

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

УДК: 616.248-056.52:577.175.53

А. Б. Зотова, Л. М. Музыченко, Б. Ц. Дамдинов, Н. В. Шмачкова, Д. Д. Цырендоржиев

ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

В данной работе проведено исследование уровня кортизола (утреннего и вечернего) у больных бронхиальной астмой с должной массой тела с различной степенью ожирения. Показано, что уровень кортизола снижается у больных бронхиальной астмой с ожирением I и II степени. Возможно, причинами развития глюкокортикоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой с ожирением являются раннее истощение функции коры надпочечников, повышение уровня эстрогенов и увеличение метаболического клиренса кортизола в висцеральных адипоцитах.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, кортизол

В последние годы на фоне роста заболеваемости и смертности, связанных с бронхиальной астмой (БА) [7, 9], увеличивается распространенность сочетания данного заболевания с ожирением (ОЖ) [17].

Многими авторами выявлена недостаточность пучковой зоны коры надпочечников у больных БА, которая проявляется снижением концентрации кортизола в крови [4, 6, 7].

Известно, что метаболические расстройства, связанные с ОЖ, влияют на состояние нейроэндокринной системы [11]. В свою очередь эндокринная система, в частности через глюкокортикоидные гормоны, оказывает регулирующее действие как на активность иммунокомпетентных клеток, так и на направление и степень выраженности иммунных реакций *in vivo* [5]. Однако влияние ОЖ на функциональное состояние эндокринных желез при БА изучено недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных БА с должной массой тела (ДМТ) и с различной степенью ОЖ.

В соответствии с целью было обследовано 159 человек, из них 118 больных БА смешанного генеза, средней степени тяжести в стадии обострения, находящихся на лечении в клинике Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН.

Все обследованные лица были разделены на 4 группы. В группу 1 – контрольную с ДМТ – вошли 26 практически здоровых лиц с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ)=18,5–24,9 кг/м²), в гр. 2 – контрольную с ОЖ – 15 пациентов с ожирением (ИМТ=30–40 кг/м²); гр. 3 составили 25 больных БА с ДМТ (ИМТ=18,5–24,9 кг/м²);

в гр. 4 вошли 37 больных БА с ОЖ I степени (ИМТ=30–34,9 кг/м²); в гр. 5 – 56 больных БА с ОЖ II степени тяжести (ИМТ=35–40 кг/м²).

Средний возраст больных в обследованных группах варьировал от 38,6 до 46,5 лет. Среди больных БА с ДМТ и ОЖ I степени тяжести преобладали мужчины – 56% и 62% соответственно, в группе больных БА с ОЖ II степени – женщины – 77%.

Из исследования были исключены больные с гормонозависимой формой БА, эндокринными заболеваниями, эндокринными формами ОЖ, а также с другими сопутствующими заболеваниями в стадии обострения.

Для определения уровня кортизола кровь забирали сразу при поступлении в стационар на “чистом” фоне (без лекарственной терапии), натощак. Забор крови проводили по стандартной методике с помощью венопункции для оценки суточных колебаний продукции кортизола дважды в день: в 8-00 и 20-00 часов. Кортизол определяли иммуноферментным автоматизированным методом “Eli-sa” с помощью стандартизированных наборов “Boehringer Mannheim Immunodiagnosics – Enzymum-Test TSH, F” и прибора ES-300 с двойным контролем качества по “BKKS-System”.

Результаты исследования базального (утреннего) и вечернего уровней кортизола представлены на рисунке. Так, в группе контроля с ДМТ показатели базального уровня кортизола составили в среднем 518,7±56,3 нмоль/л. В группе контроля с ОЖ базальный уровень кортизола составил в среднем 478,8±46,5 нмоль/л.

Значения базального уровня кортизола в группе больных БА с ДМТ практически не отличались от таковых контрольной группы с ДМТ и составили в среднем 506,2±38 нмоль/л. В группе больных

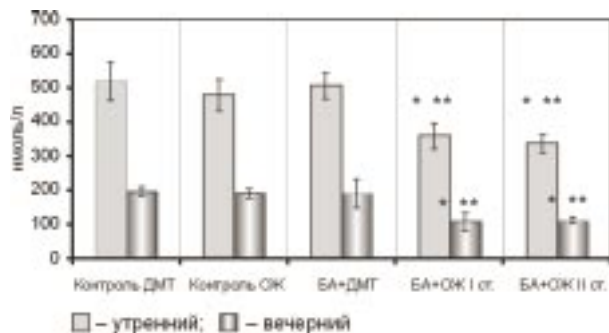


Рис. Уровень кортизола в сыворотке крови больных БА различных групп.

