

В.Н. ЦИБУЛЬКИНА, Н.А. ЦИБУЛЬКИН

616.248: 613.25

Казанский государственный медицинский университет
Казанская государственная медицинская академия

Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность?

Цибулькина Вера Николаевнадоктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии КГМУ
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 261-74-11

Сочетание бронхиальной астмы и ожирения является актуальной проблемой практического здравоохранения. Современные научные данные подтверждают наличие у ожирения системного провоспалительного эффекта. В статье рассматриваются основные особенности течения астмы у пациентов с ожирением, а также возможные патофизиологические механизмы влияния избыточного количества жировой ткани в организме на характер течения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: астма, ожирение, воспаление.

V.N. TSIBULKINA, N.A. TSIBULKINKazan State Medical University
Kazan State Medical Academy

Asthma and obesity: coincidence or pattern?

Combination of asthma and obesity is actual problem of practical health care. Current scientific evidence supports the existence of a systemic pro-inflammatory effects of obesity. The article reviews the main features of asthma in obese patients, as well as the possible pathophysiological mechanisms of the influence of excess body fat on the nature of bronchial asthma.

Keywords: asthma, obesity, inflammation.

В настоящее время бронхиальная астма как одно из наиболее часто встречающихся заболеваний представляет собой серьезную и все более нарастающую угрозу общественному здоровью. На лечение пациентов с астмой и ассоциированными с ней состояниями, по некоторым данным, расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения (1). По приблизительным оценкам, ее распространенность в разных странах составляет на сегодняшний день от 3 до 15% населения, причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных с этим диагнозом возросло более чем втрое (2). Вместе с тем исследования показывают, что в тех же регионах мира, где происходит увеличение заболеваемости астмой, среди населения наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточным весом разной степени выраженности. В развитых странах, где данная тенденция выражена наиболее ярко, ожирение и связанные с ним заболевания претендуют на значительную часть бюджета здравоохранения (3).

Систематическое сочетание этих двух заболеваний не могло не привлечь внимания ученых. На сегодняшний день накоплен достаточно большой объем научных данных, которые подтверждают наличие определенной взаимосвязи между бронхиальной астмой и ожирением. Показано, в частности, что наличие ожирения сочетается с более высокой частотой воз-

никновения астмы, а также с более высокой степенью тяжести ее течения (4). Несмотря на немалое количество исследований, посвященных этой проблеме, среди специалистов до сих пор нет единого мнения о том, является ли это сочетание простым совпадением или эти состояния каким-то образом связаны друг с другом по патогенезу. С одной стороны, прогрессивное увеличение числа пациентов с одновременным наличием ожирения и астмы заставляет предполагать между этими состояниями глубинную этиологическую взаимосвязь, с другой стороны, оба этих заболевания могут быть следствием определенных демографических или социальных особенностей, характерных для тех стран, где наблюдается такое явление, и не иметь общих патогенетических механизмов.

Клинические исследования, посвященные анализу течения астмы при сопутствующем ожирении, продемонстрировали ряд типичных черт, присущих данной группе пациентов. В частности, было выявлено, что это, как правило, лица более старшего возраста, с наличием различной сопутствующей патологии. Имеются также указания на то, что ассоциированность астмы и ожирения более характерна для женщин. Предполагается, что это может быть связано как с зависимостью течения астмы от изменений гормонального фона, так и с особенностями механизма взаимосвязи этих заболеваний с учетом исходной



специфики метаболизма жировой ткани у женщин (5). Однако в соответствии с данными большинства исследователей, существенной разницы по основным демографическим показателям между больными астмой с ожирением и без такового выявлено не было (6). Это еще раз подчеркивает, что влияние избыточного веса на течение астмы не зависит в сколько-нибудь значительной мере от образа жизни и социального положения пациента, а имеет, скорее всего, объективный патогенетический характер. Вместе с тем данная проблема присутствует и в педиатрической практике, особенно в связи с тем, что сочетанная эпидемия астмы и ожирения в развитых странах проявляется наиболее наглядно именно в детском возрасте (7).

