

Nil mortalibus arduum est

**Ефективність базисного лікування  
хворих на бронхіальну астму  
у поєднанні із ожирінням**

**2012 рік**

## ПЛАН РОБОТИ

### I. Вступ

1. Актуальність теми.
2. Мета роботи.
3. Завдання наукової роботи.
4. Використані методики.

II. Вплив ожиріння на перебіг бронхіальної астми, методи лікування (огляд літератури).

III. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у залежності від індексу маси тіла та оцінка ефективності базисної терапії

1. Клінічна характеристика хворих.
2. Результати та їх обговорення.

IV. Висновки. Практичні рекомендації.

V. Список літератури.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

БА	– бронхіальна астма
ГКС	– глюкокортикостероїди
ЖЄЛ	– життєва ємність легень
ЗМТ	– зайва маса тіла
ІЛ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ЛТ	– лейкотрієн
НМТ	– нормальна маса тіла
ОФВ <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПЗО	– практично здорові особи
ПШВ	– пікова швидкість видиху
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ФНП- $\alpha$	– фактор некрозу пухлин- $\alpha$
Ig	– імуноглобулін

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Упродовж останніх років у світі підвищується рівень захворюваності на бронхіальну астму, частота тяжких та ускладнених форм [15, 29]. Одним із захворювань, яке створює передумови для погано контрольованого та тяжчого перебігу бронхіальної астми, низької якості життя хворих є ожиріння [32, 36]. Стрімке зростання частоти ожиріння відбувається паралельно зростанню частоти бронхіальної астми. Згідно даних ВООЗ (2006) більше 1 млрд. дорослих мають надмірну масу тіла, а 400 млн. з них – ожиріння. В США із 1980 року кількість пацієнтів із надмірною масою тіла зросла вдвічі серед дітей та втричі серед підлітків [41, 54]. За даними Vortmann M. et al. (2008) – 44 % хворих на бронхіальну астму страждають на ожиріння [53].

Чисельні наукові праці присвячені алгоритмам діагностики та лікування бронхіальної астми [8-10, 15], також встановлені механізми обтяжливого впливу ожиріння на перебіг бронхіальної астми: порушення показників функції зовнішнього дихання, високу частоту гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, зміни вуглеводного та ліпідного обміну, посилення активності запального процесу за рахунок імунних зрушень, пов'язаних із біологічною активністю жирової тканини як додаткового джерела прозапальних цитокінів [9, 13, 14, 50].

Згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007р. «Протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму» та доповіді робочої групи міжнародної програми GINA – «Глобальна стратегія з лікування і профілактики бронхіальної астми» (2006) інгаляційні глюкокортикостероїди є найбільш ефективними засобами з існуючих препаратів для контролю за перебігом бронхіальної астми.

**Мета роботи:** оцінити ефективність застосування базисної терапії у хворих на персистуючу середньої тяжкості та тяжку неконтрольовану бронхіальну астму, поєднану із ожирінням.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити особливості клінічного перебігу бронхіальної астми в поєднанні із ожирінням та ефективність контролю за її перебігом.
2. Дослідити вплив загальноприйнятої терапії на основні показники ФЗД у хворих на бронхіальну астму із різною масою тіла.
3. Визначити клінічну ефективність базисної терапії в динаміці спостереження за хворими на бронхіальну астму із ожирінням.

**Використані методики дослідження**

Хворим, що включались у спостереження проводилось детальне клініко-інструментальне дослідження, що включало збір анамнезу, фізикальне обстеження, в тому числі антропометричні обстеження: визначення маси тіла, росту та ІМТ у  $\text{кг}/\text{м}^2$ . ІМТ розраховували за формулою Кетле: маса тіла (кг) / ріст ( $\text{м}^2$ ). ІМТ від 18 до 24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  розцінювали як НМТ, ІМТ від 25 до 29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  – як ЗМТ, ІМТ вищий 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  – як ожиріння [54].

ФЗД вивчали у ранкові години або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості повітря та температури навколишнього середовища. Пацієнт робив 3 спроби, з яких оцінювали найвищі значення.

Визначали такі показники, що характеризують вентиляційну здатність легень та бронхіальну прохідність: ЖЄЛ – життєву ємність легень, ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ФЖЄЛ – форсовану ЖЄЛ, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, ПШВ – пікову швидкість видиху.

Тяжкість захворювання та рівень контролю БА оцінювалися за кількістю денних та нічних симптомів, частотою використання бронхолітиків та показниками ОФВ<sub>1</sub> за даними спірографії [29]. Досягненням повного контролю над хворобою вважали за наявності ОФВ<sub>1</sub>>80%, сумарної кількості симптомів за останній тиждень лікувального періоду  $\leq 2$ , відсутності загострень протягом періоду спостереження (3 місяці). Частково контрольований перебіг БА встановлювали за наявності сумарної кількості симптомів більше 2 за останній тиждень лікувального періоду або

ОФВ<sub>1</sub><80% або за наявності нічних симптомів або наявності загострень протягом періоду спостереження. Наявність зворотності бронхіальної обструкції визначали за результатами фармакологічної проби з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії — приріст ОФВ<sub>1</sub> більше 12 % або 200 мл через 15 – 20 хвилин після прийому 400 мкг сальбутамолу.

Для виключення обтяжуючих серцево-судинних захворювань, захворювань печінки та нирок, цукрового діабету при обстеженні хворих на БА проводили клінічний і біохімічний аналіз крові, аналіз крові на глюкозу, клінічний аналіз сечі, електрокардіографію.

