

Л. Н. Приступа
МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-ДІЄТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
ІЗ ВІСЦЕРАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Сумський державний університет, медичний інститут

У теперішній час у кардіології, ендокринології та гастроентерології особливої актуальності набуває проблема асоціації різних захворювань із ожирінням. Щодо вивчення ролі ожиріння у виникненні захворювань дихальної системи та обтяженні їх перебігу, то даній проблемі надавалось меншого значення, і воно розглядалось лише у якості предиктора виникнення синдрому Піквіка та обструктивного нічного апное [2]. Дослідження з вивчення взаємозв'язку ожиріння та бронхіальної астми (БА) стверджують, що воно є предиктором виникнення та чинником, що обтяжує її перебіг [11, 17, 19, 20]. Згідно даних Guerra S. et al. (2002) частота ожиріння удвічі вища у хворих на БА у порівнянні із такою у загальній популяції [17] і, навпаки, у кожній четвертій особі із ожирінням діагностовано БА [13]. До механізмів обтяження перебігу БА на фоні ожиріння відносять: альтернативне неозинофільне запалення [14, 20], підвищення бронхіальної гіперреактивності [12], частоти гастроєзофагеального рефлюксу [17], посилення дихальної недостатності за обструктивним і рестриктивним типом [19].

Вісцеральна жирова тканина є активним ендокринним органом, що продукує ангіотензин, естрогени, лептин, прозапальні цитокіни, тощо. Це призводить до виникнення артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, гіперкоагуляції, інсулінорезистентності, стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи та синтезу білків гострої фази запалення, ініціації неспецифічної імунної відповіді [15, 18], тому ці зміни можна розглядати як чинники обтяжливого впливу на перебіг БА. Тому ми використали з метою зменшення маси тіла (МТ) і вісцеральної жирової тканини, зокрема, розвантажувально-дієтичну терапію (РДТ), яка є лікувально-профілактичним методом і показана при асоціаціях захворювань [1, 4]. Дані літератури щодо позитивного ефекту РДТ у хворих на БА свідчать про стимуляцію функції наднирників, підвищення неспецифічної резистентності і специфічного імунітету до бактеріальної інфекції; гіпосенсибілізацію; дистрофічне переродження опасистих клітин, еозинофілів; посилення репаративних процесів у слизовій оболонці бронхів; покращання функції зовнішнього дихання (ФЗД) [1, 4, 5, 6, 10].

Метою нашого дослідження було вивчення механізмів реалізації позитивної клінічної ефективності РДТ з боку імунної та протеолітичної систем, метаболізму ліпідів та вуглеводів у хворих на БА у поєднанні із вісцеральним ожирінням (ВО).

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 78 хворих на БА із ВО, які були поділені на дві групи: I групу склали 43 хворих, які отримували загальноприйняте лікування (ЗПЛ); II — 35 хворих, яким призначали РДТ протягом 10–14 днів після ліквідації гострих проявів бронхіальної обструкції. ВО діагностували при індексі маси тіла (ІМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$ і співвідношенні об'єму талії до об'єму стегон у чоловіків $> 0,9$, а у жінок $> 0,85$.

Використано біохімічні методики визначення сумарної протеолітичної активності (СПА), еластазоподібної активності (ЕПА), Хагеман-залежної протеолітичної активності (ХЗФА), інгібіторів плазміну, α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІП) і α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) [3]. Для вивчення порушень вуглеводного обміну визначали глікемію натще та використовували тест толерантності до глюкози (ТТГ), який проводили та оцінювали згідно рекомендацій ВООЗ. Дослідження вмісту загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) — ензиматичним колориметричним методом за допомогою наборів реактивів "Олвекс діагностикум" (Росія). ФЗД вивчали за допомогою діагностичного комплексу "Кардіоплюс" (Україна).

