

УДК: 616.248-036.001.33

О. М. Радченко, О. Р. Слаба

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Фенотип бронхіальної астми з ожирінням

Ключові слова: бронхіальна астма, фенотип, ожиріння.

Бронхіальна астма (БА) відноситься до найбільш поширених хвороб (5–25 % загальної популяції) з чіткою тенденцією до зростання [3, 13, 16]. За розрахунками частота БА в Україні має становити 5–7 % [1, 2]. На сьогоднішній день на БА хворіє близько 300 млн осіб, причому в більшості пацієнтів вона погано або взагалі не контролюється, що вимагає пошуку нових підходів до лікування. Однією з причин поганого контролю вважається гетерогенність БА за механізмами, проявами та перебігом [8, 15]. Останнім часом привертають увагу спроби фенотипувати та генотипувати БА, тобто виділити основні варіанти на підставі клінічних характеристик та генетичних маркерів для розуміння патофізіологічних основ хвороби та оптимізації лікувальних заходів [8, 10, 12, 18]. Фенотипування астми відбувається за клінічними характеристиками (вік, стать, тривалість, коморбідні стани), патоморфологічними ознаками запалення у харкотинні чи бронхоскопічному матеріалі [9, 15], відповіддю на лікування. Фенотипування набуває великого значення для визначення тактики лікування, особливо призначення системних кортикостероїдів [10]. Однією з ознак, за якою фенотипується астма, виявилось ожиріння, яке зараз перетворилося на фон для усіх хвороб.

Метою даної роботи став аналіз сучасних даних щодо фенотипування БА з урахуванням ожиріння та результатів власного спостереження.

За даними літератури спроби поєднати усі основні критерії фенотипування (клінічні: вік початку хвороби, стать, наявність чи відсутність ожиріння; патофізіологічні: еозинофільне, нейтрофільне, слабо-іммунне запалення; характер відповіді на лікування: добра чи рефрактерність до лікування) в одній класифікації поки що не успішні. Описані характеристики запалення та особливості дихальної функції свідчать, що астма з ожирінням є окремим фенотипом з гіршим контролем [14]. Нееозинофільна астма хворих з ожирінням може бути або легка-середня, або тяжка за перебігом, що переважно зустрічається у жінок [5, 11].

Більш детальна характеристика представлена W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel та співавторами (2010), які провели кластерний аналіз результатів обстеження та лікування 726 дорослих хворих на БА та сформували 5 груп, об'єднаних спільними клінічними та функціональними ознаками, характером лікування та відповіддю на нього [6, 15]. За їх даними, унікальним виявився кластер з 59 (8 %) осіб, який об'єднав переважно жінок віком 34–68 років (середній вік – 50 років) з ожирінням. Астма у них мала неатопічний характер, виникла пізно, характеризувалася помірним зменшенням пікової об'ємної швидкості та частим використанням глюкокортикостероїдів для лікування загострень. Системні стероїди отримували 17 % таких хворих. Незважаючи на це, тільки в 64 % із них після лікування вдалося досягти норми пікової

швидкості видиху за допомогою трьох або більше медикаментів, одним з яких був інгаляційний глюкокортикостероїд у високих дозах. Важливо, що ступінь ожиріння у хворих цього кластеру асоціювався з вираженістю симптомів. В анамнезі у таких хворих часто виявлялася гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба [4].

Фенотипування астми має важливе значення для визначення тактики лікування. Якщо за умов еозинофільного запалення рекомендовано призначати інгаляційні кортикостероїди та пролонговані β_2 -агоністи [5], пацієнти з неоеозинофільним нейтрофільним запаленням не відповідають на терапію інгаляційними та пероральними кортикостероїдами, тому засобами вибору для них є антибіотики групи макролідів [17]. Проте більшість хворих з фенотипом тяжкої астми є резистентними до стандартної терапії [7].

Матеріали і методи

На базі алергологічного відділення 1-ї клінічної лікарні м. Львова було проведене комплексне клініко-лабораторне обстеження 90 хворих на БА згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) досліджували за допомогою комп'ютерного спірографа «Пневмоскрин», параметри порівнювали з нормативними даними за віком, статтю і масою тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою Кетле. Результати обчислені методом непараметричної статистики програмою Statistica for Windows, v. 6, подані як медіана [перший; четвертий квартиль].