Менее однозначными выглядят статистические данные о курении среди различных категорий пациентов с астмой. По данным зарубежных медицинских страховых компаний, около 7% больных астмой с нормальной массой тела и более 10% больных с ожирением продолжают регулярное употребление табачных изделий, несмотря на наличие у них хронического легочного заболевания. Данная разница, хотя и не выглядит существенной, тем не менее может вносить определенный вклад в различия клинического течения астмы в этих группах больных и влиять на суммарную эффективность проводимого лечения. В то же время, примерно половина куривших ранее пациентов отказалась от употребления табака после того, как у них была диагностирована астма, причем доля таких лиц среди больных с ожирением была даже несколько выше, чем в группе пациентов с нормальной массой тела. Таким образом, влияние внешних факторов на взаимосвязь бронхиальной астмы и ожирения, если и присутствует, то является достаточно незначительным и не может объяснить всех отклонений в картине астмы, связанных с комбинацией этих заболеваний.

Однако самой существенной и наиболее клинически значимой особенностью течения астмы у больных с ожирением считается наблюдаемая у них меньшая эффективность базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (И-ГКС), что нередко требует повышения суточной дозы применяемых препаратов и препятствует ожидаемому снижению тяжести заболевания в процессе лечения (8). Более того, наличие ожирения, в зависимости от степени его выраженности, повышало от двух до четырех раз частоту госпитализации пациента по поводу обострения астмы в течение года по сравнению с нормальной массой тела при равной степени тяжести заболевания. Сходным образом доля пациентов, вынужденных хотя бы раз в течение месяца прибегать к системной кортикостероидной терапии, оказалась при ожирении почти вдвое выше. При этом отмечался не только сниженный ответ на базисную терапию ингаляционными кортикостероидами, но и определенная толерантность к действию бронходилатирующих препаратов, интенсивно используемых в период обострения (9).

В соответствии с требованиями современных стандартов лечения астмы, препараты из группы И-ГКС регулярно используют более 90% пациентов с астмой персистирующего течения, причем в равной мере вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения (10). Совершенно иначе обстоит дело с оральными кортикостероидами. Хотя и нечастые, но регулярные с точки зрения длительной терапии эпизоды использования системных кортикостероидов у пациентов с ожирением, встречаются почти вдвое чаще по сравнению с лицами с нормальной массой тела (11). Эти данные определенно свидетельствуют о наличии постоянных трудностей, возникающих при лечении таких больных. Очевидно, что в данном случае речь идет о существенно меньшей степени контроля астмы препаратами базисной терапии, в том числе и из группы И-ГКС. Это может быть связано как с недостаточностью применяемой дозы, так

и с возможным развитием толерантности к данной группе препаратов на молекулярно-клеточном уровне.

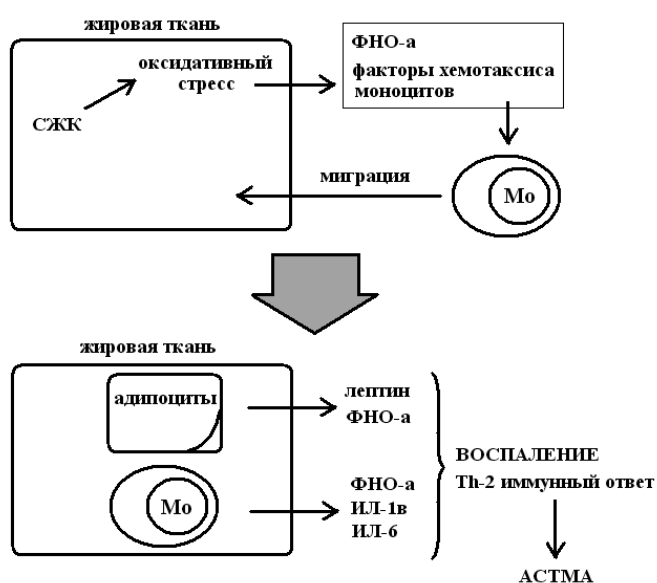
Более высокая частота обострений течения астмы у больных с ожирением также неизбежно приводит к увеличению применения бронхолитических препаратов из групп бета-агонистов, холинолитиков или их комбинации в качестве средств неотложной помощи (12). Регулярное использование данных препаратов с частотой более двух раз в сутки также свидетельствует о недостаточном контроле астмы и, кроме того, сопряжено с развитием ряда неблагоприятных побочных эффектов (13). Для пациентов старших возрастных групп, к которым преимущественно и относятся больные астмой с ожирением, побочные эффекты бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему могут оказаться достаточно серьезным препятствием к их повседневному применению или даже стать источником дополнительных сопутствующих заболеваний. Кроме того, сам факт зависимости пациента от препаратов неотложной помощи существенно снижает качество его жизни даже вне зависимости от возможных побочных эффектов такой терапии.