ДМТ – должная масса тела, ОЖ – ожирение; * – $p < 0,05$ по сравнению с группами контроля; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой больных БА с ДМТ

БА с ОЖ I степени базальный уровень кортизола был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в обеих контрольных группах, в 1,4 раза и составил в среднем 359 ± 39 нмоль/л. В группе больных БА с ОЖ II степени базальный уровень кортизола был также достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в обеих контрольных группах, в 1,5 раза и составил в среднем $336,7 \pm 27$ нмоль/л.

При анализе суточных колебаний уровня кортизола было выявлено, что как в группах контроля с ДМТ и с ОЖ, так и в группе больных БА с ДМТ уровень вечернего кортизола был практически одинаковый и составил в среднем 195 ± 14 , 190 ± 14 и 190 ± 38 нмоль/л соответственно. У больных БА с ОЖ I и II степени в вечерние часы уровень кортизола был достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с уровнем кортизола в контрольных группах и в группе больных БА с ДМТ в 1,8 и 1,7 раза соответственно и составил в среднем 105 ± 27 нмоль/л и 112 ± 11 нмоль/л.

Дисперсионный анализ, проведенный в группе больных БА с ОЖ, выявил достоверное влияние ОЖ II степени на глюкокортикоидную функцию надпочечников: F-критерий = 15,5 ($p < 0,001$) – для уровня утреннего кортизола и F-критерий = 4,5 ($p < 0,05$) – для вечернего.

Таким образом, исследование функции коры надпочечников больных БА выявило снижение уровня кортизола в утренние и вечерние часы у больных с ОЖ I и II степени, тогда как в группе больных с ДМТ уровень кортизола был в пределах контрольных значений.

По некоторым данным наличие пониженных значений кортизола у больных с ОЖ может быть связано с увеличением метаболического клиренса кортизола в висцеральных адипоцитах, имеющих высокую плотность глюкокортикоидных рецепторов [14]. Имеются также сведения, что у тучных людей при длительном существовании ожирения продукция глюкокортикоидов снижается [10]. Длительность течения ОЖ в группе больных БА с

ОЖ I степени составила в среднем $10,7 \pm 1,3$ лет, а в группе больных БА с ОЖ II ст. – $16,6 \pm 1,3$ лет. При этом важно отметить, что у 44% больных БА с ОЖ I степени и у 75% больных БА с ОЖ II степени БА развивалась уже на фоне ОЖ, причем ОЖ предшествовало дебюту БА на $9,5 \pm 1,9$ и $11,4 \pm 1,2$ лет соответственно в группах 3 и 4. Давность начала основного заболевания в группах больных БА с ДМТ и ОЖ II степени тяжести была одинаковой и составила от 6 до 10 лет (в среднем $8,5 \pm 1,5$). В группе больных с ОЖ I степени продолжительность БА была достоверно меньше ($p < 0,05$) и составила от 1 до 5 лет.

В настоящее время доказано, что риск развития болезней, связанных с ОЖ, зависит не только от степени избытка массы тела, но и от распределения жира [2, 9]. В нашем исследовании также выявлены некоторые особенности в распределении жира у мужчин и женщин, больных БА: среди женщин преобладал висцеральный тип ожирения (64% случаев), тогда как среди мужчин – глютео-фemorальный (66% случаев).

Гетерогенность популяции больных БА с ОЖ по распределению жира имеет важное клиническое значение. Так, глютео-фemorальный (гиноидный, равномерный, нижний) тип ОЖ признан конституциональным, так называемым “long life obesity” ожирением в течение жизни [3]. Имеются работы, показывающие, что у мужчин, страдающих ОЖ, отмечается повышение уровня эстрогенов в крови [19]. Повышение уровня эстрогенов на фоне ОЖ связывают с усилением периферической конверсии (ароматизации) андрогенного предшественника андростендиона в эстрон и снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны за счет подавления его биосинтеза в печени, и, как следствие, ростом концентрации свободного эстрадиола в крови [1]. При этом важно отметить, что в подкожно-жировой ткани из области бедер и ягодиц активность ароматазы не менее чем в 4 раза выше, чем в жировой ткани из области живота [16]. В то же время у больных БА установлено снижение концентрации тестостерона в крови и повышение концентрации эстрогенов [2, 4, 7]. Провоспалительный эффект эстрогенов в патогенезе БА связывают со стимуляцией ими антителообразования [17] и повышением связывающей способности транскортина [13].

В развитии абдоминального (висцерального, центрального, верхнего) ОЖ имеется несколько точек зрения. Одна из них связывает развитие верхнего типа ОЖ с такой стимулированной стрессами регуляторной эндокринной системой, как ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники с параллельной активацией симпатической нервной системы [11], другая – с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [15]. По современным представлениям инсулин обладает провоспалительным действием, однако этот эффект может прояв-

ляться только в условиях глюкокортикоидной недостаточности [7].