Результати та їх обговорення

Оцінка виразності клінічних симптомів до і після лікування продемонструвала позитивну динаміку всіх клінічних показників у обстежених хворих. Так, до початку РДТ у хворих I і II груп були щоденні напади ядухи. У кінці розвантажувального періоду у $(68,6 \pm 7,9) \%$ хворих частота денних нападів була у межах > 1 разу/тиждень, але < 1 разу на день, а у $(31,4 \pm 7,9) \%$ зберігались щоденні напади. Наприкінці відновного періоду спостерігалось подальше зменшення частоти нападів і щоденні напади були лише в $(11,4 \pm 5,4) \%$, що було менше, ніж у хворих I групи ($p < 0,05$). Нічні напади ядухи спочатку були частішими 1 разу на тиждень, але рідшими 2 раз на місяць у $(40 \pm 8,4) \%$, майже щоденними — у $(60 \pm 8,4) \%$. У кінці I та II періодів РДТ частота нічних нападів зменшувалась, і щодобові напади зустрічались лише у $(17,1 \pm 6,4) \%$ і у $(5,7 \pm 3,9) \%$, відповідно. Якщо до початку лікування у структурі тяжкості нападів переважали тяжкі $(65,7 \pm 8,1 \%)$ і середньої тяжкості $(34,3 \pm 8,1) \%$, то наприкінці РДТ у $(31,4 \pm 7,9) \%$ були легкі, у $(57,1 \pm 8,4) \%$ — середньої тяжкості і лише в $(11,4 \pm 5,4) \%$ — тяжкі напади ($p < 0,05$).

У всіх пацієнтів покращувався настрій, підвищувались життєвий тонус і працездатність. Ретроспективна оцінка через рік показала, що використання РДТ у хворих на БА у поєднанні із ВО сприяло подовженню ремісії, яка тривалістю більше трьох місяців була частішою у хворих II групи у порівнянні із такою у хворих I групи ($p < 0,01$), а короткі ремісії (1–2 місяці) навпаки були рідшими ($p < 0,05$). Спостерігалась зворотна динаміка щодо тривалості загострень на рік: мінімальна їх тривалість (< 3 місяців) виявлялась частіше у хворих II групи у порівнянні із такою у хворих I групи ($p < 0,05$).

Результати дослідження ФЗД показують, що у хворих обох груп до початку лікування були виявлені зміни за змішаним типом, а після лікування відмічалась позитивна динаміка з боку обструктивних порушень. На відміну від ЗПЛ РДТ сприяла зростанню ЖЕЛ, як у кінці розвантажувального ($p < 0,05$), так і у кінці відновного періодів ($p < 0,001$) (табл. 1).

У $51,2 \%$ хворих I групи та у $48,6 \%$ II групи діагностовано артеріальну гіпертензію (АГ). Рівень систолічного артеріального тиску (АТ) у хворих із АГ до початку ліку-

Таблиця 1

Динаміка показників функції зовнішнього дихання на фоні розвантажувально-дієтичної терапії

Показник, %	До лікування	У кінці I періоду	У кінці II періоду	Через 3 місяці
ЖЕЛ	53,8±2,7	68,3±3,2*	72,6±2,9*	71,6±3,4*
ОФВ ₁	49,4±2,7	61,3±3,4*	68,4±2,7*	67,9±2,8*
МОШ ₂₅	37,2±2,9	42,6±2,5	48,3±2,1*	48,8±2,6*
МОШ ₅₀	34,8±2,7	49,5±3,1*	54,4±3,4*	52,8±3,2*
МОШ ₇₅	33,8±2,5	43,7±2,9*	53,7±2,6*	54,6±3,2*
ПШВ	45,8±2,8	56,2±3,2*	67,4±3,4*	66,9±3,2*

Примітка: * — вірогідність показників ($p < 0,05$) до і після лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників системи протеолізу на фоні розвантажувально-дієтичної терапії

Показники	Контроль n=20	До лікування	У кінці I періоду	У кінці II періоду	Через 3 місяці
СПА, мкмоль/хв·л	24,9±1,3	43,5±1,8*	48,4±2,6*	28,3±2,7**	29,2±2,0**
ЕПА, мО/мл	157,0± 4,9	383,0±14,6*	396,0±17,1*	172,0±9,92**	178,0±10,6**
α_1 -ІП, г/л	1,59±0,05	2,52±0,07*	2,78±0,14*	1,73±0,12	1,71±0,14
α_2 -МГ, г/л	2,18±0,06	2,49±0,06*	2,86±0,21*	2,19±0,12**	2,23±0,13**
Інгібітори плазміну, ум.од.	195,0±9,0	268,0±8,9*	236,0±10,6*	204,0±11,7**	209,0±12,6**
ХЗФА, ммоль/год·л	4,1±0,3	2,9±0,1*	3,7±0,2	4,2±0,2**	4,1±0,2**

Примітки: * — вірогідність показників ($p < 0,05$) у порівнянні із контролем; ** — вірогідність показників ($p < 0,05$) до і після лікування.

