



<sup>1</sup> Институт  
иммунологии ФМБА  
России

<sup>2</sup> Тихоокеанский  
государственный  
медицинский  
университет

# Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме

Н.В. Шартанова<sup>1</sup>, Т.Н. Суровенко<sup>2</sup>, Е.Ф. Глушкова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Елена Федоровна Глушкова, glushkovaef@gmail.com

*В статье изложены современные представления о методах лечения бронхиальной астмы, протекающей на фоне ожирения. Результаты исследований показывают противоречивые данные о взаимодействии этих двух многофакторных заболеваний. Если в терапии бронхиальной астмы в последние годы достигнуты определенные успехи, то при ее диагностике и лечении на фоне ожирения практикующие врачи сталкиваются со значительными трудностями. Рассмотрим тактику лечения пациентов, страдающих бронхиальной астмой и ожирением.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких

## **Эпидемиологические данные о бронхиальной астме и ожирении**

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) остается одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. На лечение этого заболевания расходуется до 10% ресурсов системы здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здра-

воохранения (ВОЗ), в настоящее время БА страдают около 334 млн человек [1]. По приблизительным оценкам, распространенность заболевания в разных странах составляет от 3 до 15%. Причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных БА возросло более чем в три раза [2], несмотря на то, что диагностика

и лечение этого заболевания разработаны и с 1993 г. ежегодно пересматриваются международным советом экспертов в Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for asthma, GINA).

Контроль симптомов болезни даже при доступности необходимых лекарственных средств, по оценкам специалистов, не достигается более чем у половины пациентов [3]. По результатам крупного исследования REALISE (The REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience), в целом только 20% пациентов достигают полного контроля заболевания.

Один из факторов, влияющих на течение БА, – ее гетерогенность. Разнообразие вариантов заболевания подробно описано в отечественной литературе (Г.Б. Федосеев) и учтено в последних вариантах международных руководств (GINA 2014, 2015). Недостаточно изученным вариантом или фенотипом остается сочетание астмы и ожирения.



Последние десятилетия одновременно с увеличением заболеваемости БА наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточной массой тела разной степени выраженности [4].

По данным ВОЗ, с 1980 г. в мире число лиц, страдающих ожирением, увеличилось более чем в два раза. Согласно данным за 2014 г., более 39%, или 1,9 млрд, взрослого населения в возрасте 18 лет и старше (13% населения планеты) имеют избыточную массу тела. Из них свыше 600 млн страдают ожирением. Удручает тот факт, что часто это состояние родом из детства. Так, в 2013 г. 42 млн детей в возрасте до пяти лет имели избыточную массу тела или ожирение.

В 1956 г. C.S. Burwell и соавт. описали пиквикский синдром – чрезвычайное ожирение, ассоциированное с альвеолярной гиповентиляцией, позаимствовав слово «пиквикский» из известного романа Чарльза Диккенса, который с присущим ему талантом описал поведение тучного человека [5]. Как правило, пиквикский синдром возникает у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет. Это состояние, при котором люди с крайней степенью ожирения испытывают альвеолярную гиповентиляцию (не способны дышать достаточно глубоко и быстро). Как следствие – низкий уровень кислорода и высокий уровень углекислого газа в крови. В настоящее время такое состояние относят к подтипу obstructивного апноэ сна. Другие хронические заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, хроническая obstructивная болезнь легких) при наличии у пациента с БА ожирения приобретают специфические черты, что и определяет необходимость индивидуального подхода к лечению.

Под избыточной массой тела и ожирением понимают аномальные и излишние жировые отложения, способные нанести ущерб здоровью. Для оценки степени ожирения применяют индекс

массы тела (ИМТ) – отношение веса тела (в килограммах) и роста в квадрате (в метрах) ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

По определению ВОЗ, об избыточной массе тела можно говорить при  $\text{ИМТ} \geq 25$ , об ожирении – при  $\text{ИМТ} \geq 30$ .

Причин ожирения несколько, но основная – энергетическая несбалансированность между поступающими в организм калориями и расходуемыми. К развитию ожирения приводят:

- ✓ увеличенное потребление высококалорийных продуктов питания с высоким содержанием жира, соли и сахаров, но с пониженным содержанием витаминов, минеральных веществ и других питательных микроэлементов;
- ✓ малоподвижный образ жизни, обусловленный сидячим характером трудовой деятельности, изменениями в способах передвижения и растущей урбанизацией;
- ✓ эндокринные нарушения, особенно у подростков или у лиц, принимающих глюкокортикостероиды (ГКС) [6].

Жировая ткань при ожирении у женщин и мужчин распределяется по-разному. Андроидный тип ожирения характеризуется преимущественным отложением жировой ткани в верхней части туловища, в области живота. Развитие метаболического синдрома сопровождается главным образом висцеральным ожирением, то есть жировые отложения накапливаются в сальнике, брыжейке, ретроперитонеальной области. При гиноидном ожирении отмечается равномерное распределение жира с преобладанием в области ягодиц и бедер [6].