Результати та їх обговорення

Для визначення особливостей бронхіальної астми з ожирінням усі хворі були поділені на 3 групи залежно від ІМТ: до першої увійшло 33 пацієнти з нормальною масою тіла (ІМТ 18–24,9 кг/м²), до другої – 29 хворих із надмірною масою тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м²), до третьої – 28 хворих із ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²). За віком групи істотно не відрізнялися: медіани віку – 41,5 [25; 54], 42 [32; 53], 51 [45; 52] роки відповідно. Однак за гендерним складом було встановлено різницю: кількість жінок у групі з ожирінням була істотно більшою (64,3 $\pm$ 9,0) % проти (36,4 $\pm$ 9,0) % та (41,4 $\pm$ 9,1) % в 1-й та 2-й групах, $p_{3-1} < 0,05$, $p_{3-2} > 0,05$.

При аналізі анамнестичних даних виявлено, що у 93 % жінок з ожирінням початок хвороби припав на зрілий вік, тоді як серед чоловіків перші симптоми виникли в дорослому віці лише у 60 % ($p = 0,05$). У жінок з ожирінням істотно частіше зустрічалися легенева недостатність III ступеня (67 %, $p = 0,05$) та емфізема легень (56 %, $p = 0,047$). Чоловіки з ожирінням майже в три рази частіше, ніж жінки, мали супутній цукровий діабет 2-го типу (60 % проти 22 %, $p = 0,048$).

Астма з ожирінням характеризувалася тим, що запалення можна визнати неоеозинофільним, свідченням чого є те, що у таких пацієнтів істотно рідше виявляли алергічний риніт (17,9 $\pm$ 7,2) %, ніж у хворих з надмірною масою тіла (46,4 $\pm$ 9,3) %, $p = 0,02$ та нормальною масою тіла (36,4 $\pm$ 8,4) %, $p > 0,05$, а у периферійній крові спостерігався істотно нижчий рівень еозинофілів (2–4 % проти 4–5 %

$p = 0,009$, однаково в 1-й та 2-й групах). Водночас вища швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у хворих з ожирінням (7,5 мм/год, проти 6 мм/год та 7 мм/год, $p_{1-2} = 0,05$, $p_{1-3} = 0,049$) вказує на присутність у них синдрому запалення. Хоча різниця не досягла рівня достовірності, кількості лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів у хворих 3-ї групи були максимальними.

У хворих з ожирінням БА значно частіше ускладнювалася пневмосклерозом легеневої тканини (21,3 $\pm$ 7,7) % проти (3,5 $\pm$ 3,4) % у групі 2 ($p = 0,04$), значно частіше діагностувались коморбідні стани – гіпертонічна хвороба (42,9 $\pm$ 9,4) % проти (12,1 $\pm$ 5,7) % та (10,3 $\pm$ 5,6) % у хворих з нормальною масою та надмірною масою тіла відповідно ($p < 0,05$) та цукровий діабет 2-го типу (42,9 $\pm$ 9,4) % проти (17,1 $\pm$ 7,1) %, $p < 0,05$ у пацієнтів з надмірною масою тіла та (21,2 $\pm$ 7,1) %, $p > 0,05$ з нормальною масою). Також у підгрупі хворих з ожирінням були істотно вищі показники глюкози крові (5,6 [4,7; 6,1] ммоль/л проти 4,6 [4,4; 5,2] ммоль/л та 4,9 [4,5; 5,2] ммоль/л, $p_{1-3} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,02$).

Істотно відрізнялися деякі показники ФЗД. Життєва ємність легень на вдиху (ЖЕЛ_{вд}) була істотно нижчою у хворих з підвищеною масою тіла (58,2 [42,3; 73,8] %, $p = 0,009$) та ожирінням (60,8 [38,4; 66,5] %, $p = 0,02$), ніж за умови нормальної маси тіла (74,3 [61,5; 82,1] %), що свідчить про більш виражені рестриктивні порушення. Показники бронхообструкції (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, СОШ₂₅₋₇₅, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅) були найнижчими у хворих з ожирінням, хоча і не досягли рівня достовірності.