В этой связи следует отметить, что рядом исследователей было выявлено, что наличие ожирения также влияет и на субъективную переносимость пациентами с астмой своего заболевания. В частности, оно существенно понижало показатели качества жизни (14). Пациенты с ожирением имели достоверно худшие результаты, чем лица с нормальным весом, а доля лиц с качеством жизни ниже среднего была среди тучных больных более чем вдвое выше. Более того, данный критерий, как правило, рассматривался в контексте четырех основных направлений — выраженность симптомов, эмоциональное состояние, физическая активность и состояние окружающей среды. По всем указанным направлениям доля пациентов с показателями ниже среднего была более чем вдвое выше именно среди больных с ожирением, причем в наибольшей степени страдала физическая активность и переносимость симптомов.

Вместе с тем интересно отметить, что, несмотря на повышенную выраженность симптомов и существенное ограничение двигательной активности, эмоциональное состояние у пациентов с астмой и ожирением страдало в меньшей степени. Это может свидетельствовать об относительной независимости субъективного самочувствия пациента от общей негативной оценки собственного состояния у больных с астмой и ожирением. Оценка самими больными результативности проводимого лечения продемонстрировала сходные результаты. Средний показатель уровня сложности в контроле астмы был почти вдвое выше среди больных с ожирением по сравнению с пациентами, имевшими нормальный вес. Аналогичная закономерность была выявлена и в отношении доли лиц с не полностью контролируемым течением заболевания. Приведенные данные лишней раз доказывают, что отягощающее влияние ожирения на исходы лечения больных с астмой имеет в большинстве случаев объективный характер и требует дальнейшего изучения.

Специалисты полагают, что данная закономерность может иметь в своей основе несколько различных причин. Наиболее простым объяснением является предположение о том, что ограничение дыхательных движений грудной клетки, свойственное тучным людям, становится основным механизмом усугубляющего воздействия ожирения на течение астмы. В этой связи, возникновение одышки во время двигательной активности у тучных пациентов может быть истолковано как проявление астмы. И действительно, такое влияние имеет место. Основные показатели функционального состояния легких у тучных больных с астмой оказываются обычно хуже, чем у пациентов с аналогичной степенью тяжести заболевания, но без избыточного веса (8).

Рисунок 1.
Вероятные механизмы влияния ожирения на течение бронхиальной астмы.



СЖК — свободные жирные кислоты; Мо — моноциты;
ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа;
ИЛ-1β — интерлейкин-1-бета; ИЛ-6 — интерлейкин-6

Не исключается также, что определенную роль в наблюдаемом отличии клинического течения астмы у лиц с ожирением может играть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Как известно, она является не только одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при астме, но и считается одним из значимых факторов ее развития (13). У больных астмой с ожирением ГЭРБ, встречается, по разным данным, почти в половине всех случаев по сравнению с одной третью случаев среди пациентов с нормальным весом. Следует отметить, что это заболевание, в целом, характерно как для ожирения, так и для астмы в отдельности, причем в последнем случае оно играет, по-видимому, еще и патогенетическую роль. Таким образом, существует вполне определенная возможность отягощающего влияния ожирения на течение астмы именно за счет частого наличия ГЭРБ среди таких пациентов.

