

Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей

Д.С. Фомина^{1,2}, Л.А. Горячкина¹, Ю.Г. Алексеева², Е.Н. Бобрикова³

1 – ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1;

2 – ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52" Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;

3 – ГБУЗ "Филиал № 2 Городская поликлиника № 62" Департамента здравоохранения Москвы: 125083, Москва, ул. Юннатов, 12

Резюме

Все большее внимание экспертов уделяется фенотип-обоснованному подходу к лечению пациентов с бронхиальной астмой (БА). Одним из основных клинических фенотипов является сочетание БА и избыточной массы тела, а в некоторых случаях – ожирения. Ряд клинических особенностей этого тандема объясняется результатами молекулярно-генетических исследований. Активный поиск взаимосвязей между фенотипом, генотипом и механизмом развития заболевания позволит разработать эффективный терапевтический алгоритм, наиболее прогностически оправданный у данной подгруппы пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, фенотип.

Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models

D.S. Fomina^{1,2}, L.A. Goryachkina¹, Yu. G. Alekseeva², E.N. Bobrikova³

1 – State Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia: 2 / 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russia;

2 – State Institution "City Clinical Hospital N 52", Moscow Healthcare Department: 3, Pekhotnaya ul., Moscow, 123182, Russia;

3 – State Institution "City Outpatient Hospital N 62, Branch N 2", Moscow Healthcare Department: 12, Yunnatov ul., Moscow, 125083, Russia

Summary

A phenotype-based approach to treatment of bronchial asthma draws the growing attention of experts worldwide. One of asthma phenotypes is comorbidity of asthma and overweight (including obesity). Some features of this phenotype have recently been described in molecular studies. An intensive search of relationships between phenotype, genotype and pathogenic mechanisms of the disease is suggested to be useful for development of effective therapeutic algorithm with the highest predictive value in this cohort of patients.

Key words: bronchial asthma, obesity, phenotype.

Современный взгляд на терапию пациентов с бронхиальной астмой (БА) характеризуется развитием персонализированного подхода и попытками выделить отдельные клинические фенотипы болезни с последующей разработкой индивидуального лечебного плана (GINA, 2014) [1]. В настоящее время ведется активный поиск связей между фенотипом, генотипом, механизмом развития заболевания, сопутствующей патологией и ответом на проводимую терапию. В дальнейшем это позволит разработать алгоритм назначения лекарственных препаратов в зависимости от варианта течения заболевания [2, 3].

У пациентов с неконтролируемым вариантом БА отмечается высокий уровень распространенности сопутствующего ожирения. Значимость этой проблемы хорошо иллюстрируется имеющейся статистикой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение и БА приблизились к рубежам пандемии: в мире насчитывается 300 млн больных БА, а к 2025 г. ожидается увеличение этого числа еще на 100 млн; кроме того, БА ежегодно является причиной преждевременной смерти 250 тыс. пациентов. Избыточная масса тела (МТ) отмечается у ≈ 1 миллиарда взрослого населения планеты, а у 475 млн – ожирение. Согласно статистике Министерства здраво-

охранения Российской Федерации, у 40 % трудоспособного населения России установлена избыточная МТ, данные по БА аналогичны. Распространенность БА среди взрослых с ожирением выше, чем среди лиц без избыточной МТ (соотношение составляет 9 : 5 % соответственно) [4]. Сочетание БА и ожирения тяжелым бременем ложится и на педиатров. Так, > 60 % детей с ожирением после 12 лет страдают БА [5].

В настоящее время неоспоримо доказано, что при ожирении повышается риск развития БА и ухудшается контроль над ней, при этом формируется трудноконтролируемый фенотип с проявлениями дозозависимости или резистентности к ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) [6]. Взрослые и дети, страдающие БА на фоне ожирения, чаще госпитализируются и дольше пребывают в стационаре, имеют больше дней нетрудоспособности и нуждаются в завышенных объемах лекарственной терапии, чем пациенты с БА и нормальной МТ [7]. При имеющихся вариативности клинической картины, анамнеза, ответа на терапию у детей и взрослых данного клинического фенотипа необходим поиск причин и улучшения тактики терапии этого сочетания.

С клинической точки зрения комбинация БА + ожирение – проблема междисциплинарная, требую-

шая совместных усилий врачей и исследователей разных специальностей.

В ряде последних публикаций установлены клинические особенности сочетания БА + ожирение. В данной статье рассматриваются особенности течения БА на фоне ожирения и возможные терапевтические подходы при терапии данного заболевания согласно результатам только больших рандомизированных исследований с высоким уровнем статистической достоверности, проиллюстрированы предполагаемые эффективные подходы к лечению [8, 9].

