

УДК: 616.248+616-003.826

Г. П. Победенная, С. В. Ярцева

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, коморбидная патология.

Лечение коморбидных состояний является одним из важных и трудных медицинской практике. Старение населения, вредные привычки, гиподинамия, нерациональное питание, ухудшение экологической ситуации создают условия с постоянным напряжением адаптационных механизмов организма современного человека и как результат — формирование у него одновременно нескольких заболеваний. Распространенность коморбидной патологии среди пациентов составляет, в среднем, 78,6 %, причем данное состояние у женщин встречается в 82 % случаев, у мужчин — в 72 % [2, 5]. Число коморбидных заболеваний у одного пациента существенно повышается с возрастом. Так, исследователями отмечено, что мультиморбидность увеличивается с 10 % в возрасте, не превышающем 19 лет, до 80 % — у лиц 80 лет и старше [56]. Наличие нескольких заболеваний одновременно оказывает влияние на каждое из них, утяжеляя их течение, способствует более раннему формированию осложнений и создает трудности для терапии. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5–10 %, а при возрастании их количества до пяти — увеличивается до 70–80 % [62]. Особого внимания заслуживает сочетание заболеваний, которые имеют общие или близкие этиологические и патогенетические факторы.

Одним из часто встречающихся видов коморбидности является сочетание бронхиальной астмы (БА) и ожирения. Распространенность обоих заболеваний

в последние годы значительно возросла [33]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и GINA (2012) в настоящее время около 300 млн человек во всем мире имеют БА. Распространенность БА составляет в среднем от 7 до 15 % в различных странах, и это число прогрессивно растет. Смертность во всем мире от данного заболевания также возросла до 250 тысяч случаев ежегодно. В свою очередь, более 30 % населения земного шара страдает ожирением, а эксперты ВОЗ прогнозируют его рост и в дальнейшем. Так, к 2015 году ожидается, что 2,3 млрд населения во всем мире будут иметь избыточную массу тела, а 700 млн человек — ожирение.

Таким образом, на сегодняшний день можно отметить параллельное увеличение распространенности как ожирения, так и БА во всем мире.

По данным М. Vortmann (2008) [71], среди больных БА 28–44 % пациентов имеют ожирение различной степени. Современные исследования заболеваемости БА у пациентов с различным уровнем повышения индекса массы тела (ИМТ) обнаружили прямую зависимость увеличения частоты развития БА по мере возрастания ИМТ [40]. В то же время, было выявлено, что у больных БА избыточная масса тела и ожирение встречаются вдвое чаще, чем в среднем в популяции [67].

У пациентов с коморбидностью БА и ожирения остается достаточно низким показатель достижения астма-контроля [16]. В GINA 2013 года ожирение наряду

с генетическими факторами и полом пациента обозначено как один из главных факторов риска развития БА и ухудшения контроля заболевания. Сочетание БА и ожирения может способствовать взаимному отягощению и формированию «порочного» круга, к которому присоединяются другие патогенетические механизмы, ухудшающие течение БА [34]. С одной стороны, ожирение, даже при отсутствии БА, приводит к физиологическим изменениям легочной функции [41]. Отмечено, что люди с ожирением больше времени проводят в пределах помещения, тем самым увеличивая шансы развития БА за счет повышенного содержания комнатных аллергенов, табака. С другой стороны, наличие БА снижает физическую активность больного, что при существовании повышенного аппетита на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС) приводит к увеличению массы тела пациента. Кроме того, частота госпитализаций пациентов, имеющих ожирение, в связи с обострением течения БА на протяжении 1 года в 2–4 раза больше по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела и такую же степень тяжести БА, и зависит от степени выраженности ожирения. Потребность в системной кортикостероидной терапии у пациентов с сочетанием БА и ожирения – почти вдвое выше [50]. Одной из существенных особенностей течения БА на фоне ожирения является менее выраженная эффективность проводимой базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), что часто сопровождается повышением суточной дозы данных препаратов и снижает качество контроля БА [37].

Первые исследования взаимодействия БА и ожирения были продемонстрированы в работах на мышах и положили начало изучению патогенеза и природы взаимоотношения данных заболеваний [64]. Так, исследователями было отмечено, что реактивность дыхательных путей увеличивалась у мышей, страдающих ожирением, даже без проблем с органами дыхания. Это повлекло повышенное внимание исследователей к особенностям течения БА на фоне избыточной массы тела и ожирения [34, 40, 42, 55], однако патогенетические особенности сочетанного течения этих заболеваний до конца не выяснены.

Воздействие избыточной массы тела на функцию органов дыхания одномоментно реализуется через несколько механизмов, среди них – изменения механики дыхания, иммунологические и гормональные нарушения [66].

Механическое воздействие избыточной массы тела даже у здоровых лиц проявляется путем влияния на физиологию дыхания за счет избыточного отложения жировой ткани на диафрагме, на внутренней поверхности грудной клетки и вокруг ребер, а также – снижением растяжимости стенок грудной клетки. Это приводит к затруднению в увеличении объема грудной клетки на вдохе. Избыток жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, в брюшной полости – способствует развитию дисфункции диафрагмы, что ограничивает ее экскурсию [34, 61]. Изменения механических свойств респираторной системы проявлялись

в нарушении функции внешнего дыхания (ФВД) по данным спирометрии: при высоком ИМТ отмечено снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Причиной более низких дыхательных объемов являлось снижение функции дыхательных мышц, наличие меньшего диаметра дистальных отделов дыхательных путей по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [42].

