

На правах рукописи

БЫКОВА
Галина Александровна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ
РИСКОВ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Хлынова Ольга Витальевна

доктор медицинских наук, профессор

Туев Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Игнатова Галина Львовна доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии института дополнительного профессионального образования, заведующая

Урясьев Олег Михайлович доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2019 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, и на сайтах <http://www.pdma.ru/> и vak.minobrnauki.gov.ru/main

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Баландина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В последние десятилетия наблюдается значимое увеличение количества больных бронхиальной астмой (БА). Так в настоящее время уже около 235 млн человек страдает данным заболеванием, при этом прогрессивно растет среди них число больных, имеющих избыточную массу тела или ожирение. Исследование, проведенное Vargas R. et al. (2017) с участием 30 тыс. человек, продемонстрировало, что ожирение в 4 раза увеличивает частоту развития БА. По данным мета-анализа 7 многоцентровых исследований показано, что риск БА в 1,92 раза выше при ожирении, а при избыточном весе – в 1,38 раза, причем как у мужчин, так и у женщин (D. Veuther, E. Sutherland, 2007).

Выделение клинических вариантов БА, в том числе «БА с ожирением» является требованием времени и суть фенотипизации в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики (Федеральные клинические рекомендации РРО, 2016, 2018). Уже в Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA) отмечено, что фенотип «БА с ожирением» характеризуется более тяжелым течением, низким уровнем контроля над заболеванием, резистентностью к базисной терапии, частыми госпитализациями при обострении, наличием у больных коморбидной патологии: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и др. (GINA, 2018).

В настоящее время уже существует гипотеза формирования и прогностически неблагоприятного течения обсуждаемого фенотипа БА, где ключевую роль играют составляющие системного воспаления (Е.М. Радченко, О.Р. Слаба, 2013; Г.Л. Игнатова и соавт., 2016).

Следует отметить, что еще одной нозологией, ассоциированной с ожирением, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространенность которой также прогрессивно растет в мире и Российская Федерация не является при этом исключением. Единого, хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует: он является сложным

многофакторным процессом (G. Marchesini et al., 2001; E.M. Brunt, 2004; В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, 2010). При этом НАЖБП сегодня признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ХСН, АГ и пр.) и коморбидной патологией для ожирения, сахарного диабета 2 типа и дислипидемий (О.М. Драпкина, 2014).

И если такие ассоциации как БА, метаболический синдром и ожирение (О.М. Урясьев и соавт., 2008; Г.Л. Игнатова и соавт., 2015, 2016; Д.В. Петров, 2017), НАЖБП, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания (A.J. Sanyal, 2011; Л.В. Чеснокова, 2015; В.А. Ахмедов, 2018, 2019), БА и кардиоваскулярная патология (S. Suissa, 2005; Е.Б. Клестер, 2006; В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, 2001, 2008) имеют достаточное количество опубликованных и многоплановых работ, то попытки изучить особенности течения фенотипа «БА с ожирением», ассоциированного с НАЖБП, еще предпринято не было.

Таким образом, клинический триумвират «БА – ожирение – НАЖБП» в настоящее время является объектом для проспективного изучения с точки зрения раскрытия его патогенетической коморбидности, прогностических рисков течения заболеваний и определения тактики ведения пациентов с учетом мультидисциплинарного подхода, включая кардиометаболические риски.

В связи с представленными аргументами была сформулирована гипотеза настоящего исследования, определены его цели и задачи.

Цель исследования

изучить клинико-лабораторные особенности течения бронхиальной астмы с ожирением и стеатозом печени и их влияние на формирование сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и качество жизни больных.

Основные задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов с бронхиальной астмой и ожирением при наличии и без жировой болезни печени.
2. Провести анализ кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков у лиц бронхиальной астмой и ожирением в сочетании и без жировой болезни печени.

3. Оценить вклад дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, степени стеатоза печени и висцерального жира на развитие кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков для пациентов с изолированным и сочетанным течением патологий.
4. Дать сравнительную оценку качества жизни для лиц бронхиальной астмой и ожирением, для пациентов со стеатозом печени без бронхиальной астмы, а также в случае сочетанного течения заболеваний.

Научная новизна исследования

Полученные результаты позволяют расширить представление об особенностях патогенетических звеньев становления и развития клинического фенотипа «бронхиальная астма с ожирением».

Впервые сформулирована научная гипотеза, согласно которой существующий в клинической практике фенотип «бронхиальная астма с ожирением» имеет свои патогенетические особенности в течении заболевания, ассоциированные в том числе с бессимптомно протекающим стеатозом печени. При этом формируются определенные неблагоприятные гомеостазиологические компоненты, а именно: инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, системное воспаление и избыток висцерального жира, что в свою очередь способствует развитию сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и формированию низкого качества жизни пациентов с обсуждаемым фенотипом заболевания.

Практическая значимость исследования

Для специалистов практического здравоохранения представлены данные о возможности существования в реальной клинической практике особого фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением и стеатозом печени.

При этом доказано, что данная когорта больных требует иного подхода в профилактическом диспансерном наблюдении как по бронхиальной астме, так и по жировой болезни печени.