**Статистичну обробку** отриманих результатів проводили згідно методу варіаційної статистики за допомогою ліцензійної програми Microsoft Excel (договір № 8318137 від 28.05.2008р.). Досліджені величини представлені у вигляді вибіркового середнього значення, помилки середнього значення. Оцінку різниці між середніми величинами незалежних вибірок проводили параметричним методом визначення статистичної значущості різниці двох сукупностей спостережень, використовуючи точний метод Ст'юдента і Фішера: обчислювали величину  $t$ , порівнювали її з табличним значенням. Для оцінки тісноти зв'язку між змінними використовували коефіцієнт кореляції, статистичну значущість якого перевіряли за відповідною формулою і порівнювали з табличним ( $t$  критерій Ст'юдента).

## **ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА ПЕРЕБІГ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

### **Сучасні уявлення про взаємозв'язок бронхіальної астми та ожиріння**

Паралельне збільшення розповсюдженості ожиріння і БА в економічно розвинених країнах, частоти випадків недостатнього контролю за перебігом БА та низька якість життя стали поштовхом для дослідження механізмів впливу ЗМТ на виникнення та перебіг БА.

У 2007 році у США під керівництвом Taylor В. було проведено Національне дослідження, в якому тяжкість БА оцінювали згідно класифікації GINA і встановили залежність її перебігу від ІМТ, а також зниження відповіді на стандартну терапію у хворих на БА із ожирінням порівняно із хворими на БА із НМТ [20].

Декілька досліджень підтвердили позитивний зв'язок між ІМТ та atopією, а саме із позитивними шкірними тестами до загальноновизнаних аероалергенів та підвищеним IgE [34, 44, 47].

В літературних джерелах описано вплив надмірної маси тіла на ФЗД: зменшується діаметр периферичних дихальних шляхів, що сприяє гіперреактивності бронхів, обмежується потік повітря з легенів у зв'язку з редуцією легеневих об'ємів (ОФВ<sub>1</sub> та форсованої ЖЕЛ) [13, 18, 42]. Виявлено підвищений ризик виникнення бронхіальної гіперреактивності в осіб з ІМТ вищим 30 кг/м<sup>2</sup>, оскільки відкладення жиру на грудній клітці зменшує екскурсію діафрагми та грудної клітки, що компенсується подовженням актів вдиху і видиху і може призвести до посилення скорочувальної відповіді гладеньких м'язів бронхів на контрактильні стимули [16, 19, 21, 25, 30]. Так, середні значення ОФВ<sub>1</sub> та форсованої ЖЄЛ значно зменшені серед хворих на БА із важким ожирінням, але індекс Тіфно, ПШВ, середня об'ємна швидкість на рівні 25-75% форсованої ЖЄЛ (СОШ<sub>25-75</sub>) не відрізнялись від таких у хворих на БА із нормальною масою тіла [13,46]. Тривале дослідження Cotes J.E. (1996) показало, що у

пацієнтів при збільшенні маси тіла на 1 кг ОФВ<sub>1</sub> знижувався в середньому на 17,6 мл, форсована ЖЄЛ на 21,4 мл та не залежав від віку [22]; Tantisira K.G. et al. (2003) спостерігали зниження індексу Тіффно на 1% при підвищенні ІМТ на 5 одиниць [49].

Не менш важливим доказом негативного впливу ожиріння на ФЗД є те, що тяжкість БА зменшувалася за рахунок дієтичного, медикаментозного чи хірургічного лікування ЗМТ [52], що супроводжувалось збільшенням загального об'єму легень, ОФВ<sub>1</sub>, форсованої ЖЄЛ, резервного об'єму видиху, СОШ<sub>25-75</sub>, середньої ранкової ПШВ та функції дихальних м'язів, зменшенням добової варіабельності ПШВ [30, 33, 37]. Так, Dixon J.V. (2001), підтримуючи думку про високу розповсюдженість БА серед дорослих із ожирінням, відмітив, що після хірургічного лікування ожиріння значно покращується стан хворого на БА, а саме — знижується кількість нападів та необхідність в бронходилататорах, покращується сон та фізична активність [23]. Після 6-місячної програми із зниження маси тіла Aaron S.D. et al. (2004) встановили, що на кожні 10 % зниженої маси тіла відбулося підвищення ОФВ<sub>1</sub> на 73 мл та форсованої ЖЄЛ на 92 мл [24].

Серед повних осіб існує тенденція до підвищеної частоти гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) незалежно від статі [17, 26, 39]. Перехресне обстеження чисельної популяції англійців виявило сильний позитивний зв'язок між ІМТ та частотою рефлюксу, набагато сильнішою ця асоціація була у жінок, особливо в пременопаузі. Згідно Rigaud D. (1995) вірогідна кореляція існує між кількістю рефлюксів та вісцеральним типом ожиріння [26]. Механізм реалізації рефлюксу при ожирінні — підвищений внутрішньошлунковий тиск, який зміщує нижній сфінктер стравоходу та підвищує гастроєзофагеальний градієнт [28]. Згідно досліджень багатьох вчених ГЕРХ можна вважати одним із чинників ініціації нападу БА за рахунок стимуляції вагусних рецепторів



дистальної частини стравоходу патологічним рефлюксом інтрагастрального вмісту [1, 50].

Отже, виконання рекомендацій щодо зниження маси тіла при БА позитивно вплине на її перебіг за рахунок зменшення частоти та виразності ГЕРХ [39].

Наступним механізмом обтяжливої дії ожиріння на перебіг БА є продукція адипоцитами і макрофагами жирової тканини лептину, прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), хемоатрактантного протеїну моноцитів-1, гострофазових протеїнів, простагландинів, що призводить до хронічного системного запалення помірної сили [27,31, 35, 43, 48, 51]. Причому, ІМТ має сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнем лептину, гострофазових протеїнів, розчинних рецепторів ФНП- $\alpha$  [35, 45], а кількість макрофагів жирової тканини прямо корелює із кількістю і розмірами адипоцитів [40].