Аналіз показників ФЗД з урахуванням гендерного аспекту показав, що за умов ожиріння у жінок була істотно нижчою МОШ₇₅, що свідчить про обструктивні зміни у дрібних бронхах (34,9 [24,4; 35,8] % проти 45,9 [39,3; 53,7] % та 55,9 [24,5; 61,0] % у осіб з нормальною та надмірною масою тіла, $p_{1-3} = 0,049$; $p_{2-3} = 0,04$). У чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням істотні зміни стосувались як об'ємних показників, так і швидкісних. За умов ожиріння та надмірної маси тіла були істотно нижчими форсована ЖЕЛ (43,8 [37,9; 62,6] % та 47,7 [43,8; 68,7] % проти 65,9 [59,4; 76,9] %, $p_{1-2} = 0,04$, $p_{1-3} = 0,009$), ЖЕЛ_{вд} (38,4 [34,1; 62,6] % та 43,0 [40,4; 58,0] % проти 78,2 [66,5; 84,1] %, $p_{1-2} = 0,0005$, $p_{1-3} = 0,002$), об'єм форсованого видиху за 1 сек (ОФВ₁) (28,8 [28,7; 51,4] % та 33,5 [31,0; 49,6] % проти 55 [46,6; 59,4] %, $p_{1-2} = 0,03$, $p_{1-3} = 0,002$), пікова об'ємна швидкість (22,6 [17,6; 28,0] % та 25,5 [22,6; 27,6] % проти 45,8 [32,9; 66,1] %, $p_{1-2} = 0,008$, $p_{1-3} = 0,007$).

Таким чином, існуючі наразі дані дозволяють однозначно фенотипувати лише частину хворих на БА. Поділ БА на кластери дозволяє індивідуалізувати підходи до діагностики та лікування. У клініці доцільно виділяти кластер БА з ожирінням, що характеризується неоеозинофільним запаленням, частіше зустрічається у жінок (64,3 %), супроводжується пневмосклерозом (21,3 %), артеріальною гіпертензією (42,9 %) та цукровим діабетом (42,9 %), гіршими параметрами ФЗД та потребує трьох або більше медикаментів для контролю, один із яких – інгаляційний кортикостероїд.

Список літератури

- 1 Бережная, Н. М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. I. Клетки и цитокины — участники воспаления [Текст] / Н. М. Бережная // Онкология. — 2009. — № 1. — С. 6–17.
- 2 Москаленко, С. М. Особенности этиологии, патогенеза, клинических течений и подходов к лечению тяжелой бронхиальной астмы [Текст] / С. М. Москаленко // Астма та алергія. — 2005. — № 2–4. — С. 5–10.
- 3 Наказ МОЗ України від 19.03. 2007 р. № 128 «Про затвердження інструкцій надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» / Діагностика, клінічна класифікація та лікування бронхіальної астми. — К., 2007. — С. 31–62.
- 4 Перцева, Т. А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? [Текст] / Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 1. — С. 61–64.
- 5 Перцева, Т. А. Диагностическая трактовка понятия бронхиальная астма. Фенотипы и уровни контроля над заболеванием [Электронный ресурс] / Т. А. Перцева. — Режим доступа: <http://www.likar.info/biblioteka/50056/>.
- 6 Радченко, О. М. Фенотипування бронхіальної астми: значення для клінічної практики [Текст] / О. М. Радченко // Астма та алергія. — 2012. — № 4. — С. 46–50.
- 7 Alves, R. de S. Clinical phenotypes of severe asthma [Text] / R. de S. Alves, J. Bras // Pneumol. — 2008. — Vol. 34. — P. 646–653.
- 8 Bel, E. H. Clinical phenotypes of asthma [Text] / E. H. Bel // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 44–50.
- 9 Boulet, L. P. Asthma-related comorbidities [Text] / L. P. Boulet, M. E. Boulay // Expert Rev. Respir. Med. — 2011. — Vol. 5. — P. 377–393.
- 10 Ducharme, F. M. Steroid responsiveness and wheezing phenotypes [Text] / F. M. Ducharme, M. Krajcinovic // Paediatr. Respir. Rev. — 2011. — Vol. 12. — P. 170–176.
- 11 Haldar, P. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes [Text] / P. Haldar [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 1. — P. 218–224.
- 12 Kiley, J. Asthma phenotypes [Text] / J. Kiley, R. Smith, P. Noel // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 19–23.
- 13 Kowalski, M. L. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies [Text] / M. L. Kowalski [et al.] // Allergy. — 2011. — Vol. 66, № 1. — P. 32–38.
- 14 Lessard, A. Obesity and asthma: a specific phenotype? [Text] / A. Lessard, H. Turcotte, Y. Cormier [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 134. — P. 317–323.
- 15 Moore, W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program [Text] / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 181. — P. 315–323.
- 16 Pukelsheim, K. Cytokine profiles in asthma families depend on age and phenotype [Text] / K. Pukelsheim, T. Stoeger, D. Kutschke [et al.] // PLoS One. — 2010. — Vol. 5. — e1. 42–99.
- 17 Simpson, J. L. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma [Text] / J. L. Simpson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 177. — P. 148–155.
- 18 Weatherall, M. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis [Text] / M. Weatherall, J. Travers, P. M. Shirtcliffe [et al.] // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 34. — P. 812–818.