Одновременно отмечено формирование снижения эластичности легочной ткани и повышение сопротивления дыхательных путей, что проявляется в нарушении ФВД по смешанному типу. Так, вследствие снижения легочных объемов формируется рестриктивный компонент нарушения ФВД, а обструктивный – за счет сужения дистальных отделов дыхательных путей [21, 61]. У лиц с БА и ожирением отмечено более значимое снижение $ОФВ_1$ и других дыхательных объемов, а снижение массы тела у больных БА с ожирением приводит к улучшению показателей ФВД и уменьшению тяжести симптомов астмы [41, 45, 66]. Так, при снижении массы тела на каждые 10 % от исходного происходило увеличение ФЖЕЛ на 92 мл, а увеличение $ОФВ_1$ – на 73 мл [45].

При избыточной массе тела БА протекает в более тяжелой форме, трудно контролируется и по результатам исследований сопровождается в 4,6 раза более высоким риском госпитализаций по сравнению с больными БА без ожирения. Считается, что клинический и биологический ответ на терапию ГКС изменяется вследствие системного воспаления, поддерживаемого активными веществами, продуцируемыми жировой тканью. Одной из причин сниженного ответа на терапию ГКС у таких больных является преобладание нейтрофильного, а не эозинофильного воспаления в бронхах [11, 13]. Комбинация этих факторов объясняет возможные причины того, что БА у таких больных трудно контролируется.

У больных с ожирением и избыточной массой тела более часто регистрируется гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), частота которой увеличивается с возрастанием ИМТ. С одной стороны, ГЭРБ повышает частоту появления бронхообструкции у больных БА путем активации желудочным содержимым пищеводно-желудочного рефлюкса и стимуляции блуждающего нерва, а также путем непосредственной микроаспирации содержимого желудка, приводящей к экссудативному воспалению слизистой оболочки бронхов и гиперреактивности бронхов. С другой стороны, наличие БА приводит к развитию и поддержанию желудочно-пищеводного рефлюкса из-за возрастания градиента давления между грудной клеткой и брюшной полостью.

Много патофизиологических взаимосвязей найдено между БА и синдромом обструктивного апноэ сна. Так, повышенный тонус блуждающего нерва способствует усилению бронхоконстрикции, а воспаление верхних дыхательных путей поддерживает воспаление дистальных бронхов, как следствие – возникают расстройства центральной регуляции дыхания и тонуса бронхов [34].

По современным представлениям БА — это хронический воспалительный процесс в дыхательных путях с вовлечением иммунных и неиммунных механизмов [20]. В основе патогенеза БА лежит дисбаланс Т-лимфоцитов хелперов (Th) с активацией Th 2-го типа, следствием которого является развитие хронического локального воспаления. Дисбаланс субпопуляционной структуры Т-лимфоцитов при БА сопровождается стимуляцией В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией [3]. Проявляется иммунный воспалительный ответ развитием клеточных и гуморальных реакций. Однако разделение их на клеточные и гуморальные — достаточно условное, так как иммунный ответ — это единый процесс, включающий различные клеточные элементы, в зависимости от вида антигена, с обязательным участием специфических антител и других гуморальных факторов (медиаторы, цитокины, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы — ЦИК и др.), который может изменяться при различных патологических состояниях [17, 27, 68].

Указанные нарушения иммунного баланса позволяют рассматривать их как вторичное иммунодефицитное состояние [4]. Подтверждением этого служит выявленное у больных БА снижение общей популяции Т-лимфоцитов в сыворотке крови и дисбаланс клеточного звена иммунитета. Выраженность иммунного дисбаланса прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания, возрастом больного и сроком начала заболевания, особенностями терапии, наличием коморбидной патологии.

Наличие коморбидного висцерального ожирения, с одной стороны, усиливает иммунные нарушения у пациентов с БА [26], что приводит к неэффективности стандартного базисного лечения и создает условия к применению дополнительных лекарственных препаратов, например, кверцетина [25]. С другой стороны, у больных ожирением выявляется усиление иммунных реакций, опосредованных Th2 под воздействием постоянного избыточного синтеза IL-6 [31].

Как видно, данные о состоянии основных показателей иммунной системы у больных БА, ассоциированной с ожирением, создают предпосылки для углубленного изучения иммунных нарушений при такой коморбидности для более эффективного лечения.

Продуктом активированных иммунокомпетентных клеток являются цитокины. При БА наиболее изученными являются про- и противовоспалительные цитокины — интерлейкин IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α . Они принимают участие в регуляции степени и длительности воспалительного и иммунного ответа, а также являются маркерами эффективности проводимой терапии БА [32].

Жировая ткань в настоящее время рассматривается не как пассивный склад энергии, а как важный эндокринный орган с рядом эффектов, в том числе — на иммунную систему и цитокиновый профиль [44]. В частности, жировая ткань является источником секреции ряда провоспалительных медиаторов — адипокинов, цитокинов, таких как TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, сосудистый

эндотелиальный фактор роста. В то же время, при ожирении угнетается синтез противовоспалительных цитокинов — адипонектина и IL-10 [26]. У больных ожирением большое внимание уделяется IL-6, который является одним из ключевых медиаторов воспаления при ожирении. Известно, что около 30 % всего циркулирующего в крови IL-6 приходится на синтезированный в жировой ткани. При ожирении уровень IL-6 повышается под воздействием TNF- α и IL-1.

