

УДК 616.23-03-07-038

Т.О. Перцева*, Н.П. Нудьга, С.С. Паніна**, Н.О. Гондуленко****

*Дніпропетровська державна медична академія,

**Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності, м. Дніпропетровськ

Вплив підвищення маси тіла на ефективність лікування інгаляційними кортикостероїдами у інвалідів внаслідок бронхіальної астми

Ключові слова: астма, ожиріння, інгаляційні кортикостероїди, індекс маси тіла.

Щорічне зростання захворюваності й смертності, пов'язаної з бронхіальною астмою (БА), зберігається, незважаючи на істотні успіхи у розумінні механізмів виникнення захворювання та постійне збільшення кількості протиастиатичних препаратів, а показники інвалідності внаслідок БА становлять практично третину інвалідності від усіх захворювань органів дихання [3, 5–7, 10, 13].

Недооцінка супутньої патології — одна з причин, які визначають неможливість досягнення контролю БА. Коморбідність не можна розглядати як просте співіснування двох захворювань, тому що вони помітно впливають на стан хворих, обтяжуючи перебіг БА та знижуючи виживаність пацієнтів. Багатьма авторами та стандартами лікування наголошується на необхідності врахування коморбідних станів при оцінці тяжкості захворювання та призначенні лікувальних заходів [1, 8, 9, 18].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ожиріння є неінфекційною епідемією нашого часу в зв'язку зі значною поширеністю в усьому світі, високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, ранньою інвалідизацією та передчасною смертністю. Все більше уваги привертають особливості перебігу окремих захворювань у осіб з підвищеною масою тіла й ожирінням. За даними S. Guerra та співавторів (2002), частота ожиріння удвічі вища у хворих на БА порівняно з такою у загальній популяції, а E. S. Ford та співавтори (2003) вважають, що у США серед хворих на БА 27% мають ожиріння [12, 14] і, навпаки, у кожній четвертій особі з ожирінням діагностовано БА [11].

Досвід показує, що відповідь на медикаментозну терапію в осіб з БА й ожирінням є недостатньою і клінічна картина зумовлена поєднанням поганого контролю астми й ожиріння [4, 17].

У дослідженнях E. Israel (2004) було продемонстровано, що поліморфізм гена β_2 -адренорецепторів, який

знаходиться у 5q31-q32 хромосомі та відповідає за ліполізис та терморегуляцію, асоціюється також з фенотипом астми та відповіддю на β -агоністи [15]. В інших дослідженнях останніх років продемонстровано можливий зв'язок BclI-поліморфізму (складової гена, що кодує глюкокортикоїдні рецептори) з індексом маси тіла (ІМТ) та ожирінням, що може виявитися причиною глюкокортикоїдної (ГК) резистентності у хворих на БА [2, 19–21].

У дослідженні M. Peters-Golden і співавторів (2006) продемонстровано різний ефект при лікуванні монтелукастом і беклометазоном залежно від ІМТ. Такі дані можуть відображати відмінні механізми, задіяні у модуляції запалення у астматиків з нормальним і підвищеним ІМТ і свідчать про відносно кортикостероїд-резистентне та більш інтерлейкінзалежне запалення у хворих з підвищеною масою тіла [16].

Метою дослідження було вивчити особливості відповіді на інгаляційні кортикостероїди у хворих на БА з підвищеною масою тіла та ожирінням за даними 5-річного спостереження.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено і проаналізовано суцільну вибірку з первинної медико-експертної документації 100 інвалідів внаслідок БА, які щорічно проходили огляд у районних медико-соціальних експертних комісіях (МСЕК) м. Дніпропетровськ протягом 5 років (за період з 2004 до 2010 року). Було вивчено посилені листи у МСЕК, виписки з історій хвороби стаціонарних та амбулаторних карт хворих, результати обстеження при направленні хворих на МСЕК та індивідуальні реабілітаційні програми інвалідів. Усі хворі в якості базової терапії отримували серетид.

