

Тема номера

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Л.А. Яшина, д.м.н., профессор, С.Г. Опимах, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Особенности бронхиальной астмы у больных с метаболическим синдромом

На сегодняшний день ведение пациентов с бронхиальной астмой (БА) приносит врачам как уверенность в своих силах, так и сомнения. С одной стороны, в помощи пациентам БА достигнуты немалые успехи: разработаны и согласованы национальные и международные соглашения по ведению больных, усовершенствуются известные и синтезируются новые молекулы эффективных лекарственных средств, многие пациенты контролируют астму и живут полноценной жизнью благодаря соответствующей терапии. По разным данным, оптимального контроля над астмой удается достичь у 30-70% пациентов. С другой стороны, БА доставляет немало трудностей для врачей и больных, так как у части пациентов достичь или поддерживать контроль над астмой не удается. В таких случаях часто имеет место сопутствующая патология, одним из сложнейших вариантов которой является комбинация БА и метаболического синдрома (МС).

Определение МС

Если астма известна с давности и сравнительно хорошо изучена, то понятие «метаболический синдром» более молодое, его интенсивно исследуют и пересматривают. Сочетание метаболических нарушений – гипертонии, гипергликемии и подагры, известных сейчас как МС, – впервые описал Kılın в 1920-е годы. В 1988 г. профессор G. Reaven предложил название «синдром X» для взаимосвязи между резистентностью к инсулину или сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией и другими метаболическими нарушениями, ассоциированными с высоким риском атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В 1989 г. D. Kaplan ввел термин «смертельный квартет» – сочетание СД, ожирения, АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). С тех пор терминология и диагностические критерии МС постоянно обновляются. Наиболее широко распространенные определения МС были озвучены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Европейской группой по изучению инсулинорезистентности (European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR) и Третьей панелью по лечению взрослых в рамках Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel, NCEP ATP III). Все вышеперечисленные группы экспертов согласовали, что обязательными компонентами МС являются ожирение, резистентность к инсулину, дислипидемия и гипертония. Критерии МС продолжают быть предметом дискуссий, многие из них критикуются как непригодные к широкому клиническому применению, например, показатели мочевой экскреции альбумина с мочой ≥ 20 мкг/мин в критериях ВОЗ. Есть и другие расхождения, например, уровень триглицеридов в крови > 2 ммоль/л или $> 1,7$ ммоль/л и т. д.

Во время семинара Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), который состоялся 12-14 мая 2004 г. в г. Лондоне (Великобритания), эксперты пришли к соглашению, что признаками МС являются аномальное распределение жировой ткани в организме, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, повышение артериального давления (АД), провоспалительный и протромботический статус. Двумя основными факторами МС являются резистентность к инсулину и абдоминальное ожирение, к другим факторам относятся генетическая предрасположенность, низкая физическая активность, старение, провоспалительный фон и гормональная дисрегуляция.

Клиническими исходами МС являются сердечно-сосудистые заболевания и СД 2 типа. У пациентов с МС

сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются в три раза чаще, чем у лиц без МС, кардиоваскулярная смертность при МС достигает 12%, (без МС 2%). Риск развития СД у больных МС в 5 раз выше, чем у лиц без МС. Формирование диабета, в свою очередь, в 2-4 раза увеличивает риск хронической сердечной недостаточности и инсульта. Кроме того, среди осложненных СД 2 типа имеют место не только сердечно-сосудистые заболевания, но и поражение многих органов и систем (нейропатии, нефропатии и т. д.), что отягощает клинические исходы МС.

Кроме сердечно-сосудистой патологии и СД 2 типа у пациентов с МС имеется более высокий риск жирового гепатоза, желчекаменной болезни, астмы, нарушений сна и некоторых форм рака.

К критериям МС (IDF, 2004) относятся:

- абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин);
- плюс любые два из следующих четырех признаков:
 - уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
 - уровень холестерина липопротеинов высокой плотности $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин (или специальная терапия нарушений липидного обмена);
 - повышение АД (систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. (или терапия уже диагностированной гипертензии);
 - уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (или уже диагностированный СД 2 типа).