Все перечисленное выше послужило поводом для более углубленного исследования проблемы сочетания астмы и ожирения, которая, таким образом, оказалась на стыке двух направлений научного поиска — с одной стороны, это изучение метаболической патологии, ярким проявлением которой является ожирение, а с другой, дальнейшая разработка концепции бронхиальной астмы как хронического заболевания, сопровождающегося персистирующим воспалением.

Представление о жировой ткани, как о пассивном хранилище энергетических резервов организма, осталось в прошлом. На сегодняшний день 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 целого ряда обменных процессов в масштабах всего организма. Наиболее известным примером в этом отношении является участие жировой ткани в углеводном обмене, а именно, в формировании резистентности к инсулину у пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом 2-го типа (15).

Однако исследования биохимических процессов в адипоцитах показали, что их активность не ограничивается влиянием на метаболические процессы. В частности, G. Hotamisligil с соавторами еще в начале 90-х годов прошлого века выявили в клетках жировой ткани высокий уровень экспрессии ряда регуляторных факторов (цитокинов), принимающих участие в формировании и поддержании воспалительных процессов в организме (16). Эти данные привели к коренному пересмотру представлений об ожирении, как о состоянии, связанном только с избыточным накоплением жировой ткани и приводящему лишь к увеличению веса пациента. Гипертрофия адипоцитов, имеющая место при ожирении, существенно изменяет как нормальную функцию жировой ткани, так и ее клеточный состав. Имеющиеся данные позволяют рассматривать ожирение как заболевание, одним из составных элементов которого является состояние хронического воспаления, охватывающего весь организм в целом.

Исследования в этом направлении, проведенные в течение последнего десятилетия, привели к формированию доказанной и на сегодняшний день уже общепринятой концепции ожирения как системного явления, сопровождающегося рядом признаков устойчивого, хотя и невысокого по интенсивности, воспалительного процесса (17). Было, например, продемонстрировано, что патологические компоненты, объединенные понятием метаболического синдрома, имеют в своем патогенезе много общих черт, связанных с явлениями активации воспалительных явлений в ряде органов и тканей, включая жировую и мышечную ткань (18). 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.

В связи с широким распространением избыточного веса и ожирения, которые в свою очередь предрасполагают к возникновению ряда связанных с ними патологических состояний, включая заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой системы, данные факторы уже оказывают значительное влияние на общественное здоровье. Однако, как было показано, избыточное накопление жировой ткани в организме может иметь не только метаболические последствия. Очевидно, что наличие хронических персистирующих воспалительных явлений не может не повлиять на течение других патологических состояний, содержащих в своем патогенезе воспалительный компонент большей или меньшей степени выраженности (19). К таковым, безусловно, может быть отнесена и бронхиальная астма. Преимущественная связь именно этого заболевания с ожирением становится более очевидной, если подробнее рассмотреть механизмы воспалительных явлений, возникающих при чрезмерном накоплении в организме жировой ткани.

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что специфическими для воспалительного процесса при наличии ожирения являются следующие признаки:

- включение внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за воспалительную активацию клеток;
- экспрессия поверхностных мембранных структур и рецепторов, участвующих в межклеточных взаимодействиях при формировании воспаления;
- выработка цитокинов, стимулирующих дальнейшее развитие и поддержание воспалительного ответа;
- формирование маркеров острой фазы, характеризующих распространенность и клиническое значение воспалительного процесса (19).



Вышеперечисленные свойства проявляются в клетках различных типов, но в основном это касается клеток жировой ткани и иммунной системы (20, 21). В частности, было показано, что при ожирении происходит существенная пролиферация клеток макрофагального типа в жировой ткани. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и один из факторов хемотаксиса моноцитов.