За основу данной работы приняты современные и общепринятые нозологические концепции: принцип феноэндотипирования согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (ERS) при БА и классификации ожирения согласно рекомендациям ВОЗ. Для определения степени ожирения с 1990-х годов ВОЗ рекомендуется применение индекса МТ (ИМТ, кг / м²) [10]. В табл. 1 представлена классификация изменений МТ в зависимости от ИМТ.

Взаимовлияние БА и ожирения традиционно объясняется 4 группами факторов: генетическими, механическими, гормональными и воспалительными [12].

В результате анализа больших рандомизированных исследований по генетической предрасположенности к сочетанной патологии БА и ожирения сделан вывод, что имеющиеся генные девиации оказывают плейотропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы. В исследовании *T.S.Hallstrand et al.* [13] был проведен анализ монозиготных ($n = 1\,001$) и дизиготных ($n = 383$) пар девочек-близнецов. Показано, что 8 % генетического компонента ожирения перекликаются с БА. Этим фактом объясняется гетерогенность проявлений БА в ассоциации с ожирением. Генетический дефект, который встречается в большинстве

случаев описываемого фенотипа, проявляется в дисрегуляции β_2 -адренергических и глюкокортикоидных рецепторов на хромосоме 5q [5].

Механическая концепция формирования БА при ожирении остается малоизученной. При ожирении снижается эластичность грудной клетки, уменьшается ее экскурсия; при высоком стоянии диафрагмы у пациентов с висцеральным типом ожирения уменьшается дыхательный объем легких, а застойные явления по малому кругу кровообращения вызывают вентиляционно-перфузионное несоответствие [14, 15]. Сужение диаметра периферических дыхательных путей основано на уменьшении вытяжения гладкой мускулатуры, а именно – медленной циклической активности актинмиозиновых мостиков миоцитов вместо характерного для них нормального быстрого ритма. Считается, что этот механизм усугубляет бронхообструкцию.

Хроническое латентное системное воспаление при ожирении является одним из "подводных камней" патогенеза ожирения и виновником увеличения частоты встречаемости и распространенности тяжелых форм БА у пациентов с избыточной МТ. Считается, что медиаторы воспаления, выделяемые жировой тканью, могут активировать иммунный ответ в легких, пока хроническое вялотекущее воспаление при ожирении влияет на формирование гиперчувствительности дыхательных путей и склонности их к обструкции. Адипоциты выделяют ряд гормонов, таких как лептин и адипонектин. При ожирении значительно увеличивается выделение лептина в основном из жировых клеток, при помощи которого одновременно регулируется МТ и ряд иммунных и воспалительных процессов. В эксперименте было показано, что увеличенный показатель лептина в сыворотке крови и сниженный уровень адипонектина при ожирении могут оказывать влияние на особенности аллергического воспаления дыхательных путей [4, 16]. Доказано, что лептин участвует в регуляции Т-клеточной пролиферации и способен активировать макрофаги, а также способствовать ангиогенезу [17, 18]. У женщин с БА уровень лептина плазмы значительно выше, чем у здоровых женщин [19]. Структура лептина идентична интерлейкину (IL)-6 из группы цитокинов [20, 21]. При помощи ряда изоформ данных цитокинов запускается альтернативный путь активации нейтрофилов. Помимо своего воздействия на гипоталамические рецепторы (регуляция приема пищи и энергетический баланс), лептин благодаря описанному механизму воздействует на все клетки приобретенного и врожденного иммунитета [22–24].

Таким образом, лептин является активным провоспалительным гормоном, который провоцирует не-ТН2-тип воспаления дыхательных путей. В эксперименте у мышей с БА + ожирение лептин сочетается с высоким уровнем гиперреактивности бронхов, но при снижении его уровня этот синдром подавляется не полностью, т. е. лептин может рассматриваться только как один из факторов гиперреактивности бронхов данного фенотипа [25, 26].

Таблица 1
Классификация изменений МТ
в зависимости от ИМТ

Table 1
Classification of body weight change in relation to BMI

ИМТ, кг / м ²	Классификация МТ
< 18,5	Ниже нормы
18,50–24,99	Норма
25,00–29,99	Выше нормы
30,00–34,99	Ожирение I степени
35,00–39,99	Ожирение II степени
≥ 40,0	Ожирение III степени

Примечание: ИМТ напрямую не определяется масса жировой ткани и не учитываются различия в распределении жира, это информация о состоянии МТ. В случаях выраженного типа висцерального (мужского) ожирения у пациентов с БА при нормальных значениях ИМТ более информативен показатель объема талии (ОТ). Этот показатель считается наиболее точным при определении объема жировой ткани в организме. У детей нормальные показатели МТ зависят от возраста и пола, поэтому у них чаще применяются перцентильные таблицы и диаграммы, данные которых формировались на основании отношения к сложившейся норме возрастной группы специфично от пола и возраста. Значение индекса ИМТ у детей с ожирением превышает 95-й перцентиль [11].