Актуальность проблемы сочетанного течения БА и МС

Ожирение является наиболее часто встречающимся расстройством метаболизма, распространенность которого неуклонно увеличивается. Эпидемия ожирения привела к серьезным сдвигам в течении распространенных заболеваний. Так, СД 2 типа, который до недавних пор считался заболеванием, характерным для лиц пожилого возраста с избыточной массой тела, сейчас встречается даже у детей с ожирением.

Старение является одним из факторов риска МС, однако ошибочно полагать, что проблема МС касается только взрослых, лиц среднего или пожилого возраста. Эта патология встречается также у подростков и детей. По данным исследования Ram Weiss и соавт., в которое были включены 439 детей и подростков с ожирением в возрасте от 4 до 20 лет, распространенность МС среди лиц с умеренным ожирением составила 38,7%, а среди пациентов с тяжелым ожирением – 49,7%. У 8 детей в этом исследовании имел место развернутый клинический СД 2 типа. Для МС характерно клиническое

прогрессирование, так, с течением времени подростки с ожирением становятся взрослыми с МС.

Проблемы сочетания астмы и ожирения стали активно обсуждать в 1999 г., когда Samargo с соавт. провели параллель между ростом распространенности астмы и ожирения и установили, что у лиц с избыточной массой тела повышается риск возникновения БА. Спустя десятилетие результаты почти 50 исследований по всему миру продемонстрировали более высокую частоту возникновения астмы у лиц с ожирением. Позже было доказано причинная связь между увеличением массы тела и развитием астмы. Также существуют доказательства, что материнское ожирение способствует предрасположенности к БА у детей.

Однако направление причинно-следственной связи МС и БА остается предметом дискуссий. В исследовании K.-В.Н. Lam и соавт. приняли участие 7358 взрослых пациентов, среди которых около 20% имели МС, а 6,7% – бронхиальную обструкцию. Показано, что риск МС был выше у больных с бронхиальной обструкцией, чем у лиц без таковой (отношение шансов – ОШ – 1,47; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,12-1,92). В этом исследовании МС позиционируется как возможно вторичное нарушение при бронхообструкции. Аналогично бронхообструкция ассоциируется с центральным ожирением – (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,09-1,88). В то же время в проспективном исследовании В.М. Wjntrop и соавт. с участием 23 191 пациентов было показано, что МС выступает фактором риска БА (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,31-1,87).

На данном этапе принято считать, что сочетание ожирения-астма гетерогенно, как и сама БА; выделяют 2 варианта формирования этой коморбидности: астма, осложненная ожирением (patients with asthma who become obese, AwbO), и ожирение, осложненное астмой (obese patients who became asthmatic, OwbA).

Патофизиологические особенности БА при сочетании ее с МС

Патофизиологически астма и МС взаимосвязаны в нескольких плоскостях – это патологические изменения легочной вентиляции при ожирении, единый для обоих состояний воспалительный процесс, негативное влияние гиперинсулинемии на дыхательные пути и митохондриальная дисфункция.

Легочная вентиляция и ожирение

Ожирение глубоко нарушает механические свойства органов дыхания. В связи с увеличением массы и снижением податливости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер затрудняется



Ю.И. Фещенко

Л.А. Яшина

увеличение объема грудной клетки на вдохе. Отложение жира в средостении ограничивает подвижность легких, а в брюшной полости способствует дисфункции диафрагмы, что заключается в диспропорции соотношения длина/напряжение мышечных волокон вследствие их перерастяжения, что уменьшает экскурсию диафрагмы. Аккумуляция жира в дыхательных путях нарушает способность хрящевых колец поддерживать нормальный просвет дыхательных путей. Одновременно с нарушением податливости грудной клетки снижается эластичность легочной ткани за счет увеличения кровенаполнения сосудов легких, повышения сопротивления и коллапса дистальных дыхательных путей. Ограничение экскурсии диафрагмы и уменьшение дыхательного объема снижают способность к поддержанию дыхательных путей проходимыми, приводит к увеличению сократимости гладкой мускулатуры и повышенной гиперреактивности бронхов вследствие эузии дыхательных путей и отсутствия бронхопротекторного эффекта от глубокого дыхания.