Повышение концентрации провоспалительных IL-1 β , IL-6 и снижение противовоспалительного IL-4 при коморбидном ожирении было отмечено у больных деформирующим остеоартрозом [19] и неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим бронхитом [15]. В то же время, IL-4 является ключевым провоспалительным цитокином при БА. Ожирение у больных БА сопровождалось снижением содержания IL-10 [26].

Принимая во внимание вышесказанное, содержание в сыворотке крови и особенности взаимодействия данных цитокинов при сочетании БА и ожирения представляют исследовательский интерес, так как дисбаланс продукции цитокинов в сторону провоспалительных может быть фактором поддержания системного воспаления.

В патогенезе ожирения большое значение имеет нарушение обмена лептина как одного из гормонов, секретируемых жировой тканью. Лептин представляет собой белок, кодируемый в жировых клетках геном, обуславливающим тучность. Лептин участвует в процессах регуляции массы тела. Уровень лептина повышается с повышением тучности как у мужчин, так и у женщин. Исследования по изучению корреляции между концентрацией лептина в сыворотке и степенью ожирения продемонстрировали, что концентрация лептина повышена у пациентов, страдающих ожирением. Снижение массы тела на 10 % приводит к 53 % снижению концентрации лептина. Напротив, 10 % набор массы тела на 300 % увеличивает уровень сывороточного лептина. К эффектам лептина относится подача сигнала о насыщении, при этом угнетается аппетит и повышается энергетический расход, а также участие в регуляции дыхания [14]. Также отмечено влияние лептина на Т-клеточный иммунитет, изменение которого проявляется синтезом провоспалительных цитокинов за счет стимуляции Т-хелперов [49]. Лептин стимулирует гиперсимпатикотонию, способствует повышению уровня адренокортикотропного гормона, кортизола и альдостерона [51]. Недавние исследования *in vitro* показали, что лептин также способен стимулировать активность фактора роста сосудистого эндотелия гладкомышечными клетками дыхательных путей [69], повышение которого может приводить к стимуляции субэпителиальной неоваскуляризации и повышению сосудистой проницаемости, формированию эндотелиальной дисфункции. Дополнительным фактором развития последней служит и цитокиновый дисбаланс [1].

Одним из эффектов лептина является влияние на воспаление через усиление синтеза и высвобождения

лейкотриенов (ЛТ) альвеолярными макрофагами и лимфоцитами [52]. Эти выводы нашли подтверждение в исследованиях, которые продемонстрировали регуляторное воздействие лептина на систему IL. Так, было отмечено повышение продукции IL-3, IL-6 и TNF- α [53], экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках [46] под действием лептина. Из-за способности лептина индуцировать Т-иммунный ответ и продукцию цитокинов *in vivo* и *in vitro* его можно считать посредником между жировой тканью и воспалительным процессом.

Однако исследований, в которых описаны нарушения содержания различных цитокинов, в частности, лептина и резистина при сочетании БА и ожирения, а также пути их коррекции, — недостаточно. Кроме того, в ряде исследований [38, 39] при изучении взаимосвязи повышенного уровня сывороточного лептина и риска развития БА не было найдено зависимости между исследуемыми параметрами. Напротив, в других была показана более высокая концентрация сывороточного лептина у больных БА [26, 65]. Все вышесказанное стимулирует интерес к изучению содержания лептина и его взаимосвязи с другими патогенетическими механизмами у больных БА, сочетанной с ожирением, для понимания патогенеза и разработки более эффективного лечения такой коморбидности.

Поиск наиболее информативных маркеров активности воспалительного процесса у больных БА различной степени тяжести, а также БА, сочетанной с ожирением, показал большое значение определения уровня фракталина [28].

Важным звеном патогенеза как БА, так и ожирения является оксидантный стресс [6, 22]. Развивающийся при обострениях БА оксидантный стресс, который сопровождается повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК), вызывает повышение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение активности антиоксидантной защиты (АОЗ) [10]. Оксидантный стресс стимулирует образование ряда протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы, химазо-хемотрипсиноподобная сериновая протеиназа, катепсин G, которые оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов малого круга кровообращения и интерстиций легочной ткани, стимулируют образование ангиотензина II и повышение чувствительности сосудов к нему [12].

У больных БА отмечено снижение активности ферментов АОЗ, которое сохраняется и в период ремиссии с накоплением свободно-радикальных метаболитов (гидропероксидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида). Такие изменения были отмечены в различных биологических жидкостях — плазме крови, секрете бронхиального дерева и конденсате выдыхаемого воздуха. Одним из основных источников продукции значительного количества супероксиданиона (СОА) — основного предшественника свободно-радикальных соединений в организме больных БА — являются эозинофильные гранулоциты [63]. Доказано непосредственное участие ПОЛ в формировании бронхиальной

обструкции [22]. Было отмечено, что процессы ПОЛ, независимо от этиологического варианта БА, способны изменяться фазно: в зимний и весенний периоды развивался синдром гиперлипเปอร์оксидации (повышение уровня диеновых конъюгатов) на фоне относительной антиоксидантной недостаточности (снижение активности АОЗ) [36], что могло создавать условия для обострения заболевания. Интенсификация процессов ПОЛ возрастала и со степенью тяжести заболевания [8].