В дополнение к адипоцитам, ключевыми резидентами жировой ткани являются макрофаги и тучные клетки. На сегодня им отводится основная роль в механизме переключения метаболических эффектов ожирения в иммунный ответ. Множеством свободных жирных кислот вместе с цитокинами метаболический гомеостаз смещается к провоспалительному статусу и увеличению пула воспалительных клеток, которые впоследствии формируют определенный функциональный эндотип, т. е. идет тотальная перестройка клеточных медиаторов иммунитета и сигнальных молекул. Макрофагами выделяются воспалительные факторы – фактор некроза опухоли (TNF), IL-6, фактор хемотаксиса макрофагов и т. д.

Кроме того, при фенотипе БА + ожирение определяется прямая зависимость ИМТ и уровня TNF. Увеличение этого показателя может свидетельствовать об активном воспалении легочной ткани, при этом снижается ответ на терапию иГКС [27].

Не менее значимым гормоном, синтезируемым белой жировой тканью, является адипонектин. В отличие от лептина, плазменные уровни адипонектина снижены при ожирении, диабете и атеросклерозе, однако они возрастают при снижении МТ. Помимо основного действия на метаболизм жирных кислот и чувствительности к инсулину, он оказывает противовоспалительный эффект [28, 29]. Введение адипонектина снижает аллерген-спровоцированную гиперреактивность бронхов. Роль адипонектина в патогенезе фенотипа БА + ожирение требует дальнейшего изучения. Недавно были определены R1- и R2-рецепторы адипонектина, причем тип R1 представлен во многих тканях, в т. ч. на эпителии дыхательных путей [30].

Адипоциткины связаны с аллергическим воспалением и тучными клетками, которые, в свою очередь, задействованы в патогенезе БА и метаболическом синдроме. Кроме того, ожирение является социально-психологической проблемой детей и взрослых с избыточной МТ, которые ежедневно сталкиваются с дискриминацией, низкой самооценкой и депрессией [6].

Психологическое состояние пациента с БА играет большую роль в процессе достижения контроля над заболеванием и приверженности терапии. Активация тучных клеток тесно связана со стрессовыми реакциями организма. При БА на фоне ожирения одновременно может развиваться стресс 2 видов, стимулирующих тучные клетки, оба связаны с влиянием окружающей среды: это метаболический стресс, связанный с повышенным потреблением свободных жирных кислот и легкоусвояемых углеводов, и эмоциональный психологический стресс. В результате ухудшается течение аллергических заболеваний в целом, в т. ч. и БА [31–34]. Тучные клетки больных БА инфильтрируют гладкомышечную ткань легкого, прикрепляясь через 1-й тип молекул коллагена. Выделяющийся при стрессе кортикотропин активирует тучные клетки и через IL-10 и васкулярно-эндотелиальный фактор роста усугубляют воспаление воздухоносных путей [35]. Этот меха-

низм тоже является одним из факторов гормонорезистентности при фенотипе БА + ожирение.

Одним из триггеров тяжелой БА давно и по праву считается кризис окислительно-восстановительного гомеостаза. Наиболее полно оксидативный стресс изучен при тяжелой БА у детей. Он проявляется увеличением недоокисленных продуктов, которые усугубляют бронхоспазм и увеличивают продукцию слизи в просвет бронхов. Увеличение малонового диальдегида и снижение уровня глутатиона в выдыхаемом воздухе и плазме свидетельствуют о повреждении липидного компонента клеточных мембран и крайне тяжелом течении БА у детей [36–38]. У взрослых пациентов отмечены высокие уровни изопростана в плазме, но при снижении МТ значения нормализуются без существенно влияния на течение БА. По-видимому, оксидативный стресс в большей степени связан с патогенезом ожирения, но не БА. Но недоокисленные продукты могут служить дополнительным фактором в процессе активации провоспалительных клеток. На рис. 1 схематично представлено формирование воспаления при БА на фоне ожирения [39].

Таким образом, специфический эндотип БА с варибельным ответом на терапию на фоне ожирения обусловлен специфическими патофизиологическими особенностями воспалительной реакции [40].