При ожирении уменьшаются легочные объемы, особенно резервный объем выдоха (PO_{max}) и функциональная остаточная емкость (ФОЕ), которые играют важную роль в поддержании проходимости дистальных дыхательных путей. При низкой ФОЕ уменьшается калибр бронхов, что приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей, уменьшению длины и повышению сократимости мышечных волокон гладкой мускулатуры бронхов. При снижении PO_{max} меньше объема закрытия происходит коллапс альвеол и развитие микроателектазов. Таким образом, при ожирении сочетаются два варианта нарушений функции внешнего дыхания: рестрикция (уменьшение легочных объемов) и обструкция (сужение дистальных дыхательных путей).

Для преодоления ригидности грудной клетки и сопротивления дыхательных путей расходуется дополнительная энергия, возрастает работа дыхания, развиваются утомление и слабость дыхательной мускулатуры. Цена дыхания – это доля кислорода, затраченного на работу дыхания. В норме она составляет до 3% от всего кислорода, поглощенного организмом, а при ожирении может достигать 15%. Таким образом, значительная часть полученного организмом кислорода не участвует в обмене веществ, а расходуется на получение кислорода из внешней среды.

Особенности воспаления при МС и БА

Жировая ткань – активно секреторный источник провоспалительных медиаторов, которые могут непосредственно влиять на дыхательные пути, а также действовать через клетки иммунной системы. Это такие адипокины,

как лептин, адипонектин, грелин, васпин, ретинолсвязывающий белок, апелин, програнулин, оментин, резистин, хемерин, фетун и др. Есть данные, что адипокины не только участвуют в формировании провоспалительного фона, но и способствуют высокой симпатической активности и развитию гипертензии.

Лептин был открыт как гормон, основная функция которого – метаболическая регуляция массы тела. Этот гормон дает сигнал насыщения, способен угнетать аппетит и повышать расход энергии, а также участвует в регуляции дыхания. Считается, что лептин обеспечивает адекватный вентиляционный стимул в ответ на повышенную работу дыхания при ожирении, а при его дефиците формируется альвеолярная гиповентиляция. В связи с тем, что во многих случаях уровень лептина в крови увеличивается пропорционально степени ожирения, рассматривается еще одна ветвь патогенеза – резистентность к лептину. Далее было установлено, что структура лептина похожа на таковую у интерлейкина-6 (ИЛ-6), а рецепторы к лептину найдены не только в гипоталамусе (центре регуляции аппетита), но и клетках иммунной системы. Лептин стимулирует фагоцитоз, продукцию провоспалительных цитокинов, хемотаксис, пролиферацию Т-клеток. В эксперименте на животных установлено, что лептин усиливает аллергениндуцированную гиперреактивность бронхов.

Адипонектин регулирует метаболизм жирных кислот, чувствительность к инсулину и обладает противовоспалительными свойствами. В отличие от лептина, уровень адипонектина снижен при ожирении, диабете и атеросклерозе. Дисбаланс адипокинов при ожирении выступает одним из факторов поддержания провоспалительного фона в организме, а соотношение лептин/адипонектин является маркером инсулинорезистентности и МС.

Кроме секреции адипокинов в жировой ткани при ожирении увеличивается количество макрофагов, которые вырабатывают большое разнообразие провоспалительных молекул, таких как фактор некроза опухоли (TNF), ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), белок хемотаксиса макрофагов.

Изучено, что переедание также является компонентом воспалительного процесса. Пищевая нагрузка глюкозой и жирами сопровождается лейкоцитозом и увеличением количества свободно радикальных молекул кислорода в моноцитах и нейтрофилах, что, в свою очередь, способствует окислительному стрессу и системному воспалению.