Таким чином, патогенетичними механізмами дії ожиріння на перебіг БА є: механічна дія на ФЗД, більш часті епізоди гастроезофагеального рефлюксу, підтримка імунозапального процесу в бронхах біологічно активними речовинами жирової тканини.

### **Лікування хворих на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням**

Метою лікування хворих на БА є досягнення і підтримка клінічного контролю над симптомами захворювання, що дозволить забезпечити належну якість життя пацієнтам [11, 29]. Із усіх протизапальних засобів, що використовуються при БА і контролюють її перебіг, володіючи найбільш потужним протизапальним потенціалом і широким спектром дії є ГКС. Вони покращують/нормалізують добову варіабельність функції легень та гіперреактивність бронхів, зменшують/нівелюють астматичні симптоми та потребу у  $\beta_2$ -агоністах, знижують необхідність у госпіталізації. Діючи на генетичному рівні, ГКС знижують синтез прозапальних цитокінів та деяких хемокінів, ферментів (фосфоліпази  $A_2$ , синтази NO, індукцибельної циклооксигенази-2), експресію молекул адгезії за рахунок зниження

транскрипції генів, що відповідають за синтез цих білків, або зв'язування із нуклеарним фактором-к і блокуванням його дії на ядерну ДНК для синтезу прозапальних цитокінів; знижують тривалість життя еозинофілів, пригнічуючи ІЛ-5 та макрофагальний колонієстимулюючий фактор, збільшують синтез протизапальних білків – антагоніста рецепторів ІЛ-1, ІЛ-10, ліпокортину, який пригнічує активність фосфоліпази А<sub>2</sub>, знижуючи синтез ЛТ [3, 10].

Інгаляційні ГКС є препаратами вибору для базисної терапії БА, мають виражений протизапальний місцевий ефект при мінімальній системній активності, пригнічуючи запалення в бронхах, яке у хворих на БА поєднану із ожирінням, підтримується медіаторами запалення жирової тканини [4, 12].

Оскільки ожиріння є обтяжуючим чинником перебігу БА [14, 20], належне місце у терапії асоціації даних захворювань має лікування ожиріння поступовим та помірним зниженням маси тіла, використовуючи розвантажувально-дієтичну терапію (РДТ) [5]. Плейотропна дія РДТ у хворих на БА полягає у підвищенні неспецифічної резистентності і специфічного імунітету до бактеріальної інфекції; гіпосенсибілізації; стимуляції функції наднирників; зникненні та дистрофічному переродженні опасистих клітин, еозинофілів; покращанні бронхіальної прохідності; зниженні тиску в легеневій артерії [5, 6]. У хворих на БА із ВО протизапальна дія РДТ полягає у відновленні складу імунокомпетентних клітин, зниженні продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α), ІЛ-4 та підвищення рівня ІФН-γ; гіпоалергенна дія пов'язана із зниженням вмісту В-лімфоцитів та рецепторів IgE; імуномодуюча – із підвищенням загальних і цитотоксичних Т-лімфоцитів, вмісту апоптичних лімфоцитів і нейтрофілів [9]. Медикаментозна терапія ожиріння показана при ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> і недостатній ефективності дієти і стилю життя (зменшення маси тіла менше ніж на 10%) протягом 3 місяців [2].

У деяких хворих на тяжку неконтрольовану БА призначаються ГКС системної дії, коли виявляються неефективними інші методи лікування БА, у

тому числі інгаляційні ГКС. Застосування системної глюкокортикоїдної терапії призводить до виникнення багатьох побічних ефектів. За даними Ю.І. Фещенка (2002) альтернативою призначення високих доз інгаляційних ГКС є комбінована терапія, коли середні дози ГКС призначають у сполученні із препаратами, яким притаманний певний потенціал протизапальної дії [10].

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ

### Клінічна характеристика хворих

Під нашим спостереженням перебували 66 хворих на БА, які знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Сумської обласної клінічної лікарні та амбулаторному – у пульмонологічному кабінеті цієї ж лікарні. Всі хворі звертались із приводу загострення основного захворювання і на момент обстеження не отримували адекватної базисної терапії. Формулювання діагнозу БА проводили за матеріалами Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року і міжнародного узгодження GINA [7, 29]. Ступінь легеневої недостатності (ЛН) за клінічними проявами визначали відповідно рекомендаціям Робочої групи Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України. Клінічну характеристику проводили після детального вивчення скарг, анамнезу, даних об'єктивного обстеження та інструментальних тестів. У відповідності із сучасною класифікацією БА у дослідження включались хворі на персистуючу середньої тяжкості та тяжку БА із неконтрольованим перебігом, оскільки серед пацієнтів із БА ожиріння виявляється переважно у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом [9]. Серед обраних пацієнтів у 38 (57,6 %) верифіковано перебіг середньої тяжкості, у 28 (42,4 %) – тяжкий перебіг. Щоденні напади ядухи, використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії, наявність нічних симптомів,  $ОФВ_1$  менша за 80 % від належних були показниками неконтрольованого перебігу БА (GINA, 2006), який до лікування реєструвався у 100 % хворих.

Серед обстежених хворих на БА було 16 (24,2 %) чоловіків та 55 (75,8 %) жінок.

Після проведених антропометричних досліджень у хворих на БА підраховували ІМТ, за якими діагностували ожиріння згідно критеріїв ВООЗ (1999):  $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ .

Для дослідження клінічних особливостей перебігу БА у залежності від наявності саме ожиріння обстежені пацієнти були розділені на такі групи: I групу склали 24 хворих на БА із НМТ, II групу – 42 хворих на БА із ожирінням. Контрольну групу склали 20 практично здорових особи із НМТ.

У I групу обстежуваних увійшли по 12 хворих на БА із перебігом середньої тяжкості та тяжким. Середній вік пацієнтів становив  $(42,3 \pm 2,32)$  роки. Тривалість захворювання становила у середньому  $(18,0 \pm 1,70)$  року, тривалість терапії ГКС –  $(16,7 \pm 1,59)$  років. ІМТ –  $(23,5 \pm 1,25) \text{ кг/м}^2$ .