Разнообразие БА по проявлениям и патогенетическим механизмам не исключает гетерогенную популяцию самих пациентов внутри данного фенотипа. Какие характеристики присущи фенотипу БА

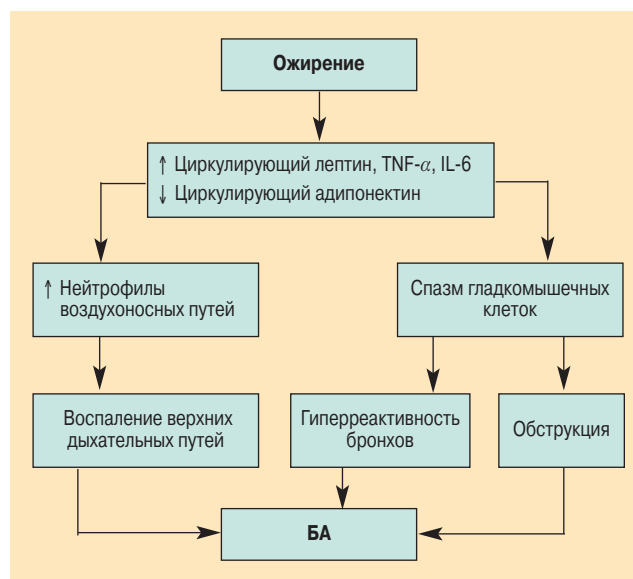


Рис. 1. Механизмы формирования воспаления (воспалительная активность жировой ткани) БА + ожирение

Примечание: при превышении МТ жировую ткань продуцируются провоспалительные цитокины, что приводит к системному воспалению с высоким уровнем лептина, IL-6, TNF. Циркулирующие моноциты мигрируют в легочную ткань и трансформируются в макрофаги. Лептин играет ключевую роль в пролиферации и дифференциации макрофагов, последующей секреции провоспалительных цитокинов. У пациентов с БА на фоне ожирения содержание продуктов оксидативного стресса повышено и происходит активный лейкотриеновый синтез. Эти патологические изменения не могут не отражаться негативно на эффективности фармакотерапии иГКС и, как следствие, на уровне контроля над заболеванием.

Fig. 1. Asthma and obesity: mechanisms (fat tissue inflammatory activity)

в сочетании с избыточной МТ и ожирением? Считается, что фенотип БА при ожирении предполагает включение 2 основных субпопуляций пациентов:

- с ранним дебютом БА в детстве, атопией, Тх2-доминирующим механизмом воспаления;
- с поздним дебютом, гиперактивностью бронхов, без атопии, с варибельной связью с атопическими маркерами, Тх1–Тх17-механизмом воспаления, улучшением ответа на терапию иГКС на фоне потери МТ [41–45].

Хроническое латентное воспаление при ожирении является причиной многих патологических состояний (диабет 2-го типа, жировая дистрофия печени, атеросклероз), причем с БА их объединяют единые патофизиологические механизмы. В табл. 2 показана патофизиологическая связь ожирения с сопутствующими нозологиями.

При характеристике клинического фенотипа имеют значение гендерный и возрастной факторы.

Доминирование женщин в данной подгруппе, а также снижение или отсутствие эозинофильного компонента воспаления можно объяснить несколькими причинами. При женском типе ожирения большая масса жировой прослойки распределена по туловищу, когда как у мужчин преобладает ограниченный абдоминальный тип ожирения, а метаболизм подкожной жировой ткани превышает по активности обменные функции внутреннего жира [46]. Например, распределенной по поверхности туловища жировой тканью секретируется в 2–3 раза больше лептина, чем внутренней [47]. Кроме того, повышенное содержание эстрогенов является независимым фактором риска БА из-за взаимовлияния с адипокинами и воспалением дыхательных путей [48].

Огромное внимание в современных научных обзорах посвящается особенностям фенотипа БА + ожирение в детском возрасте. Ожирение в детском возрасте связано с риском развития БА больше у девочек, причем преобладают неспецифические симптомы – апноэ, ночные пробуждения. По результатам других исследований установлено, что эти проявления могут быть симптомами атипичного течения БА.

Таблица 2
Комбинация БА + ожирение как фактор риска развития ряда коморбидных состояний
Table 2
Asthma and obesity as a risk factor for several comorbidities

Влияние ожирения на клетки иммунитета	Влияние клеток иммунитета на органы-мишени
↑ M1-макрофаги	Атеросклероз
↑ CD4 ⁺ Тн1-клетки	Апноэ во сне
↑ CD8 ⁺ -эффекторы Т-клеток	БА
↑ Тучные клетки	Септицемия
↓ M2-макрофаги	Жировая дистрофия печени
↓ Тн2-клетки	Артриты
↓ Т-регуляторы	ГЭР

Примечание: ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс.

