

УДК 616.248.036:616-056.52

Л. А. Яшина, С. Г. Ищук

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Бронхиальная астма у больных с ожирением — особый фенотип заболевания

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, фенотип.

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост распространенности как ожирения, так и бронхиальной астмы (БА), что способствовало поиску взаимосвязей между этими заболеваниями. За последние 20 лет проведено более 40 исследований, результаты которых показывают, что увеличение массы тела сопровождается повышением риска развития БА, а распространенность астмы среди населения с избыточной массой тела выше, чем среди людей с нормальной массой.

Бронхиальная астма представляет собой неоднородное заболевание — как по клиническим проявлениям, так и по ответу на терапию. Такая неоднородность позволяет разграничить различные фенотипы БА. Фенотип БА — это совокупность признаков заболевания, сформированных на основе генетических особенностей человека под влиянием факторов внешней среды. Астма у больных ожирением характеризуется более тяжелым течением, сниженным ответом на традиционную терапию, вот почему астму и ожирение рассматривают не просто как сопутствующую патологию, а как отдельный фенотип БА [5].

Значение ожирения при астме не осталось без внимания международных экспертов по БА. Так, в руководстве GINA 2009 (Global Initiative for Asthma) ожирение включено в список факторов риска развития и клинических проявлений БА, а снижение избыточной массы тела рекомендуется как способ уменьшения симптомов, улучшения функции легких и состояния здоровья при астме. В случаях астмы, трудно поддающейся терапии, ожирение рассматривается как состояние, ухудшающее течение БА, наряду с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна, гастроэзофагеальным рефлюксом, синуситами и психологическими расстройствами [4].

Избыточная масса тела и ожирение — это чрезмерное накопление жировой ткани в организме, которое приводит

к нарушению здоровья. Ожирение является наиболее часто встречающимся расстройством метаболизма, распространенность которого неуклонно увеличивается. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2005 году около 1,6 млрд взрослого населения планеты имело избыточную массу тела и как минимум 400 млн человек страдали от ожирения. Эксперты ВОЗ прогнозируют, что уже через 4 года (в 2015 году) примерно 2,3 млрд людей будут иметь избыточную массу тела, а 700 млн человек — ожирение. В настоящее время проблема ожирения становится все более актуальной не только в странах с высоким уровнем жизни, но и в развивающихся странах, особенно среди городского населения [9].

Для определения понятия и классификации степени тяжести ожирения у взрослых применяется общепринятый индекс массы тела (ИМТ), который равен отношению массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах:

$$ИМТ = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{рост, м})^2}$$

Это простой и универсальный индекс, интерпретация которого не зависит от возраста и пола пациента. По определению ВОЗ избыточная масса тела — это состояние, при котором ИМТ равен или больше 25 кг/м², а ожирение — это уровень ИМТ, равный или превышающий 30 кг/м². В таблице представлена интерпретация результатов ИМТ.

В настоящее время хорошо известно, что ожирение — это состояние системного воспалительного ответа, а жировая ткань — не инертная субстанция, а активно секретирующий источник провоспалительных медиаторов (адипокинов), таких как С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкины

Таблиця Інтерпретація результатів ІМТ	
ІМТ, кг/м ²	Інтерпретація
18,5 – 24,9	Норма
25,0 – 29,9	Ізбыточная масса тела
30,0 – 34,9	Ожирение 1-й степени
35,0 – 39,9	Ожирение 2-й степени
≥ 40	Ожирение 3-й степени

(IL-4, IL-5, IL-6, IL-13), інгібітор активатора плазминогена, эотаксин, судистый эндотелиальный фактор роста, протеин хемотаксиса моноцитов. Уровни адипокинов підвищуються пропорційно ІМТ і, крім того, пов'язані з розвитком інсуліннезалежного цукрового діабета і атеросклероза. При ожиренні угнетен синтез протизапального цитокіна адипонектину і IL-10. Ожирення супроводжується оксидантним стресом, о чому свідчать підвищення рівня 8-ізопростану і інших маркерів як в крові, так і в легенях, по мірі росту ІМТ.

