

---

И.А. Ненартович, В.Ф. Жерносек

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

## Bronchial asthma and obesity

State Educational Institution Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

### Аннотация

---

---

Бронхиальная астма известна человечеству уже около 3000 лет, но интерес к ней не уменьшается. Это связано и с так называемой «эпидемией смерти» от бронхиальной астмы в 1977 г., и с увеличением числа пациентов с этим заболеванием [1], особенно с терапевтически резистентной астмой. Подобная картина складывается и с ожирением. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения к 2015 г. в мире будет более 700 миллионов людей в возрасте старше 14 лет, страдающих ожирением. Возрастает и число детей, страдающих одновременно бронхиальной астмой и ожирением [2]. По данным многоцентрового исследования в структуре детей, поступивших в отделения неотложной помощи в связи с присту-

пом астмы, преобладают пациенты с ожирением [3].

С чем это связано? Это частое совпадение двух распространенных заболеваний или существует какая-то закономерность, объединяющая их?

Ведь известно, что само по себе ожирение приводит к ухудшению функции внешнего дыхания: чем дольше стаж ожирения, тем более выражены нарушения функции внешнего дыхания [4]. Было даже высказано предположение о гипердиагностике астмы у пациентов с избыточным весом, но впоследствии его опровергли результаты проведенных исследований [5]. Полагали, что ожирение может развиваться потому, что пациенты с астмой избега-

ют физической нагрузки как триггера приступов, или вследствие нежелательного действия системных кортикостероидов. Но и это не подтвердилось: у пациентов с избыточной массой тела в начале исследования и у пациентов, набравших вес во время наблюдения, существует повышенный риск свистящего дыхания; этот риск не зависит от уровня их физической активности и пола [6].

В пользу наличия патогенетической связи бронхиальной астмы и ожирения свидетельствует следующее. Установлено, что идентичные локусы генома человека ответственны за развитие бронхиальной астмы и ожирения [7]. Описано ухудшение течения бронхиальной астмы у взрослых с ожирением [8]. Выявлена связь между индексом массы тела (ИМТ) и бронхиальной гиперреактивностью, описано улучшение функции внешнего дыхания и облегчение симптомов бронхиальной астмы после проведения консервативного и хирургического лечения ожирения. Доказано, что риск развития астмы выше у людей с избыточной массой тела. Риск дебюта астмы носит «дозозависимый» характер – чем больше избыток массы тела, тем он выше; максимальный у людей с ожирением [6]. Так, повышение ИМТ на 1 единицу сопряжено с увеличением риска бронхиальной астмы у женщин [9]. У детей с избыточной массой тела этот риск повышается на 60% [10], при чем у мальчиков риск выше, чем у девочек [11]. А у девочек наиболее высокий ИМТ отмечался, если дебют астмы произошел в возрасте 6 или 14 лет [11].

У пациентов с ожирением 2-3 степени отмечается утяжеление течения астмы [9]. Установлена связь избытка массы тела с наличием симптомов астмы, равно как и облегчение течения заболевания при снижении массы тела у пациентов с астмой [1]. Исследование 7643 пациентов в возрасте старше 65 лет установило прямую корреляцию риска астмы и окружности талии вне зависимости от пола и ИМТ. Абдоминальное ожирение, как известно, является предиктором инсулинорезистентности и метаболического синдрома [13].

Однако между данными об ассоциации этих заболеваний есть некоторые противоречия. Так, Европейское Сообщество по пониманию механизмов тяжелой астмы (ENFUMOSA) продемонстрировало связь ИМТ и тяжести течения астмы только у женщин, но не у мужчин. В то же время результаты Программы по

изучению тяжелой астмы (SARP) не выявили различий в ИМТ при разной степени тяжести заболевания [14]. Популяционное поперечное исследование в Дании, включавшее 3609 мужчин и женщин в возрасте 30-60 лет, выявило связь ожирения и сенсibilизации к ингаляционным аллергенам у пациентов с аллергической и неаллергической астмой без гендерных различий [15]. По другим данным, также полученным в Дании (34782 близнеца, рожденные в период 1931-1982 гг.), существует значительная связь астмы, диабета 2-го типа и повышенного ИМТ у женщин [16, 17]. По данным ряда авторов не существует никакой связи между инсулинорезистентностью и атопией или астмой [18]. Следует отметить, что связь атопии и ожирения слабая у детей, но выраженная у взрослых [6].