Развитие ожирения также сопровождается возникновением оксидантного стресса в организме [43]. Данное состояние выступает в роли одного из важнейших патогенетических звеньев формирования метаболических нарушений при развитии ожирения и связано с ограничением мощности антиоксидантной системы в организме. У тучных пациентов регистрируется уровень АОЗ ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела, и ее уровень обратно коррелирует со степенью выраженности центрального ожирения. Предполагается, что источниками окислительного стресса при ожирении являются гипергликемия, гиперлептинемия, гиперлипидемия, повышенная скорость образования свободных радикалов и наличие хронического воспаления [70], что сопровождается неадекватным уровнем АОЗ. Одним из факторов, способствующих низкому уровню АОЗ при ожирении, вероятно, является особенность рациона тучных людей с недостаточным потреблением продуктов, содержащих антиоксиданты: фруктов, овощей и бобовых, а также недостаточная физическая активность [59]. Эпизодическая бронхиальная обструкция при БА, сочетающаяся с постоянным нарушением функции внешнего дыхания, обусловленным ожирением, способствует усугублению гипоксии и нарастанию оксидантного стресса. Разработка мероприятий для рациональной коррекции системы ПОЛ-АОЗ у больных БА, коморбидной с ожирением, является важным направлением патогенетической терапии.

Ожирение характеризуется повышенным содержанием не только АФК, но и активных форм азота (АФА). Нарушение продукции оксида азота (NO) является важным звеном патогенеза БА и ожирения в условиях оксидантного стресса. Молекула NO обладает высокой биологической активностью, способна быстро проникать через клеточные мембраны и реализовывать свою функцию на метаболические процессы — как в клетках синтеза, так и в расположенных по соседству клетках. NO у здорового человека вызывает вазодилатацию, регулирует процессы воспаления и иммунной защиты, обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, регулирует тонус гладких мышц внутренних органов и усиливает активность реснитчатого эпителия и мукоцилиарного транспорта дыхательных путей, является медиатором бронходилатации. При БА секреция NO резко увеличивается, и в этой ситуации молекулы NO, взаимодействуя с АФК, превращаются в АФА. Так, взаимодействие NO с супероксидным радикалом приводит к образованию высокорекреационного оксиданта — пероксинитрита (ONOO⁻), который способен вступать в химическую реакцию со многими биомолекулами

и оказывает токсическое действие на ткани и клетки. Активность альвеолярных макрофагов изменяется под действием высокой концентрации метаболитов NO (NO_x) в очаге воспаления, происходит стимулирование активации цикло- и липооксигеназ и продукции ЛТ [22], что способствует усилению проявлений воспаления, а клинически — более продолжительному и тяжело-му приступу удушья.

У больных с ожирением, напротив, было выявлено снижение уровней метаболитов NO_x — нитритов и нитратов крови — и отмечена их отрицательная корреляционная взаимосвязь с гликемией, уровнем липидов крови и отсутствие зависимости от возраста и пола обследуемых лиц [29], что служит предпосылкой необходимости дальнейшего изучения особенностей взаимодействия оксидантного и нитрозативного стресса при развитии БА, сочетанной с ожирением.

Мощным источником NO в организме человека являются эндотелий. Важная роль дисфункции эндотелия была показана в развитии хронического легочного сердца при хроническом обструктивном заболевании легких [23]. Разнонаправленное содержание метаболитов NO при БА и ожирении формирует интерес для их изучения при сочетании данных заболеваний.

Одним из защитных факторов для эндотелия сосудов и миокарда от повреждения, индуцированного оксидантным стрессом при ожирении, является адипонектин [47, 72]. Недавние исследования показали, что адипонектин синтезируется адипоцитами белой жировой ткани и обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, положительно влияет на липидный и углеводный обмен. В отличие от других адипоцитокинов (TNF- α , IL-6, резистин), уровни которых повышаются пропорционально массе жировой ткани, адипонектин при ожирении определяется в более низких концентрациях, чем у лиц с нормальным ИМТ. В ряде исследований показано, что уровень адипонектина снижается по мере увеличения степени ожирения, а именно — накопления массы висцерального жира [62]. Уменьшение массы тела — одна из эффективных стратегий повышения концентрации адипонектина в плазме крови. Уровень этого гормона значительно повышается при голодании и снижении массы на фоне гипокалорийной диеты у больных с ожирением [35, 57, 72]. В условиях оксидантного стресса при ожирении АФК способны подавлять продукцию адипонектина в адипоцитах.