С целью предупреждения развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа у обсуждаемой категории больных, даже в случае отсутствия у них традиционных кардиоваскулярных и метаболических факторов риска следует проводить 2 раза в год скрининговое терапевтическое обследование.

Наряду с традиционным диагностическим комплексом для определения тактики ведения больных, необходимо исключать наличие стеатоза печени, дисфункции эндотелия и инсулинрезистентности, способных приводить, в том числе, и к более тяжелому течению бронхиальной астмы.

Положения, выносимые на защиту

1. Бронхиальная астма с ожирением имеет свои отличительные клинικο-метаболические особенности, включая ассоциацию с бессимптомно протекающей жировой болезнью печени в варианте стеатоза.
2. Тяжесть бронхиальной астмы и качество жизни у лиц с ожирением зависят не только от наличия инсулинорезистентности и степени висцерального жира, но и степени стеатоза печени и дисфункции эндотелия, выступающих отягощающими компонентами фенотипа «бронхиальная астма с ожирением».
3. Пациенты с бронхиальной астмой, ожирением и стеатозом печени являются кандидатами по развитию у них в перспективе кардиоваскулярных и метаболических расстройств, что требует выделения их в особую группу диспансерного наблюдения.

Апробация работы и публикации

Основные положения и результаты диссертационной работы обсуждены на научной конференции – The scientific symposium in foreign languages with an international participation «Perm medicine in the context of an international communication in science» 20 September 2016 (Пермь, 2016); Средневолжской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Пермь, 2017); 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.

Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2018); XIII Национальном Конгрессе терапевтов, посвященного 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского (Москва, 2018); на 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России «Молодая наука практическому здравоохранению» (Пермь, 2019).

Результаты работы были представлены на конкурсе молодых ученых, проводимом под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (Екатеринбург, 2016), на конкурсе молодых ученых (XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2018) – постерный доклад.

В рамках проводимого исследования получен грант Фонда содействия инновациям в рамках конкурса УМНИК на тему «Разработка программно-аппаратного комплекса диагностики состояния БА для ежедневного самостоятельного контроля пациентами» (2016-2018 гг.).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них – 3 в рекомендованных ВАК изданиях.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск в отечественных и зарубежных источниках по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены основные критерии включения и невключения. Выбраны лабораторные маркеры для изучения дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, дислипидемии. Учтены современные возможности инструментальной диагностики степени общего и висцерального жира, степени стеатоза печени. Осуществлен дифференцированный подход к применению шкал кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков. У каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка данных, формулировка выводов и заключений проведены лично автором.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер 115030310059.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу отделений аллергологии и гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая «Ордена «Знак почета» клиническая больница» и ООО Клиника комплексной медицины «Клиницист». Материалы диссертации также включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России для студентов IV - VI курсов лечебного и педиатрического факультета, ординаторов, аспирантов.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 138 страниц машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, содержащего 191 источник, из которых 104 – отечественных и 87– зарубежных. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

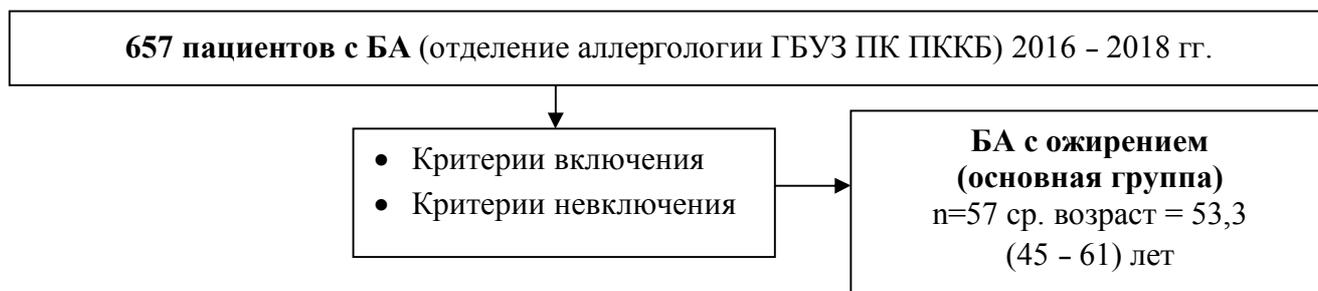
Дизайн исследования, материалы и методы

Работа была выполнена на клинической базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России - ГБУЗ ПК «Пермская краевая «Ордена «Знак Почета» клиническая больница» (отделение аллергологии и гастроэнтерологии) в период с 2016 по 2018 год. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета при ФГБОУ ВО

«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол заседания от 23.12.2015 г.).

Это было простое открытое 2-х-этапное сравнительное исследование, дизайн которого представлен на рисунке 1.