Особливість метаболізму жирової ткани при надмірній масі тіла вносить вагомий внесок в стан системного запалення. Накоплення жиру опередує ангиогенез і супроводжується збільшенням дистанції між адипоцитами і капілярами, тому жирову тканину претерпує стан локальної ішемії. В ішемічних зонах відбувається гибель окремих кліток, активна інфільтрація макрофагами, синтез про-запальних медіаторів, включаючи TNF- α і IL-6. В свою чергу, гіпоксія внаслідок бронхоспазму при БА посилює ішемію жирової тканини і ступінь запалення [12].

При ожиренні порушен обмін лептину – гормону, який секретується жировими клітками. Рецептори к лептину виявлені в гіпоталамусі, і його основною функцією вважається метаболічна регуляція маси тіла. Цей гормон дає сигнал насичення, здатний угнетати апетит і підвищувати витрати енергії, а також бере участь в регуляції дихання. Вважається, що лептин відповідає за адекватний вентиляційний стимул в відповідь на підвищену роботу дихання при ожиренні, а при його дефіциті формується альвеолярна гіповентиляція. В зв'язі з тим, що во багатьох випадках при альвеолярній гіповентиляції рівні лептину високі, признана ще одна ланка патогенезу – резистентність к лептину. Більше того, лептин впливає на Т-клітинний імунний відповідь і стимулює проліферацію Т-хелперів, які сприяють синтезу про-запальних цитокінів [6].

При надмірній масі тіла також має місце інсулінорезистентність. Високі рівні циркулюючого інсуліну стимулюють апетит і сприяють накопленню жиру.

Навіть при відсутності первинної патології легких ожирення, особливо абдоминальний його тип, має

глибоке патофізіологічне вплив на систему дихання, порушуючи вентиляційну функцію, респіраторну механіку, силу і виносність дихальних м'язів, газообмін, контроль дихання, переносимість фізичної навантаження, що призводить в кінці до дихальної недостаточності.

Ожирення порушує функцію органів дихання шляхом декількох механізмів [10].

При ожиренні підвищується загальна потреба організму в кислороді. Результати досліджень показують, що у хворих з ожиренням споживання кислороду в спокої на 25 % вище, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла. Метаболізм при надмірній вазі формує потребу в високій вентиляції легких як для забезпечення організму кислородом, так і для виведення вуглекислого газу. Чи можуть органи дихання забезпечити підвищені потреби організму в такій ситуації?

Прямий вплив ожирення на фізіологію дихання – це збільшення маси і зниження податливості стінок грудної клітки при відкладенні жиру навколо ребер і пов'язане з цим ускладнення в збільшенні об'єму грудної клітки на вдиху. Відкладення жиру в середостенні обмежує подвижність легких. При надмірній відкладенні жиру в брюшній порожнині розвивається дисфункція діафрагми, яка заключається в диспропорції співвідношення довжина/напруження м'язових волокон внаслідок їх перерастягнення, що обмежує екскурсію діафрагми. Накоплення жиру в дихальних шляхах порушує здатність хрящових кілець підтримувати нормальний просвіт дихальних шляхів.

При ожиренні знижуються легочні об'єми, особливо резервний об'єм видиху ($PO_{\text{вдх}}$) і функціональний резервний об'єм, які грають важливу роль в підтриманні проходимості дистальних дихальних шляхів. При зниженні $PO_{\text{вдх}}$ нижче об'єму закриття відбувається колапс альвеол і розвиток мікроателектазів. Таким чином, при ожиренні поєднуються два варіанти порушень функції зовнішнього дихання – це і рестрикція (зменшення легочних об'ємів), і обструкція (звуження дистальних дихальних шляхів).