Инсулинорезистентность, гипергликемия и астма

Инсулин является одним из центральных гомеостатических гормонов с широкой палитрой эффектов. Он регулирует ряд ключевых метаболических процессов, таких как обмен глюкозы, синтез липидов, окисление, накопление жира, регуляция пролиферации, дифференцировки и роста клеток. Резистентность к инсулину, которая определяется как снижение ответа на его воздействие в печени, мышцах и жировой ткани, тесно связана с такими патологическими процессами, как ожирение, МС, неалкогольной жировой гепатоз, СД 2 типа и, предположительно, БА и некоторые виды злокачественных опухолей. Инсулинорезистентность связана с компенсаторной гиперинсулинемией. И если относительный дефицит инсулина и гипергликемия при СД 2 типа хорошо изучены, патологические эффекты избыточного количества инсулина известны мало.

Вклад инсулина в повышение количества гладкомышечных элементов бронхов и их сократимости изучен экспериментально. В этом процессе инсулин действует синергично с инсулиноподобным фактором роста (insulin-like growth factors, IGF), вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток и их повышенную сократимость. При этом между инсулином и IGF возможна перекрестная активация рецепторов. Влобавок, инсулин вызывает повышение уровня белка ламинина в экстрацеллюлярном матриксе легких, который стимулирует рост и дифференцировку мезенхимальных клеток. Гиперинсулинемия и высокий уровень IGF индуцируют метаплазию бокаловидных клеток, пролиферацию миофибробластов, депозицию коллагена и фиброз. Такие нарушения в итоге приводят к ремоделированию и гиперреактивности бронхов.

Рецепторы к инсулину в легочной ткани закладываются на ранних стадиях внутриутробного развития. Наличие СД у матери оказывает существенное влияние на развитие легких плода, ингибируя синтез протеинов сурфактанта и повышая риск респираторного дистресс-синдрома новорожденных, который предрасполагает к формированию БА в более позднем возрасте.

Роль инсулина в патологии дыхательных путей подтверждается тем, что испытания ингаляционных форм инсулина сопровождаются сообщениями о возникающих респираторных проблемах. Применение ингаляционного инсулина у больных СД может приводить к острому падению объема форсированного выдоха за первую секунду. При подробном изучении побочных эффектов ингаляционного инсулина оказалось, что инсулин способствует сдвигу Т-лимфоцитов в сторону Th2-ответа, который является одним из основных звеньев патогенеза БА. Кроме того, было обнаружено, что инсулин приводит к дегрануляции тучных клеток и бронхоспазму, а также активации альвеолярных макрофагов.

При СД происходит поражение легких вследствие диабетической микроангиопатии. При гистологическом исследовании легких при СД отмечается утолщение альвеолярной эпителии и базальной мембраны легочных капилляров, центролобулярная эмфизема, обширное микрососудистое ремло и избыток соединительной ткани. Одним из механизмов при этом выступает процесс неферментативного гликозилирования тканевых белков (в том числе коллагена), индуцированных хронической гипергликемией. Вследствие гликозилирования происходит необратимое укрепление коллагеновых фибрилл внутри- и межклеточными ковалентными сшивками, снижается активность протеолитических ферментов, синтез и накапливается коллаген в соединительной ткани легких. Аналогичным образом наступают фиброзные изменения в грудной стенке и бронхах с уменьшением легочного комплаенса и формированием бронхообструкции. Для СД характерна слабость скелетной мускулатуры вследствие усиленного катаболизма белков, что, в частности, приводит к снижению силы дыхательной мускулатуры.

Гипергликемия и нарушение транспорта глюкозы в эпителиоцитах дыхательных путей способствуют пролиферации эпителии. У пациентов с СД наблюдается высокий уровень интерлейкина-13, что особенно важно в метаплазии слизистой бронхов, при которой происходит гиперсекреция слизи и гиперреактивность бронхов. Установлено, что у больных СД 2 типа формируется смешанный рестриктивно-обструктивный характер нарушений вентиляционной

функции легких, степень которых усиливается по мере продолжительности заболевания и при плохом контроле гликемии. Кроме того, гипергликемия вызывает избыточную продукцию супероксидов в митохондриях и снижение антиоксидантной защиты легких. При СД имеют место нарушения метаболизма глутатиона и неблагоприятные изменения в антиоксидантной системе.