В свою очередь ожирение является независимым фактором риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, геморрагического инсульта, желчнокаменной болезни и стеатоза печени, венозного тромбоза, кардиомиопатии, сахарного диабета 2-го типа, остеоартроза. Ожирение влияет на течение других хронических заболеваний,

которыми пациент страдал до развития ожирения.

С увеличением ИМТ риск неинфекционных заболеваний возрастает [7]. Проведенный сравнительный анализ долгосрочных тенденций популяционных изменений ИМТ в мире и данные национальных медицинских осмотров [8, 9] позволили не только выявить явное увеличение числа тучных людей и констатировать эпидемию ожирения, но и сформировать на этой основе рейтинг стран с максимальным уровнем распространения ожирения. В этот перечень [10] вошли (с 1 по 20 в порядке убывания в процентах от общего количества взрослого населения) Мексика – 32,8%, США – 31,8%, Сирия – 31,6%, Венесуэла, Ливия – 30,8%, Тринидад и Тобаго – 30,0%, Вануату – 29,8%, Ирак, Аргентина – 29,4%, Турция – 29,3%, Чили – 29,1%, Чехия – 28,7%, Ливан – 28,2%, Новая Зеландия, Словения – 27,0%, Сальвадор – 26,9%, Мальта – 26,6%, Панама, Антигуа – 25,8%, Израиль – 25,5%, Австралия, Сент-Винсент – 25,1%, Доминика – 25,0%, Великобритания, Россия – 24,9%, Венгрия – 24,8%.

Избыточная масса тела может негативно влиять на уровень активности воспаления дыхательных путей при БА, в то время как здоровый образ жизни положительно сказывается на течении болезни [11].

В силу высокой распространенности и медико-социальной значимости сочетание БА и ожирения относят к глобальным проблемам здравоохранения. При анализе приведенных клинико-эпидемиологических параллелей возникает стандартное предположение, что между двумя часто встречающимися процессами имеется простая связь, и совпадение тенденций к распространенности того и другого заболевания является следствием определенных демографических или социальных особенностей, характерных для стран, где наблюдается такое явление. Однако



не доказано, что оно обязательно связано общими патогенетическими механизмами. Было проведено множество исследований и получены противоречивые выводы. Специалистам не удалось установить, является ли это сочетание простым совпадением или оба состояния связаны друг с другом. Простая статистическая корреляция не раскрывает причинно-следственной связи между БА и ожирением и заставляет искать ответы на вопросы об истинных связях.

БА способствует ожирению, поскольку пациенты, страдающие БА, ведут менее подвижный образ жизни? Ожирение способствует развитию легочной патологии вследствие снижения работы бронхолегочной системы и вспомогательной мускулатуры? Ответов на эти вопросы пока нет. С одной стороны, прогрессивное увеличение числа пациентов с ожирением и астмой позволяет предположить между этими состояниями глубинную этиологическую взаимосвязь. С другой – оба заболевания могут быть следствием определенных демографических или социальных особенностей, характерных для стран, в которых имеет место такое явление, и не иметь общих патогенетических механизмов.

### Обзор результатов исследований сочетания БА и повышенного ИМТ

Обсуждая влияние ассоциации ожирения и астмы, K.G. Tantisirai и S.T. Weiss предложили гипотезу фиксации обструкции. Эта гипотеза сводится к следующему: ожирение приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости легких и дыхательного объема в результате динамического уменьшения растяжения гладких мышц. Фиксация гладких мышц способствует повышению реактивности дыхательных путей и уменьшению обратимости обструкции. Эти эффекты могут быть усилены за счет экспираторного коллапса мелких бронхов и альвеол, который

приводит к формированию воздушных ловушек и ателектазов, что характерно для выраженного ожирения.

Из сказанного следует, что ожирение может глубоко нарушать механику дыхания при БА и других легочных заболеваниях. Снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема в свою очередь уменьшает способность дыхательных путей к нормальной проходимости. Как следствие – сокращение гладкой мускулатуры и гиперреактивности бронхов, уменьшение калибра и сужение просвета дыхательных путей. Это усугубляется отсутствием бронхопротективного эффекта от глубокого дыхания [12]. Установлено, что отягощение БА ожирением характерно для женщин старшего возраста с сопутствующей патологией. Предполагается, что это может быть связано как с зависимостью течения БА от изменений гормонального фона, так и с особенностями механизма взаимосвязи этих заболеваний с учетом исходной специфики метаболизма жировой ткани у женщин [13]. Вместе с тем проблема присутствует и в педиатрической практике, поскольку сочетанная эпидемия БА и ожирения в развитых странах проявляется более наглядно именно в детском возрасте [14].

Клинические исследования, посвященные анализу течения БА при сопутствующем ожирении, продемонстрировали ряд типичных черт, присущих данной группе пациентов.