Одночасно з порушенням податливості грудної клітки знижується еластичність легочної тканини за рахунок збільшення кровонаповнення судин легких, підвищення опору дихальних шляхів, колапсу дистальних дихальних шляхів.

Для подолання ригідності грудної клітки і опору дихальних шляхів витрачається додаткова енергія, зростає робота дихання, розвивається втоми і слабкість дихальних м'язів. Це створює дисбаланс між вимогами к дихальним м'язам і їх продуктивністю, що призводить до відчуття одышки. Ціна дихання – це частка кислороду, витраченого на роботу дихання. В нормі вона становить менше 3 % від всього поглиненого організмом кислороду, а при ожиренні – може досягати 15 %. Таким чином, значительна частка надлишкового організмом кислороду не бере участі в обміні речовин, а витрачається на одержання кислороду з зовнішнього середовища.

При ожирении формируется особый паттерн частого и поверхностного дыхания. Это в принципе способствует снижению работы и цены дыхания, но увеличивает долю вентиляции «мертвого пространства» в минутном объеме вентиляции, снижает эффективность альвеолярной вентиляции. Такой паттерн дыхания в клинике проявляется одышкой — ощущением дискомфорта и нехватки воздуха.

При обследовании больного с избыточной массой тела у врача возникают трудности с распознаванием истинной причины одышки. Например, такие больные часто жалуются на ночные приступы удушья, и задача врача разобраться — является ли это симптомом БА, дыхательных расстройств во сне или связано с патофизиологией ожирения. В горизонтальном положении возникает прямое давление высокой массы грудной клетки на легочную ткань, увеличивается давление со стороны брюшной полости, растяжение мышечных волокон диафрагмы, ее смещение в сторону грудной клетки и снижение экскурсии. В такие моменты наибольшим образом снижается $PO_{\text{вд}}$, спадаются мелкие дыхательные пути и формируются микроателектазы, увеличивается дисбаланс вентиляционно-перфузионных соотношений и гипоксия. Одышка при ожирении может сопровождаться свистящим дыханием и должна внимательно оцениваться, чтобы избежать гипердиагностики астмы, ненужной терапии и не пропустить альтернативную причину одышки.

Ожирение глубоко нарушает механические свойства органов дыхания при БА. Снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема снижает способность к поддержанию дыхательных путей проходимыми, приводит к увеличению сократимости гладких мышц бронхов и повышенной гиперреактивности бронхов вследствие узости дыхательных путей и отсутствия бронхопротективного эффекта от глубокого дыхания [11].

Среди гипотез взаимосвязи БА и ожирения рассматривают качество питания таких больных. Потребление высококалорийной пищи с низкой пищевой ценностью и низким содержанием витаминов, цинка и магния ассоциируется с бронхиальной гиперреактивностью.

Другая гипотеза рассматривает связь двух нозологий на генетическом уровне. Найдены гены, ответственные одновременно за формирование и астмы, и ожирения, а также синтез провоспалительных цитокинов. Установлено, что при ожирении риск развития астмы в 1,4–2,2 раза выше, чем при нормальной массе тела, и эта закономерность больше свойственна женщинам, так как эстрогены могут модулировать иммунный ответ.

В эксперименте на животных показано, что индуцированное диетой ожирение у мышей стимулирует миграцию эозинофилов из костного мозга в слизистую оболочку бронхов, хотя есть данные, что у людей с ожирением астма протекает преимущественно с нейтрофильным характером местного воспаления. Существуют исследования, результаты которых демонстрируют, что среди пациентов с избыточной массой тела увеличен риск атопии.

