

Vasilovsky A.M. Hygienic assessment of schoolchildren nutrition in northern small towns of the Krasnoyarsk Territory: the author's abstract of dissertation ... candidate of medical sciences /A.M. Vasilovsky. - Kemerovo, 2006. - 25 p.

4. Дедкова Л.С. Гигиеническая оценка питания детей от 11 до 18 лет, проживающих в интернатах при общеобразовательных учреждениях Ненецкого Автономного Округа / Л.С. Дедкова // Современная медицина: актуальные вопросы. - Новосибирск, 2015. - № 1. - С. 71-80.

Dedkova L.S. Hygienic assessment of the nutrition of children from 11 to 18 years, living in boarding schools in general educational establishments of the Nenets autonomous district /L.S. Dedkova // Modern medicine: topical issues. -Novosibirsk, 2015. - №1. - P. 71-80.

5. Дуденко Н.В. Обеспеченность витаминами кулинарной продукции общественного питания / Н.В. Дуденко, Н.П. Кривко // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. - 1990. - № 2-3. - С. 129-130.

Dudenko N.V. Provision of vitamins of culinary products of public catering. Izvestiya VUZov. Food Technology / N.V. Dudenko, N.P. Krivko. - 1990. - №2-3. - P. 129-130.

6. Истомин А.В. Гигиеническая оценка и прогноз состояния фактического питания отдельных групп населения России / А.В. Истомин, Т.В. Юдина // Гигиена и санитария. - 1996. - № 4. - С. 17-19.

Istomin A.V. Hygienic assessment and prediction of the status of actual nutrition of

individual population groups in Russia / A.V. Istomin, T.V. Yudina // Hygiene and Sanitation. - 1996. - №4. - P. 17-19.

7. Коновалова О.В. Классическая концепция рационального питания подростков на Крайнем Севере / О.В. Коновалова // Сборники конференций НИЦ «Социосфера». - 2012. - № 8. - С. 360-366.

Konovallava O.V. Classical concept of rational nutrition of adolescents in Far North /O.V. Konovallava // Conference proceedings of Science Publishing Centre Sociosphere. - 2012. - №8. - P. 360-366.

8. Мартинчик А.Н. Общая нутрициология: учебное пособие / А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, О.О. Янушевич. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 392 с.

Martinchik A.N. General nutritiology: study guide /A.N. Martinchik, I.V. Maev, O.O. Yanushevich. - M.: MEDpress-inform, 2005. - 392 p.

9. Мошчев А.Н. Гигиеническая оценка фактического питания и состояния здоровья школьников и их нутритивная коррекция (на примере Василеостровского района Санкт-Петербурга): автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.Н. Мошчев. - СПб., 2009. - 21 с.

Moshchev A.N. Hygienic assessment of actual nutrition and health status of schoolchildren and their nutritional correction (on example of Vasileostrovsky district of St. Petersburg): the author's abstract of dissertation ... candidate of medical sciences /A.N. Moshchev. - SPb., 2009. - 21 p.

10. Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы санитарно-эпидемиологической безопасности

питания населения / Г.Г. Онищенко // Здоровоохранение Российской Федерации. - 2005. - № 1. - С. 3-10.

Onishchenko G.G. Actual issues of sanitary and epidemiological safety of nutrition of population /G.G. Onishchenko // Health care of the Russian Federation. - 2005. - №1. - P. 3-10.

11. Онищенко Г.Г. Задачи и стратегия школьного питания в современных условиях / Онищенко Г.Г. // Вопросы питания. - 2009. - Т.78, № 1. - С. 16-21.

Onishchenko G.G. Tasks and strategy of school nutrition in modern conditions /G.G. Onishchenko // Problems of nutrition. - 2009. - V.78, №1. - P. 16-21.

12. Павлов Н.Н. Оценка фактического питания и пищевого статуса современных детей и подростков / Н.Н. Павлов, Ю.В. Клещина, Ю.Ю. Елисеев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2011. - №1. - С. 128-132.

Pavlov N.N. Evaluation of actual nutrition and nutritional status of modern children and adolescents / N.N. Pavlov, Yu.V. Kleshchina, Yu.Yu. Eliseev // Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». - 2011. - №1. - P.128-132.

13. Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 г. № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства».

The Executive Order of the President of the Russian Federation of May 29, 2017 No. 240 «On Proclaiming a Decade of Childhood in the Russian Federation».

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.30

УДК 616.248

Н.А. Соловьева, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, М.А. Варламова ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ

В статье рассматриваются результаты научных исследований, посвященных анализу клинических и лабораторных показателей заболеваемости бронхиальной астмой (БА) у пациентов с ожирением. Проведен анализ литературных данных в отношении патофизиологических механизмов влияния избыточного количества жировой ткани на характер течения БА. Установлено, что значительные объемы жировой ткани являются источником провоспалительных цитокинов, усугубляющих течение БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, цитокины, системное воспаление.

