

ГЛАВА 14. ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ

И.В. Демко

CHAPTER 14. PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA WITH OBESITY

Irina V. Demko

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества, являющееся причиной временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности [1]. Рост заболеваемости БА отмечен среди всех возрастных групп населения, но особенно он характерен для лиц молодого возраста, т. е. для трудоспособного населения, что является важной медико-социальной и экономической проблемой в масштабах государства.

Современный взгляд на терапию БА характеризуется развитием персонализированного подхода и выделением клинических фенотипов болезни с последующей разработкой индивидуального лечебного плана [2]. В настоящее время ведется активный поиск связей между фенотипом, генотипом, механизмом развития заболевания, сопутствующей патологией и ответом на проводимую терапию [3].

Избыточный вес повышает риск возникновения сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака и депрессии [4]. Ожирение и его метаболические осложнения могут влиять на функцию легких у здоровых людей и повышать риск возникновения БА [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, БА и ожирение приблизились к рубежам пандемии: в мире насчитывается 300 млн больных БА, и, более того, БА ежегодно является причиной преждевременной смерти 250 тыс. пациентов. Избыточная масса тела (МТ) отмечается у ~ 1 млрд взрослого населения планеты, а ожирение — у 475 млн. Согласно статистике Министерства здравоохранения РФ, у 40% трудоспособного населения России установлена избыточная МТ, данные по БА аналогичны [6].

Эпидемиологические исследования показывают, что в тех регионах мира, где увеличиваются показатели заболеваемости БА, наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточной МТ разной степени выраженности. Наличие ожирения сочетается с более высокой частотой возникновения БА, а также с более высокой степенью тяжести ее течения [7]. По данным исследования *E.S. Ford et al.*, в США среди пациентов с БА 27% имеют ожирение [8].

Таким образом, особый фенотип БА с варибельным ответом на терапию на фоне ожирения обу-

словлен специфическими патофизиологическими особенностями воспалительной реакции. Хроническое латентное системное воспаление является одним из подводных камней патогенеза ожирения и причиной повышенных частоты встречаемости и распространенности тяжелых форм БА у пациентов с избыточной МТ. Важно, что именно висцеральный (абдоминальный) тип ожирения усугубляет течение БА [9]. Висцеральный жир, присутствующий вокруг внутренних органов, брыжейки и сальника, отличается от подкожного типом адипоцитов, их эндокринной функции, липолитической активности, чувствительности к инсулину и другим гормонам. Висцеральная жировая ткань характеризуется большей васкуляризацией, кровоснабжением и иннервацией по сравнению с подкожным жиром [10]. Даже при отсутствии БА избыточное отложение жировой ткани приводит к физиологическим изменениям легочной функции, включая снижение легочных объемов, увеличение ригидности грудной клетки, повышение гипоксемии с формированием диспноэ. Ожирение способствует нарушению функции внешнего дыхания по рестриктивному типу, что проявляется снижением остаточного объема легких и жизненной емкости легких [11]. В то же время установлено, что нарастание степени абдоминального ожирения сочетается с более выраженным снижением показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и свидетельствует об ограничении потока выдыхаемого воздуха у лиц с избыточной массой тела [12].

Причиной отклонения данных показателей является изменение физиологии нормального дыхания. Скопление жира вокруг ребер приводит к снижению податливости стенок грудной клетки, а следовательно, к затруднениям в увеличении объема грудной клетки на вдохе и к ограничению подвижности легких. В брюшной полости избыточное отложение жира способствует перерастяжению мышечных волокон диафрагмы и приводит к ограничению ее подвижности [13]. Снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема ослабляет способность дыхательных путей к нормальной проходимости, приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, а также к уменьшению калибра и сужению просвета

дыхательных путей [14]. Для преодоления ригидности грудной клетки и сопротивления дыхательных путей требуется дополнительная энергия, возрастает работа дыхания, развиваются утомление и слабость дыхательной мускулатуры, что клинически проявляется одышкой [15]. Показано, что при снижении массы тела происходит увеличение ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких выдоха (ФЖЕЛ), резервного объема, средней утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), уменьшение суточной вариабельности ПСВ [16]. Так, *S.D. Aaron et al.* установили, что при снижении массы тела на каждые 10% ОФВ₁ повышается на 73 мл, а ФЖЕЛ — на 92 мл [17].