В клинической картине БА отмечается также значимость наличия у пациента с ожирением ГЭР, который часто встречается при БА как коморбидное состояние с рефлекторным усилением кашля.

Детская БА существенно зависит от выраженности гиперплазии жировой клетчатки. Отмечено существенное повышение соотношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких при снижении МТ даже на 10 %, при этом подавляется воспаление и гиперактивность бронхов. Установлено принципиальное отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых при ожирении: у детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличение объема жировых тканей дополняется увеличением их числа. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства. Жировые отложения могут депонироваться в подкожной клетчатке, вокруг внутренних органов, образуя эктопические очаги.

Терапевтические приемы при сочетании БА и ожирения основаны на разнообразии патогенеза и гетерогенности популяции самих пациентов внутри группы.

Снижение ИМТ является одной из первостепенных задач лечения данного фенотипа, причем успех зависит от активного участия группы специалистов: диетолога, эндокринолога, а при III–IV степени ожирения – хирурга. У детей даже изолированное снижение МТ может служить терапевтически приемлемым для коррекции течения БА: так, по результатам исследований, снижение МТ на 10 % отражается на клиническом течении и уровне контроля над БА [49].

Патофизиологическая цепочка событий показана на рис. 2.

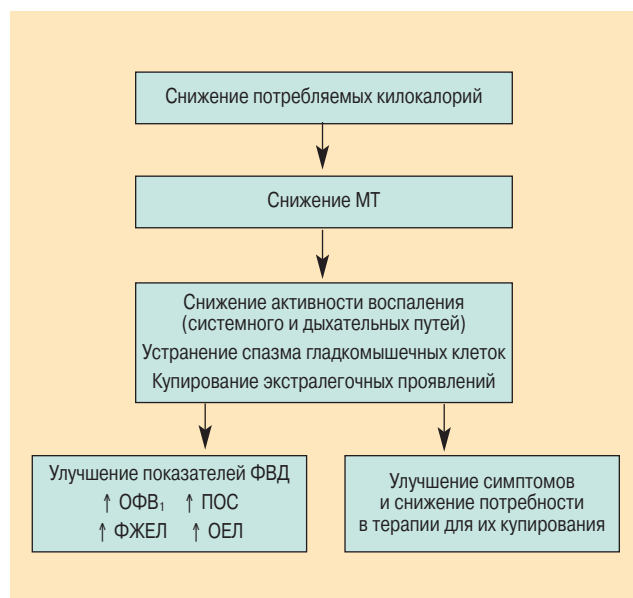


Рис. 2. Последствия снижения МТ у пациентов с сочетанием БА + ожирение. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПОС – пиковая объемная скорость; ОЕЛ – общая емкость легких.
Fig. 2. Consequences of weight reduction in patients with asthma and obesity

При анализе исследований выявлено, что наличие избыточной МТ у пациентов с БА связано с низким ответом на терапию иГКС по данным клинического контроля и показателям функции внешнего дыхания (ФВД). *A.E. Dixon et al.* указывается на существенно меньшее улучшение после 2 нед. терапии иГКС показателей ФВД по ОФВ₁ при ожирении, чем у лиц с пониженной МТ [5]. Еще в 2 публикациях эти данные подтверждаются [50, 51]. В других работах делается акцент только на снижение частоты и выраженности показателей клинического контроля над БА в группе пациентов с ожирением без существенных различий динамики ОФВ₁. *M. Peters-Golden et al.* установлено значительно меньше дней хорошего контроля над БА у пациентов с БА и ожирением, чем при отсутствии такового после лечения бекламетазоном [52]. Показано, что пациенты с ожирением реже достигают хорошего контроля над БА после 12 нед. лечения флутиказоном или сочетанием флутиказона с салметеролом [53].

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, у пациентов с БА на фоне ожирения преобладает эндотип с выраженным нейтрофильным воспалением. Установлено, что значения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе не отличаются у пациентов с БА на фоне ожирения от таковых у больных БА с нормальной МТ [54, 55], имеется обратная корреляция между выраженностью эозинофилии в индуцируемой мокроте и показателями ИМТ или ОТ. Абсолютное количество нейтрофилов крови и нейтрофилов в индуцируемой мокроте у пациенток с БА и ожирением выше, чем у пациенток с БА и нормальной МТ, и прямо связано с ИМТ [56]. Это различие не зафиксировано у пациентов мужского пола. Достоверно, что в группе описываемого фенотипа БА преобладают женщины с нейтрофильным эндотипом воспаления [56, 57].