The article examines the results of scientific research on the analysis of clinical and laboratory indicators of bronchial asthma (BA) in obese patients. The analysis of literary data concerning pathophysiological mechanisms of influence of excess amount of fatty tissue on character of a course of bronchial asthma is carried out. It has been established that significant volumes of adipose tissue are a source of pro-inflammatory cytokines, aggravating the course of asthma.

Keywords: bronchial asthma, obesity, cytokine, systemic inflammation.

Несмотря на успехи современной медицины, внедрение новых медицинских технологий, в повседневной работе практикующего врача есть еще много, вопросов требующих изучения. Актуальной и сложной проблемой

является выбор тактики лечения пациентов с синтропией заболеваний, когда болезни взаимосвязаны, имеют совместные или близкие этиологические или/и патогенетические факторы. Актуальными и малоизученными являются интерферирующие синтропии, при которых заболевание, возникшее на фоне предыдущего, утяжеляет его течение. Ярким примером такой синтропии является бронхиальная астма (БА) и ожирение.

Обе патологии в настоящее время

приобрели характер глобальных эпидемий, в которые вовлечены различные возрастные популяции в разных географических зонах. На лечение пациентов с БА и ассоциированными с ней состояниями, по некоторым данным, расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения [7]. По приблизительным оценкам, ее распространенность в разных странах составляет на сегодняшний день от 3 до 15% населения, причем в экономически развитых государствах за послед-

ЯНЦ КМП: СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, ПАВЛОВА Надежда Ивановна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна – н.с.

ние три десятилетия число больных с диагнозом БА возросло более чем втрое. Вместе с тем исследования показывают, что в тех же регионах мира, где происходит увеличение заболеваемости БА, наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточным весом разной степени выраженности.

На сегодняшний день накоплен достаточно большой объем научных данных, которые подтверждают наличие определенной взаимосвязи между БА и ожирением. Показано, что наличие ожирения сочетается с более высокой частотой возникновения астмы, а также с более выраженной тяжестью ее течения [6]. Было выявлено, что это, как правило, лица более старшего возраста, с наличием различной сопутствующей патологии. Имеются данные, что ассоциированность БА и ожирения более характерна для лиц женского пола. 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 [8].

Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с ожирением, отличается от атопической БА и характеризуется Th1-поляризацией [15]. Влияние ожирения у детей на проявления БА представлено в таблице.

Согласно результатам иммунологических механизмов установлено, что экспрессия рецепторов врожденного иммунитета (Toll-like receptors (TLR)) у детей, болеющих БА, с ожирением и нормальной массой тела характеризовалась более высоким уровнем TLR2 и TLR9 в группе тучных пациентов. Кроме того у этих же больных определялось снижение продукции Th1-цитокинов и тенденция к увеличению профиля Th2-ответа [9].

Клинически самой существенной и наиболее значимой особенностью течения БА как среди взрослых, так и среди детей с ожирением считается 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 [5]. Более того, по некоторым наблюдениям, наличие ожирения в зависимости от степени его выраженности влияет на частоту госпитализации пациентов по поводу обострения астмы в течение года по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, при равной степени тяжести заболевания повышая ее в среднем в два раза. При этом у таких больных отмечается не только сниженный ответ на базисную терапию И-ГКС, но и определенная толерантность к действию бронходилатирующих препаратов, интенсивно используемых в период обострения [10].

Таким образом, учитывая растущие показатели распространенности астмы и ожирения, в настоящее время возникла необходимость более углубленного анализа патогенетических механизмов, ведущих к развитию данной патологии.

Сегодня не вызывает сомнений, что жировая ткань является метаболически высоко активной и участвует не только в депонировании жиров и их 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 [16, 18].

Исследования биохимических про-

цессов в адипоцитах показали, что их активность не ограничивается влиянием на метаболические процессы. В исследованиях, проведенных G. Notamislilig с соавт., выявлено, что для клеток жировой ткани характерен высокий уровень экспрессии ряда регуляторных факторов (цитокинов), принимающих участие в формировании и поддержании воспалительных процессов в организме [4], это позволяет рассматривать ожирение как заболевание, одним из составных элементов которого является состояние хронического воспаления, охватывающего весь организм в целом.

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что специфическими для воспалительного процесса при наличии ожирения являются такие признаки, как: 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 [12].

Вышеперечисленные свойства проявляются в клетках различных типов, но в основном это касается клеток жировой ткани и иммунной системы [2, 3]. В частности, было показано, что при ожирении в жировой ткани происходит существенная пролиферация клеток макрофагального типа. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и один из факторов хемотаксиса моноцитов.