У II групу хворих увійшли 28 хворих із перебігом середньої тяжкості (51,9 %) та 26 хворих (48,1 %) із тяжким перебігом БА. Середній вік пацієнтів становив  $(47,1 \pm 1,74)$  роки. Тривалість захворювання становила у середньому  $(16,6 \pm 1,29)$  року, тривалість терапії ГКС –  $(15,3 \pm 0,89)$  років. ІМТ –  $(34,1 \pm 0,34) \text{ кг/м}^2$ .

Лікування хворих на БА здійснювалось у два етапи: на першому - ліквідовували гострі прояви бронхіальної обструкції у залежності від тяжкості загострення за допомогою інгаляційних  $\beta_2$ -агоністів, холінолітиків, теофіліну, системних ГКС внутрішньовенно як правило протягом 7-10 днів; а на другому – призначали ступеневу базисну терапію відповідно до ступеню БА інгаляційним ГКС (будесонідом), пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом (формотеролом до 12 мкг/добу). Хворі із перебігом БА середньої тяжкості отримували середні дози будесоніду, хворі на тяжку персистуючу БА – високі дози. В якості симптоматичного засобу із швидкою дією був використаний сальбутамол або беротек в режимі «за потребою».

**Результати та їх обговорення.** Про особливості клінічного перебігу БА та рівень контролю у хворих в залежності від ІМТ свідчить табл. 3.1.

### Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми

Клінічні прояви	Групи хворих на бронхіальну астму	
	I-а із нормальною масою тіла, n=24	II-а із ожирінням, n=42
Кількість денних нападів	2,5 ± 0,26	3,2 ± 0,11*
Кількість нічних симптомів	1,3 ± 0,13	1,8 ± 0,08*
Потреба у бронхолітиках	3,9 ± 0,37	4,9 ± 0,17*
Тривалість періодів контролю, %:		
3 і >місяців	12,5 ± 6,9	1,0 ± 0,93
2-3 місяці	62,5 ± 10,1	56,5 ± 4,79
1-2 місяці	25,0 ± 9,03	42,6 ± 4,78
Сумарна тривалість загострень, %:		
<3 місяців	33,4 ± 9,83	26,9 ± 4,28
3-6 місяців	58,3 ± 10,3	39,8 ± 4,73
>6 місяців	8,3 ± 5,76	33,3 ± 4,56

Примітка.

1. \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) аналогічних показників порівняно із хворими із нормальною масою тіла.

Хворі на БА із ожирінням порівняно із хворими із НМТ мали менший рівень контролю за рахунок достовірно більшої кількості денних нападів ядухи ( $3,2 \pm 0,11$ ) проти ( $2,5 \pm 0,26$ ), нічних симптомів ( $1,8 \pm 0,08$ ) проти ( $1,3 \pm 0,13$ ) та відповідно більшу потребу у  $\beta_2$ -агоністах короткої дії ( $4,9 \pm 0,17$ ) проти ( $3,9 \pm 0,37$ ) (рис. 3.1).

При аналізі тривалості періодів контролю за рік виявлено, що у кожного другого пацієнта із БА і ожирінням були короткі періоди контролю (2-3 місяці або 1-2 місяці) та у кожного третього – тривалі загострення більше 3 місяців. Контроль тривалістю більше 3 місяців спостерігався лише у ( $12,5 \pm 6,9$ ) % хворих I групи і ( $1,0 \pm 0,93$ ) % II групи. Сумарна тривалість загострень менша 3 місяців констатована у кожного третього хворого I групи та у кожного четвертого II групи.

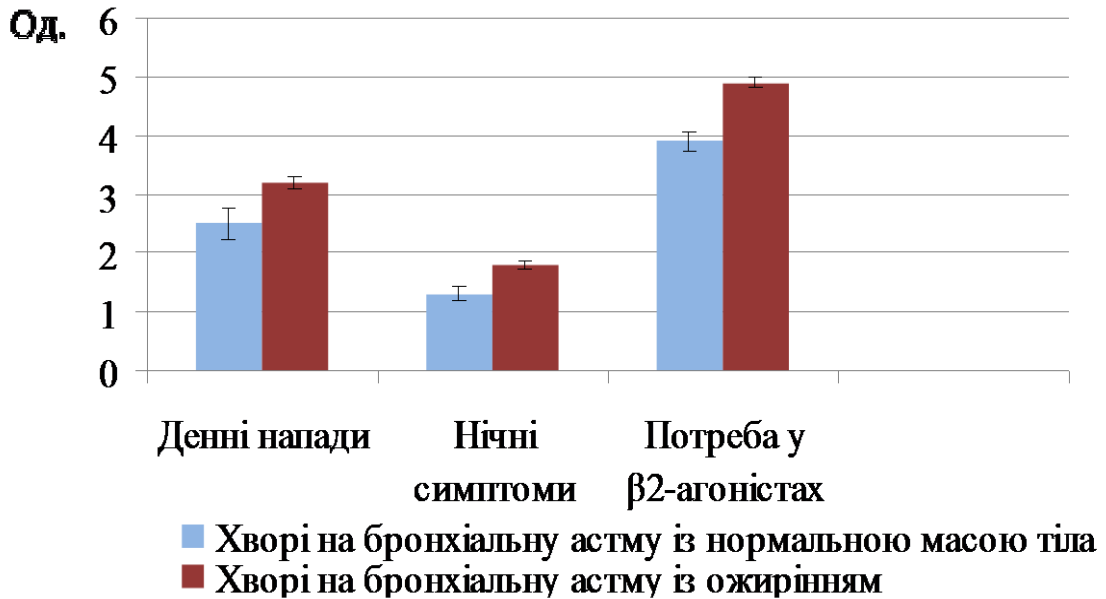


Рис. 3.1. Клінічне порівняння рівня контролю за симптомами бронхіальної астми у хворих із різною масою тіла.