Установлено, что для мышей как с генетическим, так и обусловленным высококалорийной диетой ожирением

свойственна гиперреактивность дыхательных путей. Степень тяжести гиперреактивности бронхов прямо коррелирует со степенью тяжести и продолжительностью ожирения. При сенсибилизации мышей овальбумином тучные мыши формируют более тяжелую индуцированную овальбумином гиперреактивность бронхов, чем нормовесные особи. У мышей с ожирением более активно участие тучных клеток и лейкотриенов в развитии аллерген-индуцированной гиперреактивности. Мыши с ожирением более чувствительны к озону, формируя более выраженное сопротивление, гиперреактивность и воспаление дыхательных путей. Похожие результаты получены у тучных людей, которые формируют более тяжелое угнетение легочной функции в ответ на вдыхание озона по сравнению с худыми людьми.

Мыши с индуцированной диетой ожирением хуже реагируют на вирусную инфекцию как фактор патогенеза БА, имеют сниженную легочную экспрессию антивирусных цитокинов, угнетенную функцию натуральных киллеров и быстрее погибают вследствие гриппозной инфекции.

Механизмы астмы и ожирения замыкаются в порочный круг, потому что при первичной БА снижается физическая активность больного, а при терапии БА стероидами повышается аппетит, что приводит к увеличению массы тела [8].

Астма у больных с ожирением формирует отдельный фенотип, который чаще свойственен женщинам, характеризуется поздним началом, изменениями вентиляционной функции легких за счет низкого дыхательного объема, особым системным воспалительным паттерном и снижением ответа на терапию. БА при избыточной массе тела протекает в более тяжелой форме, трудно контролируется и по результатам исследования Mosen и соавторов сопровождается в 4,6 раза более высоким риском госпитализаций по сравнению с больными БА без ожирения. Воспалительный паттерн ожирения меняет клинический и биологический ответ на терапию кортикостероидами. Одной из причин сниженного ответа на терапию стероидами у таких больных также является преобладание нейтрофильного, а не эозинофильного воспаления в бронхах. Комбинация этих факторов объясняет возможные причины того, что астма у таких больных трудно контролируется [7].

Косвенным доказательством того, что два заболевания имеют общие патогенетические механизмы, является тот факт, что снижение массы тела у больных БА имеет положительный эффект на дыхательный поток с улучшением результатов спирометрии и уменьшением вариабельности данных пикфлоуметрии, уменьшением одышки, приступов астмы, снижением потребности в медикаментах, уменьшением количества госпитализаций и улучшением качества жизни. Ожирение связано с такими сопутствующими заболеваниями как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), каждое из которых самостоятельно отягощает течение БА [2].

СОАГС — это сочетание избыточной дневной сонливости и дыхательных расстройств во время сна, обусловленных

многократно повторяющимися во времени эпизодами спадания верхних дыхательных путей. Апноэ — полное спадание верхних дыхательных путей с 10-секундным или более длительным прекращением вентиляции. Гипопноэ — частичное спадание верхних дыхательных путей с 10-секундным или более длительным снижением вентиляции на 50 % и более. Две трети больных с СОАГС имеют ожирение, преимущественно абдоминальный его тип, и одновременно с этим более половины больных с тяжелым ожирением имеют тяжелое течение СОАГС. Повышенное отложение жировой ткани в окологлоточном пространстве сужает просвет верхних дыхательных путей, изменяет их конфигурацию и делает их более податливыми.

Частота ГЭРБ увеличивается с ростом ИМТ. ГЭРБ ассоциируется с высокой гиперреактивностью бронхов и свистящим дыханием. Рефлюкс соляной кислоты в пищевод приводит к стимуляции блуждающего нерва и бронхоспазму. Микроаспирация кислого содержимого в бронхи также поддерживает в них воспалительный процесс и вызывает бронхоконстрикцию. Много патофизиологических взаимосвязей найдено между астмой и СОАГС: высокий тонус блуждающего нерва, способствующий бронхоконстрикции; воспаление верхних дыхательных путей, которое поддерживает воспаление дистальных бронхов, расстройства центральной регуляции дыхания и тонуса бронхов [1].