Ассоциацию астмы и ИМТ изучали у 3095 взрослых пациентов, страдавших БА не менее пяти лет, при проведении национального опроса астмы в США [15]. Данные получены от трех групп респондентов: от 1080 (35%) пациентов с обычной массой тела (ИМТ < 25), от 993 (32%) – с избыточной (ИМТ ≥ 25 и < 30) и 1022 (33%) – с ожирением (ИМТ ≥ 30). Результаты, скорректированные по половозрастным характеристикам, расе, образованию,

доходу, занятости, статусу курения, семейному анамнезу астмы, месту жительства, позволили сделать вывод, что ожирение увеличивает тяжесть (в соответствии с критериями GINA) БА. Пациенты с ожирением чаще имели постоянные симптомы (относительный риск (ОР) 1,66; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,09–2,54), пропуски рабочих дней (ОР 1,35; 95% ДИ 1,01–1,81), потребность в короткодействующих агонистах бета-2-адренорецепторов (ОР 1,36; 95% ДИ 1,06–1,75), чаще использовали ингаляционные ГКС (ОР 1,34; 95% ДИ 1,01–1,79) и любой препарат для контроля астмы в соответствии с принципами GINA (ОР 1,37; 95% ДИ 1,01–1,85). Кроме того, тучные больные БА характеризовались более редкими ремиссиями астмы (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38–0,82). У них в отличие от пациентов с нормальным ИМТ преобладала тяжелая персистирующая БА (ОР 1,42; 95% ДИ 1,05–1,90).

Формирующийся паттерн частого и поверхностного дыхания при ожирении сопровождается одышкой, дискомфортом, чувством нехватки воздуха и свистящими хрипами. Состояние функции внешнего дыхания при ожирении и астме подробно изучено [16] и характеризуется снижением объема легких, сужением просвета дыхательных путей, уменьшением их диаметра, увеличением сопротивления воздушному потоку, изменением соотношения ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду)/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), уменьшением податливости грудной клетки из-за компрессии и возможного отложения жировой ткани непосредственно в грудной стенке, снижением личного комплаенса.

В исследовании LODO анализировали зависимость между функцией легких и массой тела у взрослых пациентов с БА легкого течения или средней степени тяжести согласно диагнозу, уста-



новленному врачом, у которого наблюдались данные пациенты. На момент включения пациентов в исследование контроль заболевания достигнут не был [17]. Различие между измеренными и должными значениями ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ у пациентов, имевших нормальную, избыточную массу тела и страдавших ожирением, по результатам дисперсионного анализа (ANOVA) было достоверным ( $p=0,01$  и  $p<0,001$  соответственно). ОФВ<sub>1</sub> снижался на 0,47% (95% ДИ -0,76--0,17%), ФЖЕЛ – на 0,40% (95% ДИ -0,66--0,14%) на каждую единицу повышения ИМТ после коррекции по половозрастным характеристикам и исследовательскому центру. Использование ингаляционных ГКС и курение в анамнезе достоверно не влияли на ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ. ИМТ также достоверно воздействовал на степень ограничения воздушного потока или ответ на бронходилататоры [18].

Интересно, что, несмотря на повышенную выраженность симптомов и существенное ограничение двигательной активности, эмоциональное состояние у пациентов с БА и ожирением страдает в меньшей степени. Это может свидетельствовать об относительной независимости субъективного самочувствия от общей негативной оценки собственного состояния больных БА и ожирением. Оценка самими больными результативности проводимого лечения продемонстрировала сходные результаты. Средний показатель уровня сложности в контроле БА у больных с ожирением был почти вдвое выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Аналогичная закономерность выявлена и в отношении доли лиц с не полностью контролируемым течением заболевания [19]. Приведенные данные лишней раз подтверждают, что отягощающее влияние ожирения на исход лечения больных БА носит в большинстве случаев объективный характер и требует дальнейшего изучения.

Поскольку основные фенотипы БА рассматриваются как иммуноопосредованные состояния, следует привести некоторые данные о генетическом контроле работы иммунной системы. Общее число генов, ответственных за иммунитет, – почти 6% всего генома. Большинство этих генов располагается на 6-й хромосоме. Иммунитет человека управляется 2190 генами. 2190 генов состоят из 166 млн нуклеотидных пар. Из 2190 генов 633 неактивны, то есть кодируемые ими белки никогда не синтезируются в клетках иммунной системы. Из оставшихся 1557 генов на данный момент изучены функции примерно половины. Причем известно, что дефекты 130 генов способны провоцировать развитие нарушений иммунитета.

Что касается БА, детально изучено несколько десятков генов, определяющих течение болезни и ее фенотипы, среди которых можно назвать главные гены, гены-модификаторы и гены-кандидаты.

Учитывая сложность патогенеза БА, предполагают, что число генов-кандидатов заболевания достаточно велико [20–22]. Среди них можно выделить несколько групп генов:

- гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа. Это прежде всего гены цитокинов (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)), а также гены рецепторов Т- и В-клеток и гены главного комплекса гистосовместимости;
- гены факторов воспаления, среди которых, видимо, особое значение для астмы имеют гены собственно медиаторов воспаления белковой природы (например, некоторые протеазы) и ферментов их метаболизма, а также гены гемокинов и молекул межклеточной адгезии;
- гены рецепторов цитокинов и агентов воспаления, белковые продукты которых осу-

ществляют фиксацию внешних молекул-лигандов на клетках-мишенях;

- гены внутриклеточных сигнальных молекул. Это гены большой и гетерогенной группы белков, объединяемых в несколько семейств, которые осуществляют и контролируют трансдукцию сигнала лиганда на чувствительные генные локусы. К этой группе, вероятно, можно отнести и факторы транскрипции, активируемые при участии данных посредников;
- другие гены, функционально имеющие отношение к БА, которые невозможно однозначно отнести ни к одной из указанных групп. В их числе можно рассматривать, например, исследуемые отечественными учеными гены биотрансформации ксенобиотиков, в частности NAT2, CYP1A, GSTT1, GSTM1.