В кросс-функциональном исследовании *H.A. Scott et al.* подтверждаются данные о преобладании в группе БА + ожирение воспаления у женщин с Тх1–Тх17-механизмом и указано на сочетание его с высоким уровнем С-реактивного белка и IL-6, тяжелой формой БА с низким ответом на иГКС [58, 59]. В исследовании *A.E. Dixon et al.* для объективности исключены пациенты с риском нейтрофильного воспаления иного происхождения, например, курящие [5].

Не менее важной задачей является пересмотр медикаментозной терапии неконтролируемой БА у пациентов с ожирением. Комплексный подход к диагностике, включая маркеры воспаления, необходим для коррекции лечения.

В настоящее время не нуждаются в доказательствах преимущества сочетанной терапии в фиксированных комбинациях иГКС с длительно действующими β_2 -агонистами перед монотерапией иГКС. На современном этапе рассматриваются несколько возможных схем коррекции сниженного ответа на иГКС при доминирующем нейтрофильном эндотипе воспаления. Это применение антибактериальных средств группы макролидов, разработка таргетных

препаратов и назначение препаратов с дополнительным противовоспалительным потенциалом — антилейкотриенов.

Эффективность лейкотриеновых антагонистов и ингибиторов 5-липооксигеназы (5-ЛОГ) в лечении БА доказана, они применяются в клинической практике, но их роль остается неясной при ожирении. В эксперименте показано повышение уровней протеина, активирующего 5-ЛОГ и LTB₄ у мышей с ожирением [60]. Кроме того, инфильтрация макрофагами и секреция свободных жирных кислот возрастает параллельно с изменением уровня протеина, активирующего 5-ЛОГ. При инкубации жировой ткани с производными 5-ЛОГ отмечается рост секреции провоспалительных цитокинов, включая TNF [60, 61]. В ряде работ приводятся свидетельства об улучшении контроля над БА при применении лейкотриеновых антагонистов при ожирении, без уточнения специфического влияния ожирения [5]. Для расшифровки точного механизма влияния применения антилейкотриеновых препаратов при данном фенотипе требуется дальнейшее изучение.

Антибактериальные препараты группы макролидов широко применяются для лечения хронических воспалительных заболеваний легких. Их эффективность сейчас широко обсуждается при БА. Есть данные об отличном ответе при муковисцидозе, диффузном панбронхиолите и хронической обструктивной болезни легких. Все исследования по данной проблеме носят поисковый научный характер, а назначение их с целью коррекции чувствительности к иГКС при БА является назначением *off-label* и не могут быть широко рекомендованы.

Говоря о терапевтических приемах, нельзя не упомянуть о новых концепциях патогенетического лечения БА на фоне ожирения. Сейчас обсуждается вопрос снижения ответа на иГКС из-за недостатка витамина D. Недостаточность витамина D характерна при ожирении и обратно пропорциональна ИМТ [62]. Важно, что низкий уровень витамина D связан с низким ответом на иГКС при БА [62].

Натуральные флавоноиды (квертицин, лютеолин), обладающие антиоксидантным, противовоспалительным и блокирующим тучные клетки эффектами, являются потенциальной терапией будущего в профилактике БА и метаболического синдрома при ожирении [63–65]. Лютеолин, флавоноидного квертицина могут оказывать ингибирующее воздействие на тучные клетки человека и подавлять адипоцит-зависимую активацию макрофагов. Лютеолин повышает чувствительность эндотелия к инсулину [66]. Однако флавоноиды плохо абсорбируются при приеме *per os* и быстро выводятся из организма [63]. Необходима разработка форм с лучшей биодоступностью.

Заключение

При ожирении наиболее очерченным фенотипом БА является фенотип с выраженным нейтрофильным воспалительным компонентом, в этой группе преоб-

ладают женщины. Наличием выраженного неэозинофильного воспаления объясняется распространенность гормон-резистентных форм БА при ожирении.