вання становив (165,8±3,4) мм рт. ст., а у кінці розвантажувального періоду — (143,7±2,8) мм рт. ст. ($p < 0,01$), а діастолічний АТ знижувався із (112,3±1,0) до (94,6±1,6) мм рт. ст. ($p < 0,001$). Ідентична динаміка спостерігалась у хворих I групи на фоні медикаментозної гіпотензивної терапії.

Оскільки у розвитку запального процесу особлива роль відводиться жировій тканині, як продуценту прозапальних цитокінів, наше дослідження включало оцінку динаміки МТ та ІМТ хворих на БА у ході РДТ. Середня МТ у пацієнтів I групи становила (84,9±1,9) кг, а II групи — (83,9±2,3) кг, ІМТ — (32,8±1,8) та (32,1±2,3) кг/м² відповідно. Втрата МТ після завершення розвантажувального періоду складала (6,98±0,6) кг, ІМТ — (2,6±0,1) кг/м². У пацієнтів I групи МТ залишалась на вихідному рівні. Катamnестичне обстеження через рік показало, що 17,1 % пацієнтів набрали попередню МТ, 77,1 % пацієнтів утримали її на попередньому рівні, а у 5,7 % МТ перевищувала початковий рівень.

Дослідження тісно пов'язаного з МТ ліпідного обміну показало, що вміст ХС на фоні РДТ знижувався з (5,70±0,05) до (5,30±0,04) ммоль/л ($p < 0,05$), ТГ — з (1,80±0,02) до (1,60±0,01) ммоль/л ($p < 0,05$), а рівень ХС ЛПВЩ підвищувався з (1,17±0,01) до (1,20±0,01) ммоль/л ($p < 0,05$). До початку лікування у 37,1 % хворих II групи виявлену гіркемію натще і у 40,0 % — порушення ТТГ. Після РДТ гіркемія натще не виявлялась, а порушення ТТГ — у 17,1 % ($p < 0,05$). Частота розладів ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих I групи була ідентична такій у II групі та у ході лікування не змінювалась.

Серед обстежених 35 пацієнтів до початку РДТ 34,3 % користувались постійно пероральними ГКС у дозі еквівалентній 5–10 мг преднізолону. Після закінчення відновного періоду у 14,3 % хворих, які отримували системні ГКС до 1,5 року, вдалося їх відмінити, а у 20 % зменши-

ти дозу. Це співзвучно із даними літератури про те, що РДТ призводить до посилення функції наднирників за рахунок прямої стимуляції синтезу ендogenousного кортизолу і відносного зниження зв'язувальної здатності транскортину [4].

Протеолітичні ферменти у реакціях обмеженого протеолізу виконують важливі регуляторні функції, які запускають у "каскадних механізмах" такі фізіологічні процеси, як зсідання крові, фібриноліз, імунні реакції [3]. На фоні РДТ під час розвантажувального періоду відбувалась подальша активація системи протеолізу (підвищення СПА та ЕПА), що, очевидно, пов'язане із впливом ацидозу, що розвивається внаслідок накопичення недоокислених продуктів та посиленням в організмі процесів катаболізму (табл. 2). Окрім того, відбувалась активація інгібіторного захисту, що проявлялась підвищенням рівнів α_1 -ІП та α_2 -МГ. Це можна розцінити як компенсаторну реакцію, спрямовану на ліквідацію надлишкового протеолізу, оскільки дані інгібітори блокують кініногеназну дію калікреїну і беруть участь у виведенні активованих протеїназ екзо- та ендogenousного походження із кровотоку.