Идентификация кандидатных и других генов, полногеномный поиск генов с анализом сцепления БА с большим набором высокоинформативных генетических маркеров позволили выявить сцепление БА с локусами 5q31.1–33, 6p12–21.2, 11q12–13, 12q14–24.1, 13q12–22, 14q11–12, 16p12.1–11.2 и Xq28/Yq12. Именно здесь расположены наиболее важные гены заболевания, контролирующие ключевые звенья патогенеза. Хромосома 5q23–34 содержит гены для бета-2-адренорецепторов и гены рецепторов ГКС, ответственных за тонус дыхательных путей, активность симпатической нервной системы и впоследствии за модуляцию воспаления как при астме, так и при ожирении. С локусом 5q31.1–33 связаны гены-кандидаты, контролирующие интерлейкины (ИЛ) 3, 4, 5; 5q35 – лейкотриен С4-синтазу; 6p21.3–23 – главный комплекс гистосовместимости 2-го класса и ФНО-альфа; 10q11.2 – липоксигеназу; 12q24.3 – NO-синтазу 1; 11q12-13 – CC16 (CC10, утероглобин), противовоспалительный белок легких.





Ассоциации ИМТ и БА на генетическом уровне изучались многими исследователями, но ни одна из этих ковариаций не была значительной (после коррекции для многократного тестирования), преобладающей ассоциации не обнаружено. Это объясняет гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые влияют на характер течения БА, определяя или модифицируя подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани [23]. Представление о жировой ткани как о пассивном хранилище энергетических резервов организма осталось в прошлом. Сегодня не вызывает сомнений, что жировая ткань является метаболически высоко активной и участвует не только в депонировании жиров и их своевременной мобилизации, но и в регуляции ряда обменных процессов в масштабах всего организма [24]. Исследования биохимических процессов в адипоцитах показали, что их активность не ограничивается влиянием на метаболические процессы. В частности, G.S. Hotamisligil и соавт. еще в начале 1990-х гг. выявили в клетках жировой ткани высокий уровень экспрессии ряда регуляторных факторов (цитокинов), принимавших участие в формировании и поддержании воспалительных процессов в организме [25]. Эти данные коренным образом изменили представления об ожирении как о состоянии, связанном только с избыточным накоплением жировой ткани и приводящем лишь к увеличению массы тела. Гипертрофия адипоцитов, имеющая место при ожирении, существенно изменяет нормальную функцию жировой ткани и ее клеточный состав. Сегодня ожирение принято считать системным явлением, сопровождающимся рядом признаков устойчивого, хотя и невысокого по интенсивности, воспалительного процесса [26]. Некоторые хемокины, продуцируемые адипоцитами

(адипокинами), могут выполнять провоспалительную функцию и вовлекаться в патогенез БА, например ИЛ-6, зотаксин, ФНО-альфа, лептин, грелин. Другие молекулы, вовлеченные в БА (трансформирующий фактор роста бета 1), не являются исключительными в жировой ткани, но могут секретироваться в значительных количествах адипоцитами [27]. Продемонстрировано также, что патологические компоненты, объединенные понятием метаболического синдрома, имеют в патогенезе много общих черт, связанных с активацией воспалительных явлений в ряде органов и тканей, включая жировую и мышечную [28]. Одним из следствий такого подхода является широко известная и во многом подтвержденная воспалительная модель возникновения атеросклеротических изменений сосудистого русла с развитием цереброваскулярной болезни и ишемической болезни сердца. Показано, что при ожирении происходит существенная пролиферация клеток макрофагального типа в жировой ткани. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-альфа и один из факторов хемотаксиса моноцитов, что может объяснять более тяжелое течение БА при ожирении [29]. Это приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии указанных выше факторов, осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань. Последние в свою очередь активизируют и усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма [30]. Впоследствии происходит генерализация воспаления с повышением синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1-бета, ИЛ-6, С-реактивного белка [31]. ФНО-альфа, уровень которого существенно повышен при ожирении, также играет роль в отдельных звеньях патогенеза БА,

усиливая воспалительные явления в стенке бронхов. Таким образом, молекулярно-клеточные механизмы, участвующие в патогенезе как ожирения, так и БА, во многом совпадают. Значит, высока вероятность того, что они могут взаимно влиять друг на друга [32].

Механизм неэозинофильного воспаления в бронхах при БА в сочетании с ожирением до конца не ясен, но считается, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровней ИЛ-8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы-9. Последнее свидетельствует о снижении активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [33].