Враховувалися такі показники: антропометричні дані (зріст, маса тіла та ІМТ) та зміна маси тіла за 5 років,

Клінічна характеристика груп хворих БА залежно від ІМТ у перший рік спостереження						Таблиця
Клінічні дані	I група (n = 35)	II група (n = 34)	P I – II	III група (n = 31)	P I – III	P II – III
Вік, років	42,9 ± 2,94	43,1 ± 2,28	P > 0,05	43,6 ± 3,9	P > 0,05	P > 0,05
ІМТ, кг/м ²	21,4 ± 0,71	27,2 ± 0,46	P < 0,05	33,2 ± 1,11	P < 0,05	P < 0,05
ОФВ ₁ , %	57,4 ± 4,37	49,1 ± 5,77	P > 0,05	54 ± 4,94	P > 0,05	P > 0,05
Тривалість БА, років	18,4 ± 1,14	16,2 ± 2,6	P > 0,05	18,3 ± 3,33	P > 0,05	P > 0,05
Тривалість ГКТ, років	7,9 ± 1,75	8,3 ± 2,42	P > 0,05	8,2 ± 2,55	P > 0,05	P > 0,05
Тривалість ІГКТ, років	7,2 ± 0,6	6,8 ± 1,2	P > 0,05	6,9 ± 1,1	P > 0,05	P > 0,05
Відсоток хворих III ступеня, %	66,9	68,6	P > 0,05	67,8	P > 0,05	P > 0,05

Примітки: ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 секунду; P I – II – вірогідність різниці між I і II групами; P I – III – вірогідність різниці між I і III групами; P II – III – вірогідність різниці між II і III групами.

анамнестичні дані (тривалість захворювання, тривалість використання ГК *per os* та інгаляційних ГК (ІГК)), функція зовнішнього дихання (ФЗД) за даними спірографії та проби з бронхолітиком, доза ІГК, потреба у курсовому лікуванні ГК *per os* та їх дози, кількість загострень на рік, ступінь обмеження життєдіяльності за групою інвалідності, визначеною МСЕК.

Динамічні зміни основних показників були виявлені шляхом порівняння отриманих даних за 5-річний період.

Відповідно до міжнародної класифікації за розрахованим ІМТ хворих було розділено на 3 групи: I група (n = 35) – з нормальною масою тіла (ІМТ < 25), II група (n = 34) – з підвищеною масою тіла (25 < ІМТ < 30), III група (n = 31) – з ожирінням (ІМТ > 30). Хворі з нормальною масою тіла (I група) при аналізі даних служили контролем.

Групи були співставні за тривалістю, ступенем тяжкості та стадією БА, тривалістю курсової ГК терапії (ГКТ) *per os* та терапією ІГК (таблиця).

Для статистичної обробки даних використовували t-критерій Стьюдента (для середніх величин та їх відхилень, розрахованих методом різниці). Ступінь впливу факторів оцінювали за даними однофакторного дисперсійного аналізу (за методами Kruskal-Wallis та ANOVA). Відмінності вважали вірогідними при p < 0,05.

Результати та їх обговорення

Згідно з медичною документацією хворим проводили вимірювання зросту та маси тіла, але на всіх рівнях обстеження (амбулаторний, стаціонарний та огляд на МСЕК) у жодного хворого не розраховувався та не оцінювався ІМТ. Факт наявності у хворих підвищеної маси тіла не було зазначено у жодному випадку в жодному з медичних документів, лише 8 (25,8%) хворих з ожирінням згідно з посилюваними листами на МСЕК були оглянуті ендокринологом, цей діагноз було виставлено як супутній. Жодному хворому в рекомендаціях та реабілітаційних програмах не були зазначені рекомендації щодо зниження маси тіла.

За даними кореляційного аналізу ІМТ та зростання маси тіла за 5-річний період не були пов'язані з віком та статтю хворих, тривалістю курсової ГКТ *per os* та її дозами.