Адипонектин способствует стимуляции синтеза NO в эндотелии сосудов, угнетению продукции TNF- α , может индуцировать адгезию моноцитов и ингибировать экспрессию молекул адгезии [48, 72]. В исследованиях Salmenniemi и соавторов (2004) доказано, что низкий уровень адипонектина при ожирении ответственен за повреждение эндотелия и развитие системного хронического воспаления. В то же время, такие адипокины, как лептин и резистин, приводят к нарушению функции эндотелия [34]. Дисфункция эндотелия имеет существенное патогенетическое значение при формировании микрососудистых осложнений, которые составляют основу для изменений

в макрососудистом статусе, в частности, для формирования хронического легочного сердца при хронической бронхообструкции [23]. Оксидантный стресс в сочетании с нитрозативным стрессом, повышением продукции провоспалительных цитокинов, которые являются важными звеньями патогенеза БА, могут быть факторами развития эндотелиальной дисфункции при ее сочетании с ожирением. С учетом множества факторов, изменяющих функцию эндотелия, как при БА, так и при ожирении, особенности формирования, клинические проявления дисфункции эндотелия и ее значение в развитии осложнений при такой коморбидности требуют изучения для разработки патогенетически обоснованной коррекции.

Однако вопрос, посвященный исследованию динамики адипокинов, а также их связи с формированием дисфункции эндотелия у больных БА, сочетанной с ожирением, остается недостаточно изученным.

У больных БА было доказано участие ЛТ в формировании и поддержании воспаления. Их активация обуславливает бронхиальную обструкцию вследствие спазма дыхательных мышц, развитие отека слизистой оболочки бронхов из-за выхода жидкости и белка из сосудов, а также увеличение секреции мокроты. Наибольшее внимание исследователей было обращено на изменения цистеиниловых ЛТ 4-й и 5-й серии (C, D, E и др.). Так, при изучении спектра ЛТ у детей было отмечено, что в лейкоцитах условно здоровых детей преобладают ЛТ 5-й серии — метаболиты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК). У детей, больных БА, регистрировалось увеличение синтеза провоспалительных сульфидопептидных ЛТ 4-й серии (производными ω -6 ПНЖК), LTC4 и LTE4, а при наличии ожирения было отмечено увеличение уровня LTD4, изменение соотношения между лейкотриенами 4-й и 5-й серий, а также между отдельными видами сульфидопептидных (C, D, E) и несulfидопептидных (B) лейкотриенов, которые синтезируются нейтрофильными лейкоцитами. Формирование тяжелой БА в настоящее время связывают с преобладанием нейтрофильного воспаления в трахеобронхиальном дереве [11].

Применение ингибиторов сульфидопептидных лейкотриенов (монтелукаст) способствует снижению уровней лейкотриенов C4, E4, D4. Однако эти препараты не оказывают влияния на уровень LTB4, что обуславливает поиск путей коррекции именно данного лейкотриена. В этом плане вызывает интерес исследование, которое выявило снижение его уровня у детей, больных ожирением, в сравнении со здоровыми детьми, которое, очевидно, было связано с повышенным расходом общего предшественника LTB4 и цистеиниловых LTD4 и LTE4 — LTA4 на образование LTB4 и LTE4 [7, 13]. При этом ни у одного больного ожирением не выявлено LTD5 — преобладающего вида ЛТ у здоровых детей, что, по мнению авторов, возможно связано с недостаточным поступлением ПНЖК, особенно ω -3 класса, в состав их рациона, что указывает на позитивную перспективу применения препаратов ω -3 для коррекции продукции LTB4 у больных БА с ожирением.

Таким образом, как показывают результаты исследований, и БА, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае — более локальный, сосредоточенный преимущественно в дыхательных путях; во втором — распространенный, влияющий на многие органы и системы. В настоящее время описаны и сформулированы многие механизмы воздействия ожирения на БА, но подходы к лечению данного коморбидного состояния разработаны лишь с учетом некоторых звеньев патогенеза. Многие составляющие патогенеза данного сочетанного состояния остаются неизученными и возможные пути их коррекции — неисследованными. Именно это и должно определить направления научных изысканий для повышения эффективности лечения больных с такой распространенной коморбидностью, а также, возможно, для снижения частоты ее проявлений.

