УДК 616.248:612.015.3-123:612.015.6

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Купаев В.И., Горемыкина М.С., Космынина М.А.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Самара, e-mail: goremykina_marya@mail.ru

Проведен анализ особенности липидного обмена у 46 больных с бронхиальной астмой с поздним началом на фоне дефицита и достаточного содержания витамина D. Учитывались следующие показатели: индекс массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, инсулина, КА, Нома-индекс, уровень витамина D. В исследуемых группах ИМТ, уровень триглицеридов, холестерина, статистически достоверно увеличивались с уменьшением уровня витамина D. Уровень липопротеинов низкой плотности находился в обратной корреляционной зависимости от уровня витамина D. Метаболический статус витамина D играет роль в патогенезе бронхиальной астмы, обуславливая тяжесть течения. Дефицит витамина D выступает одним из факторов риска развития БА с поздним началом, а также влиять на тяжесть течения астмы и метаболического синдрома.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболический синдром, витамин D

FEATURES OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA ON A BACKGROUND OF VITAMIN D DEFICIENCY

Kupaev V.I., Goremykina M.S., Kosmynin M.A.

Samara State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: goremykina_marya@mail.ru

The analysis of the characteristics of lipid metabolism in 46 patients with bronchial asthma with a later onset against deficiency and insufficient vitamin D.Uchityvalis following indicators: body mass index (BMI), blood pressure (BP), triglycerides, LDL, HDL, glucose, insulin, CA, Noma-index, the level of vitamin D in the study group BMI, triglycerides, cholesterol, significantly increased with decreasing levels of vitamin D.Uroven low-density lipoprotein is in inverse correlation of the level of vitamin D. Metabolic status of vitamin D plays a role in the pathogenesis of asthma, causing severity. Vitamin D deficiency is one of the risk factors for late-onset AD, as well as affect the severity of asthma and metabolic syndrome.

Keywords: bronchial asthma, metabolic syndrome, vitamin D

Дефицит витамина D стал важной глобальной проблемой здравоохранения, он охватывает более 1 миллиарда человек [4]. Существует все больше доказательств негативного влияния дефицита витамина D на толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, риск развития аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы (БА), метаболического синдрома (МС) [6]. Во многом это связано с переходом от аграрного к преимущественно городскому образу жизни [8].

Метаболический синдром включает в себя комплекс метаболических нарушений, характеризующихся снижением чувствительности тканей к инсулину, нарушением липидного и углеводного обмена, с последующим развитием абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа. Метаболический синдром, по оценкам ВОЗ, является «пандемией XXI века». Распространенность его составляет 20–40 %, причем чаще метаболический синдром встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40 %) [2, 5].

Патогенетическую взаимосвязь между развитием бронхиальной астмы на фоне метаболического синдрома можно объяснить повышенной секрецией жировой тканью пептидного гормона лептина. Основная физиологическая роль лептина заключается в регуляции энергетического обмена и чувства насыщения. В исследованиях было показано, что лептин выполняет важную функцию в стимулировании высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF-α) [3].

Витамин D влияет на несколько звеньев цепи патогенеза бронхиальной астмы и метаболического синдрома. Эффект витамина D реализуется через воздействие на клеточный и гуморальный иммунитет, увеличивая синтез противовоспалительного цитокина (IL-10) и уменьшая синтез прововоспалительных цитокина (IL-4,IL-13) [7, 10]. Витамин D играет важную роль в глюкозо-индуцированной инсулиновой секреции, действуя непосредственно на β-клетки через витамин D рецепторы. Влияя на инсулинорезистентность, витамин D способен также оказывать эффект на липидный спектр. В исследовании, проведенном на 15088 пациентах, была установлена связь

между высокими цифрами триглицеридов и дефицитом витамина D [9].

Данные многочисленных клинических исследований показывают высокую встречаемость сочетанного течения бронхиальной астмы и метаболического синдрома, при этом формируется феномен взаимного отягощения, ограничивающего достижение контролируемого течения бронхиальной астмы. Исследования последних лет показали, что витамин D участвует в патогенезе развития атеросклероза, однако данные об ассоциации уровня витамина D с риском развития бронхиальной астмы и метаболического синдрома остаются противоречивыми [1].