Механизм взаимосвязи между ожирением и БА принципиально остается неясным, несмотря на большое количество предложенных вероятных патогенетических механизмов. Выдвигаются различные гипотезы, объясняющие подобную взаимосвязь. К ним относятся следующие концепции: механическая концепция, когда ожирение может глубоко нарушать механику дыхания при БА; иммунологическая, характеризующаяся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, стимулирующих и поддерживающих воспалительный процесс; генетическая и др. [18]. В соответствии с наиболее распространенной на сегодняшний день гипотезой БА и ожирение — заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. В первом случае — 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 иммунной системы (врожденный и гуморальный иммунитет) [19]. С провоспалительными процессами тесно связан оксидативный стресс. Длительное и постоянное воздействие свободных радикалов сопровождается массовым повреждением молекул, это приводит к активации запрограммированной клеточной гибели. Повреждение клеток усиливает продукцию цитокинов, которые генерируют дополнительные активные формы кислорода и усиливают процессы перекисидации липидов. Сочетание и взаимное усиление этих факторов приводят к утяжелению клинического течения БА и затруднению контроля над заболеванием [20].

Известно, что ожирение способствует смещению в сторону Th1- и Th17-ответов, а не типичного для аллергической формы БА Th2-ответа. Собственно БА характеризуется наличием воспалительного клеточного инфильтрата в слизистой оболочке бронхов, состоящей из активированных тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Считается, что такие цитокины, как интерлейкины (IL)-4, -5, -6 и фактор некроза опухоли (TNF)- α , играют ключевую роль в патогенезе БА в сочетании с ожирением. TNF- α повышается при неконтролируемой тяжелой БА, а кроме того, повышает продукцию Th2-цитокинов,

таких как IL-4 и IL-5, в бронхиальном эпителии и участвует в привлечении нейтрофилов, эозинофилов и Т-клеток в зону воспаления. IL-4 стимулирует активацию пролиферации В- и Т-клеток, дифференцировку CD4+ Т-клеток в Th2, а также играет ключевую роль в регуляции синтеза иммуноглобулина (Ig) E и индуцирует экспрессию низкоаффинного IgE-рецептора на макрофагах. IL-5 является фактором роста, дифференцировки, активатором и хемоаттрактантом для эозинофилов и, как следствие, считается ключевым цитокином при опосредованных аллергеном и паразитами эозинофильных ответах. IL-5 стимулирует рост В-клеток и повышает секрецию IgE. TNF- α также увеличивает продуцирование провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-1 β [21]. Таким образом, TNF- α является общим цитокином для ожирения и БА. TNF-рецепторы экспрессируются в гладкомышечных клетках, при этом TNF- α может увеличивать сократимость дыхательных путей — другими словами, влиять на развитие их гиперреактивности [22].

Некоторым исследователям не удалось продемонстрировать связь между ожирением и воспалением дыхательных путей при БА. Выявлено увеличение уровня IL-1 β , -5, -6 и -8 в супернатантах мокроты, полученных у больных БА. Однако не были выявлены значимые различия между цитокиновым профилем мокроты у пациентов с ожирением и нормальной массой тела, что еще раз подчеркивает важность совокупности факторов, объединяющих БА и ожирение. В настоящее время собраны данные, свидетельствующие о том, что функция лимфоцитов изменяется при ожирении в сторону ослабления адаптивных иммунных реакций. Это имеет большое значение для патогенеза заболевания: поскольку клетки CD4+ продуцируют цитокины, способствующие эозинофилии дыхательных путей и гиперсекреции слизи при аллергической астме, ослабление этой функции может снизить аллергическое воспаление бронхиального дерева.