Особенности фенотипа детской БА с ожирением

Характеристика	Обычный аллергический фенотип БА	Фенотип БА с ожирением
Начало заболевания	Раннее начало (в возрасте до 5 лет)	Вариабельное начало
Атопия	Очень часто	Редко
Характер воспалительного процесса	Эозинофильный, повышение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе	Смешанный с преобладанием нейтрофилов, снижение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе
Функция легких	Эпизодическая бронхиальная обструкция, вариабельное ремоделирование	Нормальные показатели ФЖЕЛ, переменное снижение индекса Тиффно
Тяжесть	Вариабельная	Вариабельная или более выраженные симптомы, снижение качества жизни
Ответ на бронхопровокационный тест	Типичный для большинства	Может быть редуцирован
Ответ на бронходилатационную пробу	Преимущественно быстрый	Чаще снижен
Ответ на терапию	Стероидорезистентность редко	Стероидорезистентность часто, хороший ответ на антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Сопутствующие заболевания	Аллергический ринит, экзема, синусит, тревожность, ГЭР	Гиперинсулинемия, повышение ТГ, ЛПНП, тревожность, ГЭР

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс.

Предполагается, что в условиях ожирения структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии и постоянно-го оксидативного стресса, вызванного, в частности, токсическим воздействием промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот. 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 [14].

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 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 имеющую 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.

Провоспалительные 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.

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 [11], тем самым влияя на патогенез бронхиальной астмы в качестве инициатора хронического персистирующего воспаления и фактора, переключающего регуляторный профиль Т-хелперов в направлении реакций типа Th-2, т.е. гуморального иммунного ответа, что приводит к непропорционально высокому синтезу иммуноглобулинов класса E (IgE) – одного из ведущих факторов развития атопической бронхиальной астмы.

ФНО- α , уровень которого значительно повышен при ожирении, также играет роль в отдельных звеньях патогенеза бронхиальной астмы, усиливая воспалительные явления в стенке бронхов. Данный провоспалительный цитокин участвует как в развитии острого воспаления за счет стимуляции хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления, так и в хронизации процесса за счет активации тромбоцитов и индукции синтеза оксида азота (NO₂) [13].

Интересным оказался тот факт, что уровень интерлейкина-10, подавляющего продукцию вышеперечисленных провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , при ожирении значительно снижен, что также может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжелому течению астмы у тучных лиц [17].

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. Сочетание и взаимное усиление этих факторов приводит к утяжелению клинического течения астмы и затруднению контроля заболевания. С практической же точки зрения, имеющиеся на сегодняшний день данные о взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения требуют разработки новых схем диагностики и лечения этих состояний.

Литература

1. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение / Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. [и др.] // Астма и аллергия. – 2015. – №1. – С.3-8.
2. Phenotype of bronchial asthma with obesity: clinical features, diagnosis, treatment / Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. [et al.] // Asthma and allergy. – 2015. – №1. – P.3-8.
3. A central role for JNK in obesity and insulin resistance / J. Hirosumi, G. Tuncman, L. Chang [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 333-336.
3. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. / B. Rosen, K. Cook, J. Yaglom [et al.] // Science. – 1989. – Vol. 244. – P. 1483-1487.
4. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. / G. Hotamisligil, S. Shargill, B. Spiegelman [et al.] // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87-90.
5. Are overweight asthmatics more difficult to control. / P. Saint-Pierre, A. Bourdin, P. Chanez [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 79-84.
6. Beutner D. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D. Beutner, E. Sutherland // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 661-667.
7. Burden of comorbidity in individuals with asthma. / A. Gershon, C. Wang, J. Guan [et al.] // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 612-618.
8. Childhood Overweight and Obesity and Their Association With Asthma / C. Kier, S. Forde, S. Hom [et al.] // Journal of Asthma & Allergy Educators. – 2010; October, 27.
9. Cox L. Sublingual immunotherapy for aeroallergens: status in the United States. / L. Cox // Allergy Asthma Proc. – 2014. – V. 35. – P. 34.
10. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma. / K. Yeh, M. Skowronski, A. Coreno [et al.] // J. Asthma. – 2011. – Vol. 48(6). – P. 546-52.
11. Interleukin-6 promotes the production of interleukin-4 and interleukin-5 by interleukin-2-dependent and -independent mechanisms in freshly isolated human T cells / I. Heijink, E. Vellenga, P. Borge [et al.] // Immunology. – 2002. – Vol. 107. – P. 316-324.
12. Hotamisligil G. Inflammation and Metabolic Disorders / G. Hotamisligil // Nature. – 2006 – Vol. 444 (7121). – P. 860-867.
13. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. / M. Nguyen, H. Satoh, S. Favelyukis [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280 (42). – P. 35361-35371.
14. Lang J. Obesity, Nutrition, and Asthma in Children // J. Lang / Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol. – 2012. – V. 25. – P. 64.
15. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity / D. Rastogi, S. Canfield, A. Andrade [et al.] // Chest. – 2012. – V. 141. – P. 895.
16. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. / K. Uysal, S. Wiesbrock, M. Marino [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 389 – P. 610-614.
17. Pretolani M. Cytokines involved in the down-regulation of allergic airway inflammation. / M. Pretolani, M. Goldman // Res. Immunol. – 1997. – Vol. 148. – P. 33-38.
18. Wellen K. Inflammation, stress and diabetes. / K. Wellen, G. Hotamisligil // J. Clin Invest. – 2005. – Vol. 115 (5). – P. 1111-1119.