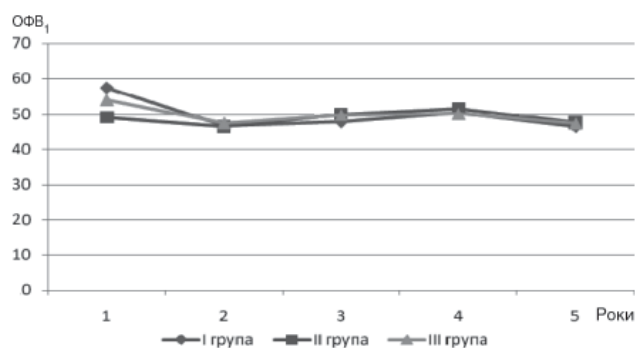


Рис. 1. Динаміка ОФВ₁ у інвалідів внаслідок БА протягом 5 років

Показник ОФВ₁ протягом 5 років зазнавав деяких коливань, але хворі з різним ІМТ за цим показником вірогідно не відрізнялися (p > 0,05) (рис. 1).

Враховуючи, що проба з бронхолітиками була виконана лише у 15 хворих у 1-й рік спостереження, у 17 хворих – у 2-й рік, у 10 хворих – у 3-й, у 4 хворих – у 4-й рік та у 7 хворих – в 5-й рік спостереження, виявилось неможливим провести аналіз цих показників.

Слід зауважити, що протягом періоду спостереження лише у хворих I групи ІМТ залишався стабільним у межах 20–25 кг/м². ІМТ у хворих II групи наприкінці 5-го року спостереження зростав до 30 кг/м², таким чином, вони переходили за класифікацією до групи з ожирінням; ІМТ хворих III групи зростав до 43 кг/м², вони переходили до групи з ожирінням III ступеня (p < 0,05) (рис. 2).

Тож протягом всього періоду спостереження хворі з нормальною масою тіла зберігали її, а у хворих з підвищеною масою тіла та ожирінням цей показник продовжував зростати протягом всього періоду спостереження. Водночас було знайдено слабкий кореляційний зв'язок між зростанням маси тіла за 5 років та тривалістю захворювання (R = 0,395, p < 0,05). Можна припустити, що такий взаємозв'язок зумовлений зниженням рухливої активності хворих із прогресуванням захворювання, що призводить до зростання маси тіла, або наявністю спільних механізмів розвитку БА та підвищення маси тіла.