I этап (субисследование №1)



II этап (субисследование №2)

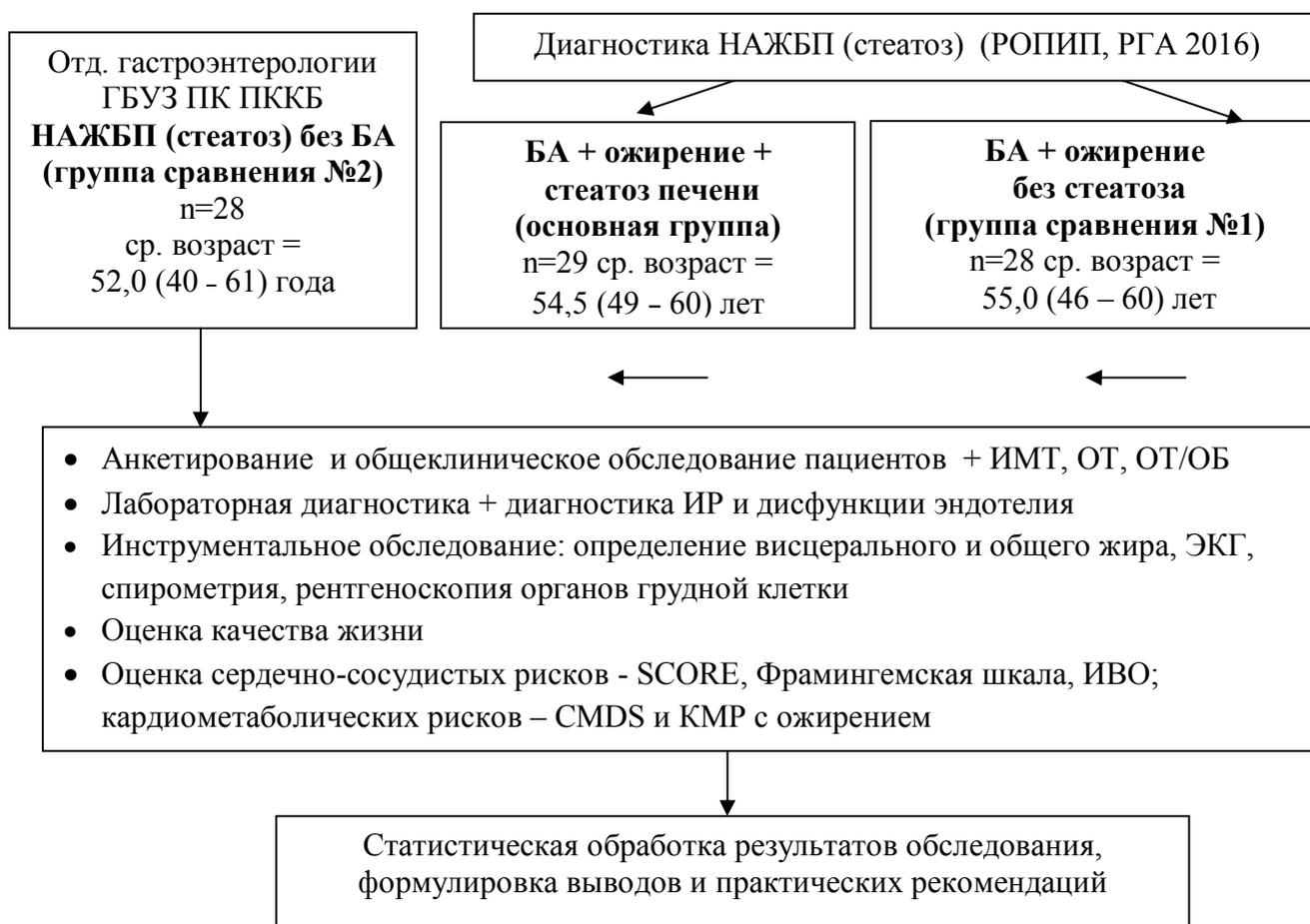


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На I этапе (*субисследование №1*) проводился отбор пациентов с БА в отделении аллергологии. Так, *критериями включения* в исследование были: верифицированный диагноз БА (Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества, 2016, GINA-2016); ИМТ > 30 кг/м²; возраст от 18 до 60 лет; подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании (в соответствии с п. 4.6.1 Приказа № 136 (ГОСТ 91500.14.0001 - 2002) Минздрава России, международными этическими требованиями ВОЗ, а также Хельсинской декларацией всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993)).

Критерии невключения в исследования были следующими: БА аспириновая, с фиксированной бронхиальной обструкцией дыхательных путей, острые и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы; онкологические заболевания; сахарный диабет; заболевания системы дыхания за исключением БА; острые и хронические заболевания печени за исключением НАЖБП в варианте фенотипа «стеатоз печени»; беременность и лактация; заболевания нервной системы; алкоголизм и наркомания; прием системных глюкокортикостероидов, НПВП и гепатотропных препаратов; несоответствие критериям включения.

В итоге, для реализации цели работы, из 657 пациентов с БА, проходивших обследование и лечение в отделении аллергологии в период 2016 - 2018 гг, были отобраны 57 пациентов (основная группа для I этапа): лица с БА и ожирением, как один из существующих фенотипов БА согласно современным классификациям.

II этап (*субисследование №2*) заключался в формировании групп сравнения, для этого все 57 пациентов с БА дополнительно прошли оценку на предмет выявления у них НАЖБП в стадии стеатоза (согласно Российским рекомендациям РОПИП и РГА 2016 г.). В итоге: группа сравнения №1 - лица с БА без НАЖБП (стеатоза), группа №2 (основная группа) - лица с БА и НАЖБП

(стеатоз). Группа №3 (группа сравнения №2) – лица с НАЖБП (стеатоз) без БА (пациенты гастроэнтерологического отделения ПККБ).

