений на фоне ингаляционной базисной терапии БА [11–14].

Безопасность ИГКС зависит от целого ряда факторов: действующего вещества, его дозы, размера вдыхаемых частиц, способа доставки, правильности ингаляции, эффекта первого прохождения через печень, способности превращаться в активные метаболиты, липофильности и объема распределения в организме [12–14]. Высоколипфильные препараты способны долгое время задерживаться в тканях, становясь резервуарами замедленного высвобождения лекарственного вещества из тканей. Поэтому, оценивая период полуэлиминации ИГКС, нельзя полагаться лишь на плазменные концентрации препарата [12]. По данным GINA, одним из препятствий в объективной оценке нежелательных эффектов лечения ИГКС являются короткие курсы СГКС, которые больные получают в периоды обострений [11].

В настоящее время доказано, что базисная терапия высокими дозами любых ИГКС приводит к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Так, по данным А.Н. Вознесенского [12], применение Флутиказона пропионата в дозе 500 мкг/сут у больных БА вызывает достоверное угнетение ночной экскреции кортизола на 43% по сравнению с плацебо. В ряде исследований продемонстрировано снижение ночного уровня кортизола в моче или крови при назначении и меньших доз ИГКС, в частности 400 мкг/сут Беклометазона дипропионата [14]. Описаны четыре случая острой надпочечниковой недостаточности у пациентов, получавших ИГКС [14]. Особенности развития метаболического синдрома на фоне лечения больных БА с использованием ИГКС изучены недостаточно.

Цель исследования — оценить частоту развития и клинические особенности метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой при различных способах проведения базисной терапии глюкокортикостероидами.

Материалы и методы. Обследовано 116 больных БА (28 мужчин и 88 женщин) средней тяжести и тяжелого течения в возрасте $54,5 \pm 9,6$ года. Больные были разделены на три группы, сопоставимые по возрастному-половому признаку.

1-я группа — 39 больных среднетяжелой и тяжелой БА в возрасте $52,4 \pm 10,2$ года, которые вследствие низкой комплаентности не выполняли рекомендации врача и не получали систематической поддерживающей терапии

ИГКС (группа контроля). Для купирования ухудшения состояния использовались β_2 -агонисты короткого действия и препараты Теофиллина.

2-я группа — 51 больной среднетяжелой и тяжелой БА в возрасте $54,4 \pm 9,4$ лет, которые более двух лет применяли высокие и средние дозы ИГКС по критериям GINA. При этом медианы доз Флутиказона пропионата и Беклометазона дипропионата находились в диапазоне высоких (1000 [1000; 1500] и 1000 [1000; 1000] мкг соответственно), а Будесонида — средних значений (640 [640; 640]).

3-я группа — 26 больных среднетяжелой или тяжелой БА в возрасте $58,1 \pm 8,4$ года, более 2 лет постоянно получавших таблетированные ГКС.

Наряду с общеклиническими методами проводились: тест по контролю симптомов БА ACQ-5, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), глюкозы крови натощак, постпрандиальной гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, липидного профиля — общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), коэффициента атерогенности, аполипопротеина А1 (апо-А1) и аполипопротеина В (апо-В), а также уровня мочевой кислоты крови. Для диагностики МС использовались рекомендации ВНОК (2009) [3], а также критерии IDF (2005) [8].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. Нормальность распределения признака определялась методом построения диаграмм с подсчетом критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Протяженные переменные при нормальном распределении представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а при неправильном распределении — в виде медианы и перцентилей ($Me [25p; 75p]$). С целью определения достоверности различий между показателями двух групп при условии нормального распределения признака использовался критерий Стьюдента, а в случае ненормального распределения — критерий Манна–Уитни. При сравнении частот использовался точный критерий Фишера. Критерием достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При обследовании больных установлено, что у абсолютного большинства БА имела неконтролируемый характер, что отразилось на высоких средних показателях теста ACQ-5 ($\geq 1,5$ баллов) (табл. 1). При этом достоверных различий между группами не выявлено. Средние значения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) во всех группах свидетельствовали о существовании бронхообструкции, наиболее выраженной у больных 3-й группы.