Цель: Выявить патогенетическую взаимосвязь между развитием бронхиальной астмы, метаболическим синдромом и уровнем витамина D.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 46 пациентов с бронхиальной астмой с поздним началом, возраст = 58,55 ± 8,33 лет, ИМТ = 31,2 ± 5,9 кг/м². Из них 32 пациента с диагнозом БА в сочетании с МС, 14 пациентов с БА без МС. Группа контроля составляла 24 человека (пациента с МС и без МС и БА), средний возраст 55 ± 14,3 лет. Тяжесть бронхиальной астмы, фенотип, степень контроля оценивались согласно критериям глобальной инициативы по астме 2011 (GINA). Всем больным был проведен единый комплекс диагностических исследований: общее физикальное обследование; измерение окружности талии и индекса массы тела, АД, спирометрия, анализ крови клинический, определение липидного спектра, уровня глюкозы крови, инсулина, лептина.

Количественное определение инсулина в образцах человеческой сыворотки проводилось методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0,75–300 мкМЕ/мл. Чувствительность: 0.75 мкМЕ/мл. стандарты на основе человеческой сыворотки прокалиброваны по 1-му Международному стандарту ВОЗ IRP 66/304.

Пациенты были исключены, если они использовали витамин D или кальций в рационе. Количественное определение 25-(OH) витамина D в образцах сыворотки было проведено с помощью иммуноферментного анализа на основе технологии SMC (набор ORGENTEC 25-OH Витамин D). Забор крови производился в зимний период. Согласно рекомендациям Института медицины США, уровень витамина D ≥ 20 нг/мл расценивался нами как достаточное потребление, 11–20 ng/mL – недостаточность, дефицит – ≤ 10 ng/mL. Все анализы были проведены с 9.00 до 11.00 утра. Перед началом исследования все участники подписали письменное согласие на участие. Полученные результаты обрабатывались в программе Statistics 10, после проверки нормальности распределения методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента, статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

После проведенного физикального и инструментального обследования интермиттирующая БА была диагностирована у 13 % пациентов, легкой степени тяжести – 39 %, средней степени тяжести – 39 %, тяжелая БА – 9 %. По фенотипу 39 % пациентов имели аллергическую БА, 26 % – смешанную, 35 % – неаллергическую. Бронхиальная астма у 50 % пациентов была контролируемой, 50 % – неконтролируемой.

В группе пациентов БА в сочетании с МС и БА без МС было выявлено 32 % пациентов с дефицитом витамина D, 42 % с недостаточностью витамина D и в 26 % случаев – достаточным содержанием витамина D. В группе контроля – 33 % пациентов с дефицитом витамина D, 9 % – с недостаточностью, 58 % – с достаточным содержанием витамина D.

Коморбидность состояния значительно влияла на уровень витамина D.

Так, при исследовании в контрольной группе пациентов средний показатель концентрации витамина D был достоверно выше, чем в группах БА в сочетании с МС и БА без МС ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень витамина D в исследуемых группах

Группа 1 vs Группа 2	n Группа 1	n Группа 2	Среднее значение vitD (ng/ml) Группа 1	Среднее значение vitD (ng/ml) Группа 2	t	p
БА + МС vs контроль	32	24	16,81 ± 5,22	20,38 ± 5,0	– 2,58	0,01
МС vs контроль	18	24	17,45 ± 3,9	20,38 ± 5,0	– 2,0	0,04

В группе пациентов с уровнем витамина D ниже 20 нг/мл индекс массы тела достоверно был выше, чем в группе пациентов с уровнем витамина D выше 20 нг/мл. Так, среднее значение ИМТ в группе пациентов с уровнем витамина D ниже 20 нг/мл со-

ставляло 32,8 ± 3,4 кг/м², в группе пациентов с уровнем витамина D выше 20 нг/мл – 29,01 ± 5,1кг/м² (t = 2,49, p = 0,01).

В исследуемых группах ИМТ, уровень триглицеридов, холестерина, коэффициент атерогенности (КА) статистически достоверно увеличивались с уменьшением уровня витамина D ($p < 0,05$). Уровень липопротеидов низкой плотности находился в обратной корреляционной зависимости от уровня витамина D (r = – 0,2, p = 0,08), уровень липопротеидов высокой плотности имел тенденцию к увеличению с увеличением уровня витамина D (r = 0,2, p = 0,06). Статистически достоверных отличий между уровнем витамина D и уровнем инсулина, АД, индексом HOMA установлено не было ($p > 0,05$).