Предполагается, что в условиях ожирения структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии и постоянного оксидативного стресса, вызванного, в частности, токсическим воздействием промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот (22). 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, активируют и далее усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма (23). В дальнейшем происходит генерализация воспаления с повышением синтеза таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1-бета (ИЛ-1В) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), а также С-реактивного белка (СРБ) (24).

Таким образом, большие объемы жировой ткани становятся постоянным источником значительных количеств провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами, что приводит к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса. Особенность данного воспаления заключается в том, что оно не вполне соответствует общепринятому патофизиологическому представлению об этом процессе. Для его описания были даже предложены специальные термины, такие как мета-воспаление или пара-воспаление. Его характерной чертой можно считать невысокую интенсивность, не дающую прямых клинических симптомов, но, в то же время, выраженную системность, т.е. воздействие на широкий спектр органов и тканей, приводящее к изменению их метаболизма, нарушению их функции и параллельной активации в них реакций иммунной системы. Примерами такого системного воздействия могут служить сосудистый атерогенез, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа (25).

Все перечисленные цитокины, являясь продуктами синтеза активированных макрофагов, обладают, в свою очередь, способностью стимулировать активность других клеточных элементов иммунной системы, что ведет к последующему дальнейшему усилению воспалительного ответа. В этой связи одной из наиболее важных мишеней провоспалительных цитокинов, синтезируемых макрофагами и адипоцитами, являются Т-хелперы, регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов, осуществляющие контроль за характером, направленностью и интенсивностью иммунного ответа. В настоящее время выделяют два типа Т-хелперов, различающихся по спектру свойственных им регуляторных функций, это Th-1 тип, контролирующей клеточные формы иммунного ответа, и Th-2 тип, регулирующий гуморальный компонент иммунного ответа (26).

Воспаление, генерируемое активированными макрофагами при ожирении, не связано с проникновением в организм чужеродного агента и, следовательно, не имеет специфической антигенной направленности и не связано с синтезом специфических антител. Однако, один из цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами в жировой ткани, а именно ИЛ-6, обладает способностью стимулировать реакции, контролируемые Т-хелперами типа Th-2 (27). Это дает основания предполагать, что иммунные реакции, опосредованные Th-2

хелперами, могут усиливаться или как минимум существенным образом изменяться под воздействием постоянного избыточного синтеза ИЛ-6 у пациентов с ожирением.

Значение этого взаимодействия становится более понятным, если принять во внимание тот факт, что бронхиальная астма является как раз тем заболеванием, чей патогенез включает в себя как хроническое персистирующее воспаление, локализующееся в стенках дыхательных путей, так и смещенность регуляторного профиля Т-хелперов в направлении реакций типа Th-2, т.е. гуморального иммунного ответа. Именно непропорционально высокий уровень синтеза иммуноглобулинов класса E (IgE) считается в настоящее время одним из факторов развития atopической бронхиальной астмы.

ФНО- α , уровень которого существенно повышен при ожирении, также играет роль в отдельных звеньях патогенеза бронхиальной астмы, усиливая воспалительные явления в стенке бронхов. Таким образом, молекулярно-клеточные механизмы, участвующие в патогенезе как ожирения, так и астмы, во многом совпадают и, следовательно, существует большая вероятность того, что они могут иметь друг на друга определенное взаимное влияние (28).

И хотя считается, что провоспалительные цитокины при астме действуют в основном локально, формируя воспалительный процесс непосредственно в стенке дыхательных путей, не исключено, тем не менее, что при этом заболевании также могут присутствовать элементы системного воспаления. Напротив, уровень интерлейкина-10, подавляющего продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , при ожирении оказывается сниженным, что также может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжелому течению астмы у тучных лиц (29).