Позитивний вплив РДТ проявився також у підвищенні ХЗФА, яка зростала у порівнянні із її вихідним рівнем ($p < 0,05$) і з аналогічним показником у хворих I групи (3,45±0,15 ммоль/год·л, $p < 0,05$). Вміст інгібіторів плазміну поступово знижувався і у кінці відновного періоду наближався до контрольного показника, а у хворих I групи залишався підвищеним (239,0±11,9 ум. од.). У хворих II групи у кінці відновного періоду вміст інгібіторів протеаз наближався до норми, а у хворих I групи залишались підвищеними як рівень α_1 -ІП (1,88±0,07) г/л, так і α_2 -МГ (2,49±0,09) г/л. ЕПА та СПА залишалися також підвищеними у хворих I групи до (239±17,9) мкмоль/хв·л і (38,2±3,61) мО/мл відповідно. Отже, вплив РДТ на стан активності протеолітичної системи крові у хворих на БА у поєд-

нанні із ВО проявився нормалізацією СПА, ЕПА, α_1 -ІП, α_2 -МГ, інгібіторів плазміну та ХЗФА. На протизапальну дію ЗПЛ, РДТ завдяки стимуляції фізіологічних адаптаційних процесів, зменшує активність системи протеази-антипротеази, ризик протромботичних ускладнень, що, на нашу думку, є одним із механізмів настання більш тривалої клінічної ремісії.

Наші попередні дослідження встановили, що РДТ у хворих на БА у поєднанні із ВО сприяла відновленню складу імункомпетентних клітин за рахунок збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів і цитотоксичних Т-лімфоцитів; зниженню експресії молекул адгезії (CD11⁺, CD54⁺) та активаційних маркерів лімфоцитів (CD25⁺); зниженню вмісту В-лімфоцитів, рецепторів ІgЕ та ІЛ-4 [7].

Щодо стану цитокинової регуляції у хворих на БА у поєднанні із ВО на фоні ЗПЛ виявлено, що у фазу клінічної ремісії не наступало нормалізації рівнів про- та проти-запальних цитокінів [9]. Це, на нашу думку, зумовлено наявністю ВО, яке здатне сприяти гіперпродукції прозапальних цитокінів та опосередковано — виникненню розладів у системі протеолізу, метаболічних процесах. Збереження на підвищеному рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α свідчить про подальше персистування хронічного запального процесу, яким є за своєю суттю і БА, і ожиріння, оскільки, підвищення вмісту прозапальних цитокінів і інших маркерів запалення в осіб із ізольованим ожирінням дозволяє розглядати його як хронічний запальний стан малої інтенсивності [16]. Включення РДТ до лікування хворих на БА у поєднанні із ВО сприяло зниженню продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), ІЛ-4 та нормалізації вмісту ІФН- γ і, відповідно, більш повній ліквідації запалення у порівнянні із хворими на БА, які отримували лише ЗПЛ [8].

Висновки

Таким чином, комплексне дослідження механізмів реалізації позитивного клінічного ефекту РДТ у хворих на БА із ВО, окрім імуномодуючого та протизапального, показало такі:

- протизапальний — за рахунок пригнічення продукції білків гострої фази запалення (α_1 -ІП, α_2 -МГ), СПА та ЕПА;
- зниження ризику протромботичних ускладнень — зростання ХЗФА та зниження вмісту інгібіторів плазміну;
- гіпотензивний;
- зменшення маси тіла;
- зниження частоти гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та дефіциту ЛПВЩ, а також — гіперглікемії натще та порушення толерантності до глюкози;
- покращання ФЗД — зменшення обструктивних і рестриктивних порушень.

Отже, зважаючи на отримані нами дані, доцільно рекомендувати включення до комплексного лікування хворих на БА із ВО РДТ, як методу ліквідації обтяжливого впливу ожиріння на перебіг БА та як методу профілактики формування повного метаболічного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Алехина Г. Г.* Оценка эффективности немедикаментозных методов — разгрузочно-диетической терапии и иглорефлексотера-

пии в лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой: Автореф. дис...канд. мед. наук: 24.00.43 / Всесоюзный НИИ пульмонологии. — С.-Петербург, 1991. — 21 с.