По результатам метаанализов у детей с большой массой тела при рождении выше риск развития астмы [6, 19]. У японских детей дошкольного возраста [20] и представителей негроидной расы [21] выявлено частое сочетание астмы и ожирения без различий по гендерному принципу. А по данным ученых Дании ассоциация ИМТ и астмы встречается только у девочек [22]. Выявлена интересная особенность: бронхиальная астма, ассоциированная с ожирением, чаще регистрируется у женщин, но эта закономерность справедлива до значения ИМТ 31 кг/м<sup>2</sup>, а при больших его величинах отмечается экспоненциальный скачок частоты астмы у мужчин и линейный рост у женщин [6]. Опубликованы данные о том, что ожирение не влияет на контроль бронхиальной астмы, но сказывается на состоянии функции внешнего дыхания. У мальчиков ожирение сопряжено с уменьшением отношения объем выдоха за первую секунду форсированного дыхания/ форсированная жизненная емкость легких, а у девочек с ожирением, наоборот, отмечается улучшение функции внешнего дыхания [23].

По данным эпидемиологического исследования, выполненного в Португалии (39640 взрослых пациентов) риск развития бронхиальной астмы выше у людей с ИМТ меньше 18,5 кг/м<sup>2</sup> [24]. Также получены данные, что симптомы астмы чаще проявляются у детей со сниженным индексом массы тела [25].

Такая несогласованность получаемых результатов может быть обусловлена разнородностью астмы. Ожирение входит в перечень клинических характеристик для выделения

фенотипов бронхиальной астмы [26]. Но также известно, что ожирением страдают пациенты с различными клиническими фенотипами тяжелой астмы. Группа японских ученых доказала, что у женщин с не- Ig E-опосредованным фенотипом астмы и ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> риск терапевтически резистентной астмы выше, чем у таких же пациенток с ИМТ в пределах границ нормы [14]. Кластерный анализ выявил 2 фенотипа пациентов с астмой и ожирением [6, 33]:

- 1) атопический с ранним дебютом и эозинофильным характером воспаления, при котором ожирение, возможно, усугубляет тяжесть течения бронхиальной астмы,
- 2) неатопический с поздним дебютом и выраженной гиперреактивностью бронхов, когда ожирение, вероятно, способствует проявлению астмы.

Описан новый фенотип контролируемой астмы у женщин с избыточной массой тела, характеризующийся выраженными маркерами системного воспаления и сниженной реакцией на метахолин. Отмечено, что тяжелая астма чаще «эозинофильная» и сочетается с ожирением [5].

Еще один подход к толкованию существующих разногласий – это оценка ожирения не по ИМТ, а по процентному содержанию жира в теле пациента, измеренному биоимпедансным методом. Выявлено, что бронхиальная астма сочетается с крайними значениями процентного содержания жира в организме (самый высокий и самый низкий ранг). Объяснения этому факту пока нет [11].

К сожалению, выполненные исследования не смогли установить, связаны ли непосредственно астма и ожирение и, соответственно, вопрос о причинно-следственных связях остается открытым [6]. Какими механизмами можно объяснить взаимное влияние ожирения и бронхиальной астмы? Высказано множество гипотез, которые условно можно классифицировать так [5, 6]:

- 1) Влияние на механику и функцию легких:
  - а) уменьшение функциональной емкости легких и общей емкости легких,
  - б) уменьшение дыхательного объема,
  - в) уменьшение лабильности проходимости дыхательных путей при дыхании,
  - г) более выраженное спадение дыхательных путей малого калибра,

- д) потеря бронхопротективного эффекта глубоких вдохов.
- 2) Влияние связанного с ожирением системного воспаления:
  - а) Повышенная продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-6, фактор роста сосудов), хемокинов (эотаксин), маркеров острой фазы воспаления (С-реактивный белок, сывороточный фибриноген);
  - б) нарастание оксидативного стресса;
  - в) повышение уровня лептина и снижение адипокина;
- 3) Усугубляющая роль сопутствующих заболеваний:
  - а) гастроэзофагеальный рефлюкс,
  - б) обструктивное апноэ сна/ нарушения дыхания во сне,
  - в) диабет, дислипидемия, гипертензия,
  - г) тревожность, депрессия.
- 4) Общие этиологические факторы:
  - а) сходство генетических и внутриматочных влияний,
  - б) особенности питания,
  - в) факторы внешней среды,
  - г) образ жизни и привычки.