При ожирении, помимо перечисленных выше цитокинов, непосредственно участвующих в инициации и регуляции воспалительных реакций, одну из ключевых ролей 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 (30). Лептин был открыт в середине 90-х годов прошлого века, но его функция на сегодняшний день остается все еще не вполне понятной. Сывороточный уровень лептина зависит в основном от количества жировой ткани и, следовательно, у лиц с ожирением оказывается закономерно повышенным.

Однако функции лептина также включают в себя влияние на регуляторные внутриклеточные механизмы. В частности, было показано, что он обладает свойствами повышать уровень фактора роста сосудистого эндотелия и изменять функцию регуляторных клеток иммунной системы (31). Связь лептина с воспалением также подтверждается обнаружением его повышенных сывороточных концентраций при хронических воспалительных процессах, включая бронхиальную астму. Специфическая роль лептина именно в отношении астмы была продемонстрирована в опытах на мышах, где был показан его эффект в виде усиления бронхоспазма при введении антигена на фоне предшествовавшей сенсibilизации, что, в целом, сходно с механизмом развития atopической астмы у человека (32). Кроме того, увеличение сывороточных концентраций лептина при наличии сенсibilизации сопровождается нарастанием уровня продукции цитокинов, обеспечивающих развитие иммунного ответа по Th-2 типу. По-видимому, лептин имеет возможность влиять на течение астмы через различные звенья ее патогенеза: это и регуляторное звено, связанное с активацией определенных субпопуляций лимфоцитов, и эф-

факторное звено, определяющее развитие клинических явлений бронхиальной обструкции.

Таким образом, функция лептина при ожирении оказывается несколько противоречивой. Теоретически, его высокие уровни должны, снижая аппетит, препятствовать прогрессированию алиментарного ожирения, но, фактически, этого не происходит. Напротив, стимуляция пролиферации эндотелия, по видимому, приводит к улучшению кровоснабжения жировой ткани и ее прогрессивному росту. Провоспалительные же функции лептина приводят к тому, что постоянно нарастающий объем жировой ткани становится не просто метаболически активным элементом организма, но и постоянным источником факторов, поддерживающих системное воспаление, которое, в свою очередь, может утяжелить клиническое течение астмы.

Менее специфическим, но не менее весомым признаком системной воспалительной реакции, может считаться повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), наблюдаемое как при астме, так и при ожирении (33). Этот провоспалительный фактор оказался, по существу, единственным, чье повышение и, следовательно, патогенетическая роль в этом комбинированном воспалительном процессе считается доказанной и общепризнанной. Сывороточные концентрации СРБ оказываются повышенными при изолированном наличии астмы более чем трехкратно против нормы, однако, при сочетании астмы с ожирением этот показатель повышался в еще большей степени, достигая более чем шестикратного увеличения. Это позволяет предполагать, что воспалительные процессы, существующие в обоих случаях, оказывают друг на друга взаимно усиливающее влияние.

Таким образом, как показывают результаты исследований, и астма, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае более локальный, сосредоточенный преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае — гораздо более распространенный, влияющий на многие органы и системы. Условиями поддержания такого воспаления и его дальнейшего усиления могут являться: 1) вовлечение в этот процесс больших объемов биологических тканей, в первую очередь жировой; и 2) участие в нем крупных сегментов иммунной системы, таких как врожденный и гуморальный иммунитет. Сочетание и взаимное усиление этих факторов приводит к утяжелению клинического течения астмы и затруднению контроля заболевания. Основные механизмы влияния ожирения на течение астмы представлены на рис. 1.

В этой связи особое значение приобретает упомянутая выше резистентность пациентов с ожирением к базисной терапии при астме. Исследования на разных группах больных подтвердили наличие у тучных пациентов с астмой более низкого уровня ответа на ингаляционные ГКС, как основу длительной терапии для контроля заболевания (8). Существенно, что такая же закономерность наблюдалась и для комбинированных препаратов, содержащих в своем составе помимо И-ГКС также и бета-агонисты (34). В качестве показателя такой неэффективности могут выступать, помимо более высокой применяемой дозы, частота экстренного использования бета-агонистов для купирования симптомов, наличие приступов в ночное время, а также частота и тяжесть обострений.