Помимо перечисленных выше цитокинов, непосредственно участвующих в инициации и регуляции воспалительных реакций, одну из ключевых ролей при ожирении играет лептин. Этот белок с гормональными функциями синтезируется в жировой ткани и обеспечивает передачу в гипоталамус сигнала о достижении необходимого уровня насыщения во время приема пищи и тем самым способствует подавлению чувства голода [34]. Связь лептина с воспалением также подтверждается обнаружением его повышенных сывороточных концентраций при хронических воспалительных процессах, включая БА [35]. Кроме того, увеличение сывороточных концентраций лептина при наличии сенсibilизации сопровождается нарастанием уровня продукции цитокинов, обеспечивающих развитие иммунного ответа по Th2-типу. Видимо, лептин способен влиять на течение БА через различные звенья ее патогенеза. Это и регуляторное звено, связанное с активацией определенных субпопуляций лимфоцитов, и эффекторное звено, определяющее развитие клинических явлений бронхиальной обструкции.



Таким образом, функция лептина при ожирении несколько противоречива. Теоретически его высокие уровни должны, снижая аппетит, препятствовать прогрессированию алиментарного ожирения. Фактически этого не происходит. Напротив, стимуляция пролиферации эндотелия скорее всего способствует улучшению кровоснабжения жировой ткани и ее прогрессивному росту. Провоспалительные функции лептина приводят к тому, что постоянно нарастающий объем жировой ткани становится не просто метаболически активным элементом организма, а постоянным источником факторов, поддерживающих системное воспаление, которое в свою очередь может утяжелять клиническое течение БА.

Как показывают результаты исследований, и БА, и ожирение – заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае более локальный, сосредоточенный преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае – более распространенный, влияющий на многие органы и системы. Условиями поддержания такого воспаления и его дальнейшего усиления могут быть:

- ✓ вовлечение в данный процесс больших объемов биологических тканей, в первую очередь жировой;
- ✓ участие в нем крупных сегментов иммунной системы, таких как врожденный и гуморальный иммунитет.

Сочетание и взаимное усиление этих факторов приводят к утяжелению клинического течения БА и затруднению контроля заболевания [36].

### Алгоритм обследования и лечения

С учетом взаимосвязи БА и ожирения целесообразно разработать алгоритм обследования и лечения таких пациентов.

В первую очередь важно правильно оценить тяжесть БА, уровень контроля и риск неблагоприятного исхода. Тяжесть БА

Таблица 1. Оценка состояния пациента с бронхиальной астмой

Состояние	Алгоритм действий
Контроль БА: оценить контроль симптомов и факторы риска	Оценить контроль симптомов за последние четыре недели. Определить другие факторы риска неблагоприятных исходов. Измерить показатели функции легких до начала лечения, далее через три – шесть месяцев. Затем измерять периодически, например ежегодно
Проблемы, связанные с лечением	Зафиксировать текущую ступень терапии у пациента и спросить о побочных эффектах. Понаблюдать, как пациент пользуется ингалятором, проверить его технику ингаляции. Обсудить приверженность лечению. Проверить наличие у пациента письменного плана действий при БА. Узнать отношение пациента к тому, что он болен БА, и его цели, касающиеся БА
Наличие сопутствующих заболеваний	К ним относят ринит, риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, депрессию и тревожность. Необходимо установить сопутствующие заболевания, поскольку они могут способствовать возникновению респираторных симптомов и низкому качеству жизни. Их лечение может усложнить ведение БА

согласно GINA 2015 оценивается ретроспективно, исходя из объема терапии, достаточной для контроля заболевания. Если контроля удалось добиться на первой-второй ступени терапии, то это легкая БА, если на третьей – средняя. Тяжелая астма требует проведения четвертой-пятой ступени терапии.

У каждого пациента оценка БА должна включать оценку ее контроля (как контроля симптомов, так и риска неблагоприятных исходов в будущем), проблем, связанных с лечением, особенно это касается техники ингаляции и соблюдения предписанного режима терапии (приверженности лечению), а также оценку любых сопутствующих заболеваний, в том числе ожирения, которые могут ухудшать переносимость симптомов и качество жизни (табл. 1). Определение показателей функции внешнего дыхания, особенно ОФV<sub>1</sub>, является важной составляющей оценки возможного риска в будущем.

Существует множество опросников и анкет, которые помогают в этом вопросе врачу. Основным в нашей стране считается опросник ACQ-5, с помощью которого проводят количественную оценку уровня контроля заболевания.

GINA 2015 рекомендует определять уровень контроля и риска неблагоприятных исходов по упрощенному опроснику, который позволяет оценить симптомы за последние четыре недели (табл. 2).

Как видно из табл. 1 и 2, ожирение – состояние, увеличивающее риск неблагоприятного исхода БА. Согласно GINA 2014, 2015, у пациентов с ожирением контролировать БА сложнее. Об этом свидетельствуют результаты исследований последних лет о сниженном ответе тучных пациентов на ингаляционные ГКС и бета-агонисты длительного действия [37–40]. Это может быть связано с особенностями воспаления дыхательных путей, сопутствующими заболеваниями, такими как синдром обструктивного апноэ сна и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, механическими и другими факторами, которые пока не определены. Кроме того, плохая физическая форма и уменьшение объема легких, связанное с накоплением абдоминального жира, могут способствовать возникновению одышки и напоминать БА в ее отсутствие.