Предполагают, что ожирение только усугубляет проявления ранее не выявленной гиперреактивности бронхов [6]. Изменения механики дыхания связаны с прямым давлением большей массы тканей (подкожно-жировая клетчатка) на грудную клетку и переднюю брюшную стенку, с ограничением экскурсии диафрагмы. Это приводит к ограничению подвижности стенок грудной клетки, уменьшению легочных объемов, возрастает «цена» дыхания [5]. У пациентов с астмой чаще регистрируются нарушения функции внешнего дыхания по рестриктивному типу, чем по обструктивному: уменьшены жизненная емкость легких, функциональная остаточная емкость, общая емкость легких, соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду выдоха и форсированной жизненной емкости легких сохранено или повышено. Сообщается об увеличении сопротивляемости дыхательных путей (airway resistance) у пациентов с ожирением, но объяснения этому пока не найдено. Гипотетически, контрактильные свойства гладкой дыхательной мускулатуры пациентов с ожирением могут изменяться, если при уменьшении растяжимости и дилатации дыхательных путей изменяется работа актин-миозиновых мостиков [6].

Ожирение является провоспалительным состоянием [24], а бронхиальная астма — это, как известно, хроническое воспалительное состояние [10]. Установлено, что нейтрофилия в мокроте и крови у пациентов с астмой и ожирением выше, чем у пациентов без ожирения [27]. Но только воспаление само по себе, оцененное по эозинофилии в мокроте и уровню выдыхаемого оксида азота, не может объяснить взаимосвязь ожирения и тяжести астмы [28]. Терапевтическую устойчивость астмы, ассоциированной с ожирением, объясняют уменьшением выраженности эозинофильного воспаления в дыхательных путях и снижением ответа рецепторов к глюкокортикостероидам [5]. Высказано предположение о роли тучных клеток в сочетании бронхиальной астмы и ожирения. Так, при астме и ожирении повышается уровень «сигнальных» веществ – интерлейкина-9, интерлейкина-33, веществ стресса (кортикотропинрелизин-гормон, нейротензин). Кортикотропинрелизингормон и нейротензин обладают синергизмом по отношению к секреции тучными клетками сосудисто-эндотелиального фактора роста. Интерлейкины 9 и 33 запускают инфильтрацию легких тучными клетками и усиливают аллергическое воспаление. Аутокринные эффекты этих веществ могут быть причастны к тому, что у пациентов с ожирением снижается чувствительность к глюкокортикостероидам и бронхолитикам [29]. Вещество Р действует через NK1 рецептор. На экспериментальной модели мышей с астмой и ожирением было продемонстрировано действие нового лекарственного средства – блокатора NK - рецептора. Описано нормализация лабораторных показателей системного воспаления, метаболического синдрома, снижение выраженности сенсibilизации аллергенами и воспаления бронхов [30].

Еще одно объяснение – на течение астмы влияет не само ожирение, а другие связанные с ним факторы, которые еще не определены, или сопутствующие заболевания, особенно апноэ сна и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь [6, 28], инсулинорезистентность [28].

Проведены работы по исследованию роли гормонального фона в ассоциации бронхиальной астмы и ожирения. У девочек с ранним менархе отмечен повышенный риск астмы и ожирения. Связь уровня лептина и частоты астмы выявлена у женщин, но не у мужчин; более того “ у женщин до менопаузы, а не в постменопаузе. Лептин, как извест-

но, “ это один из наиболее изученных адипокинов – провоспалительных цитокинов, которые продуцируются жировой тканью и макрофагами [14]. Высказано предположение о том, что повышение уровня лептина и снижение адипонектина в сыворотке крови, которое наблюдается при ожирении, может способствовать обострению аллергического воспалительного процесса [33]. Уровень прогестерона снижается при ожирении, это уменьшает способность дыхательных путей расслабляться (через  $\beta$ -адренорецепторы) [14]. Эстроген, уровень которого повышен при ожирении, влияет на активность тучных клеток и эозинофилов [6].