Митохондриальная дисфункция

Существует концепция, что МС по сути является митохондриальной болезнью. Митохондриальная дисфункция была продемонстрирована в различных органах-мишенях МС, таких как жировая ткань, скелетные мышцы, печень, сердце, кровеносные сосуды и β -клетки панкреатических островков. Митохондрии, динамические органеллы, не только генерируют энергию в виде АТФ, но и регулируют многочисленные клеточные функции, такие как апоптоз, образование свободных радикалов, окислительные процессы и гомеостаз кальция. Исходя из этой концепции, дефекты клеточного метаболизма считаются одной из основных причин МС. При дисбалансе между поступлением нутриентов и их использованием для выработки энергии снижается окисление жирных кислот, происходит внутриклеточное накопление продуктов распада жиров, которые подавляют реализацию физиологических эффектов инсулина. В ответ на это повышается уровень инсулина в крови с последующим повреждением клеток вследствие гиперинсулинемии.

Митохондриальная дисфункция может иметь место не только в органах-мишенях МС, но и в эпителии и гладкомышечных клетках дыхательных путей у больных БА. В этом заключается еще одна из взаимосвязей МС и БА. В норме эпителий непосредственно участвует в поддержании легочного гомеостаза путем секреции противовоспалительных медиаторов и бронходилататоров. Адекватная функция митохондрий является неотъемлемым условием нормального функционирования эпителии дыхательных путей. Митохондриальная дисфункция эпителии сопровождается синтезом таких цитокинов, как ИЛ-33, ИЛ-25, тимический стромальный лимфопоэтин, ответственный за Th2-поляризацию. Присутствие симптомов митохондриальной дисфункции в дыхательных путях у больных БА ассоциируется с нейтрофилией мокроты; ремоделированием бронхов путем гиперплазии и гипертрофии эпителии и гладкомышечных элементов, метаплазии бокаловидных клеток, депозиции коллагена.

Общими признаками МС и БА являются нарушения метаболизма оксида азота (NO) и аргинина. Эндотелиальная синтаза оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) обладает протекторными свойствами при обоих заболеваниях. При ожирении, МС и БА увеличивается количество асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA), эндогенного ингибитора NO, который снижает доступность аргинина для eNOS. Дисбаланс ADMA/аргинин приводит к эндотелиальной дисфункции – одному из общих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности. В норме эпителий легких продуцирует низкие уровни NO, достаточные для поддержания тонуса дыхательных путей. При астме снижается биодоступность L-аргинина для eNOS и повышается уровень ADMA, который не только уменьшает доступность аргинина для eNOS, но и способствует увеличению образования свободных радикалов и пероксинитрита – мощного бронхоконстриктора. Такие

нарушения могут обусловить митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс, что приводит к повреждению и ремоделированию дыхательных путей.

Клиническая характеристика БА, протекающей на фоне МС

Астма у больных с ожирением формируется отдельный фенотип, который чаще встречается у женщин, характеризуется поздним началом, изменениями вентиляционной функции легких за счет низкого дыхательного объема, особым системным воспалительным паттерном и уменьшением ответа на терапию. У пациентов с БА при избыточной массе тела заболевание протекает в более тяжелой форме, трудно контролируется и, по результатам исследования Mosen и соавт., сопровождается в 4,6 раза более высоким риском госпитализаций по сравнению с таковым у больных БА без ожирения.

Наличие МС негативно влияет на контроль астмы. При равной степени бронхообструкции высокая эластическая нагрузка на легочную ткань у пациентов с ожирением усиливает ощущение одышки по сравнению с таковым у больных БА с нормальной массой тела, это приводит к более выраженным симптомам БА при ожирении. У пациентов с БА и МС наблюдаются более низкое качество жизни, высокие расходы на медицинскую помощь, более часто возникает необходимость в неотложной помощи. Ожирение уменьшает эффективность противовоспалительной терапии в отношении ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и их комбинации с β_2 -агонистами длительного действия, а также с теофилинами. Одной из причин сниженного ответа на терапию стероидами у таких больных является более низкая активность воспаления в дыхательных путях с преобладанием нейтрофильного, а не эозинофильного воспаления в бронхах.

Важным моментом клинического течения БА при МС имеет место дополнительная (помимо клинических последствий МС) коморбидность. Ожирение связано с такими сопутствующими заболеваниями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром обструктивного апноэ/гиппноэ сна (СОАГС), каждое из которых по отдельности отягощает течение БА.