Отмечена высокая распространенность метаболических нарушений у больных БА. Наличие МС по критериям

Т а б л и ц а 1

Показатели теста ACQ-5 и ОФВ1 у больных бронхиальной астмой в зависимости от характера базисной терапии ($M \pm SD$)

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | p_{1-2} | p_{2-3} | p_{1-3} |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| Баллы теста ACQ-5 | $3,491 \pm 1,069$ | $3,746 \pm 1,283$ | $3,600 \pm 1,296$ | 0,4363 | 0,7515 | 0,8039 |
| ОФВ1, % от нормы | $64,019 \pm 17,505$ | $59,979 \pm 16,978$ | $52,973 \pm 12,477$ | 0,3107 | 0,1453 | 0,0343 |

Таблица 2

Распространенность метаболических нарушений у больных бронхиальной астмой при разных способах введения ГКС, %

| Показатель | 1-я группа (n=39) | 2-я группа (n=51) | 3-я группа (n=26) |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| МС | 26 | 57,5* | 59* |
| Ожирение: | | | |
| I степени (ИМТ \geq 30 кг/м ²) | 31 | 63* | 30** |
| II–III степени (ИМТ \geq 35 кг/м ²) | 15 | 32* | 22 |
| ОТ>80 см у женщин и >94 см у мужчин | 70 | 90* | 77 |
| Артериальная гипертензия: | | | |
| АД \geq 140/90 мм рт. ст. | 54 | 95* | 94* |
| АД \geq 160/100 мм рт. ст. | 39 | 63,5* | 61* |
| Нарушения углеводного обмена: | | | |
| повышение ИРИ | 18 | 53* | 17** |
| повышение С-пептида | 31 | 63* | 55,5* |
| индекс НОМА-IR \geq 2,25 | 61,5 | 89 | 72 |
| HbA1c \geq 6,0% | 18 | 28 | 44* |
| Липидный профиль: | | | |
| ОХС \geq 5,0 ммоль/л | 77 | 84 | 83 |
| ЛПНП \geq 3,0 ммоль/л | 69 | 79 | 78 |
| ТГ \geq 1,77 ммоль/л | 15 | 29 | 39* |
| ЛПВП \leq 1,0 ммоль/л у мужчин и \leq 1,2 у женщин | 8 | 21* | 0** |

* — статистически значимая разница значений между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами ($p<0,05$); ** — между 2-й и 3-й группами ($p<0,05$).

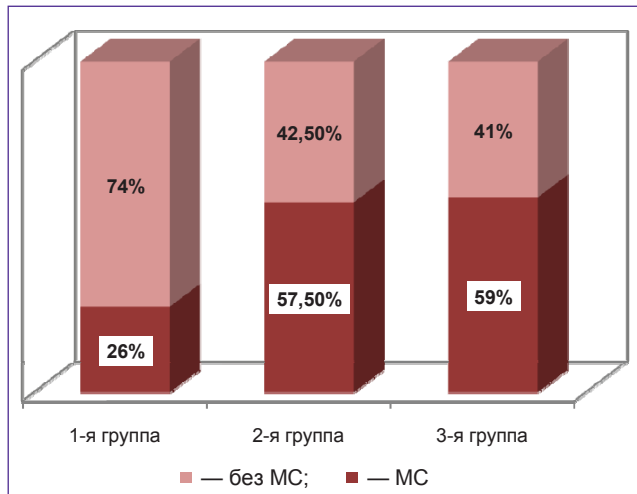


Рис. 1. Распространенность метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой в зависимости от способа введения ГКС

ВНОК и IDF было установлено у 48% пациентов, при этом статистически значимо чаще он выявлялся на фоне базисной терапии ГКС независимо от способа их введения (табл. 2, рис. 1). Ожирение значительно чаще встречалось во 2-й группе, что весьма соответствовало формированию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у данной когорты больных. Во всех группах отмечено повышение HbA1c, причем в 3-й группе оно наблюдалось практически у половины пациентов (44%) (табл. 2, рис. 2). Данный факт