Исследование в Северной Европе выявило взаимосвязь приема оральных контрацептивов и астмы у молодых женщин с ИМТ более  $20 \text{ кг/м}^2$ , но не установило связи при ИМТ менее  $20 \text{ кг/м}^2$  [6]. Роль питания в развитии тандема «астма-ожирение» изучена еще не полностью. Определено, что диета, богатая животными жирами и бедная минералами (цинк, магний) и антиоксидантами, связана с наличием астмы и бронхиальной гиперреактивности [5]. Выявлено, что во время приступа бронхиальной астмы снижается уровень магния в эритроцитах, концентрация магния в эритроцитах обратно пропорциональна степени контроля астмы [30]. В экспериментальной модели продемонстрировано, что у мышей при высокожировом питании повышается уровень тканевого фактора роста  $\beta_1$ , аргиназы-1, гипоксически индуцибельного фактора 1- $\alpha$ , экспрессии коллагена в легких (по сравнению с мышами, находящимися на диете с малым содержанием животных жиров). Исследователи отметили, что диета, богатая животными жирами, ингибирует эозинофилию в дыхательных путях, но может способствовать развитию пневмофиброза даже вне воздействия аллергенов за счет повышения уровней специфических профибротических факторов [32].

Кроме того, ожирение может изменять ответ на проводимое стандартное лечение бронхиальной астмы. Это может быть обусловлено генетически детерминированными различиями в экспрессии молекул, на которые действуют лекарственные средства. Так, например, при возрастании ИМТ снижается ответ на ингаляционные кортикостероиды, а ответ на антагонисты лейкотриеновых рецепторов не изменяется [33].

Таким образом, в настоящее время мы можем с уверенностью утверждать лишь то, что возрастает число пациентов с сочетанием астмы и ожирения. Следовательно, целесообразно делать акцент на борьбу с ожирением и поддержание нормальной массы тела у пациентов с бронхиальной астмой. Опубликованные результаты проведенных исследований, к сожа-

лению, носят фрагментарный и порой противоречивый характер. Предложенные гипотезы отвечают не на все вопросы о механизмах взаимного влияния астмы и избыточной массы тела. Это свидетельствует о том, что изучение бронхиальной астмы в контексте индекса массы тела актуально и в перспективе может расширить существующие представления о фенотипах бронхиальной астмы.