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 10–20%, а среди больных БА – по разным данным, 12–85%. Частота ГЭРБ увеличивается с ростом индекса массы тела. ГЭРБ ассоциируется с высокой гиперреактивностью бронхов и втягиванием дыхания. Рефлюкс соляной кислоты в пищевод приводит к стимуляции блуждающего нерва и бронхоспазму. Микроаспирации кислого содержимого в бронхи также поддерживает в них воспалительный процесс и вызывает бронхоконстрикцию. Терапия БА (сальбутамолом и теофилинами) способствует снижению тонуса нижнего пищевода сфинктера и поддержанию ГЭРБ.

Общее звено патогенеза ожирения и СОАГС – это состояние системного воспалительного ответа. СОАГС является самостоятельной причиной эндотелиальной дисфункции вследствие чрезмерной симпатической активации, окислительного стресса из-за повторяющейся гипоксии и реперфузии, синтеза высоких уровней провоспалительных цитокинов. Многие патофизиологические взаимосвязи найдены между БА и СОАГС: высокий тонус блуждающего нерва, способствующий бронхоконстрикции; воспаление верхних дыхательных путей, которое

Продолжение на стр. 8.

Тема номера

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Л.А. Яшина, д.м.н., профессор, С.Г. Опимах, ГУ «Национальный институт физиотерапии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Особенности бронхиальной астмы у больных с метаболическим синдромом

Продолжение. Начало на стр. 6.

поддерживает воспаление дистальных бронхов; расстройства центральной регуляции дыхания и тонуса бронхов.

Таким образом, пациент с МС и БА — это зачастую тяжело больной, у которого кроме астмы, сердечно-сосудистой патологии, СД и его осложнений могут иметь место СОАГС, ГЭРБ и другие заболевания, которые не обсуждались в этой статье (например, остеохондроз и вертеброгенные нарушения периферической нервной системы). Каждое из названных заболеваний требует если не пожизненной поддерживающей терапии, то длительных курсов лечения, что неизбежно приводит к назначению множества препаратов одному больному, что ассоциируется с проблемами лекарственных взаимодействий и приверженности его к терапии.

Лечение БА при сочетании ее с МС

Лечение больных с астмой, протекающей одновременно с МС, включает в себя не только базисную терапию БА, но и в обязательном порядке коррекцию нарушений, присущих МС.

Особенности терапии БА при МС

Базисная терапия БА при МС проводится согласно утвержденным руководствам. При плохом ответе на стандартную терапию астмы у пациентов с ожирением повышение дозы лекарственного средства увеличивает риск побочных эффектов. В таких случаях следует выбирать препараты других групп. У больных БА с МС обнаружено повышение уровня экскреции лейкотриенов с мочой, что связывают с наличием лейкотриенового воспаления у тучных пациентов с астмой. В то же время при БА у пациентов с ожирением продемонстрирован положительный эффект от применения модификаторов лейкотриенов. Монотерапия модификаторами лейкотриенов (монтелукастом, пранлукастом, зафирлукастом, zileутеоном) допускается при легкой течения астмы. У больных с умеренной и тяжелой БА эти препараты не могут полностью заменить ИКС без риска ухудшения контроля астмы. Добавление модификаторов лейкотриенов к терапии ИКС позволяет снизить их дозу и улучшить контроль над заболеванием.

Коррекция МС

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца (American Heart Association) и Национального института сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute), основная цель клинического ведения пациентов с МС — снижение риска сердечно-сосудистой патологии и предупреждение развития (или лечение) СД 2 типа. Первым шагом терапии является модификация образа жизни и факторов риска (ожирение, малоподвижный образ жизни, атерогенная диета, курение), на которые можно повлиять.

Абдоминальное ожирение

Мероприятия по снижению массы тела являются одними из наиболее сложных для успешной реализации клинических вмешательств. Несмотря на это нужно настоятельно рекомендовать нормализацию массы тела пациентам

с БА и ожирением, так как доказано, что это сопровождается уменьшением вентиляционных нарушений и улучшением контроля над заболеванием.