Требуется дальнейшее детальное изучение терапевтических подходов при фенотипе БА + ожирение ввиду гетерогенности клинического фенотипа внутри группы. Прежде всего необходима дальнейшая детализация в области эндотипирования. Уже сейчас возможно сформулировать несколько особенностей ведения пациентов с БА на фоне ожирения:

- в лечении пациентов должны участвовать, помимо аллерголога, специалисты смежных специальностей (диетолог, эндокринолог, психолог);
- необходима комплексная оценка ожирения, включающая ИМТ и определение ОТ, чтобы не пропустить увеличение МТ за счет абдоминального компонента. "Золотым стандартом" остается метод магнитно-резонансной томографии;
- желательно дополнять клинико-функциональную оценку уровня контроля над БА показателями воспаления вне зависимости от формы БА;
- в зависимости от эндотипа при данном клиническом фенотипе целесообразна стартовая терапия фиксированными комбинациями ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами и / или добавление к базисной терапии антилейкотриеновых препаратов, что может быть предпочтительной для подавления воспалительного процесса.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines 2014. <http://www.ginasthma.org>
2. Luskin A.T. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: S539–S545.
3. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr. *Asthma. N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 350–362.
4. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27 (3): 215–224.
5. Dixon A.E. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7: 325–335.
6. Burgess J.A., Walters E.H., Byrnes G.B. et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 668–675.
7. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax.* 2008; 63 (1): 14–20.
8. Aaron S.D., Fergusson D., Dent R. et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest.* 2004; 125: 2046–2052.
9. Moreira A., Bonini M., Garcia-Larsen V. et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy.* 2013; 68: 425–439.
10. Gray D.S., Fujioka K. Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44 (6): 545–550.
11. Flegal K.M., Ogden C.L., Wei R. et al. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (6): 1086–1093. PMID 11382664.
12. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1087–1093. Quiz 94–95.
13. Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1235–1241.
14. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 112–119.
15. Canoz M., Erdenen F., Uzun H. et al., The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. *Clin. Invest. Med.* 2008; 31 (6): E373–E379.
16. Sierra-Honigmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science.* 1998; 281 (5383): 1683–1686.
17. Sood A., Ford E.S., Camargo C.A. Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax.* 2006; 61 (4): 300–305.
18. Strissel K.J., Stancheva Z., Miyoshi H. et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes.* 2007; 56: 2910–2918.
19. Alkhoury N., Gornicka A., Berk M.P. et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 3428–3438.
20. Abreu Velez A.M., DeJoseph L.M., Howard M.S. HAM56 and CD68 antigen presenting cells surrounding a sarcoid granulomatous tattoo. *N. Am. J. Med. Sci.* 2011; 3: 475–477.
21. Sethi J.K., Vidal-Puig A.J. Thematic review series: Adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J. Lipid. Res.* 2007; 48: 1253–1262.
22. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012; 18: 363–374.
23. Mantovani A., Sozzani S., Locati M. et al. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002; 23: 549–555.
24. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: In vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 787–795.
25. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 73: 209–212.
26. Shore S.A., Lang J.E., Kasahara D.I. et al. Pulmonary responses to subacute ozone exposure in obese vs. lean mice. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107 (5): 1445–1452.
27. Shore S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108 (3): 735–743.
28. Fjeldborg K., Christiansen T., Bennetzen M. et al. The macrophage specific serum marker, soluble CD163, is increased in obesity and reduced after dietary induced weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21 (12): 2437–2443. DOI:10.1002/oby.20376.
29. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Bindahman L.S. et al. Soluble CD163 is associated with body mass index and blood pressure in hypertensive obese Saudi patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42, 1221–1226.
30. Kristiansen M., Graversen J.H., Jacobsen C. et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001; 409: 198–201.
31. Theoharides T.C., Cochrane D.E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J. Neuroimmunol.* 2004; 146: 1–12.
32. Chida Y., Hamer M., Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2008; 70: 102–116.