2. *Бессесен Г. Д., Кушнер Р.* Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение — Москва: ЗАО "Издательство БИНОМ", 2004. — 240 с.
3. *Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И.* Протеолиз в норме и при патологии. — Киев: Здоровье, 1988. — 200 с.
4. *Кокосов А. Н., Луфт В. М., Ткаченко Б. И., Хорошелов И. Б.* Лечебное голодание при внутренних болезнях: Метод. пособие / С.-Петербург: Лань, 1998. — 64 с.
5. *Кузів О. Є.* Структурна забезпеченість адаптації імунної системи до повного тривалого голоду // 36. матеріалів наукового симпозиуму "Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань". — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — С. 49–50.
6. *Маслова Л. А., Шлягина Е. Д., Лебедева М. К.* Опыт применения разгрузочно-диетической терапии у больных астмой и крапивницей // 36. матеріалів наукового симпозиуму "Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань". — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — С. 89–92.
7. *Пристапа Л. Н.* Влияние развантажувально-диетической терапии на состояние иммунной системы у больных на бронхиальную астму в сочетании с ожирением // Вісник наукових досліджень. — 2005. — № 3. — С. 44–46.
8. *Пристапа Л. Н.* Эффективность развантажувально-диетической терапии при сочетании бронхиальной астмы и ожирения // Клінічна та експериментальна патологія. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 144–146.
9. *Пристапа Л. Н., Дитко В. В.* Вміст прозапальних цитокінів та гострофазових білків у хворих на тяжку бронхіальну астму із різною масою тіла // Актуальні питання медичної науки та практики: 36. наукових праць. — Запоріжжя, 2004. — Випуск 66, книга 1. — С. 312–317.
10. *Товт-Коршинська М. І., Снізак М. Я., Чопей І. В.* Эффективность коротких курсов развантажувально-диетической терапии при перидастматической и бронхиальной астме // Лікарська справа. — № 3–4. — 2002. — С. 79–81.
11. *Царев В. П.* Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2002. — № 2. — С. 73–85.
12. *Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study / Litonjua A. A., Sparrow D., Celledon J. C. et al. // Thorax. — 2002. — Vol. 57, № 7. — P. 581–585.*
13. *Dixon J. B., Chapman L., O'Brien P.* Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity // Obes. Surg. — 2001. — Vol. 11, № 1. — P. 99.
14. *Eneli I., Karmaus W.* Body mass index and asthma // Thorax. — 2002. — Vol. 57, № 8. — P. 752.
15. *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance / Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J.F. et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95, № 5. — P. 2409–2415.*
16. *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link / Yidkin J. S., Umari M. K., Humphries S. E. et al. // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 148, № 2. — P. 209–214.*
17. *The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema / Guerra S., Sherrill D. L., Bobadilla A. et al. // Chest. — 2002. — Vol. 122, № 4. — P. 1256–1263.*
18. *Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss / Dandona P., Weinstock R., Thus K. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 83, № 8. — P. 2907–2910.*
19. *Schachter L., Salome C. M., Peat J. K., Woolcock A. J.* Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness // Thorax. — 2001. — Vol. 56, № 9. — P. 740–741.
20. *Varner A. E.* An immunologic mechanism for the association between obesity and asthma // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, № 15. — P. 2395–2396.

**МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ
ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-
ДІЄТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ
ВІСЦЕРАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ****Л. Н. Приступа***Резюме*

Дослідженнями механізмів позитивного впливу розвантажувально-дієтичної терапії у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням встановлено зменшення маси тіла, що супроводжувалось зниженням артеріального тиску, частоти розладів метаболізму ліпідів і вуглеводів, зменшення виразності порушень функції зовнішнього дихання; підвищення неспецифічної резистентності; зниження активності гуморальної ланки імунітету, запального процесу та ризику протромботичних ускладнень. Це сприяє ліквідації обтяжливого впливу вісцерального ожиріння на перебіг бронхіальної астми та попередженню формування повного метаболічного синдрому.

**THE MECHANISM OF CLINICAL
EFFECTIVENESS OF ALIMENTARY
DEPRIVATION IN ASTHMA PATIENTS
WITH VISCERAL OBESITY****L. N. Prystupa***Summary*

A study of positive influence of alimentary deprivation in asthma patients with visceral obesity demonstrated a body mass reduction, which was accompanied by a decrease of blood pressure and lesser prevalence of lipids and carbohydrates metabolism disturbances. The abnormal spirometry was also observed less frequently. There were registered an increase of nonspecific resistance and decrease of inflammation, activity of humoral immunity and risk of thrombotic complication. Alimentary deprivation promoted a liquidation of visceral obesity influence on asthma course and prevented a metabolic syndrome development.