Эти особенности клинического течения определяют необхо-



димостью учета дополнительных факторов риска. У всех пациентов с БА следует регистрировать ИМТ. Из-за наличия других потенциальных факторов, обуславливающих возникновение одышки и свистящих хрипов у пациентов с ожирением, крайне важно подтвердить диагноз БА путем объективного измерения переменного ограничения воздушного потока. Бронхиальная

астма чаще встречается у пациентов с ожирением [41]. Однако при ожирении имеет место как избыточная, так и недостаточная диагностика [42–43].

Пациентам с БА на фоне ожирения рекомендуется такая же ступенчатая терапия, как и пациентам без ожирения. Как и у других пациентов с БА, основой терапии у пациентов с ожирением считаются ингаляционные ГКС

(уровень доказательности В), несмотря на то, что ответ у таких больных может быть снижен [44]. Начиная с третьей ступени терапии пациенты могут получать фиксированные комбинации низких доз ингаляционных ГКС с бета-2-агонистами длительного действия как в режиме постоянной терапии, так и по требованию, на четвертой-пятой ступени – дополнитель-

Таблица 2. Оценка контроля симптомов и будущего риска

А. Уровень контроля симптомов БА		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
За последние четыре недели у пациента наблюдались				
Дневные симптомы более двух раз в неделю	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Ни одно из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Любое ночное пробуждение, вызванное БА	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет			
Препараты неотложной помощи требовались более двух раз в неделю	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет			
Любое ограничение активности, обусловленное БА	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет			
<b>Б. Факторы риска неблагоприятных исходов при БА</b>				
Оценивать факторы риска при постановке диагноза, а затем периодически, особенно у пациентов, испытывающих обострения, измерять ОФВ <sub>1</sub> в начале лечения, через три – шесть месяцев терапии, направленной на контроль заболевания, для регистрации наилучшего личного показателя функции легких, затем периодически для оценки текущего риска				
<b>Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ симптомы неконтролируемой БА (как указано выше);</li> <li>■ ингаляционные ГКС не назначены: плохая приверженность лечению ингаляционными ГКС, неправильная техника ингаляции;</li> <li>■ чрезмерное использование КДБА (с увеличением смертности, если &gt; 1 × 200-дозного баллончика в месяц);</li> <li>■ низкий ОФВ<sub>1</sub>, особенно &lt; 60% от должного;</li> <li>■ значительные психологические или социально-экономические проблемы;</li> <li>■ курение;</li> <li>■ воздействие аллергена при сенсibilизации;</li> <li>■ сопутствующие заболевания: ожирение; риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия;</li> <li>■ эозинофилия мокроты или крови;</li> <li>■ беременность.</li> </ul>			Наличие одного или более таких факторов риска повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются	
<b>Другие значимые независимые факторы риска обострений включают:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА;</li> <li>■ ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев</li> </ul>				
<b>Факторы риска развития фиксированного ограничения скорости воздушного потока:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ отсутствие терапии ингаляционными ГКС;</li> <li>■ воздействие табачного дыма, вредных химикатов или профессиональных вредностей;</li> <li>■ низкий ОФВ<sub>1</sub>;</li> <li>■ хроническая гиперсекреция слизи;</li> <li>■ эозинофилия мокроты или крови</li> </ul>				
<b>Факторы риска побочных эффектов лекарственных средств:</b>				
<b>системные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ частое применение пероральных ГКС;</li> <li>■ длительное применение ингаляционных ГКС;</li> <li>■ применение высоких доз и/или сильнодействующих ингаляционных ГКС;</li> <li>■ применение ингибиторов цитохрома P450;</li> </ul>				
<b>местные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ применение высоких доз или сильнодействующих ингаляционных ГКС;</li> <li>■ неправильная техника ингаляции</li> </ul>				

Примечание. КДБА – бета-2-агонист короткого действия.



но М-холинолитик длительно-го действия тиотропия бромид (Спирива Респимат) через новое дозировочное устройство респимат.

У части пациентов с БА на фоне ожирения назначение ингибиторов антилейкотриеновых рецепторов в монотерапии может иметь преимущества в связи с их общим иммуномодулирующим и противовоспалительным действием и влиянием на эозинофильный и нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей [45]. У пациентов с БА и ожирением повышается синтез цистеиновых лейкотриенов [46]. В одном из больших ретроспективных исследований показан хороший ответ таких больных на монтелукаст [47]. Причем этот эффект сохраняется и при наблюдении при сочетании БА и ожирения нейтрофильном воспалении дыхательных путей. Как показали результаты исследования, нейтрофилы чрезвычайно чувствительны к подавляющим эффектам антагонистов *cysLTR1*, хотя и отвечают умеренно на стимуляцию *cysLTRs*. Несмотря на то что нейтрофилы не продуцируют лейкотриены, они экспрессируют рецепторы *cysLTR1*, но в меньшем количестве, чем другие типы клеток (эозинофилы, моноциты; тучные клетки). Этим можно объяснить способность лейкотриенов повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и количеству нейтрофилов в дыхательных путях [44].

Кроме прямой активации антилейкотриеновые препараты оказывают вторичный *cysLTR1*-независимый противовоспалительный эффект, обусловленный

главным образом действием на клетки врожденной иммунной системы «нейтрофилы и моноциты/макрофаги» [48, 49].