Методы исследования

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводили классическое физикальное обследование. Дополнительно оценивали массу тела по расчетной величине ИМТ (классификация ВОЗ).

Объективное обследование также включало измерение уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) и частоты пульса при помощи пульсоксиметра Arned YX 300 (Китай) (нормативные значения от 96 до 99%).

Так же был выполнен общий и биохимический анализ крови, оценивали показатели липидного профиля и коагулограммы, уровень инсулина сыворотки крови. Лабораторные исследования проводили в клинической лаборатории ЗАО «Философия красоты и здоровья» (г. Пермь).

Диагноз БА был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (РРО) (2016) и международными критериями GINA-2016. Функцию внешнего дыхания исследовали при помощи спирометрии и пикфлоуметрии. Спирометрия проводилась с использованием спиро-анализатора Fukuda Sangyo (Япония) и микропроцессорного портативного спирографа СПМ-21/01-«Р-Д» (Россия) с построением графика “петля поток-объем” и дальнейшим расчетом основных объемных и скоростных показателей. Кроме того, оценивался показатель обратимости бронхиальной обструкции, который рассчитывался после теста с бронхолитиком (Клинические рекомендации ERS и ATS (2016, 2018)). Пикфлоуметрия проводилась с помощью пикфлоуметра Philips Respironics Personal Best (Великобритания) и измерялась пиковая скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером, рассчитывался индекс суточной вариабельности (ИСВ). При показателе ПСВ более 80% от нормы и ИСВ менее 10% базисная терапия считалась оптимальной. Степень тяжести заболевания и оценку контроля симптомов БА устанавливали согласно критериям GINA – 2016, 2018 и клиническим рекомендациям РРО (2016, 2018г.).

Диагноз НАЖБП устанавливали на основании критериев, предложенных РОПИП и РГА (2016). В обязательном порядке проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) с подробным описанием УЗ-картины структуры печени при помощи прибора MEDISONAY-MNT-15-TTK (Япония) с конвексным датчиком. Для оценки степени стеатоза (S1- S4) учитывали критерии, предложенные С.С. Бацковым (1998) с чувствительностью метода – 87-90% и специфичностью – 89-97%.

Все пациенты были обследованы при помощи монитора состава тела OMRON BF 508 (Япония). Прибор измеряет *процентное содержание жира* в организме методом биоэлектрического импеданса. При формировании показателей состава тела прибор учитывает полное электрическое сопротивление, а также рост, вес, возраст и пол пациента.

Для выявления *инсулинорезистентности (ИР)* проводили гомеостатическую модельную оценку индекса HOMA-IR = инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) x глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5 и индекса Caro – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). ИР определяли при значениях HOMA-IR>2,27 и индексе Caro<0,33.

В качестве *маркеров эндотелиальной дисфункции* оценивали васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФР) и фактор фон Виллебранда (vWF). Для исследования уровня ВЭФР использовали диагностический набор «Вектор БЕСТ» (г. Новосибирск) с проведением трехстадийного твердофазного иммуноферментного анализа при использовании моно- и поликлональных антител к ВЭФР человека. vWF определялся методом агглютинации тромбоцитов в присутствии ристомицина. Во всех разведениях плазмы-калибратора определяли активность vWF.

Для изучения *качества жизни* больных применяли общий опросник MOSSF-36 (автор John Ware Cathy Donald Sherboynr), рассчитанный на пациентов от 14 лет и старше и состоящий из 8 шкал, объединяющих 36 пунктов опросника: физическое функционирование, ролевая деятельность, боль, общее

здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Расчет показателей *сердечно-сосудистых рисков* проводился при помощи Фрамингемской шкалы и шкалы SCORE. Также рассчитывался интегральный ИВО - показатель «функционирования висцеральной жировой ткани», в том числе отражающий ее чувствительность к инсулину. Увеличение данного показателя выше возрастных норм ведет к резкому возрастанию КМР. Для лиц с избыточной массой тела оценивали КМР по шкале CMDS и самостоятельной шкале КМР для лиц с ожирением.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при использовании сертифицированного оборудования и лицензионной компьютерной программы STATISTICA 6.01.000. Распределение в группах отличалось от нормального, в связи с чем, применялись методы непараметрической статистики (рассчитывали медиану и интерквартильный размах – Me; 25;75%). Сравнительный анализ количественных признаков проводился с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат (произвольная таблица). Для изучения корреляции между двумя переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, тесноту связи определяли по шкале Чеддока. При сравнении показателей в трех группах статистически значимые различия считались при $p < 0,017$ (с поправкой Бенферрони), при попарном анализе – при $p < 0,05$.

Использовали вариант многомерного дискриминантного анализа с оценкой канонической корреляции для автоматического определения некоторых оптимальных комбинации переменных для построения моделей коморбидных профилей пациентов. Однако при этом пришлось пренебречь неправильным распределением признаков.