Вивчення вентиляційної функції легень в обстежених групах хворих на БА (табл. 3.2) показало більш виражені зміни основних показників ФЗД у пацієнтів із ожирінням порівняно із хворими на ізольовану БА.

Таблиця 3.2

### Показники функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму

Показник, %	Групи хворих на бронхіальну астму	
	I-а із нормальною масою тіла, n=24	II-а із ожирінням, n=42
ЖЄЛ	68,0 ± 1,25	59,8 ± 0,81*
ОФВ <sub>1</sub>	59,8 ± 2,10	55,0 ± 1,01*
ФЖЄЛ	67,4 ± 1,80*	59,1 ± 1,02*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	84,3 ± 1,56	87,6 ± 0,42
ПШВ	48,6 ± 2,28	46,1 ± 1,06

Примітка. \* - вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) аналогічних показників у порівнянні із хворими I групи.

У пацієнтів із ожирінням ЖЄЛ знижувався до (59,8±0,81)% порівняно із такою у пацієнтів I групи (68,0±1,25)% ( $p < 0,05$ ). Порухення бронхіальної

прохідності констатували за зниженими показниками ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>. У пацієнтів II групи вірогідно знижений ОФВ<sub>1</sub> порівняно із таким у хворих I групи свідчить про більш виразні обструктивні порушення ФЗД.

Проведений кореляційний аналіз між ЖЄЛ та ІМТ у хворих показав наявність зворотного середньої сили зв'язку між даними показниками: коефіцієнт кореляції становив  $r = -0,37$  ( $p < 0,001$ ). Кореляційна залежність між ОФВ<sub>1</sub> та ІМТ в обстежених хворих була слабка ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ).

Як показують результати нашого дослідження, у хворих усіх груп були виявлені характерні для БА порушення ФЗД, а наявність ожиріння сприяла поглибленню цих зрушень у вигляді вірогідного зниження ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub> порівняно із хворими на БА із НМТ, що співзвучно із даними інших дослідників щодо впливу надлишкової маси тіла на ступінь вентиляційних порушень [13, 36, 38]. Таким чином, за наявності ожиріння у хворих на БА спостерігалися менший рівень контролю за кількістю денних та нічних симптомів, потребою у бронхолітиках, виразністю обструктивних зрушень, подовження періодів загострення та вкорочення тривалості астма-контролю за рік, що підтверджує обтяжливий вплив ожиріння на перебіг БА.

Дослідження клінічної ефективності терапії проводили через 3 місяці від початку призначення базисного лікування. Через рік оцінювали тривалість періодів контролю та періодів загострень.

Так, якщо до початку лікування у хворих I групи ( $n=24$ ) кількість денних нападів була ( $2,5 \pm 0,26$ ), нічних симптомів – ( $1,3 \pm 0,13$ ), потреба у бронхолітиках – ( $3,9 \pm 0,37$ ), то після проведеного загальноприйнятого лікування кількість денних нападів знизилась до ( $0,5 \pm 0,13$ ), нічних симптомів – до ( $0,2 \pm 0,08$ ), потреба у бронхолітиках відповідно до ( $0,7 \pm 0,19$ ) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.2).



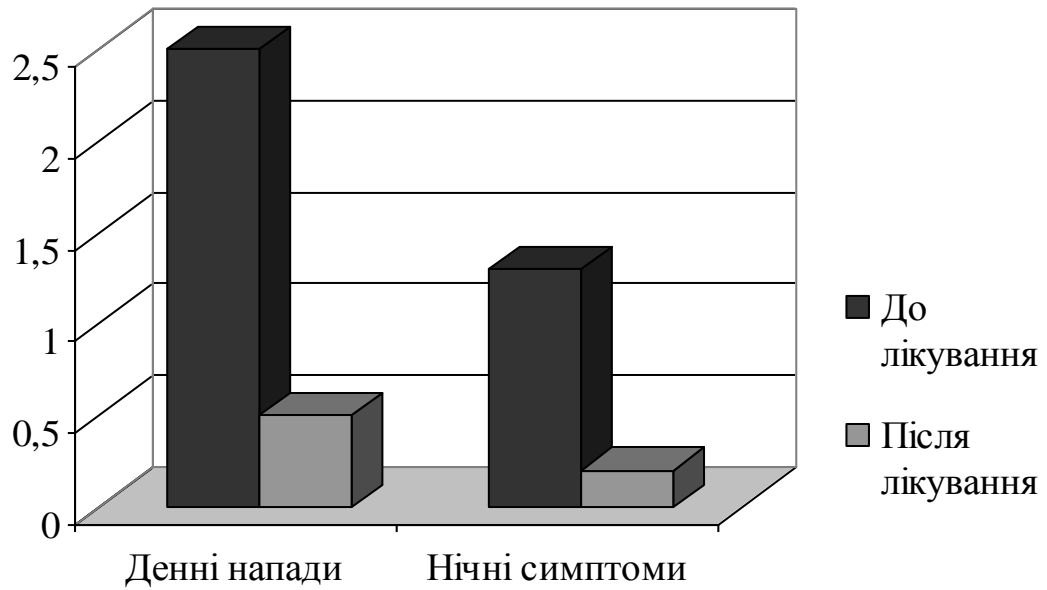


Рис. 3.2. Динаміка клінічних симптомів бронхіальної астми у хворих із нормальною масою тіла.

При обстеженні хворих II групи після лікування виявлено зменшення частоти денних та нічних нападів ядухи, кашлю.