Список литературы

- 1 Бутрова, С. А. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением [Текст] / С. А. Бутрова, К. В. Ершова, А. В. Ильин [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 2. — С. 32–36.
- 2 Белялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности [Текст] / Ф. И. Белялов — Иркутск: РИО ИГИУВ, 2011. — 305 с.
- 3 Больбот, Ю. К. Прогнозування ефективності імунореабілітаційної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт [Текст] / Ю. К. Больбот, С. В. Алифанова // Врачебная практика. — 2005. — № 3. — С. 72–79.
- 4 Борисова, А. М. Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких [Текст] / А. М. Борисова, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 300–307.
- 5 Верткин, А. Л. Коморбидность — новая патология. Технология ее профилактики и лечения [Текст] / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова // Архив внутренней медицины. — 2013. — № 4. — С. 68–72.
- 6 Герасимов, С. В. Пероксидна оксидация ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі [Текст] / С. В. Герасимов // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 1. — С. 86–94.
- 7 Заболотнов, В. А. Функциональная активность нейтрофилов и содержание лейкотриена В₄ в динамике беременности на фоне хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / В. А. Заболотнов // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2. — С. 48–49.
- 8 Зінченко, Т. М. Стан пероксидазів ліпідів та ендогенної системи антиоксидантного захисту в жінок хворих на персистуючу бронхіальну астму, поєднану з хронічним холециститом в умовах диференційованого лікування [Текст] / Т. М. Зінченко // Матер. XV з'їзду терапевтів України. — К. : СПД Коляда О. П., 2004. — С. 162–163.
- 9 Варюшина, Е. А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1в. / Е. А. Варюшина, В. Г. Конусова, А. С. Симбирцев и др. // Иммунология. — 2000. — № 4. — С. 45–48.
- 10 Козина, О. В. Функциональное состояние микробицидных систем при бронхиальной астме / О. В. Козина, Е. В. Комякова, В. А. Егоров // Дальневосточный мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 10–13.
- 11 Крамарська, Н. В. Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу та підходів до лікування тяжкої бронхіальної астми [Текст] / Н. В. Крамарська // Астма та алергія. — 2012. — № 3. — С. 51–56.
- 12 Марков, Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия [Текст] / Х. М. Марков // Кардиология. — 2005. — № 12. — С. 41–44.
- 13 Механізми запалення бронхів і легких і противовоспалительна терапія (под ред. Г. Б. Федосеева) [Текст]. — СПб. : Нордмедиздат, 1998. — 687 с.
- 14 Минеев, В. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины [Текст] / В. Минеев, Т. Лалаева // Врач. — 2001. — № 4. — С. 53–56.
- 15 Налапко, К. К. Ефективність ліпіну в комплексі медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним бронхітом на фоні ожиріння та його вплив на показники метаболічної інтоксикації [Текст] // Укр. мед. альманах. — 2012. — № 5. — С. 118–121.
- 16 Огородова, Л. М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) [Текст] / Л. М. Огородова, Е. С. Куликов, Е. Л. Тимошина // Терапевт. архив. — 2007. — № 10. — С. 32–35.
- 17 Одинец, Ю. В. Общеструктурная интеграция некоторых показателей гомеостаза у больных бронхиальной астмой с позиции системного анализа [Текст] / Ю. В. Одинец, М. Л. Водолажский // Врачебная практика. — 2005. — № 1. — С. 71–79.
- 18 Победьонна, Г. П. Механізми формування нейтрофільного фенотипу тяжкої бронхіальної астми / Г. П. Победьонна, П. М. Малиш, Т. А. Победьонна [Текст] / Астма та алергія. — 2011. — № 3. — С. 11–15.
- 19 Приступа, Л. Н. Роль лептину в патогенезі остеоартрозу при ожирінні [Текст] / Л. Н. Приступа, О. І. Опімах // Укр. ревматол. журн. — 2010. — № 3. — С. 64–67.
- 20 Пыцкий, В. И. Неимунные механизмы в патогенезе atopической группы заболеваний / В. И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 98–105.
- 21 Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением / Бойков В. А., Кобякова О. С., Деев И. А. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 86–92.
- 22 Соодаева, С. К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания [Текст] / С. К. Соодаева // Пульмонология. — 2012. — № 1. — С. 5–10.
- 23 Треумова, С. І. Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції в розвитку хронічного легеневого серця у пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень [Текст] / С. І. Треумова // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 3. — С. 93–94.
- 24 Уровень IL-8 как отражение тяжести воспалительного процесса при бронхолегочной патологии [Текст] / Гушина Я. С., Касснер Л. Н., Маркелова Е. В. [и др.] // Пульмонология. Сборник резюме XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (10–12 ноября 2003). — СПб., 2003. — С. 122.
- 25 Фадеева, Г. А. Протизапальні ефекти кверцетину при бронхіальній астмі, асоційованій із вісцеральним ожирінням [Текст] / Г. А. Фадеева, Л. Н. Приступа // Науковий симпозиум «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях». — Тернопіль, 2009. — С. 128–129.
- 26 Фадеева, Г. А. Гіперлептемія як посередник між ожирінням і бронхіальною астмою [Текст] / Г. А. Фадеева, Л. Н. Приступа // Астма та алергія. — 2008. — № 1–2. — С. 5–10.
- 27 Федорущенко, Л. С. Оценка иммунного статуса при профессиональных заболеваниях органов дыхания [Текст] / Л. С. Федорущенко, Г. Н. Полевченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 2. — С. 126–128.
- 28 Фракталкин — прогностический маркер длительности приступного периода бронхиальной астмы [Текст] / М. М. Павлова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский мед. журн. — 2010. — Т. 5, № 4. — С. 111–112.
- 29 Шамансурова, З. М. Уровень стабільних метаболітів оксида азота в крові при метаболічному синдромі і сахарному діабеті [Текст] / З. М. Шамансурова // Сахарный диабет. — 2009. — № 3. — С. 71–74.
- 30 Шилина, Н. М. Изучение спектра лейкотриенов у детей, больных ожирением [Текст] / Н. М. Шилина, Е. А. Лашенкова, А. Г. Сурков // Тезисы XI Всероссийского Конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье», Москва, 30 ноября — 2 декабря 2009 г. — М., 2009. — С. 184.