Объем выборки был определен после расчета мощности исследования. Минимальный объем выборки, необходимый для получения удовлетворительной

мощности исследования составил 28 человек. При 28-29 пациентах, входящих в состав групп, достигается мощность исследования – 0,80 и 0,82 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субисследование №1. Из 657 пациентов с БА, проходивших обследование и лечение в отделении аллергологии в период 2016 - 2018 гг, были отобраны 57 (1/10 часть из всех обследованных) пациентов (основная группа для I этапа): лица с БА и ожирением как один из существующих фенотипов БА согласно современным классификациям. В группе преобладали женщины (65%), средний возраст больных которых составил 53,3 лет, что несколько превышает среднестатистический возраст в популяции больных БА. Медиана продолжительности заболевания составила 12 лет. Это были пациенты преимущественно со смешанной БА (90%), со средней, определяемой по степени проводимой терапии, степенью тяжести (80%). Каждый второй имел контролируемую (56,7%) и частично контролируемую (43,3%) БА. По степени ожирения пациенты распределились следующим образом: 1 степень ожирения была у 15 чел. (26%), из них - 7 женщин (47%); 2 степень - у 35 чел. (61%), из них 28 женщин (80%) и 3 степень была у 7 чел. (11,7%), среди них - 3 женщины (42,9%).

Таким образом, полученные данные по распространенности и гендерно-антропометрическим особенностям когорты пациентов фенотипа «БА с ожирением» не было получено отличий от имеющихся данных в опубликованных современных исследованиях (Н.В. Чичкова, 2019; О.У. Kytikova, 2019) и «пермская популяция» данной категории больных является среднестатистической.

II этап (*субисследование №2*) заключался в формировании групп сравнения, для этого все 57 пациентов с БА дополнительно прошли оценку на предмет выявления у них НАЖБП в варианте стеатоза. Для исключения влияния на планируемые для изучения показатели: ИР, ДЭ, системное воспаление и пр., наличие стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с БА или без таковой являлось

критерием невключения в исследование. 28 пациентов с НАЖБП (стеатоз) были пациентами отделения гастроэнтерологии ПМКБ.

Так, в каждой группе оказалось по 28-29 чел. (объем выборки был репрезентативный по критерию мощности исследования, которая составила 0,8-0,82). Это была группа №1 (БА + ожирение без НАЖБП), группа №2 (НАЖБП без БА) и группа №3 (основная): БА + ожирение + НАЖБП (стеатоз печени). Пациенты всех групп были сопоставимы по половозрастному составу, стажу, степени тяжести и уровня контроля БА, в случае её наличия, а также по величине ИМТ (табл.1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов в группах

Параметры	БА n=28	БА+НАЖБП n=29	НАЖБП n=28	p	
Возраст, лет	55,0 [46,0; 60,0]	54,5 [49,0;60,0]	52 [40,0;61,0]	*0,8	
Мужчины /Женщины, абсолютное число	10/18	9/20	9/19	*0,8	
Стаж БА, лет	13,0 [8,0;16,0]	11,0 [6,0;15,0]	-	0,3	
Тяжесть течения БА (n):					
• тяжелое течение	3	4		0,4	
• средней степени	22	22	-	1,0	
• лёгкое персистирующее	3	3		0,4	
Уровень контроля (n):					
• контролируемая	16	16		0,8	
• частично контролируемая	12	13	-	0,8	
Ожирение	1 степень	9	6	6	0,8
	2 степень	16	19	18	0,7
	3 степень	3	4	4	0,8

Примечание: *p - достоверность различий между 3-мя группами с поправкой Бонферрони

По данным анкетирования, все пациенты отрицали отягощенную наследственность по НАЖБП. По ССЗ у родственников первой линии родства в группах статистически значимых различий выявлено не было, при этом АГ была наиболее «наследуемая» патология (у 5 чел. (16,7%) в группе №1, у 7 чел. (23,3%) в группе №2 и в группе №3 - у 6 чел. (20%). Таким образом, это еще раз подчеркивало «жесткость» отбора пациентов в исследование с максимальным

исключением клинически значимых и наследуемых кардиологических и метаболических заболеваний.

Сравнительный анализ жалоб у больных в группах показал, что при наличии коморбидности БА + ожирение + НАЖБП частота и выраженность одышки ($p=0,0008$), абдоминального дискомфорта ($p=0,012$), астенического синдрома ($p=0,017$) были выше, чем в группах сравнения по ведущим клиническим проявлениям заболеваний. Более того, пациенты основной группы в 1,5 раза чаще имели сочетание умеренно выраженного астенического синдрома (2 балла) и одышки средней и тяжелой степени, по сравнению с группой БА + ожирение без НАЖБП. При этом степень тяжести БА коррелировала с процентным содержанием жира у пациента, степенью его висцерального жира, степенью стеатоза печени и наличием дисфункции эндотелия.

Было установлено, что все изучаемые патологии: БА + ожирение, НАЖБП без БА, БА + ожирение + НАЖБП характеризуются облигатной ДЭ, выраженность которой была максимальной в основной группе и представляла превышение показателей vWF в 1,3 раза и ВЭФР в 3,0 по сравнению со здоровыми лицами (референсные значения). Кроме того, у лиц основной группы исследования в 100% случаев была выявлена дислипидемия с преваленсом IV типа (66,7%) (рис.1, 2).