Даже при отсутствии какого-либо явного воспалительного процесса ожирение связано с наличием системного воспаления низкой интенсивности — т. н. *low-grade* воспаления. Висцеральная жировая ткань — значимый источник провоспалительных цитокинов. Было показано, что уровни высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- α и IL-6 выше у пациентов с ожирением, чем у лиц с нормальной МТ. Однако влияние системного воспаления на дыхательные пути при БА обсуждается и остается до конца не понятным. *Low-grade* воспаление, наблюдаемое у пациентов с ожирением, влияет на клеточные и молекулярные сигнальные пути иммунной системы, а следовательно, и на развитие БА у пациентов с ожирением.

Вместе с тем нельзя полностью объяснить ассоциацию БА и ожирения только системным воспалением. Как уже упоминалось, ожирение способствует смещению в сторону Th1- и Th17-ответов, а не Th2,

типичного для аллергической БА. Кроме того, выявлена положительная связь между диаметром адипоцитов и уровнем TNF- α ; это еще раз подчеркивает, что диаметр подкожного адипоцита — это показатель ожирения, более тесно связанный с воспалением, чем ИМТ или жировая масса [23].

В последнее время исследователи указывают на то, что при синтропии БА и ожирения характер воспаления в дыхательных путях не эозинофильный — более того, уровень выдыхаемого монооксида азота находится в пределах нормальных значений или немного снижен [26]. Так, в ряде работ показано, что женщины с БА и ожирением имели более высокий уровень нейтрофилов в периферической крови [27]. Выявлено статистически значимое увеличение нейтрофилов в индуцированной мокроте у пациентов с БА и ожирением по сравнению с группой больных БА и нормальной МТ, а также с контрольной группой, имеющей избыточную МТ. Процент нейтрофилов индуцированной мокроты и индекс массы тела (ИМТ) были положительно взаимосвязаны у женщин, больных БА. Кроме того, не было отмечено связи между содержанием нейтрофилов индуцированной мокроты и ИМТ в контрольной группе [28]. В некоторых исследованиях также имеется указание на отсутствие связи между ИМТ и уровнем выдыхаемого оксида азота [29].

Механизмы влияния ожирения на течение БА множественны и включают воздействие метаболических нарушений, адипокинов, системного воспаления и механических факторов на легочную ткань [30]. Наличие взаимосвязи между БА и ожирением в настоящее время не вызывает сомнений, однако патогенетические механизмы сочетанного течения данных заболеваний требуют дальнейшего изучения и детализации. Несмотря на многообразие механизмов патогенетического воздействия ожирения на развитие и течение БА, метаболические аспекты взаимосвязи данных заболеваний не изучены. Наряду с общими патофизиологическими и клиническими особенностями течения БА и ожирения существуют различия в возрастных и гендерных группах больных. В связи с появлением новых данных о роли и функции жировой ткани в организме метаболические эффекты адипокинов рассматриваются в фокусе их патофизиологической ассоциации с ожирением и БА. Данная область медицинских исследований крайне важна. В частности, изучение метаболической активности адипокинов при БА позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии у больных БА с ожирением в зависимости от пола и возраста.

Литература

1. Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного и зарубежного комбинированных препаратов. Пуль-

монология. 2017; 27(3): 384–390. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-384-390.

2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.

3. Маркова Т.Н., Фомина Д.С., Костенко А.А., Бобрикова Е.Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза. Профилакт. мед. 2020; 23(4): 126–132. doi: 10.17116/profmed202023041126.

4. Gregg E.W., Shaw J.E. Global health effects of overweight and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(1): 80–81. doi: 10.1056/NEJMe1706095.

5. Forno E., Celedón J.C. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 17(2): 123–130. doi: 10.1097/ACI.0000000000000339

6. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Гельцер Б.И. и др. К вопросу об оптимизации санаторно-курортного лечения бронхиальной астмы в сочетании с ожирением. *Вестн. физиотер. и курортол.* 2018; 24(3): 37–41. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-ob-optimizatsii-sanatorno-kurortnogo-lecheniya-bronhialnoy-astmy-v-sochetanii-s-ozhireniem>.

7. Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019; 40(3): 297–299. doi: 10.1038/s41401-019-0210-3.