В группе пациентов с уровнем витамина D < 20 нг/мл уровень триглицеридов, холестерина, ЛПНП, коэффициент атерогенности были достоверно выше в сравнении с группой пациентов с уровнем витамина D > 20 нг/мл (табл. 2).

Таблица 2

Анализ уровня инсулина, липидного профиля, коэффициента атерогенности в исследуемых группах

Показатель	Уровень vitD < 20 нг/мл n = 28	Уровень vitD > 20 нг/мл n = 18	p
Триглицериды, ммоль/л	1,64 ± 0,8	1,02 ± 0,2	0,003
Коэффициент атерогенности	3,84 ± 1,4	2,46 ± 0,5	0,0003
Hs, ммоль/л	6,06 ± 1,2	5,25 ± 1,08	0,03
ЛПНП, мммоль/л	4,01 ± 1,06	3,42 ± 0,86	0,05
ЛПВН, ммоль/л	1,29 ± 0,25	1,49 ± 0,17	0,003
Инсулин, мкЕд/мл	12,2 ± 3,3	11,7 ± 3,1	0,6
Ома-индекс	4,07 ± 2,6	3,02 ± 0,9	0,1

Уровень глюкозы имел тенденцию к снижению в группе пациентов с уровнем витамина D выше 20 нг/мл. Так, в группе пациентов с уровнем витамина D выше 20 нг/мл уровень глюкозы составлял 5,72 ± 0,4 ммоль/л, тогда как в группе с уровнем витамина D ниже 20 нг/мл – 7,15 ± 3,3 ммоль/л (t = –1,8, p = 0,07).

Уровень лептина у пациентов с БА в сочетании с МС был значительно выше и составлял 14,4 ± 25,4 нг/мл, тогда как в группе БА без МС данный показатель составлял 2,7 ± 1,0 нг/мл, в группе контроля с МС – 3,7 ± 1,3 нг/мл, в группе контроля без БА и МС – 1,17 ± 0,9 нг/мл ($p < 0,05$).

В исследуемых группах была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем витамина D и уровнем лептина. r = – 0,9 (p = 0,0001).

В группе пациентов с уровнем витамина D < 20 нг/мл уровень лептина был значительно выше и составлял 13,8 ± 24,7 нг/мл, тогда как в группе пациентов с уровнем витамина D > 20 нг/мл – 2,4 ± 0,9 нг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Анализ уровня лептина в исследуемых группах

Группа 1 vs Группа 2	n Группа 1	n Группа 2	Среднее значение уровня лептина Группа 1	Среднее значение уровня лептина Группа 2	p
Уровень vit D < 20 нг/мл vs уровень vit D > 20 нг/мл	34	24	13,8 ± 24,7	2,4 ± 0,9	0,02

Бронхиальная астма на фоне метаболического синдрома имеет более тяжелое течение, в свою очередь с увеличением тяжести бронхиальной астмы уровень витамина D снижается. Впервые в российской популяции был проведен анализ уровня витамина D среди пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом. Интерпретируя полученные данные, можно выделить антиатерогенное действие витамина D. Действуя напрямую и опосредованно на липидный обмен, вита-

мин D способен снижать уровень холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности.

Дефицит витамина D имеет статистически достоверную обратную корреляцию с индексом массы тела и имеет отрицательную корреляционную зависимость с уровнем лептина, что указывает на важность определения и коррекции уровня витамина D у пациентов с избыточной массой тела.

Выводы

Метаболический статус витамина D может играть роль в патогенезе бронхиальной астмы, обуславливая тяжесть течения. Уровень витамина D статистически значимо зависит от характеристики липидного спектра и коморбидности состояния. Дефицит витамина D может выступать одним из факторов риска развития БА и МС, а также влиять на тяжесть течения бронхиальной астмы и метаболического синдрома.

Список литературы

1. Ермолова А.В. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинико-патогенетические взаимосвязи [Текст] / А.В. Ермолова, А.В. Будневский, Е.С. Дробышева // Молодой ученый. – 2014. – № 6. – С. 291–294.

2. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.

3. Farah C.S., Kermode J.A., Downie S.R., Brown N.J., Hardaker K.M., et al. // Obesity Is a Determinant of Asthma Control, Independent of Inflammation and Lung Mechanics. Chest 140: 2011. – P. 659–666.

4. Glaucia Carneiro, BlandineLaferrère, Maria Teresa Zanella Vitamin and mineral deficiency and glucose metabolismeA review // e-SPEN Journal 8 (2013). e73–e79.

5. Myoung-SookBae et al.// The Relationship between Metabolic Syndrome and Pulmonary Function.Korean J Fam Med. –2012. –Vol. 33. –P. 70–78.

6. Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. // 25–Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Arch Intern Med 2008; 168:1629–37.

7. Morales-Tirado V., Wichlan D.G., Leimig T.E., Street S.E., Kasow K.A., Riberdy J.M. // 1alpha, 25–Dihydroxyvitamin D3 (vitamin D3) catalyzes suppressive activity on human natural regulatory T cells, uniquely modulates cell cycle progression, and augments FOXP3. ClinImmunol. 2011; 138(2):212–21.

8. Sarah Dimeloe, Alexandra Nanzer, Kimuli Ryanna, Catherine Hawrylowicz // Regulatory T cells, inflammation and the allergic response–The role of glucocorticoids and Vitamin D. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 120 (2010) 86–95.

9. Sochorovvan Etten // 19–nor-1,25–dihydroxyvitamin D2 and calcitriol (1,25–dihydroxyvitamin D3) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. Clin.Immunol. 133, 2005. – P. 69–77.

10. Urry Z, Dimeloe S, Hawrylowicz CM. Vitamin D and regulatory T cells.In: Litonjua AA, editor. Vitamin D and the Lung: Mechanismsand Disease Associations. New York: Springer-Humana Press; 2012. – P. 85–102.

References

1. Ermolova A. V. Bronkhialnaya astma i metabolicheskiy sindrom: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi [Tekst] / A.V. Ermolova, A.V. Budnevskiy, E.S. Drobysheva // Molodoy uchenyy. 2014. no. 6. pp. 291–294.

2. Kardiologiya. Natsionalnoe rukovodstvo : kratkoe izdanie / pod red. Y.N. Belenkova, R. G. Oganova. M.: GEOTAR-Media, 2012. 848 p.

3. Farah C.S., Kermode J.A., Downie S.R., Brown N.J., Hardaker K.M., et al. // Obesity Is a Determinant of Asthma Control, Independent of Inflammation and Lung Mechanics. Chest 140:2011. pp. 659–666.

4. GlauciaCarneiro, BlandineLaferrère, Maria Teresa Zanella. Vitamin and mineral deficiency and glucose metabolisme A review // e-SPEN Journal 8 (2013). e73–e79.

5.Myoung-SookBae et al.//The Relationship between Metabolic Syndrome and Pulmonary Function.Korean J Fam Med. 2012. Vol. 33. pp. 70–78.

6. Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. // 25–Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Arch Intern Med 2008;168:1629–37.

7. Morales-Tirado V., Wichlan D.G., Leimig T.E., Street S.E., Kasow K.A., Riberdy J.M. // 1alpha, 25–Dihydroxyvitamin D3 (vitamin D3) catalyzes suppressive activity on human natural regulatory T cells, uniquely modulates cell cycle progression, and augments FOXP3. ClinImmunol. 2011; 138(2):212–21.

8. Sarah Dimeloe, Alexandra Nanzer, KimuliRyanna, Catherine Hawrylowicz Regulatory T cells, inflammation and the allergic response–The role of glucocorticoids and Vitamin D. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 120 (2010). pp. 86–95.

9. Sochorovvan Etten // 19–nor-1,25–dihydroxyvitamin D2 and calcitriol (1,25–dihydroxyvitamin D3) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. Clin.Immunol. 133, 2005. pp. 69–77.

10. Urry Z., Dimeloe S., Hawrylowicz C.M. Vitamin D and regulatory T cells.In: Litonjua AA, editor. Vitamin D and the Lung: Mechanismsand Disease Associations. New York: Springer-Humana Press; 2012. pp. 85–102.