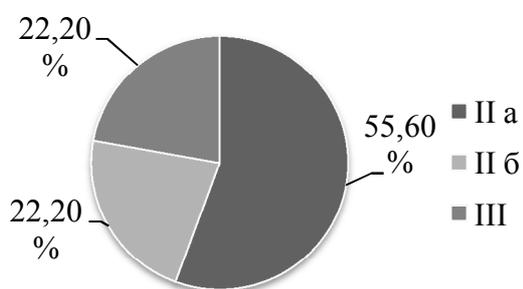


Рисунок 1 – Структура типов дислипидемий в группе БА + ожирение

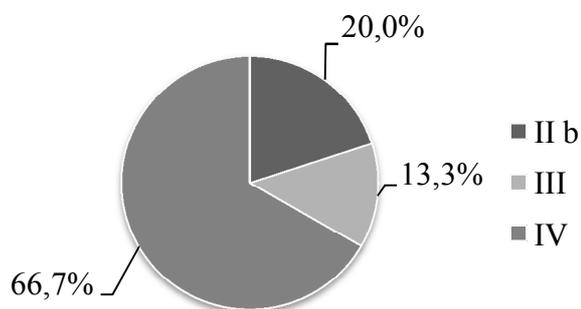


Рисунок 2 – Структура типов дислипидемий в группе БА + ожирение + НАЖБП

Дислипидемия характеризовалась также относительным снижением величины ЛПВП и наличием ИР в случае ожирения 2-3 степени, в том числе и у лиц с БА без НАЖБП. БА имела при этом более тяжелое течение.

Подтверждением ранее опубликованных фактов (L.Wang, 2017; А.А. Уксуменко, 2019) явилось то, что величина ОФВ1 у лиц с БА обратно пропорционально взаимосвязана со степенью висцерального жира и наличием ДЭ, что было максимально представлено именно в группе БА + ожирение + НАЖБП.

Еще одной характерной особенностью для лиц основной группы стало наличие НАЖБП (стеатоз) более выраженных степеней. Так, если в группе НАЖБП без БА в 63 % случаев обнаруживали стеатоз печени 1 степени и только в 7% – 3 степени, тогда как в основной группе наблюдения этот феномен был противоположным: 1 степень стеатоза – у 23% больных, 3 степень – у 34%. Кроме того, степень стеатоза была ассоциирована с ДЭ, со степенью висцерального жира, с уровнем моноцитов периферической крови и величиной ОТ/ОБ (при $p < 0,05$ для всех представляемых корреляций).

В настоящем исследовании было показано, что пациентов с БА и ожирением можно рассматривать как группу с низким риском ССЗ и умеренным КМР. Значимые факторы, влияющие на КМР для данной когорты больных, с учетом стандартизованного коэффициента *бета*, представлены на рисунке 3.

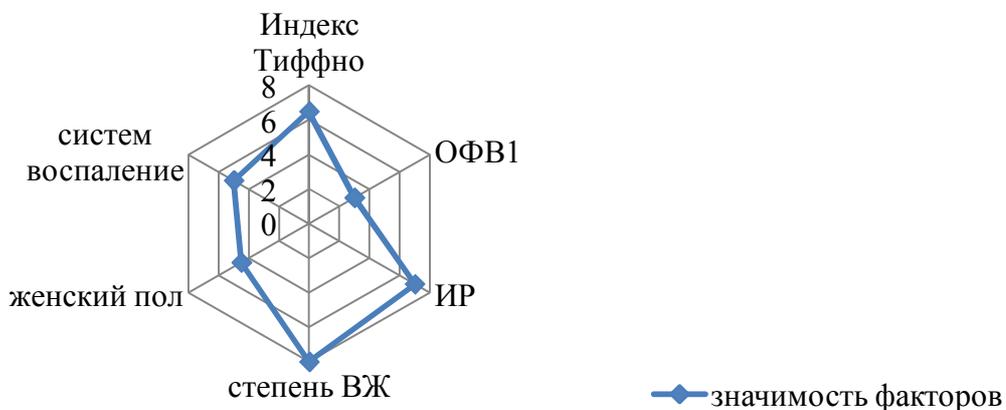


Рисунок 3 – Модель коморбидности БА + ожирение с дополнительными факторами КМР

Группу больных с НАЖБП (стеатоз) без БА можно расценивать как группу потенциального, но также низкого риска ССЗ и умеренного КМР, особенно если речь идет о пациентках женского пола с высокой степенью висцерального жира и стеатоза печени. Модель дополнительных факторов КМР представлена на рисунке 4.