- 31 Цибулькина, В. Н. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? [Текст] / В. Н. Цибулькина, Н. А. Цибулькин // Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология. — 2011. — № 6 (54). — С. 36–41.
- 32 Цитокиновый обмен при бронхиальной астме / Печерова О. В., Беднякова А. В., Полунина О. С. [и др.] // Труды АГМА. Актуальные вопросы современной медицины. — Астрахань, 2010. — Т. 41 (LXV). — С. 136–137.
- 33 Фещенко, Ю. И. Организационные вопросы помощи больным бронхиальной астмой / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. — Тематичний номер. — Грудень, 2010. — С. 13–15.
- 34 Яшина, Л. А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога [Текст] / Л. А. Яшина // Здоров'я України. — Квітень, 2011. — С. 14–15.
- 35 *Adiponectin*: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences [Text] / Rabin K. R., Kamari Y., Avni I. [et al.] // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2005. — Vol. 3. — P. 465–471.
- 36 *Antioxidant* status in asthma [Text] / Povell C. V., Nash A. A., Powers H. J. [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* — 2001. — Vol. 18, № 1. — P. 34–38.
- 37 *Are overweight* asthmatics more difficult to control / Saint-Pierre P., Bourding A. [et al.] // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61. — P. 79–84.
- 38 *Association* between asthma and serum adiponectin concentration in women [Text] / Sood A., Cui X., Qualls C. [et al.] // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63. — P. 877–882.
- 39 *Associations* of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren [Text] / Nagel G., Koenig W., Rapp K. [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 81–88.
- 40 *Beuther, D. A.* Overweight, Obesity, and Incident Asthma: A Metaanalysis of Prospective Epidemiologic Studies [Text] / D. A. Beuther, E. R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 175. — P. 661–666.
- 41 *Beuther, D. A.* Obesity and pulmonary function testing [Text] / D. A. Beuther, E. R. Sutherland // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 1100–1101.
- 42 *Beuther, D. A.* Obesity and asthma [Text] / D. A. Beuther, S. T. Weiss, E. R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174, № 2. — P. 112–119.
- 43 *Bondia-Pons, I.* Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity [Text] / I. Bondia-Pons, L. Ryan, J.A. Martinez // *J. Physiol. Biochem.* — 2012. — Vol. 68 (4). — P. 701–711.
- 44 *Dixon, A. E.* Obesity: changing asthma in the 21st century [Text] / A. E. Dixon // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 186 (5). — P. 395–396.
- 45 *Effect* of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women / Aaron S. D., Fergusson D., Dent R. [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 125 (6). — P. 2046–2052.
- 46 *Fantuzzi, G.* Adipose tissue, adipokines, and inflammation [Text] / G. Fantuzzi // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 911–919.
- 47 *Garcia, P.* Adiponectin in pulmonary disease and critically ill patients [Text] / P. Garcia, A. Sood // *Curr. Med. Chem.* — 2012. — Vol. 19 (32). — P. 5493–5500.
- 48 *Hyperleptinaemia*, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients [Text] / Campo A., Zulueta J. J. [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 30. — P. 223–231.
- 49 *Impact* of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma [Text] / Yeh K. H., Skowronski M. E., Coreno A. J. [et al.] // *J. Asthma.* — 2011. — Vol. 48 (6). — P. 546–520.
- 50 *Kuo, J.* Chronic cardiovascular and renal actions of leptin during hyperinsulinaemia [Text] / J. Kuo, O. Barret-Jones, J. Hall // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 1037–1042.
- 51 *Leptin* augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression [Text] / Mancuso P., Canetti C., Gottschalk A. [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. 497–502.
- 52 *Leptin-induced* IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, akt, NF-KB, and p300 pathway in microglia [Text] / Tang C.-H., Lu D., Yang R. [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179. — P. 1292–1302.
- 53 *Leptin-induced* endothelial dysfunction in obesity [Text] / Korda M., Kubant R., Patton S. [et al.] // *AJP. Heart.* — 2008. — Vol. 295, № 4. — P. 1514–1521.
- 54 *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.
- 55 *Multimorbidity* in general practice: prevalence, incidence and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases [Text] / Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J. F. M. [et al.] // *J. of Clin. Epidemiology.* — 1998. — Vol. 51 (5). — P. 367–375.
- 56 *Multiple* abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome [Text] / Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamaki J. [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 3842–3848.
- 57 *Murphy, M. P.* Nitric oxide and cell death [Text] / M. P. Murphy // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 401–414.
- 58 *Obesity-associated* oxidative stress: strategies finalized to improve redox state [Text] / Savini I., Catani M. V., Evangelista D. [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — Vol. 14 (5). — P. 10497–10538.
- 59 *Oxidant* mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress / Codocier-Franch P., Arilla-Codocier A. [et al.] // *Sourceansl Res.* — 2011. — Vol. 158 (6). — P. 369–384.
- 60 *Parameswaran, K.* Altered respiratory physiology in obesity [Text] / K. Parameswaran, D. C. Todd, M. Soth // *Can. Respir. J.* — 2006. — Vol. 13. — P. 203–210.
- 61 *Prevalence* of multimorbidity among adults seen in family practice / Fortin M., Bravo G., Hudon C. [et al.] // *Ann. Fam. Med.* — 2005. — Vol. 3. — P. 223–228.
- 62 *Proteolytic* cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice [Text] / Fruebis J., Tsao T. S., Javorschi S. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 2005–2010.
- 63 *Shore, S. A.* Obesity and asthma: lessons from animal models [Text] / S. A. Shore // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 516–528.
- 64 *Sood, A.* Association between leptin and asthma in adults [Text] / A. Sood, C. A. Camargo, E. S. Ford // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61. — P. 300–305.
- 65 *Sood, A.* Obesity, adipokines, and lung disease [Text] / A. Sood // *J. Appl. Physiol.* — 2010. — Vol. 108 (3). — P. 744–753.
- 66 *The relation* of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema [Text] / Guerra S., Sherrill D. L., Bobadilla A. [et al.] // *Chest.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1256–1263.
- 67 *T-cells* and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma [Text] / Trautmann A., Schmid-Grendelmeier P., Kruger K. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109, № 2. — P. 329–337.
- 68 *The expression* of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells [Text] / Shin J. H., Kim J. H., Lee W. Y. [et al.] // *Yonsei Med. J.* — 2008. — Vol. 49. — P. 804–810.
- 69 *Vincent, H. K.* Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans [Text] / H. K. Vincent, A. G. Taylor // *Int. J. of Obesity.* — 2006. — Vol. 30. — P. 400–418.
- 70 *Vortmann, M.* BMI and health status among adults with asthma [Text] / M. Vortmann // *Obesity (Silver Spring).* — 2008. — Vol. 16 (1). — P. 146–152.
- 71 *Weight* loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and old overweight/obese adults [Text] / Pierce G. L., Beske S. D., Lawson B. R. [et al.] // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 52. — P. 72–79.
- 72 *Matsuda, M.* Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular disease [Text] / M. Matsuda, I. Shimomura // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2013. — Sep 13.