ФЕНОТИП БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ С ОЖИРЕННЯМ

Е. М. Радченко, О. Р. Слаба

Резюме. Проблема фенотипування бронхіальної астми (БА) є важливою для практичної медицини та науки. Предложено виділяти окремий фенотип астми з ожиренням. З метою визначення особливостей БА з ожиренням проведено аналіз результатів

обстеження 90 хворих. Пацієнти були розділені на 3 групи: в першу вошли 33 пацієнта з нормальною масою тіла, во вторую — 29 хворих з избыточною масою і в третью — 28 хворих з ожиренням. У хворих з ожиренням БА достовірно частіше ускладнювалась пневмосклерозом і діагностувались коморбідні стани — гіпертонічна хвороба і цукровий діабет 2-го типу. Достовірно рідше в групі з ожиренням виявляли алергічний риніт і еозинофілію. При аналізі показателів функції зовнішнього дихання встановлено, що у хворих з ожиренням і избыточною масою тіла спостерігалися більш виражені рестриктивні порушення функції зовнішнього дихання, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла. В групі з ожиренням більшість становили жінки, захворювання у них достовірно частіше, ніж у чоловіків, ускладнювалась легочною недостатністю III ступеня і емфіземой легких. Чоловіки з ожиренням достовірно частіше, ніж жінки, боліли цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: бронхіальна астма, фенотип, ожирення.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2014, № 2

Е. М. Радченко,

д-р мед. наук, профессор,

зав. кафедрой внутренней медицины № 2

Львовский национальный медицинский университет

им. Данила Галицкого

e-mail: olradchenko@gmail.com

PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA WITH OBESITY

О. М. Радченко, О. Р. Слаба

Abstract. Problem of bronchial asthma (BA) phenotyping is important for clinical practice and science. It was proposed to separate asthma phenotype with obesity. For the determination of the specificity of asthma with obesity we analyzed the results of investigations of 90 patients with bronchial asthma (BA). Patients were divided into 3 groups: the first included 33 patients with normal body weight, the second — 29 patients being overweight and a third consisted of 28 patients with obesity. It was established, that patients with obesity had significantly more often lung tissue fibrosis, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. But those patients had less often diagnosis of allergic rhinitis and peripheral blood eosinophilia. Lung function analysis showed that patients with obesity and overweight had more pronounced restrictive disorders than persons with normal body weight. We founded that group of patients with BA and obesity mostly included women in which disease was significantly more often complicated by respiratory insufficiency third degree and lung emphysema than in males. Men with BA and obesity suffered from type 2 diabetes significantly more often.

Key words: asthma, phenotype, obesity.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2014, 2

О. М. Радченко

Doctor of Medicine, Professor,

Head of the Department of Internal Medicine № 2

Danila Galitskiy Lviv National Medical University

e-mail: olradchenko@gmail.com