Снижение массы тела — приоритетная задача в лечении МС. Уменьшение массы тела и поддержание ее на должном уровне достигается путем снижения потребления калорий и увеличения физической активности. Стартом терапии является уменьшение массы тела на 7-10% от начальной в течение 6-12 мес путем снижения калорийности пищи на 500-1000 ккал/сут. Важнейшей задачей является поддержание сниженного веса. Применение медикаментозных средств для похудения не рассматривается в рутинной практике, их могут назначать индивидуально, в отдельных случаях. Барриатрическая хирургия показана при тяжелом ожирении и может быть назначена консилиумом специалистов после тщательной оценки риска и пользы от операции.

Антиатерогенная диета

Кроме мероприятий по снижению массы тела и уменьшению общего количества потребляемых калорий, диета должна содержать низкое количество насыщенных жиров, трансгенных жиров, холестерина, соли и простых углеводов. Рекомендуется употребление в пищу овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов и рыбы. Содержание жира в рационе должно составлять 25-35% от общей калорийности пищи. При превышении 35% порога затрудняется контроль над снижением потребления насыщенных жиров и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В то же время при низком потреблении жиров (менее 25% от общей калорийности пищи) уровень триглицеридов в крови повышается, а липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — снижается. Низкожировая диета провоцирует атерогенную дислипидемию.

Малоподвижный образ жизни

Малоподвижный образ жизни ассоциируется не только с МС, но и является фактором риска БА и связан с более выраженными симптомами, более частыми обращениями за неотложной помощью, нарушениями сна, высоким потреблением медикаментов, инвалидностью у таких больных. Протекторную роль физических нагрузок при БА связывают с тем, что скелетные мышцы представляют собой большой секреторный орган, продуцирующий противовоспалительные факторы в процессе мышечных сокращений.

Повышение физической активности способствует уменьшению массы тела или ее поддержанию и снижает кардиоваскулярный риск. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца пациентам с МС показана еженедельная, не менее 30 мин, физическая активность умеренной интенсивности (например, быстрая ходьба) по принципу «чем больше, тем лучше». Предпочтение же отдается ежедневной 60-минутной непрерывной или периодической аэробной активности (быстрой ходьбе, которую можно дополнить бегом трусцой, плаванием, ездой на велосипеде, командными видами спорта). Рекомендуется избегать сидячего образа жизни и проведения свободного времени перед телевизором или за компьютерными играми. Для пациентов высокого риска (перенесших острый коронарный синдром или недавнюю реваскуляризацию) физическая активность должна

осуществляться под наблюдением врача. Для них рекомендуется проведение наурочного тестирования перед инициацией физических тренировок.

Коррекция атерогенной дислипидемии

Атерогенная дислипидемия — это отклонение от нормального распределения липидных фракций в крови (повышение уровня триглицеридов, аполипопротеина В и холестерина ЛПНП и снижение уровня ЛПВП). Для коррекции атерогенной дислипидемии назначается гиполипидемическая терапия (статины, фибратами, никотиновой кислотой) в соответствии с имеющимися руководствами.

Лечение АГ

При повышении АД целью терапии является его поддержание на уровне до 140/90 мм рт. ст., а при сопутствующем СД или хронической болезни почек — 130/80 мм рт. ст. Первым шагом лечения АГ является изменение образа жизни, с помощью которого можно контролировать легкую АГ и получить другие преимущества. Рекомендуются контроль массы тела, повышение физической активности, умеренность в потреблении алкоголя, снижение потребления соли, увеличение потребления свежих фруктов, овощей и обезжиренных молочных продуктов. Если изменения образа жизни недостаточно в достижении целевого уровня АД, назначается медикаментозная терапия.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца при АГ у больных МС в качестве первой линии терапии рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), особенно в сочетании МС с СД 2 типа или хронической болезнью почек. При непереносимости ингибиторов АПФ или дисфункции левого желудочка рекомендованы блокаторы рецепторов ангиотензина.