ЩОДО ПИТАННЯ ПРО КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ:
БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА ОЖИРІННЯ

Г. П. Победьонна, С. В. Ярцева

Резюме. Поширеність супутніх захворювань серед пацієнтів різного віку — досить висока і має тенденцію до збільшення. Наявність кількох захворювань у одного пацієнта одночасно впливає на тяжкість кожного з них, сприяє розвитку ускладнень і створює труднощі для терапії. На особливу увагу заслуговує поєднання захворювань, які мають спільні або подібні етіологічні та патогенетичні фактори. Одним із найбільш поширених типів коморбідних захворювань є поєднання бронхіальної астми (БА) та ожиріння.

Сучасні дослідження показали прямий зв'язок між збільшенням захворюваності на БА та збільшення індексу маси тіла (ІМТ). Перебіг БА у пацієнтів з надмірною масою тіла тяжчий та її важче контролювати. Надмірна маса тіла чинить негативний вплив на функцію дихальної системи.

При аналізі основного патогенетичного зв'язку цих коморбідних захворювань виявлено порушення з боку імунної системи, дисбаланс продукції про- та протизапальних цитокінів — інтерлейкінів, розвиток окисного стресу, порушення продукції оксиду азоту і активації одного з типів ейкозаноїдів — лейкотрієнів.

Таким чином, згідно з результатами досліджень астма і ожиріння є захворюваннями, що сприяють формуванню в організмі стійкого запалення. Нині описано і сформульовано багато механізмів, за допомогою яких ожиріння впливає на перебіг БА, але підходи до лікування цих поєднаних захворювань розроблено з урахуванням лише деяких ланок патогенезу. Багато компонентів патогенезу цього коморбідного стану залишаються недослідженими, і можливості їх корекції потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, коморбідна патологія.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2014, № 2
Победьонна Галина Павлівна,
д-р. мед. наук, професор,
зав. кафедрою внутрішньої медицини з основами пульмонології
ДУ «Луганський державний медичний університет»
Пр. 50 років Оборони Луганська, Луганськ, 91045, Україна
тел./факс: +380-642-53-20-36, +380-642-77-04-24
e-mail: G-pobeda@urk.net

TO THE QUESTION OF COMORBIDITY:
ASTHMA AND OBESITY

G. P. Pobedyonnaya, S. V. Yartseva

Absract. The prevalence of comorbidity disease among patients of different ages is quite high and tends to increase. The presence of several diseases in the one patient at the same time affects each of them for their weights, promotes earlier formation creates complications and difficulties for the therapy. Particularly noteworthy is the combination of diseases that share common or similar etiological and pathogenetic factors. One of the most common types of comorbidity is a combination of asthma and obesity.

Modern research has found a direct link between the increase in the incidence of asthma with increasing body mass index, and in patients with bronchial asthma incidence of overweight and obesity is twice higher than in the average. The current of asthma in overweight patients is more severe and it is difficult to control. Excess weight has a negative effect on the function of the respiratory system.

In the analysis of the basic pathogenetic link of these comorbidities identified violations of immune system, there is an imbalance of production of proinflammatory and antiinflammatory cytokines — interleukins, recorded development of oxidative stress, there is disruption of nitric oxide production and activation of one of the types of eicosanoids — leukotrienes.

Thus, as shown by the results of studies, asthma and obesity, are diseases in the body — forming sustained inflammation. Currently described and formulated many mechanisms by which obesity on asthma, but the approaches to the treatment of this comorbidity condition developed only taking into account some of the pathogenesis. Many components of the pathogenesis of this combined states remain unexplored and possible correction — unexplored.

Key words: asthma, obesity, comorbidity.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2014, 2
Galina P. Pobedonna, MD, professor,
Chief of the department of internal medicine
with the basis of pulmonology,
Lugansk state medical university
50 let oborony Luganska avenue, Lugansk, 91045, Ukraine
tel./fax: +380-642-53-20-36, +380-642-77-04-24
e-mail: G-pobeda@urk.net