Лечение больных с БА и ожирением проводится согласно общепринятым национальным и международным руководствам. Однако в случаях с ожирением модификация образа жизни становится краеугольным камнем на пути к успеху терапии. Следует уделять пристальное внимание распознаванию и лечению сопутствующих состояний — СОАГС и ГЭРБ.

Снижение массы тела — неоспоримо верная стратегия в лечении больных с ожирением и патологией легких. Подходы к снижению веса и поддержанию его нормального уровня подытожены в международных руководствах и подразумевают диету и физические нагрузки, медикаментозную терапию по показаниям, хирургическое лечение. Учитывая, что пациенты с патологией органов дыхания малоактивны, нужно уделять внимание повышению физической активности больных и при необходимости — легочной реабилитации [3].

Избыточная масса тела и ожирение, а также обусловленные ними осложнения — это состояния, которые в большинстве случаев можно предупредить. Поддержание нормальной массы тела — важный элемент здорового образа жизни как с позиции профилактики БА, так и сохранения здоровья в целом.

Литература

1. Alkhalil, M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Asthma: What Are the Links? [Text] / M. Alkhalil, E. Schulman, J. Getsy // J. Clin. Sleep Med. — 2009. — Vol. 5 (1). — P. 71–78.
2. Boulet, L.-P. Influence of comorbid conditions on asthma [Text] / L.-P. Boulet // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 897–906.
3. Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children 2006 [summary] [Text] / David C. W. Lau [et al.] // CMAJ. — 2007. — Vol. 176 (8). — P. 1–13.
4. Global strategy for asthma management and prevention [Text] / National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. — 2007. — 96 p.
5. Huisstede, A. Van. Obesity and asthma: co-morbidity or causal relationship? [Text] / A. van Huisstede, G. J. Braunstahl // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2010. — Vol. 73 (3). — P. 116–123.
6. Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients [Text] / A. Campo [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 30. — P. 223–231.
7. Lugogo, N. L. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? [Text] / N. L. Lugogo, M. Kraft, A. E. Dixon // J. Appl. Physiol. — 2010. — Vol. 108. — P. 729–734.
8. McClean, K. M. Obesity and the lung: 1 - Epidemiology [Text] / K. M. McClean, F. Kee, I. S. Young, J. S. Elborn // Thorax. — 2008. — Vol. 63. — P. 649–654.
9. Nick, H. Physical Inactivity and Obesity Relation to Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease? [Text] / H. Nick, T. Hacken // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2009. — Vol. 6. — P. 663–667.
10. Obesity and overweight [Text] / WHO. — Fact sheet N 311. — September 2006.
11. Parameswaran, K. Altered respiratory physiology in obesity [Text] / K. Parameswaran, D. C. Todd, M. Soth // Can. Respir. J. — 2006. — Vol. 13. — P. 203–210.
12. Shore, A. Obesity and asthma: Possible mechanisms [Text] / A. Shore // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P. 1087–1093.

БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ — ОСОБЛИВИЙ ФЕНОТИП ЗАХВОРЮВАННЯ

Л. О. Яшина, С. Г. Ішчук

Резюме. Бронхіальна астма (БА) є неоднорідним захворюванням як за клінічними проявами, так і за відповіддю на терапію. Астма у хворих з ожирінням характеризується більш тяжким перебігом, зниженою відповіддю на стандартну терапію, що дозволило виділити окремий фенотип захворювання. У статті наведено особливості патогенезу, діагностики та лікування БА, що поєднується з ожирінням.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, фенотип.

BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY — DISTINCT ASTHMA PHENOTYPE

L. A. Iashyna, S. G. Ishchuk

Summary. Bronchial asthma is a heterogeneous disease as for clinical symptoms and for therapy response. Asthma in patients with obesity is characterized by more severe course, a reduced response to standard therapy, which allowed to define distinct disease phenotype. Pathogenesis, diagnosis and treatment of the of asthma combined with obesity were expounded in the article.

Key words: Bronchial asthma, obesity, phenotype.