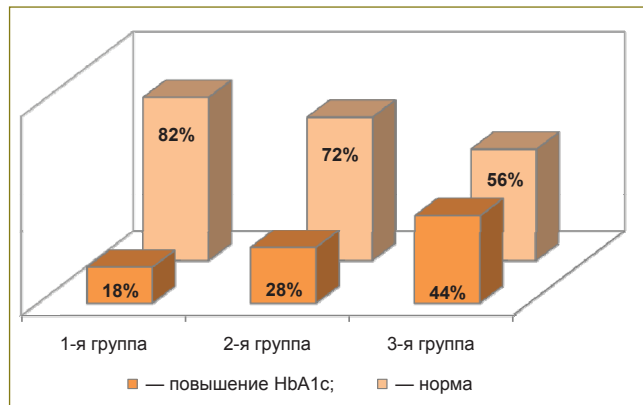


Рис. 2. Распространенность повышения HbA1c у больных бронхиальной астмой в зависимости от способа введения ГКС

свидетельствует о высокой распространенности у пациентов с БА нарушений углеводного обмена. Артериальная гипертензия преобладала среди пациентов 2-й и 3-й групп, у них чаще отмечались высокие значения АД. При анализе липидного профиля установлено, что наиболее характерными нарушениями для больных БА являются повышение уровня ОХС и ЛПНП. Гипертриглицеридемия наблюдалась в 15, 29 и 39% в 1, 2 и 3-й группе соответственно, что подтверждает высокую распространенность дислипидемии на фоне базисной терапии ГКС. Кроме того, выявлено, что снижение ЛПВП более распространено у пациентов, получающих постоянное лечение ИГКС: во 2-й группе их снижение наблюдалось статистически значимо чаще, чем в 1-й и 3-й группах.

При определении средних значений показателей и оценки достоверности различий между группами установлено, что пациенты, находящиеся на базисном лечении ИГКС, более склонны к ожирению, о чем свидетельствует наибольшая величина ИМТ (табл. 3). Уровень ИРИ у этих пациентов также был статистически значимо выше, наблюдалась тенденция к повышению С-пептида, что свидетельствует о наличии у них гиперинсулинемии. Именно во 2-й группе был самый высокий индекс НОМА-IR, подтверждающий наличие инсулинорезистентности. Отмечалось нарастание HbA1c у пациентов 2-й и особенно 3-й группы, при этом в 3-й группе он был статистически значимо выше, чем в 1-й. Вместе с тем выявлено снижение ИРИ у пациентов 3-й группы в сравнении со 2-й группой, что не исключает большую степень выраженности нарушений углеводного обмена со снижением функции β -клеток у гормонозависимых пациентов. Действительно, в этой группе выявлены высокая частота сахарного диабета (30% против 22 и 26% в 1-й и 2-й группах). Уровень кортизола натошак был достоверно ниже в 3-й группе, что может свидетельствовать об угнетении его секреции на фоне лечения СГКС. Медиана для кортизола у пациентов 2-й группы имела тенденцию к снижению, что может быть обусловлено угнетающим влиянием терапии ИГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

При анализе особенностей липидограммы во всех группах выявлены высокие показатели ОХС и ЛПНП. Отмечена тенденция к нарастанию средних значений ОХС, ЛПНП и ТГ на фоне лечения ГКС независимо от способа их применения. Во 2-й группе определена достоверная направлен-

Таблица 3

Метаболические показатели у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии ГКС (M±SD; Me [25p; 75p])