Антигипертензивная терапия при БА имеет ряд сложностей, так как одним из побочных эффектов некоторых препаратов для лечения АГ является кашель. Прием ингибиторов АПФ сопровождается постоянным сухим кашлем у 5-35% пациентов, поскольку эти лекарственные средства предотвращают распад брадикинина и субстанции Р. Кроме того, брадикинин может стимулировать выработку простагландина E₂ и Th₂-поляризацию. Эти побочные эффекты не зависят от дозы и практически исключают использование ингибиторов АПФ у больных БА. При АГ с целью антагонистического воздействия на β₁-адренорецепторы сердца применяются β-блокаторы. Существуют селективные (β₁-) и неселективные (β₁/β₂-) адреноблокаторы. Так как вследствие блокады β₂-рецепторов в бронхах неселективные адреноблокаторы вызывают бронхоспазм, они не применяются у больных БА.

При использовании блокаторов кальциевых каналов частота кашля обычно низкая и составляет 1-6%. Дополнительным эффектом блокаторов кальциевых каналов является угнетение активации Т-клеток и секреции цитокинов, а также снижение активности воспаления в легких, что позволяет применять данные препараты при астме.

Терапия СД

При нарушении толерантности к глюкозе лечение стартует со снижения массы тела и увеличения физической активности,

которые могут отсрочить и даже предупредить развитие СД 2 типа. При наличии СД 2 типа рекомендуется медикаментозный контроль гликемии согласно клиническим руководствам.

Другая терапия

С учетом протромботического состояния при МС применение низких доз аспирина или других антиагрегантов позволяет снизить риск кардиоваскулярных осложнений.

Провоспалительный статус у больных МС не требует целевой терапии, так как изменяется при проведении других вышеназванных мероприятий. Так, уменьшение массы тела сопровождается снижением уровня С-реактивного белка в крови. Некоторые препараты (статины, никотиновая кислота, фибраты, ингибиторы АПФ), показанные для коррекции метаболических факторов риска, также способствуют снижению уровня С-реактивного белка.

Компоненты, улучшающие функцию митохондрий и защищающие их от окислительного стресса, называются митохондриальными нутриентами — это коэнзим Q (целевой митохондриальный антиоксидант), α-липоевая кислота, ацетил-L-карнитин, α-токоферол, глутатин, креатин, пиривиноградная кислота и холин. Данные препараты не охарактеризованы в клинических рекомендациях, однако в соответствии с литературными данными многие из названных нутриентов показали эффективность как при МС, так и при БА. Так, например, коэнзим Q10 продемонстрировал положительное влияние на снижение дозы кортикостероидов при БА, предупреждение гиперинсулинемии и улучшение в отношении эндотелиальной дисфункции. Эффективность в отношении БА и МС показали α-токоферол и α-липоевая кислота.

Нормализация обмена аргинина с помощью применения высоких доз L-аргинина или симвататина показала эффективность в снижении тяжести течения как БА, так и МС. Симвататин позиционируется как препарат, улучшающий не только обмен аргинина, но и функцию митохондрий.

Терапия, повышающая биодоступность эндогенного L-аргинина при помощи различных подходов, таких как применение активаторов eNOS, использование ингибиторов аргиназы, ингибиторов ADMA, может улучшить митохондриальную функцию и уменьшить образование пероксинитрита и показала успехи в эксперименте. Ожидается использование этих средств в клинической практике.

В отношении препаратов, улучшающих функцию митохондрий и обмен аргинина, рекомендуется не рутинное их применение у всех больных МС, а целевое назначение по показаниям во избежание полипрагматии. Например, α-липоевая кислота показана больным СД при диабетической полинейропатии, среди прочих эффектов при этом возможно улучшение течения МС в результате коррекции митохондриальной дисфункции.

При оказании медицинской помощи больным БА с МС обязательно следует уделять пристальное внимание распознаванию и лечению сопутствующих состояний — СОАГС и ГЭРБ.

В заключение следует отметить, что изучение особенностей сочетанного течения БА и МС возвращает нас к известному постулату профилактической медицины о том, что заболевание легче предупредить, чем лечить. Оптимизировать контроль обычно тяжело протекающей БА у пациентов с МС возможно только при одновременном воздействии на все риски и неблагоприятные следствия сочетанной патологии.