Терапевтический эффект И-ГКС определяется их способностью подавлять экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины в клетках иммунной системы, что снижает степень выраженности воспалительной реакции не только на уровне ее клинического проявления, но и уровне механизмов ее формирования. Подавление экспрессии провоспалительных генов происходит в основном за счет торможения внутриклеточных путей передачи сигнала активации клетки вследствие

фосфорилирования задействованного в этом процессе фермента протеинкиназы (35). Повышенная экспрессия ФНО-а или повышенная чувствительность клетки к его эффектам может предотвратить желаемое торможение путей внутриклеточной активации, нейтрализуя, таким образом, противовоспалительный эффект И-ГКС в самой его основе.

И действительно, исследования показали, что повышенные уровни ФНО-а у больных бронхиальной астмой с ожирением являются тем механизмом, который в большой степени подавляет противовоспалительные влияния И-ГКС на клеточном уровне и, тем самым, существенно снижает их клиническую эффективность (36). При этом такое провоспалительное действие ФНО-а реализуется не только локально, в стенках дыхательных путей, но и системно, в масштабах организма. Таким образом, очевидно, что состояние системного воспаления, генерируемое гипертрофированной жировой тканью при ожирении, оказывает прямое влияние как на характер течения и симптоматику астмы, так и на эффективность терапевтических методов контроля данного заболевания.

С практической точки зрения, имеющиеся на сегодняшний день данные о взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения позволяют предложить несколько основных направлений в оптимизации лечения таких пациентов.

В первую очередь это повышение дозы уже используемых препаратов И-ГКС. Данный подход имеет существенную перспективу, т.к. в большинстве случаев речь идет о персистирующей астме легкого или среднетяжелого течения и имеется достаточный резерв для повышения дозы И-ГКС в пределах минимальных побочных явлений. Альтернативой этому может быть более широкое применение небулайзеров как дополнительных средств доставки, повышающих дозу препарата, доставляемого непосредственно в средние и нижние дыхательные пути.

Большие надежды связываются также с возможным участием тучных пациентов с астмой в специализированных программах по снижению веса. Особенность таких программ в данном случае состоит в ограниченной возможности использования расширенного режима физической активности больных, т.к. у многих из них это может усугубить клиническое течение основного заболевания. Еще одним фактором, затрудняющим подбор адекватного пищевого рациона у таких пациентов, является часто присутствующая при атопической форме астмы непереносимость широкого ряда продуктов питания, в том числе, и используемых в диетологии.

Следующее направление является на сегодняшний день наименее разработанным, но и наиболее перспективным. К нему относится возможное применение для базисной терапии, самостоятельно или в комбинации с более низкими дозами И-ГКС, противовоспалительных препаратов из других фармакологических групп (37). Основным ограничением этого направления, помимо собственно разработки таких препаратов, является недостаточное число рандомизированных клинических испытаний, которые могли бы подтвердить эффективность таких вариантов лечения для уже существующих препаратов. Кроме того, действующие протоколы лечения астмы предполагают использование И-ГКС, фактически, при всех вариантах ее персистирующего течения.

Наряду с этим более высокая частота обострений атопической астмы среди таких пациентов, вероятно, потребует использования немедикаментозных методов лечения, а также изменения образа жизни с учетом триггерных факторов окружающей среды. Наиболее перспективными в этой связи могут оказаться стратегии, направленные на профилактику или как минимум существенное сокращение контакта пациента с аллергеном, к которому имеется сенсibilизация.



Комплексное применение различных терапевтических подходов в лечении больных астмой при наличии ожирения, скорее всего, позволит нивелировать те неблагоприятные особенности ее течения, которые свойственны комбинации этих двух широко распространенных заболеваний.