Исследования показали, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут иметь потенциальное преимущество и при других нарушениях, которые часто связаны с астмой, но могут быть и самостоятельными заболеваниями, например при аллергическом рините [50], атопическом дерматите [51], крапивнице [52] и проч. [53]. При аллергическом рините и хронической крапивнице эти препараты вошли в международные рекомендации как препараты терапии второй линии [54].

Как известно, у лиц старшего возраста на фоне метаболических нарушений при ожирении рано начинаются клинические проявления атеросклероза, в том числе коронарных артерий, с развитием миокардиальной гипоксии. Позитивное влияние антилейкотриеновых препаратов на их течение показано в эксперименте [55, 56].

Вследствие дополнительных эффектов антилейкотриеновые препараты могут иметь преимущества в дополнение к терапии ингаляционными ГКС у пациентов с БА старшего возраста [57, 58].

Дополнительный положительный эффект достигается за счет влияния на часто наблюдаемое у тучных пациентов апноэ сна [59, 60].

У больных БА на фоне ожирения в план лечения следует включать мероприятия по снижению массы тела (уровень доказательности В). Видимо, увеличения физической активности без про-

У пациентов, страдающих бронхиальной астмой на фоне ожирения, в план лечения следует включать мероприятия по снижению массы тела (уровень доказательности В). Увеличения физических нагрузок без проведения других мероприятий недостаточно (уровень доказательности В)

ведения других мероприятий недостаточно (уровень доказательности В).

У пациентов с ожирением снижение массы тела способствует улучшению контроля БА, показателей функции внешнего дыхания, состояния здоровья и уменьшению потребности в лекарственных препаратах. Причем даже снижение массы тела на 5–10% способно улучшить контроль БА и повысить качество жизни [61, 62].

Необходимо также динамическое наблюдение у эндокринолога и психоневролога для эффективного и безопасного снижения массы тела, что безусловно повлечет за собой облегчение течения БА, снижение проявлений метаболического синдрома и увеличение дыхательных объемов.

Не стоит забывать, что ожирение негативно влияет не только на бронхолегочную систему, но и на другие органы. Поэтому крайне важны комплексное обследование пациента и работа со специалистами смежных специальностей. 🍌

## Литература

1. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach, 2007.
2. Mannino D.M. Surveillance for asthma – United States, 1988–1999. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2002. Vol. 51. P. 1–13.
3. Price D., Fletcher M., van der Molen T. et al. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014. Vol. 24. № 14009.
4. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru/)
5. Bickelmann A.G., Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome // *Am. J. Med.* 1956. Vol. 21. № 5. P. 811–818.





6. Потемкин В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 1986.
7. Lawson J.A., Rennie D.C., Dosman J.A. et al. Obesity, diet, and activity in relation to asthma and wheeze among rural dwelling children and adolescents // J. Obes. 2013.
8. Тарханов И.Р. Голод. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. В 86 т. СПб., 1890–1907.
9. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/
10. Stevens G.A., Finucane M.M., Paciorek C.J. et al. Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9844. P. 824–834.
11. Food and agriculture organization of the united nations. Rome, 2013. Доклад ООН, 2013.
12. Tantisira K.G., Weiss S.T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma // Thorax. 2001. Vol. 56. Suppl. 2. P. ii64–73.
13. Dixon A.E., Holguin F., Sood A. et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma // Proc. Am. Thorac. Soc. 2010. Vol. 7. № 5. P. 325–335.
14. Yeh K.H., Skowronski M.E., Coreno A.J. et al. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma // J. Asthma. 2011. Vol. 48. № 6. P. 546–552.
15. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // Thorax. 2008. Vol. 63. № 1. P. 14–20.
16. Sood A., Qualls C., Li R. et al. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 1. P. 65–71.
17. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. № 3. P. 235–242.
18. Dixon A.E., Shade D.M., Cohen R.I. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma // J. Asthma. 2006. Vol. 43. № 7. P. 553–558.
19. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. № 5. P. 1111–1119.
20. Hall I.P. Genetics and pulmonary medicine 8: asthma // Thorax. 1999. Vol. 54. № 1. P. 65–69.
21. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н., Бердникова Н.Г. Генетика бронхиальной астмы // Генетика бронхолегочных заболеваний. Монография / под ред. В.П. Пузырева, Л.В. Огородовой (Серия монографий Российского респираторного общества). М.: Атмосфера, 2010.
22. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. № 1. С. 15–24.
23. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма // Лечащий врач. 2014. № 5. С. 100–106.
24. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. 1993. Vol. 259. № 5091. P. 87–91.
25. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. № 12. P. 1785–1788.
26. Murphy A., Tantisira K.G., Soto-Quirós M.E. et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma // Am. J. Hum. Genet. 2009. Vol. 85. № 1. P. 87–96.
27. Tremblay K., Lemire M., Provost V. et al. Association study between the CX3CR1 gene and asthma // Genes. Immun. 2006. Vol. 7. № 8. P. 632–639.
28. Sirois-Gagnon D., Chamberland A., Perron S. et al. Association of common polymorphisms in the fractalkine receptor (CX3CR1) with obesity // Obesity (Silver Spring). 2011. Vol. 19. № 1. P. 222–227.
29. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders // Nature. 2006. Vol. 444. № 7121. P. 860–867.
30. Nguyen M.T., Satoh H., Favelyukis S. et al. JNK and tumor necrosis factor- $\alpha$  mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 42. P. 35361–35371.
31. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function // Nature. 1997. Vol. 389. № 6651. P. 610–614.
32. Heijink I.H., Vellenga E., Borger P. et al. Interleukin-6 promotes the production of interleukin-4 and interleukin-5 by interleukin-2-dependent and -independent mechanisms in freshly isolated human T cells // Immunology. 2002. Vol. 107. № 3. P. 316–324.
33. Simpson J.L., Scott R.J., Boyle M.J., Gibson P.G. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 172. № 5. P. 559–565.
34. Pretolani M., Goldman M. Cytokines involved in the downregulation of allergic airway inflammation // Res. Immunol. 1997. Vol. 148. № 1. P. 33–38.
35. Chin-Chance C., Polonsky K.S., Schoeller D.A. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 8. P. 2685–2691.
36. Boulet L.P. Influence of comorbid conditions on asthma // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33. № 4. P. 897–906.
37. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 11. P. 2240–2247.
38. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? // Allergy. 2006. Vol. 61. № 1. P. 79–84.
39. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M. et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 178. № 7. P. 682–687.
40. Boulet L.P. Asthma and obesity // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol. 43. № 1. P. 8–21.



41. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Boulet L.P. et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults // CMAJ. 2008. Vol. 179. № 11. P. 1121–1131.
42. Van Huisstede A., Castro Cabezas M., van de Geijn G.J. et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese // Respir. Med. 2013. Vol. 107. № 9. P. 1356–1364.
43. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M. et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 178. № 7. P. 682–687.
44. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R. et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function // J. Immunol. Res. 2014.
45. Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P. et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // Eur. J. Clin. Invest. 2011. Vol. 41. № 1. P. 30–38.
46. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. № 3. P. 495–503.
47. Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C. et al. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants // Inflamm. Res. 2009. Vol. 58. № 5. P. 263–268.
48. Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Clin. Otolaryngol. 2006. Vol. 31. № 5. P. 360–367.
49. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // Drugs. 2007. Vol. 67. № 6. P. 887–901.
50. Holme H., Winckworth L.C. Montelukast can reduce the severity and extent of atopic dermatitis // J. Paediatr. Child. Health. 2013. Vol. 49. № 5. P. 412–415.
51. Kosnik M., Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticarial // Respir. Med. 2011. Vol. 105. Suppl. 1. P. S84–88.
52. Riccioni G., Bucciarelli T., Mancini B. et al. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety // Curr. Med. Chem. 2007. Vol. 14. № 18. P. 1966–1977.
53. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // Allergy. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
54. Di Gennaro A., Haeggström J.Z. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease // Adv. Immunol. 2012. Vol. 116. P. 51–92.
55. Nobili E., Salvado M.D., Folkersen L. et al. Cysteinyl leukotriene signaling aggravates myocardial hypoxia in experimental atherosclerotic heart disease // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 7. P. e41786.
56. Bozek A., Warkocka-Szoltyssek B., Filipowska-Gronska A., Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients // J. Asthma. 2012. Vol. 49. № 5. P. 530–534.
57. Scichilone N., Battaglia S., Benfante A., Bellia V. Safety and efficacy of montelukast as adjunctive therapy for treatment of asthma in elderly patients // Clin. Interv. Aging. 2013. Vol. 8. P. 1329–1337.
58. Montelukast for sleep apnea: a review of the clinical effectiveness, cost effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014. CADTH Rapid Response Reports.
59. Goldbart A.D., Greenberg-Dotan S., Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study // Pediatrics. 2012. Vol. 130. № 3. P. e575–580.
60. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L. et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol. 43. № 1. P. 36–49.
61. Adeniyi F.B., Young T. Weight loss interventions for chronic asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 7. CD009339.
62. Moreira A., Bonini M., Garcia-Larsen V. et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I) // Allergy. 2013. Vol. 68. № 4. P. 425–439.

### Bronchial Asthma Combined with Obesity: Modern Understanding

N.V. Shartanova<sup>1</sup>, T.N. Surovenko<sup>2</sup>, Ye.F. Glushkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Immunology of the Russian Federal Medical and Biological Agency

<sup>2</sup> Pacific State Medical University

Contact person: Yelena Fedorovna Glushkova, glushkovaef@gmail.com

*Here we present the modern understanding regarding therapeutic methods for bronchial asthma combined with obesity. The study results demonstrate controversial data regarding interaction between these two multi-factorial diseases. Whereas therapy of bronchial asthma has demonstrated certain progress, however, when it proceeds in combination with obesity it results in facing substantial difficulties for general practitioners. In the current paper, we will consider therapeutic approaches for patients suffering from bronchial asthma in combination with obesity.*

**Key words:** bronchial asthma, obesity, chronic obstructive lung disease