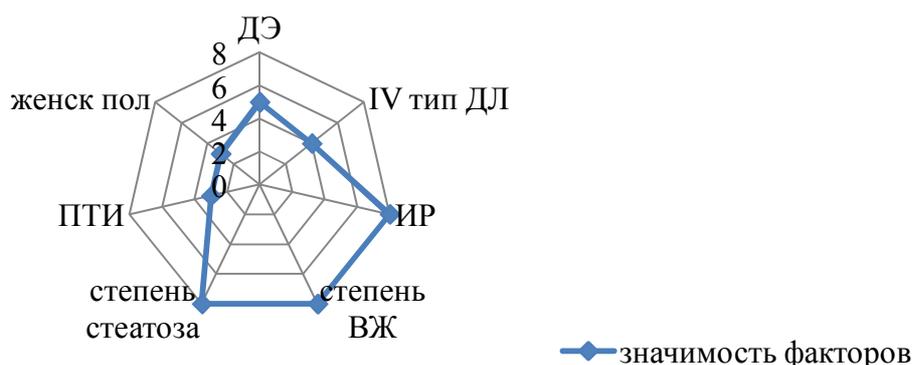


Рисунок 4 – Модель коморбидности НАЖБП без БА с дополнительными факторами КМР

Для пациентов основной группы оказалось, что традиционные шкалы оценки кардиоваскулярного риска не подходят для лиц, имеющих ожирение, так как распределение по степеням риска были противоречивыми. Тогда как шкалы КМР позволили охарактеризовать данную группу как лиц со средним и высоким риском развития как ССЗ в ближайшие 10 лет, так и СД 2 типа в течение последующих 15 лет жизни. При этом факторы, влияющие на КМР, были практически идентичными группе НАЖБП без БА, но степень значимости и сила корреляций в данной клинической ситуации были несколько выше (рис. 5).

Таким образом, в очередной раз, была подчеркнута и доказана связь висцерального ожирения и его клиничко-параклинических составляющих с риском развития ССЗ и метаболических нарушений в прогностическом плане, что в настоящее время уже представлено в опубликованных ранее работах отечественных и зарубежных исследователей (Г.Л. Игнатова с соавт., 2016; Н.А. Кароли, 2017; S.M. Francque, 2016). Но в данной работе это представлено для совершенно иной клинической ситуации: БА + ожирение + НАЖБП. В связи с

этими обстоятельствами мы предлагаем следующий алгоритм оптимального профилактического наблюдения для данной категории больных (рис. 6).

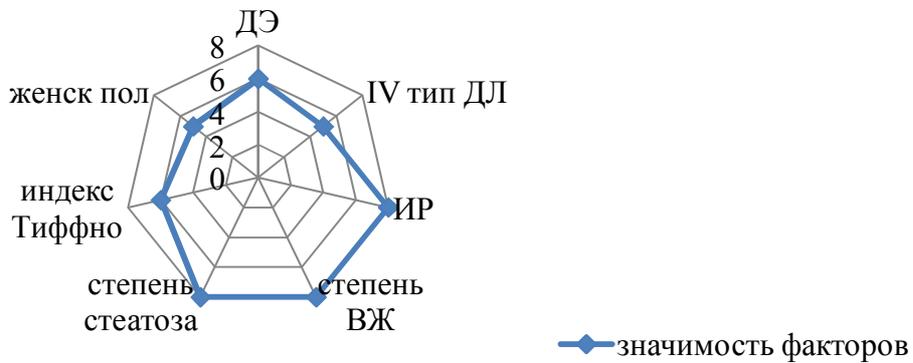


Рисунок 5 – Модель коморбидности БА+ ожирение + НАЖБП с дополнительными факторами КМР



Рисунок 6 – Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с клиническим фенотипом «бронхиальная астма с ожирением»

Оценка качества жизни больных в группах сравнения также продемонстрировала ряд особенностей, значимость которых напрямую зависит от выраженности коморбидности.

Основная группа больных (БА + ожирение + НАЖБП) обладала самым низким количеством баллов, характеризующим как физическое, так и социальное здоровье пациента с уровнем статистической значимости отличий с пациентами групп сравнения.

Как физическая, так и психологическая компоненты здоровья у данной категории больных коррелируют только с ОТ ($r=0,5$, $p=0,001$ и $r=0,2$, $p=0,04$, соответственно) и степенью тяжести БА ($r=0,7$, $p=0,0001$ и $r=0,4$, $p=0,029$, соответственно). Таким образом, возможные лечебно-профилактические меры для данной группы пациентов нужно направлять именно на уменьшение степени висцерального ожирения и стремиться к высокой степени контроля БА, чтобы достичь повышения качества жизни больных с данной коморбидностью.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с фенотипом «бронхиальная астма с ожирением» при наличии у них стеатоза печени в 1,5 раза чаще имеют одышку средней и тяжёлой степени в сочетании с умеренно выраженным астеническим синдромом. При этом степень тяжести астмы зависит от процентного содержания жира, степени висцерального жира, степени стеатоза печени и наличия дисфункции эндотелия.
2. Для лиц с обсуждаемой коморбидностью в 100% случаев наблюдается дислипидемия с преобладанием атерогенного IV (66,7%) типа, что ассоциируется со снижением уровня ЛПВП, наличием инсулинорезистентности, ожирения 2-3 степени и более тяжелым течением бронхиальной астмы.
3. Доминирующей степенью выраженности стеатоза печени у лиц с фенотипом «бронхиальная астма с ожирением» является 3 степень (в 34% случаев), что сочетается с дисфункцией эндотелия, степенью висцерального жира, уровнем моноцитов периферической крови и величиной ОТ/ОБ у пациента.
4. Снижение индекса Тиффно, наличие дисфункции эндотелия и инсулинорезистентности, IV тип дислипидемии, 3 степень стеатоза, высокий уровень висцерального жира и женский пол являются значимыми факторами,

характеризующими пациентов с обсуждаемой коморбидностью как лиц со средним и высоким риском развития кардиометаболических заболеваний.