1. Akdis C.E., Agache I., editors. *Global Atlas of Asthma/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Zurich; 2013.
2. Jacobson J.S., Mellins R.B., Garfinkel R., Rundle A.G., Perzanowski M.S., Chew G.L., et al. Asthma, body mass, gender, and Hispanic national origin among 517 preschool children in New York City. *Allergy*. 2008; 63: 87-94.
3. Ginde A.A., Santillan A.A., Clark S., Camargo C.A. Body mass index and acute asthma severity among children presenting to the emergency department. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010; 21: 480-488.
4. Santamaria F., Montella S., Greco L., Valerio G., Franzese A., Maniscalco M., et al. Obesity duration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects *Obesity*. 2011; 8: 1623-1628.
5. Boulet L.-P. Asthma and obesity. *Clinical and Experimental Allergy*. 2013; 43: 8-21.
6. Farah C.S., Salome Ch.M. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology*. 2012; 17: 412-421.
7. Мокина Н.В., Вершинина Е.В., Ревякина В.А. Клинико-диагностическая оценка лептина крови при атопической бронхиальной астме у подростков с избыточной массой тела. *Вопросы практической педиатрии* 2012; 6: 24-29.
8. Vortmann M., Eisner M.D. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity*. 2008; 1: 146-152.
9. Царев В.П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2002; №2: 78-85.
10. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.-H., Custovic A., Gern J., Lemanske R., et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976-997.
11. Chen Y.C., Dong G.H., Lin K.C., Lee Y.L. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2013; 3: 222-231.
12. Yiallourous P.K., Lamnisis D., Kolokotroni O., Moustaki M., Middleton N. Associations of body fat percent and body mass index with childhood asthma by age and gender. *Obesity* 2013; 21: E 474-E 482.
13. Leone N., Courbon D., Berr C., Barberger-Gateau P., Tzourio Ch., Alpirovitch A., et al. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and longitudinal results: the 3C study. *Obesity* 2012; 20: 628-635.
14. Fukutomi Y., Taniguchi M., Tsuburui T., Tanimoto H., Oshikata C., Ono E, et al. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012; 42: 738-746.
15. Husemoen L.N., Glumer C., Lau C., Pisinger C., Murch L.S., Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy*. 2008; 63: 575-582.
16. Thomsen S.F., Ulrik C.S., Kyvik K.O., Sørensen T.I.A., D. Posthuma D., Skadhauge L.R., et al. Association between obesity and asthma in a twin cohort. *Allergy*. 2007; 62: 1199-1204.
17. Thomsen S.F., Duffy D.L., Kyvik K.O., Skytthe A., Backer V. Risk of asthma in adult twins with type 2 diabetes and increased body mass index. *Allergy*. 2011; 66: 562-568.
18. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Э.А. Бронхиальная астма у взрослых и детей. М., 1998, 185 с.
19. Sevelsted I., Bisgaard H. Neonatal size in term children is associated with asthma at age 7, but not with atopic dermatitis or allergic sensitization. *Allergy*. 2012; 67: 670-675.
20. Okabe Y., Adachi Y., Itazawa T., Yoshida K., Ohya Y., Odajima H. Association between obesity and asthma in Japanese preschool children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2012; 53: 550-555.
21. Adeyeye O.O., Ogunleye O.O., Onadeko B.O., Bamisile R.T., Brodie-Mends A., Ekrikpo U. Body mass index and asthma severity in a population of Nigerian asthmatics. *Afr J Med Med Sci*. 2013 Mar; 42(1): 33-38.
22. Willeboordse M., Donna L.C., van den Bersselaar M., van de Kant Kim D.G., Muris J.W.M., van Schayck, Onno C.P., Dompeling E. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in dutch children: a survey study. *US National Library of Medicine National Institutes of Health PLoS One*. 2013; 8(10): e77574. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204876>.
23. Lang J.E., Holbrook J.T., Wise R.A., Dixon A.E., Teague W.G., Wei C.Y., et al. Obesity in children with poorly controlled asthma: sex differences. *Pediatric Pulmonology*. 2013; 9: 847-856.
24. Moreira P., Moreira A., Padrao P., Delgado L. Obesity and asthma in the Portuguese National Health Survey. *Allergy*. 2006; 61: 1487-1488.
25. Berntsen S., Lundrup Carlsen K.C., Hageberg R., Aandstad A., Mowinckel P., Anderssen S.A., et al. Asthma symptoms in rural living Tanzanian children; prevalence and the relation to aerobic fitness and body fat. *Allergy*. 2009; 64: 1166-1177.
26. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012 (67). 835-846.
27. Telenga E.D., Tideman S.W., Kerstjens H.A.M., ten Hacken N.H.T., Timens W., Postma D.S. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy*. 2012; 67: 1060-1068.
28. van Veen I.H., ten Brinke A., Sterk P.J., Rabe K.F., Bel E.H. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2008; 63: 570-574.
29. Sismanopoulos N., Delivanis D.-A., Mavrommati D., Hatzigelaki E., Conti P., Theoharides T. C. Do mast cells link obesity and asthma? *Allergy* 2013; 68: 8-15.

---

30. Ramalho R., Almeida J., Beltra M., Pirraco A., Costa R., Sokhatska O., et al. Substance P antagonist improves both obesity and asthma in a mouse model. *Allergy* 2013; 68: 48-54.

31. Amin M., Abdel-Fattah M., Zaghoul S.S. Magnesium concentration in acute asthmatic children. *Iran J Pediatr.* 2012;22(4): 463-467.

32. Ge X.N., Greenberg Y., Hosseinkhani M.R., Long E.K., Bahaie N.S. High-fat diet promotes lung fibrosis and attenuates airway eosinophilia after exposure to cockroach allergen in mice. *Exp Lung Res.* 2013; 39 (9): 365-78.

33. Moreira A., Bonini M., Garsia-Larsen V. et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (Part I). *Allergy.* 2013: 425-439.

### Сведения об авторах:

Ненартович Ирина Антоновна, аспирант кафедры поликлинической педиатрии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», e-mail: irina.nenartovich@mail.ru, телефон мобильный: +375447105938, 223040, Минская область, Минский район, агрогородок Лесной, д.20, к. 89

Жерносек Владимир Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», телефон рабочий: 80172655988

Поступила 12.02.2014 г.