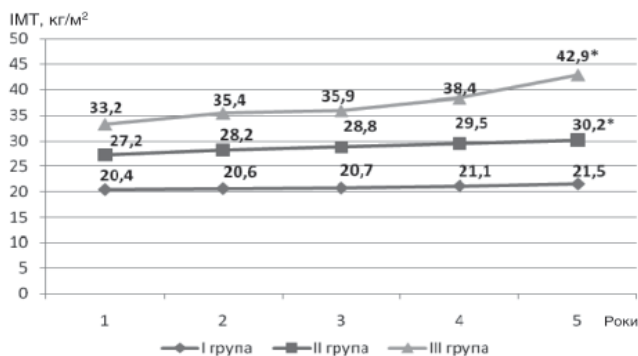


Рис. 2. Зростання ІМТ за 5 років у інвалідів внаслідок БА

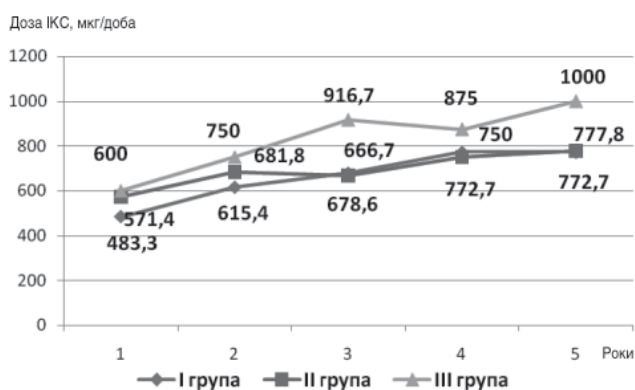


Рис. 3. Дози ІГК та їх зміна протягом 5 років залежно від ІМТ

Цікаво зазначити, що при однаковій тяжкості захворювання та співставних показниках ОФВ₁ хворі I групи в перший рік спостереження отримували вірогідно більш низькі дози ІГК порівняно з хворими II та III груп – (483,3 ± 80,43) мкг на добу проти (571,4 ± 170,03) мкг на добу та (600 ± 124,72) мкг на добу відповідно ($p < 0,05$). Протягом наступних 5 років дози ІГК зростали у хворих всіх трьох груп. У хворих I групи доза ІГК зростала в середньому на (289 ± 48,3) мкг на добу, II групи – (206,4 ± 65,7) мкг на добу, III групи – (400 ± 59,8) мкг на добу та була вірогідно вищою у хворих III групи проти хворих I та II груп ($p < 0,05$). На п'ятому році спостереження хворі I та II груп отримували практично однакові дози ІГК – (772,7 ± 78,73) мкг на добу та (777,8 ± 87,84) мкг на добу відповідно, а хворі III групи – вірогідно вищі дози – (1000 ± 45,8) мкг на добу, $p < 0,05$ (рис. 3).

Тож при однаковій тяжкості захворювання для досягнення контролю над захворюванням хворі з ожирінням потребували більш високих доз ІГК, з більш вираженим постійним їх збільшенням протягом 5 років порівняно з хворими з нормальною масою тіла.

Водночас кількість загострень БА у хворих III та II груп у 1-й та 2-й роки спостереження була більшою, ніж у хворих I групи ($p < 0,05$), але між собою ці групи за даним показником вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) (рис. 4).

На 3-й, 4-й та 5-й роки спостереження, коли відмічалася більш виражене зростання маси тіла, хворі II групи мали вірогідно більшу кількість загострень на рік, ніж хворі I групи, а хворі III групи – більше, ніж хворі II ($p < 0,05$). При цьому кількість загострень у хворих

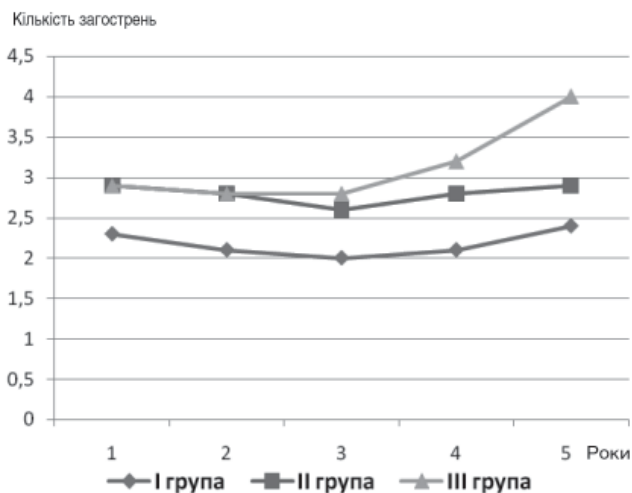


Рис. 4. Кількість загострень БА на рік за 5 років залежно від ІМТ

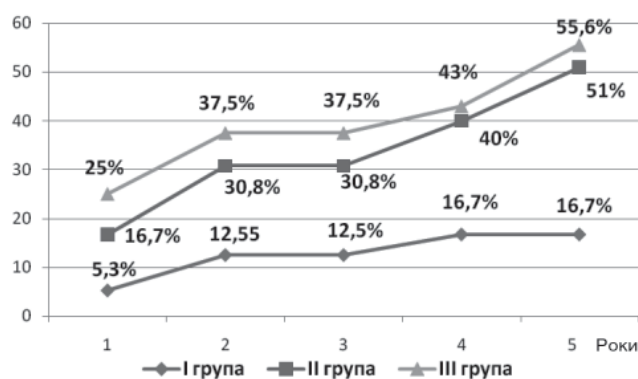


Рис. 5. Відсоток хворих, яким була визначена II група інвалідності внаслідок БА за 5 років залежно від ІМТ

III групи за 5 років зросла в 1,5 рази – з (2,9 ± 0,42) до (4 ± 0) загострень на рік. Слід зауважити що така тенденція спостерігалася на фоні використання більш високих доз ІГК у хворих з ожирінням.