5. Качество жизни больных с фенотипом «бронхиальная астма – ожирение – гепатостеатоз» является значимо низким, преимущественно за счет физической составляющей здоровья, что предопределено как величиной коморбидности, так и рядом клинико-параклинических показателей её составляющих.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике феномен «бронхиальная астма – ожирение – гепатостеатоз» требует расширения комплекса диагностических процедур с обязательным включением для пациентов оценки функции эндотелия, наличия инсулинорезистентности, оценки степени висцерального жира и стеатоза печени.
2. Предлагаемые меры, в ряде случаев, позволят объяснить причину более тяжелого течения астмы и предпринять целенаправленные меры по ликвидации усугубляющих факторов: снизить степень висцерального ожирения, обеспечить регрессию стеатоза печени и дисфункции эндотелия.
3. Для повышения объективизации кардиометаболических рисков у лиц с бронхиальной астмой с ожирением и стеатозом печени следует использовать те шкалы, которые учитывают факт наличия у пациентов ожирения, а именно CMDS и шкалу КМР для лиц с ожирением. При этом также необходимо иметь в виду и персональные дополнительные факторы, повышающие степень рисков.
4. Пациенты с умеренным и высоким кардиометаболическим риском требуют включения их в группу диспансерного наблюдения, даже в случае отсутствия у них сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, с проведением у них 2 раза в год скринингового терапевтического обследования с включением оценки липидного спектра, инсулинорезистентности, наличия жировой болезни печени и дисфункции эндотелия.

5. Для достижения оптимального качества жизни для больных с данной коморбидностью необходимо направлять возможные лечебно-профилактические меры на уменьшение степени висцерального ожирения и достижение высокой степени контроля бронхиальной астмы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах,

рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ

1. **Быкова, Г.А.** Особенности гомеостатических параметров у лиц с бронхиальной астмой в зависимости от степени выраженности висцерального жира / **Г.А. Быкова, О.В. Хлынова** // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №127(3). – С.58.
2. **Быкова, Г.А.** Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая обструктивная болезнь легких: есть ли база для коморбидности? (обзор литературы) / **Быкова Г.А., Хлынова О. В., Туев А. В.** // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32. – №. 2. – С. 127 – 134.
3. **Быкова, Г.А.** Качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, неалкогольной жировой болезнью печени и их сочетанием / **Г.А. Быкова, О.В. Хлынова, А.В. Туев** // Врач. – 2019. – №3. – С.49 –52.

Работы, опубликованные в других изданиях

4. **Быкова, Г.А.** Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / **Г.А. Быкова, О.В. Хлынова, А.В. Туев** // Здоровье семьи – 21 век. – 2018. – №1. – С.16 – 24.
5. **Быкова, Г.А.** Исследование качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением / **Г.А. Быкова, О.В. Хлынова** //Science: fundamental and applied Фундаментальная и прикладная наука. В сборнике: Science: fundamental and applied ceedings of materials the international scientific conference. – 2015. – С. 45-50.
6. **Bykova, G.A.** Insulin resistance investigation in patient with asthma / **G.A. Bykova, O.V. Khlynova, V.G. Jolobov, O.V. Obuchova** /Book of abstracts of the scientific symposium in foreign languages with an international participation «Perm medicine in the context of an international communication in science». Perm. – 2016. – P.7.
7. **Быкова, Г.А.** Бронхиальная астма и неалкогольная жировая болезни печени: прогностические особенности коморбидности / **Г.А. Быкова, О.В. Хлынова** / Сб. материалов Средневолжской науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием «Молодая наука – практическому здравоохранению». Пермь. – 2017. – С.25–28.
8. **Быкова, Г.А.** Оценка сердечно-сосудистых рисков у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и бронхиальной астмой / **Г.А. Быкова** /Тезисы докладов 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ

9. имени академика Е.А. Вагнера «Молодая наука – практическому здравоохранению». Пермь. – 2018. – С.342.
10. **Быкова, Г.А.** Особенности показателей качества жизни у пациентов с клинической полиморбидностью: бронхиальная астма и неалкогольная жировая болезнь печени сочетанием / **Г.А. Быкова**, О.В. Хлынова, А.В. Туев /Сб. тезисов XIII Национального Конгресса терапевтов, посвященного 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского. Москва 21–23 ноября 2018 г. – С. 138–139.
11. **Быкова, Г.А.** Бронхиальная астма и жировая болезнь печени. Дисфункция эндотелия как патогенетическая основа для коморбидности // **Г.А. Быкова** /Материалы 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера «Молодая наука практическому здравоохранению». –2019. – С.163-164.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

БА - бронхиальная астма
ВЖ - висцеральный жир
ВЭФР - васкуло-эндотелиальный фактор роста
ДДБА - длительно действующие бета-2 агонисты
ДЭ - дисфункция эндотелия
ИВО - индекс висцерального ожирения
ИМТ - индекс массы тела
ИР - инсулинорезистентность
КМР - кардио-метаболический риск
ОТ - объем талии
ОТ/ОБ - объем талии/ объем бедер
ПСВ - пиковая скорость выдоха
РГА - Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РОПИП - Российской общество по изучению печени
РРО - Российское респираторное общество
СРП - С-реактивный протеин
ССР - сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ ОБП - ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ФВД - функции внешнего дыхания
НОМА-IP - индекс инсулинорезистентности

Подписано в печать 23.10.2019 г.

Формат 60x84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.