У хворих II групи кількість денних нападів знизилась від  $(3,1 \pm 0,15)$  до  $(1,0 \pm 0,10)$ , нічних симптомів – від  $(1,8 \pm 0,11)$  до  $(0,9 \pm 0,07)$ , потреба у  $\beta_2$ -агоністах – від  $(4,8 \pm 0,13)$  до  $(1,9 \pm 0,08)$  ( $p < 0,05$ ). Зміни симптомів БА у хворих із ожирінням у ході лікування базисними препаратами відображені на рис. 3.3.

Тривалість періоду контролю менша 3 місяців зберігалась у  $(8,3 \pm 5,76)$  % хворих I групи,  $(75,9 \pm 5,87)$  % хворих II групи. Сумарна тривалість загострень скоротилася: загострення менше 3 місяців на рік зафіксовано у  $(91,7 \pm 5,76)$  % хворих I групи, у  $(51,9 \pm 6,86)$  % хворих II групи.

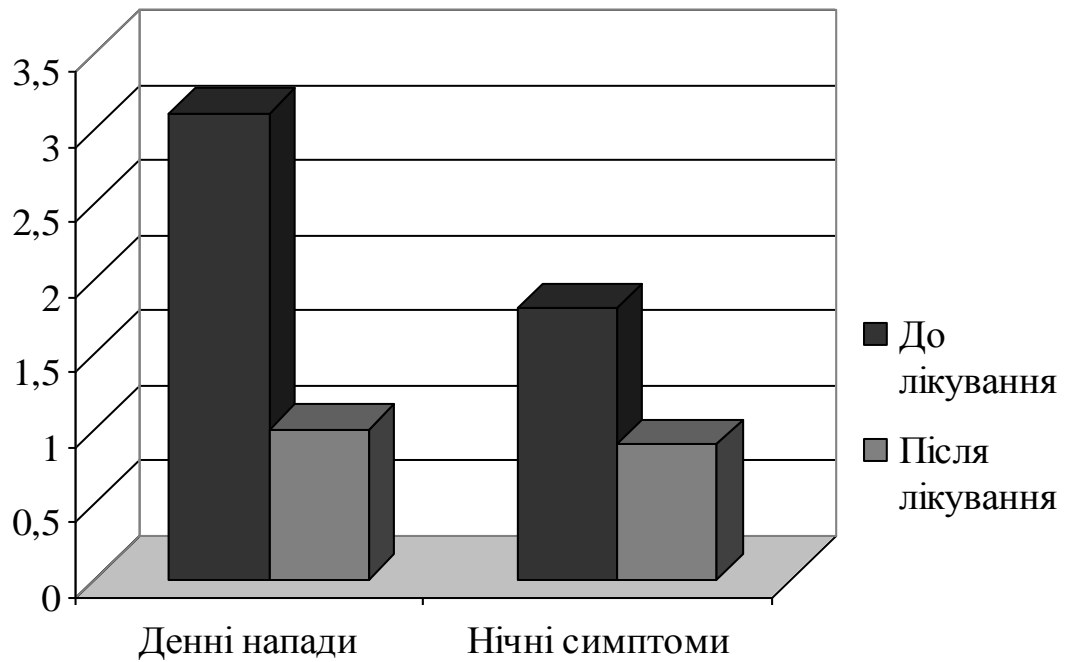


Рис. 3.3. Динаміка клінічних симптомів бронхіальної астми у хворих II групи.

Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась поліпшенням вентиляційної функції легень в обстежених хворих, як це показано у табл. 3.3. ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ та ПШВ достовірно збільшувались, що дало змогу об'єктивно говорити про рівень контролю за перебігом БА.

Так, після лікування у хворих I групи ОФВ<sub>1</sub> досяг  $(77,7 \pm 1,19) \%$ , ПШВ –  $(74,8 \pm 1,62) \%$ , ЖЄЛ –  $(76,3 \pm 1,09) \%$ . У хворих II групи вірогідно зросли ОФВ<sub>1</sub> та ПШВ до  $(63,9 \pm 1,52) \%$  та  $(55,4 \pm 1,68) \%$ , відповідно порівняно з вихідним рівнем, залишаючись нижчими відносно показників I групи ( $p < 0,05$ ) і ПЗО ( $p < 0,05$ ).

## Динаміка показників функції зовнішнього дихання на фоні лікування

Показники (% до належних)	Групи хворих	
	I група із НМТ, n=24	II група із ожирінням, n=42
ЖЄЛ	$\frac{68,0 \pm 1,25}{76,3 \pm 1,09^*}$	$\frac{59,5 \pm 1,19}{62,8 \pm 1,21}$
ОФВ <sub>1</sub>	$\frac{59,8 \pm 2,01}{77,7 \pm 1,19^*}$	$\frac{54,3 \pm 1,62}{63,9 \pm 1,52^*}$
ФЖЄЛ	$\frac{67,4 \pm 1,80}{75,6 \pm 1,09^*}$	$\frac{58,8 \pm 1,02}{59,8 \pm 1,20}$
ПШВ	$\frac{48,6 \pm 2,28}{74,8 \pm 1,62^*}$	$\frac{46,4 \pm 1,41}{55,4 \pm 1,68^*}$

Примітки:

1. У чисельнику – показники до лікування; у знаменнику – показники після лікування;
2. \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) між показниками до і після лікування.

Аналіз суб'єктивних проявів уражень органів дихання та показників ФЗД у хворих на БА із різною масою тіла показав, що повного контролю за GINA досягли  $(58,3 \pm 10,30)$  % хворих I групи та лише  $(9,5 \pm 4,58)$  % хворих II групи; часткового контролю –  $(41,7 \pm 10,30)$  % хворих I групи і  $(61,9 \pm 7,58)$  % хворих II групи. У  $(28,6 \pm 7,06)$  % хворих на БА і ожиріння, які отримували базисне лікування перебіг БА залишився неконтрольованим (табл. 3.4).