Проведений факторний аналіз також продемонстрував вплив фактора підвищеної маси тіла на кількість загострень на рік на 4-й ($\chi^2 = 7,5$, $p = 0,2$) та 5-й роки спостереження ($\chi^2 = 8,7$, $p = 0,1$).

За даними медико-експертних справ інвалідам внаслідок БА визначалася II чи III група інвалідності. Звертає на себе увагу той факт, що за відсутності розбіжностей за ступенем тяжкості БА та показником ОФВ₁ хворі з підвищеною масою тіла втричі, а хворі з ожирінням – в'ятеро частіше визнавалися інвалідами II групи, ніж хворі з нормальною масою ($p < 0,05$) (рис. 5).

Протягом 5 років відсоток інвалідів II групи невинно зростав та досягав 55,6% серед хворих з ожирінням, 51% – серед хворих з підвищеною масою тіла та 16,7% – серед хворих з нормальною масою, що свідчить про значне підвищення непрямих витрат на лікування хворих БА з підвищеною масою тіла та ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою.

Висновки

1. У хворих на БА при огляді спеціалістами на всіх рівнях (амбулаторний, стаціонарний та огляд на МСЕК)

не оцінюється та не враховується ІМТ, а за наявності його підвищення в рекомендаціях та реабілітаційних програмах не вказана необхідність зниження маси тіла.

2. Хворі з підвищеною масою тіла порівняно з хворими з нормальною масою при однаковій тяжкості БА для досягнення контролю над захворюванням потребують більш високих доз ІГК з більш вираженим щорічним їх зростанням.

3. Незважаючи на отримання більш високих доз ІГК порівняно з хворими з нормальною масою тіла, хворі БА з підвищеною масою тіла та ожирінням мали більшу кількість загострень на рік з постійним щорічним зростанням їх кількості у хворих з ожирінням.

4. Відсоток інвалідів II групи серед хворих з підвищеною масою тіла був втричі, а серед хворих з ожирінням — у п'ять разів вищий, ніж серед хворих з нормальною масою, протягом 5 років зростав до 51% та 55,6% відповідно, що вказує на значно більші непрямі витрати держави на хворих БА з підвищеною масою тіла та ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою.

Література

1. Гаврилов, А. О. Сучасний погляд на механізми поєднання бронхіальної астми з артеріальною гіпертензією / А. О. Гаврилов, Г. П. Победьонна, В. М. Рудіченко // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — № 1. — С. 58–61.
2. Жданова, М. В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами bcl2 и полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора [Текст] / М. В. Жданова и др. // Педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 19–24.
3. Маруніч, В. В. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2008 рік [Текст] / В. В. Маруніч та ін. — Дніпропетровськ: Пороги, 2009. — С. 12.
4. Туев, А. В. Бронхіальна астма: імунітет, гемостаз, лікування [Текст] / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов. — Перм: ИПК «Зірка», 2001. — 220 с.
5. Феценко, Ю. І. Порівняльні дані про поширеність хвороб органів дихання й медична допомога хворим із хворобами пульмонологічного й алергологічного профілю в Україні за 2005–2009 рр. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ifr.kiev.ua/doc/staff/pulm>.
6. Феценко, Ю. І. Досягнення контролю — сучасна стратегія ведення бронхіальної астми [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. А. Яшина // Астма та алергія. — 2007. — № 1–2. — С. 5–9.
7. Чучалин, А. Г. Посібник з діагностики, лікуванню й профілактиці бронхіальної астми [Текст] / За ред. А. Г. Чучалина. — М., 2005. — 51 с.
8. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5–9.
9. Bukstain, D. Pathways in Adult Asthma Management: Strategies for Controlling Disease in Heterogeneous Populations [Text] / D. Bukstain et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 118. — P. 1–15.
10. Busse, W. Future research directions in asthma. An NHLBI working group report [Text] / W. Busse et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170. — P. 683–690.
11. Dixon, J. B. Marked improvement in asthma after LapBand surgery for morbid obesity [Text] / J. B. Dixon, L. Chapman, P. O'Brien // Obes. Surg. — 2001. — Vol. 11, № 1. — P. 99.
12. Ford, E. S. Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults [Text] / E. S. Ford // J. Asthma — 2003. — Vol. 40. — P. 733–739.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2006) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem>.