33. Theoharides T.C., Enakuua S., Sismanopoulos N. et al. Stress contributes to asthma worsening through mast cell activation. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109: 14–19.
34. Girodet P.O., Ozier A., Trian T. et al. Mast cell adhesion to bronchial smooth muscle in asthma specifically depends on CD51 and CD44 variant 6. *Allergy.* 2010; 65: 1004–1012.
35. Oh S.H., Park C.O., Wu W.H. et al. Corticotropin-releasing hormone downregulates IL-10 production by adaptive forkhead box protein 3-negative regulatory T-cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 151–159.
36. Dut R., Dizdar E.A., Birben E. et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy.* 2008; 63 (12): 1605–1609.
37. Sackesen C., Ercan H., Dizdar E. et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (1): 78–85.
38. Ercan H., Birben E., Dizdar E.A. et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (5): 1097–1104.
39. Lugogo N.L., Bappanad D., Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1810 (11): 1120–1126.
40. 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; 27: 495–503.
41. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a metaanalysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 661–666.
42. Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1344–1349.
43. Gold D.R., Damokosh A.I., Dockery D.W., Berkey C.S. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr. Pulm.* 2003; 36: 514–521.
44. Oddy W.H., Sherriff J.L., de Klerk N.H. et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am. J. Public. Hlth.* 2004; 94: 1531–1537.
45. Mamun A.A., Lawlor D.A., Alati R. et al. Increasing body mass index from age 5 to 14 years predicts asthma among adolescents: evidence from a birth cohort study. *Int. J. Obes.* 2007; 31: 578–583.
46. Kotani K., Tokunaga K., Fujioka S. et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1994; 18: 207–212.
47. Van Harmelen V., Reynisdottir S., Eriksson P. et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes.* 1998; 47: 913–917.
48. Troisi R.J., Speizer F.E., Willett W.C. et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1183–1188.
49. Jensen M.E., Collins C.E. The obesity phenotype in children with asthma. *Pediatr. Respir. Rev.* 2011; 12 (3): 152–159.
50. Camargo C.A. Jr, Boulet L.P., Sutherland E.R. et al. Body mass index and response to asthma therapy: Fluticasone propionate / salmeterol versus montelukast. *J. Asthma.* 2010; 47: 76–82.
51. Sutherland E.R., Lehman E.B., Teodorescu M., Wechsler M.E. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 1328–1334.
52. 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; 27: 495–503.
53. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 2240–2247.
54. Kazaks A., Uriu-Adams J.Y., Stern J.S., Albertson T.E. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 929–930.
55. Leung T.F., Li C.Y., Lam C.W. et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15: 344–350.
56. Telenga E.D., Tideman S.W. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy.* 2012; 67: 1060–1068.
57. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 218–224.
58. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Wood L.G. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 594–602.
59. Stream A.R., Sutherland E.R. Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12: 76–81.
60. Horrillo R., González-Pérez A., Martínez-Clemente M. et al. 5-lipoxygenase activating protein signals adipose tissue inflammation and lipid dysfunction in experimental obesity. *J. Immunol.* 2010; 184 (7): 3978–3987.
61. Chakrabarti S.K., Wen Y., Dobrian A.D. et al. Evidence for activation of inflammatory lipoxygenase pathways in visceral adipose tissue of obese Zucker rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300 (1): E175–E187.
62. Sutherland E.R., Goleva E., Jackson L.P. et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (7): 699–704.
63. Middleton E. Jr, Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52: 673–751.
64. Kimata M., Schchijo M., Miura T. et al. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin. Exp. Allergy.* 1999; 30: 501–508.
65. Kempuraj D., Madhappan B., Christodoulou S. et al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 145: 934–944.
66. Dequ Z., Kang L., Jiali Y. et al. Luteolin inhibits inflammatory response and improves insulin sensitivity in the endothelium. *Biochimie.* 2011; 93: 506–512.

Поступила 26.12.14
УДК 616.248-06:616-056.52

Received December 26, 2014
UDC 616.248-06:616-056.52

Информация об авторах

Фомина Дарья Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России, зав. аллергологическим отделением ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52" ДЗ Москвы; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}**
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}



на правах рекламы

Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®*} / SINGULAIR^{®*}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст - 10 мг, 5 мг, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение гиперчувствительных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток - по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРа один раз в сутки вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами. Дозировка для детей 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко - судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯРа влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

** Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15-85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР[®]1 назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получили 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.*

Литература:

1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference, www.whiar.org.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis: ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086-1096.
3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of moutelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549-1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены
+СИНГУЛЯР[®] - зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, RESP-1044455-0017; 09.2012

Горячкина Людмила Александровна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: gorkash@yandex.ru

Алексеева Юлия Геннадьевна – врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52" ДЗ Москвы; тел.: (499) 196-29-88, e-mail: solnjshko@hotmail.com

Бобрикова Елена Николаевна – врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ "Филиал № 2 Городская поликлиника № 62" ДЗ Москвы, главный внештатный аллерголог САО Москвы; тел.: (962) 962-00-96; e-mail: bobrikova.e@icloud.com

Author information

Fomina Dar'ya Sergeevna, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education

"Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; Head of Department of Allergology, State Budget Healthcare Institution "City Clinical Hospital N 52", Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Goryachkina Lyudmila Aleksandrovna, MD, Professor, Head of Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: gorkash@yandex.ru

Alekseeva Yuliya Gennad'evna, allergist, immunologist, State Budget Healthcare Institution "City Clinical Hospital N 52", Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 196-29-88, e-mail: solnjshko@hotmail.com

Bobrikova Elena Nikolaevna, allergist, immunologist, State Budget Healthcare Institution "City Outpatient Hospital N 62, Branch N 2", Moscow Healthcare Department; Chief Allergist of the Northern Administrative District of Moscow; tel.: (962) 962-00-96; e-mail: bobrikova.e@icloud.com