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | P ₁₋₂ | P ₂₋₃ | P ₁₋₃ |
|------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|
| ИМТ, кг/м ² | 28,62±5,57 | 32,56±6,24 | 27,62±7,71 | 0,0052 | 0,0072 | 0,7835 |
| С-пептид, нг/мл | 4,08±1,47 | 5,39±2,23 | 4,41±1,24 | 0,0683 | 0,0827 | 0,5552 |
| ИРИ, мкЕД/мл | 16,21 [10,04; 24,51] | 20,45 [13,28; 27,6] | 14,55 [9,48; 23,11] | 0,05 | 0,0347 | 0,8823 |
| НОМА-IR | 3,64 [2,05; 5,27] | 4,4 [2,66; 5,99] | 3,16 [2,02; 4,31] | 0,0475 | 0,0319 | 0,9678 |
| HbA1c, % | 5,62±0,72 | 5,69±1,04 | 6,71±1,02 | 0,49 | 0,07 | 0,05 |
| Кортизол, нмоль/л | 191,62 [85,60; 287,72] | 163,02 [70,4; 273,52] | 18,07 [8,01; 24,2] | 0,2516 | 0,0013 | 0,0002 |
| ТГ, ммоль/л | 1,28 [0,89; 1,67] | 1,33 [0,87; 1,79] | 1,46 [0,99; 2,00] | 0,2383 | 0,3672 | 0,8889 |
| ОХС, ммоль/л | 5,41±1,22 | 5,53±1,15 | 5,91±1,32 | 0,2701 | 0,624 | 0,3149 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,79±0,44 | 1,68±0,42 | 1,76±0,33 | 0,0342 | 0,0472 | 0,2761 |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,16±0,86 | 3,47±0,78 | 3,44±1,09 | 0,0966 | 0,3576 | 0,2448 |
| Апо-А1, г/л | 1,57±0,19 | 1,42±0,18 | 1,54±0,19 | 0,0062 | 0,0112 | 0,3981 |

ность к гипоальфахолестеринемии и повышению апо-А1, что соответствовало наличию у пациентов, получающих ИГКС, наиболее высокого уровня ИРИ, С-пептида и индекса НОМА-IR.

Заключение. Бронхиальная астма часто ассоциирована с метаболическими нарушениями. Частота и степень выраженности этих нарушений значительно возрастает на фоне терапии ИГКС. Среди проявлений метаболического синдрома у больных бронхиальной астмой наиболее часто встречаются висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и нарушения углеводного обмена. Этому способствует развитие гиперинсулинемии на фоне лечения ИГКС с последующим истощением функции поджелудочной железы. Базисная терапия средними и высокими дозами ингаляционных ГКС также имеет свои метаболические последствия, к которым можно отнести ожирение, гиперинсулинемию, формирование инсулинорезистентности, а также атерогенной дислипидемии.

References

- Balabolkin M.I. *Diabetologiya* [Diabetology]. Moscow: Meditsina; 2000; 672 p.
- Butrova S.A. *Ross Med Z* 2001; 2(9): 56–60.
- Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma. Rossiyskie rekomendatsii VNOK* [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations SCRF]. Moscow; 2010; 28 p.
- Mitchenko E.I., Korpachev V.V. et al. *Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma, sakharnogo diabeta, prediabeta i serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Metodicheskie rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes mellitus, potential diabetes and cardiovascular diseases. Methodological recommendations]. Kirov; 2009.
- Roytberg G.E., Ushakova T.I., Dorosh Zh.V. *Kardiologiya* 2004; 3: 94–101.
- Reaven G.M. The metabolic syndrome: requiescat in pace [Review]. *Clin Chem* 2005; 51: 931–938.
- Grundy S.M. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
- Eckel R.H., Grundy S.M. & Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms and therapy. Reviews the worldwide epidemiology, pathophysiology and management of the metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
- Yakovleva O.Ya., Zhamba A.O., Mazur Yu.V. *Ratsional'naya farmakoterapiya* 2008; 1(6): 64–67.
- Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal* 2008; 3(15): 15–25.
- Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy* [Global treatment approach and prevention of bronchial asthma]. Pod red. A.G. Chuchalina [A.G. Chuchalin (editor)]. Moscow : Atmosfera; 2007; 104 p7
- Voznesenskiy N.A. *Ross Med Z* 2008; 2(16): 65–68.
- Blokhin B.M. *Farmateka* 2006; 11(126): 60–66.
- Smolenov I.V. *Pul'monologiya* 2002; 3(6): 10–15.