14. Guerra, S. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema [Text] / S. Guerra, D. L. Sherrill, A. Bobadilla et al. // Chest. — 2002. — Vol. 122, № 4. — P. 1256–1263.
15. Israel, E. BARGE Study: Beta-Agonist Response by Genotype [Text] / E. Israel et al. // Lancet. — 2004. — P. 364–1505.
16. Peters-Golden, M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents [Text] / M. Peters-Golden et al. // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 495–503.
17. Saint-Pierre, P. Are overweight asthmatics more difficult to control? [Text] / P. Saint-Pierre [et al.] // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 79–84.
18. Tantisira, K. G. Variation in Response to ICS [Text] / K. G. Tantisira et al. // Human Molec. Genetics. — 2004. — Vol. 13. — P. 1353–1359.
19. Tremblay, A. Longterm adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females [Text] / A. Tremblay, L. Bouchard, C. Bouchard et al. // J. Clin. Endocrinol Metab. — 2003. — Vol. 88, № 7. — P. 3141–3145.
20. Ukkola, O. Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Quebec Family Study [Text] / O. Ukkola, L. Perusse, Y.C. Chagnon et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25. — P. 1332–1339.
21. Van Rossum, E. F. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo, and body mass index. [Text] / E. F. Van Rossum, J. W. Koper, A. W. van den Beld et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2003. — Vol. 59. — P. 585–592.

ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОЙ МАССЫ ТЕЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ У ИНВАЛИДОВ ВСЛЕДСТВИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Т.О. Перцева, Н.П. Нудьга, С.С. Панина,
Н.А. Гондуленко

Резюме. Влияние повышенной массы тела (МТ) на эффективность ингаляционных кортикостероидов (ИК) изучалось на основании данных ретроспективного анализа медико-экспертной документации 100 инвалидов вследствие бронхиальной астмы (БА) с различной МТ. По результатам исследования больные с повышенной МТ в сравнении с больными с нормальной МТ при одинаковой тяжести БА для достижения контроля над заболеванием нуждались в более высоких дозах ИК с более выраженным их ростом на протяжении 5 лет и большим количеством обострений за год. Процент инвалидов II группы среди больных с повышенной МТ был втрое, а среди больных с ожирением — в пять раз выше, чем среди больных с нормальной МТ.

Ключевые слова: астма, ожирение, ингаляционные кортикостероиды, индекс массы тела.

EFFECT OF INCREASED BODY WEIGHT ON THE EFFECTIVENESS OF INHALED CORTICOSTEROIDS TREATMENT IN DISABLED PATIENT DUE TO ASTHMA

Т.О. Pertseva, N.P. Nud'ga, S.S. Panina, N.A. Gondulenko

Summary. Effect of increased body weight (BW) on the effectiveness of inhaled corticosteroids (IC) was studied on the basis of a retrospective analysis of medical expert documentation 100 persons with disabilities due to asthma with different BW. According to the study, patients with elevated BW in comparison with patients with normal BM with the same severity of asthma to achieve control of the disease need higher doses of IC with a more pronounced increase of over 5 years and a large number of exacerbations per year. Percentage of persons with disabilities group II among patients with high BW was tripled, and among patients with obesity — a five times higher than among patients with normal BW.

Key words: asthma, obesity, inhaled corticosteroids, body mass index.