8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf.

9. Kisiel M.A., Arnfelt O., Lindberg E. et al. Association between abdominal and general obesity and respiratory symptoms, asthma and COPD. Results from the RHINE study. *Respir. Med.* 2023; 211: 107213. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107213.

10. O'Connor E.A., Evans C.V., Burda B.U. et al. Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA.* 2017; 317(23): 2427–2444. doi: 10.1001/jama.2017.0332.

11. Nakamura K., Sano S., Fuster J.J. et al. Secreted fizzled-related protein 5 diminishes cardiac inflammation and protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(6): 2566–2675. doi: 10.1074/jbc.M115.693937.

12. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В. и др. Особенности ассоциации бронхиальной астмы с ожирением в зависимости от времени дебюта астмы и возможности прогнозирования сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов. *Терапия.* 2022; 62(10): 41–52. doi: 10.18565/therapy.2022.10.41-52.

13. Gregg E.W., Shaw J.E. Global health effects of overweight and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(1): 80–81. doi: 10.1056/NEJMe1706095.

14. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
15. Юбицкая Н.С., Антонюк М.В. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения. *Бюл. физиол. и патол. дых.* 2019; 73: 87–97. doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-87-97.
16. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2017; 64: 94–100. doi: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903.
17. Morales P., Isawi I., Reggio P.H. Towards a better understanding of the cannabinoid-related orphan receptors GPR3, GPR6, and GPR12. *Drug Metab. Rev.* 2018; 50(1): 74–93. doi: 10.1080/03602532.2018.1428616.
18. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Роль эндоканнабиноидной сигнальной системы в патофизиологии бронхиальной астмы и ожирения. *Вестн. Рос. акад. мед. наук.* 2019; 74(3): 200–209. doi: 10.15690/vramn1133.
19. Forno E., Celedón J.C. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 17(2): 123–130. doi: 10.1097/ACI.0000000000000339.
20. Pierard M., Conotte S., Tassin A. et al. Interactions of exercise training and high-fat diet on adiponectin forms and muscle receptors in mice. *Nutr. Metab. (Lond).* 2016; 13: 75. doi: 10.1186/s12986-016-0138-2.
21. Yuan Y., Ran N., Xiong L. et al. Obesity-related asthma: immune regulation and potential targeted therapies. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 1943497. doi: 10.1155/2018/1943497.
22. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В. и др. Анализ кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков при ассоциации бронхиальной астмы и ожирения. *Практ. мед.* 2023; 21(4): 30–36. doi: 10.32000/2072-1757-2023-4-30-36.
23. Крапошина А.Ю., Демко И.В., Собко Е.А. Клинико-функциональная и иммунологическая характеристика тяжелой бронхиальной астмы. *Рос. аллергол. журн.* 2023; 20 (2): 152–163. doi: 10.36691/RJA6395.
24. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В. и др. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2022; 19(3): 306–316. doi: 10.14341/omet12804.
25. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England).* 2017; 390(10113): 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
26. Ouni M., Schürmann A. Epigenetic contribution to obesity. *Mamm. Genome.* 2020; 31(5–6): 134–145. doi: 10.1007/s00335-020-09835-3.
27. Fall C.H.D., Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 2019; 374(1770): 20180123. doi: 10.1098/rstb.2018.0123.
28. Lampalo M., Majer M., Ferara N. et al. Gender differences in relationship between body mass index and asthma. *Psychiatr. Danub.* 2019; 31(Suppl. 5): 786–791.
29. Jiang D., Wang L., Bai C., Chen O. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 16. doi: 10.1186/s13223-019-0333-6.
30. Трибунцева Л.В., Бурлачук В.Т., Раскина Е.А., Кожевникова С.А. Бронхиальная астма и ожирение – патологический тандем: роль питания. *Лечащий врач.* 2021; 4: 7–11. doi: 10.51793/OS.2021.35.60.001.

Информация об авторе

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; главный пульмонолог Сибирского федерального округа и Министерства здравоохранения Красноярского края; тел.: (391) 220-16-13; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)