В патогенезе глюкокортикоидной недостаточности при БА выделяют такие патогенетические механизмы, как угнетение биосинтеза глюкокортикоидов вследствие прямого влияния аллергенов и гипоксии на кору надпочечников; нарушение центральной регуляции; повышение связывающей способности транскортина под влиянием эстрогенов; нарушение метаболизма гормонов со сдвигом преобладания минералокортикоидов, обладающих провоспалительным эффектом; уменьшение числа специфических глюкокортикоидных рецепторов в органах мишенях; нарушение их связывания с ДНК и снижение их аффинности, вызванное повышенной экспрессией цитокинов, а также уменьшение числа доступных рецепторов из-за конкуренции с провоспалительными факторами [2, 4, 6, 7, 8, 12].

Нарушение функционирования системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники относят к одному из биологических дефектов, способствующему клинической манифестации БА и приводящему к быстрому истощению резервных возможностей коры надпочечников [8].

Таким образом, причинами развития глюкокортикоидной недостаточности у больных БА с ОЖ, на наш взгляд, являются более раннее, чем у больных БА с ДМТ, истощение функции коры надпочечников, повышение уровня эстрогенов [1, 2, 4, 8, 16] и увеличение метаболического клиренса кортизола в висцеральных адипоцитах [14].

GLUCOCORTICOID FUNCTION OF ADRENAL GLANDS' CORTEX IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY

A.B. Zotova, L.M. Muzychenko, B.Ts. Damdinov, N.V. Shmachkova, D.D. Tsyrendorzhiev

The cortisol level (morning and evening) in 118 patients with bronchial asthma, having normal body weight and obesity and in 41 healthy persons has been studied. It was shown that the cortisol level in patients with bronchial asthma and obesity I and II degree decreased. Possibly, the rapid exhaustion of the adrenal glands' cortex function, an increased estrogen level and metabolic clearance of cortisol in visceral adipocytes caused glucocorticoid deficiency.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль физиологии и патологии). СПб., 1998. 172 с.
2. Гембицкий У.В., Алексеев В.Г., Печатников Л.М., Герасимов Г.М. Половые гормоны у мужчин, больных бронхиальной астмой // Тер. архив. 1984. № 3. С. 16–19.
3. Гинзбург М.М., Козуница Г.С. Значение распределения жира при ожирении // Проблемы эндокринологии. 1996. № 6. С. 30–34.
4. Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Нарышкина С.В. Клинико-функциональная морфология эндокринных желез и бронхов у больных бронхиальной астмой при различных патогенетических методах лечения. Благовещенск, 1997. 240 с.
5. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. Новосибирск, 1997. С. 249.
6. Трофимов В.И. Влияние нарушений глюкокортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных этапах развития бронхиальной астмы // Пульмонология. 1992. № 1. С. 17–20.
7. Федосеев Г.Б., Яковлева Н.В., Вишнякова А.В. и др. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб., 1998. 687 с.
8. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Лотоцкий А.Ю. и др. Роль биологических дефектов в формировании и развитии бронхиальной астмы и возможности преморбидной диагностики // Вестник РАМН. 2000. № 12. С. 42–44.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М., 1998. 510 с.
10. Эпштейн Е.В. Минералокортикоидная и глюкокортикоидная функции коры надпочечников и некоторые механизмы их регуляции при ожирении // Пробл. эндокринологии. 1979. Т. 25. № 1. С. 15–19.
11. Bjorntorp P., Rosmond R. Obesity and cortisol // Nutrition. 2000. Vol. 16. № 10. P. 924–936.
12. Corrigan C.J., Brown P.H., Barnes N.C. et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma: Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T-cell proliferation by glucocorticoid in vitro // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. Vol. 144. P. 1016.
13. Ind P.W., Causon R.C., Brown M.J. et al. Circulating catecholamines in acute asthma // Br. Med. J. 1985. Vol. 290. № 6464. P. 267–269.
14. Fernandez-Real J.M., Ricart W., Casamitjana R. Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1997. Vol. 47. P. 583–588.
15. Fruehwald-Schultes B., Kern W., Bohg W. et al. Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic-pituitary-adrenal secretory activity in humans // J. Clin. Endocrinol. Met. 1999. Vol. 84. № 9. P. 3041–3046.
16. Kirschner M.A., Samojlik E. Sex hormone metabolism in upper and lower body obesity // Int. J. Obes. 1991. Vol. 15. P. 101–108.
17. Nakagawa T., Umegae Y., Matsui S. et al. Serial of plasma cortisol levels during various types of asthmatic responses to allergen inhalation // Ann. Allergy. 1986. Vol. 56. № 1. P. 67–71.
18. Oppert J.M. Obesity: epidemiology, pathophysiology and extra-respiratory complications // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 2696–2698.
19. Zumoff B., Strain G.W., Kream J. et al. Obese young men have elevated plasma estrogen levels but obese premenopausal women do not // Metabolism. 1981. Vol. 30. P. 1011–1014.