В заключение следует отметить, что, несмотря на определенные успехи в изучении влияния ожирения на состояние пациентов с бронхиальной астмой, многое в этой области остается неясным. Требуется проведение дальнейших высокотехнологических исследований по выяснению механизмов такого влияния на клеточном и молекулярном уровне. Необходима более детальная оценка клинических последствий взаимодействия этих заболеваний, а также анализ эффективности различных вариантов медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gershon A., Wang C., Guan J. et al. Burden of comorbidity in individuals with asthma. *Thorax* 2010; 65: 612-618.
2. Mannino D.M. et al. Surveillance for asthma — United States, 1988-1999. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2002; 51: 1-13.
3. Lenzer J. Obesity related illness consumes a sixth of US health-care budget. *BMJ* 2010; 341:c6014.
4. Beyther D.A. et al. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2007; 175: 661-667.
5. Sood A. et al. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females. *European Respiratory Journal.* 2011; 1 (37): 65-71.
6. Dixon A. et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Asthma. *The Proceedings of the American Thoracic Society.* 2010; 7: 325-335.
7. Kier C. et al. Childhood Overweight and Obesity and Their Association With Asthma. *Journal of Asthma & Allergy Educators.* 2010; October, 27.
8. Saint-Pierre P., Bourding A. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control. *Allergy* 2006; 61: 79-84.
9. Yeh K. et al. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma. *J Asthma.* 2011; May, 23.
10. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население). Приказ Минздрава Российской Федерации № 300 от 09.10.1998. — М., 1998. — 38 с.
11. Peters-Golden M., Swern A., et al. Influence of the body mass index on the response to controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495-503.
12. Berkenbosch J. The Effect of Obesity on ICU Course in Pediatric Patients With Status Asthmaticus. *Chest.* 2010; 138: 315A.
13. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Русский врач, 2001. — 280 с.
14. Vollmer W., Markson L. et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am. J. Respr. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1647-1652.

15. Wellen K., Hotamisligil G. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1111-1119.
16. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993. 259: 87-90.
17. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. *J Clin Invest.* 2003; 112 (12): 1785-1788.
18. De Luca C., Oefsky J.M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008; 582 (1): 97-105.
19. Hotamisligil G.S. Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature* 2006, 444 (7121): 860-7.
20. Hirosumi J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002. 420: 333-336.
21. Rosen B.S. et al. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science.* 1989. 244: 1483-1487.
22. Nguyen M., Satoh H., Favelukis S. et al. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Biological Chemistry.* 2005; 280 (42): 35361-35371.
23. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature.* 1997. 389: 610-614.
24. Florez H., Castillo-Florez S., Mendez A. et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006; 71 (1): 92-100.
25. Caricilli A. et al. Inhibition of toll-like receptor 2 expression improves insulin sensitivity and signaling in muscle and white adipose tissue of mice fed a high-fat diet. *J Endocrinol.* 2008; 199 (3): 399-406.
26. Хаитов П. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 224 с.
27. Heijink I.H. 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; 107: 316-324.
28. Scott H. et al. Airway Inflammation is Augmented by Obesity and Fatty Acids in Asthma. *European Respiratory Journal.* 2011; February, 10.
29. Pretolani M., Goldman M. Cytokines involved in the down-regulation of allergic airway inflammation. *Res. Immunol.* 1997; 148: 33-38.
30. Chin-Chance C., Polonsky K., Schoeller D. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (8): 2685-91.
31. Taleb S., Herbin O. et al. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (12): 2691-8.
32. Shore S. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 516-528.
33. Festa A. et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 1407-1415.
34. Boulet L. et al. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 2240-2247.
35. Li L. et al. Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK-ERK) pathway. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1059-1069.
36. Saghizadeh M. et al. The expression of TNF α by human muscle: relationship to insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1111-1116.
37. Vural P., Canbaz M. et al. Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNF α , IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers. *Pharmacol. Res.* 2006; 53: 367-371.