**Рівень контролю бронхіальної астми після лікування**

Рівень контролю	Групи хворих	
	I група (із НМТ), n=24, %	II група (із ожирінням), n=42, %
Повний контроль	58,3±10,30	9,5±4,58
Частковий контроль	41,7±10,30	61,9±7,58
Не контрольована бронхіальна астма	0	28,6±7,06

Примітка. \* - вірогідність показників ( $p < 0,05$ ) порівняно із I групою.

Так, по закінченні 3 місяців лікування денні напади протягом 1-2 днів за тиждень реєструвалися у (8,3±5,76) % хворих на БА із НМТ, нічні симптоми (4,2±4,17) %, потреба у бронхолітиках – у (12,5±6,90) %. У хворих II групи щоденні напади реєструвалися у (20,4±5,53) %, щодобові нічні симптоми у (5,5±3,15) %, денні напади протягом 1-2 днів за тиждень реєструвалися у (27,8±6,15) % хворих, відсутність нападів астми через 3 місяці на фоні лікування відмічено лише у (9,5±4,58) % хворих.

Аналізуючи тривалість періодів контролю за симптомами БА через рік, виявили, що збереження повного або часткового контролю протягом 3 місяців і більше було у (61,1±6,70) % хворих II групи проти (9,5±4,17) % хворих I групи.

Отже, по закінченні лікувального періоду хворі на БА із НМТ досягли повного чи доброго контролю над хворобою, тоді як у частини хворих на БА із ожирінням симптоми основного захворювання залишились неконтрольованими. Серед хворих на БА із ожирінням вдалося досягти повного контролю лише у кожного десятого хворого, який лікувався за базисною схемою.

## ВИСНОВКИ

1. Наявність ожиріння у пацієнтів із БА сприяла нижчому рівню контролю за симптомами астми за рахунок достовірно більшої кількості денних нападів ядухи, нічних симптомів та відповідно більшої потреби у  $\beta_2$ -агоністах короткої дії, вірогідного зниження ОФВ<sub>1</sub> порівняно із хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла.

2. Базисна терапія хворих на бронхіальну астму із ожирінням забезпечує вірогідно нижчий рівень контролю за симптомами захворювання та показниками функції зовнішнього дихання порівняно із хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла.

3. Збереження повного/часткового контролю за симптомами бронхіальної астми 3 місяці і більше протягом року спостереження відмічено у достовірно меншій кількості хворих на бронхіальну астму із ожирінням ( $64,8 \pm 4,6$ ) % порівняно із пацієнтами із бронхіальною астмою і нормальною масою тіла ( $95,8 \pm 4,2$ ) %.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

За наявності ожиріння у хворих на бронхіальну астму необхідно залучати до лікування додаткові засоби протизапального лікування, у тому числі лікування ожиріння, що сприятиме досягненню часткового/повного контролю за перебігом бронхіальної астми та його тривалому збереженню.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма // Русский медицинский журнал —1998.—Т.6, № 17.— с.1102-1107.
2. Бутрова С.А. Ожирение. Современная тактика ведения больных // Лечащий врач. — 2000. — № 6. — С. 11—15.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. – 604 с.
4. Ласиця О. І. Застосування інгаляційних кортикостероїдів у терапії бронхіальної астми у дітей // Український пульмонологічний журнал. – 1999. – № 2. – С. 65 – 68.
5. Лечебное голодание при внутренних болезнях: методическое пособие / А. Н. Кокосов и др.. – СПб.: Изд-во «Лань», 1998. – 64с.
6. Маслова Л. А., Шлягина Е. Д., Лебедева М. К. Опыт применения разгрузочно-диетической терапии у больных астмой и крапивницей // Збірник матеріалів наукового симпозиуму «Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань». – Тернопіль.: Укрмедкнига, 2001. – С.89 – 92.
7. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". — Київ, 2007. – 146 с.
8. Победьонна Г.П. Системні зміни цитокінового гомеостазу у хворих на бронхіальну астму тяжкого перебігу // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 49 – 51.
9. Приступа Л.Н. Бронхіальна астма та метаболічний синдром: обґрунтування патогенетичних підходів до діагностики, лікування та профілактики: дис....д-ра мед. наук: 14.01.27 / Приступа Людмила Никодимівна. – Суми, 2006. — 356 с.

10. Фещенко Ю.И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы // Астма та алергія. – 2002. – № 2. – С. 65 – 68.
11. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. Современная стратегия ведения бронхиальной астмы // Астма та алергія. – 2007. – № 3-4. – С. 8 – 12.
12. Ходош Э. М., Ефимов В. В. Кортикостероиды: фармакотерапия бронхиальной астмы // Український терапевтичний журнал. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 25 – 36.
13. Царев В. П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы больных с избыточной массой тела // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 2. – С. 78–85.
14. Царев В. П., Антонович Ж. В., Гончарова Н. В. Экспрессия поверхностных дифференцировочных антигенов лимфоцитов периферической крови больных бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля над заболеванием // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 188.
15. Яшина Л. А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапieresистентной бронхиальной астмы // Астма та алергія. – 2002. – № 1. – С. 71–76.
16. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study / A. A. Litonjua [et al.] // Thorax. – 2002. – № 57. – P. 581 – 585.
17. Association of gastroesophageal reflux disease with weight gain and apnea, and their disturbance on sleep / N. Suganuma [et al.] // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2001. – Vol. 55, № 3. – P.255–256.
18. Beuther D. A., Sutherland E. R. Obesity and pulmonary function testing // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – № 115. – P.1100 – 1101.
19. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. / C. Celedon [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, № 11. – P. 1835 – 1840.

20. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey / B. Taylor [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, № 7. – P. 14–20.
21. Chinn S., Jarvis D., Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey // *Thorax*. – 2002. – № 57. – P. 1028 – 1033.
22. Cotes J.E., Chinn D. J. Изменение индекса массы тела: важная должная переменная при продолжительном исследовании легочной функции // *Пульмонология*. – 1996. – № 4. – С. 74–76.
23. Dixon J.B., Chapman L. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity // *Obes. Surg.* – 2001. – Vol. 11, № 1. – P. 99.
24. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women / Aaron S. D. [et al.] // *Chest*. – 2004. – № 125. – P. 2046 – 2052.
25. Elamin M. E. Asthma and obesity. A Real Connection or a Casual Association? // *Chest*. – 2004. – № 125. – P. 1972 – 1974.
26. Factors of gastroesophageal acid reflux in severe obesity /D. Rigaud [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1995. – Vol. 19, № 10. – P. 818–825.
27. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – № 115. – P. 897–909.
28. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations / N. Barak et al. // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3, № 1. – P.9–15.
29. Global strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Electronic resource] / National Institutes Of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
30. Hakala K., Stenius-Aarniala K., Sovijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma // *Chest*. – 2000. – № 118. – P. 1315 – 1321.



31. Havel P. J. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 51–59.
32. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity / K. Lavoie [et al.] // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 100, № 4. – P. 648 – 657.
33. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study / B. Stenius-Aarniala [et al.] // *BMJ.* – 2000. – № 320. – P. 827–832.
34. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years / J. A. Castro-Rodriguez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 163. – P. 1344–1349.
35. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals / F. M. van Dielen [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25, № 12. – P. 1759–1766.
36. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents / M. Peters-Golden et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, № 3. – P. 495–503.
37. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance / P. Weiner [et al.] // *Thorax.* – 1998. – № 53. – P. 39–42.
38. Lazarus R., Sparrow D., Weiss S.T. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study // *Chest.* – 1997. – Vol. 111, № 4. – P. 891–898.
39. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms / M. Nilsson [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, № 1. – P. 66–72.
40. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – № 112. – P. 1796 –1808.
41. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002 / A. A. Hedley [et al.] // *JAMA.* – 2004. – № 291. – P. 2847–2850.

42. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity / M. S. Biring et al. // *Am. J. Med. Sci.* – 1999. – № 318. – P. 293–297.
43. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / J. P. Bastard [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 4–12.
44. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III / E. von Mutius [et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, № 11. – P. 835–838.
45. Responses to ozone are increased in obese mice / S. A. Shore et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – № 95. – P. 938–945.
46. Schachter L. M., Peat J. K., Salome C. M. Asthma and atopy in overweight children // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58, № 12. – P. 1031–1035.
47. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort / R. J. Hancox [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – № 171. – P. 440–445.
48. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression / M. Bulló et al. // *Obesity Research.* – 2003.–№11.– P. 525–531.
49. Tantisira K.G., Weiss S. T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, № 2. – P. 1164 – 1173.
50. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema / S. Guerra [et al.] // *Chest.* – 2002. – № 122. – P. 1256–1263.
51. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br. J. Nutr.* – 2004. – Vol. 92, № 3. – P. 347–355.
52. Vazquez Garcia J.C. Obesity and asthma // *Rev. Invest. Clin.* – 2002. – Vol. 54, № 5. – P.453–461.
53. Vortmann M., Eisner M.D. BMI and health status among adults with asthma // *Obesity.* – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 146–152.
54. World Health Organization. Obesity and overweight: Factsheet 311 / September, 2006. Available from: [http:// www.who.int/chp/en](http://www.who.int/chp/en).

## **Ефективність базисного лікування хворих на бронхіальну астму у поєднанні із ожирінням**

Девіз: «Nil mortalibus arduum est»

Упродовж останніх років підвищується рівень захворюваності на бронхіальну астму (БА), частота тяжких та ускладнених форм. Проблема ожиріння також набула епідемічного характеру у всьому світі і вивчається у різних аспектах внутрішньої медицини: кардіології, ендокринології та інших. Нерідко своєчасна діагностика, обґрунтування раціонального лікування БА ускладнюються наявною супровідною патологією, що призводить до посилення тяжкості захворювання, формування резистентності до традиційних методів лікування. Це зумовлює актуальність проблеми для теоретичної та практичної медицини.

**Мета роботи:** оцінити ефективність застосування базисної терапії у хворих на персистуючу середньої тяжкості та тяжку неконтрольовану бронхіальну астму, поєднану із ожирінням.

### **Завдання дослідження:**

1. Оцінити особливості клінічного перебігу бронхіальної астми в поєднанні із ожирінням та ефективність контролю за її перебігом.
2. Дослідити вплив загальноприйнятої терапії на основні показники функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму із різною масою тіла.
3. Визначити клінічну ефективність базисної терапії в динаміці спостереження за хворими на бронхіальну астму із ожирінням.

### **Матеріал і методи дослідження**

Об'єкт дослідження – бронхіальна астма, асоційована із ожирінням.

Методи: аналіз літературних даних щодо досліджуваної проблеми. Хворим, що включались у спостереження, проводилось детальне клініко-інструментальне дослідження (збір анамнезу, фізикальне обстеження, в тому

числі антропометричні обстеження, визначали функцію зовнішнього дихання).

### **Характеристика роботи**

Робота викладена на 26 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку посилань. Робота ілюстрована 4 таблицями, 3 рисунками.

У вступі роботи доведено її актуальність. Огляд літератури обґрунтовує необхідність даного дослідження. Висвітлені методики досліджень, дана характеристика обстежених пацієнтів, проаналізовано вплив ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми та функцію зовнішнього дихання, результати базисного лікування хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ожирінням.

Автором підтверджено обтяжливий вплив ожиріння на перебіг бронхіальної астми, доведено, що загальноприйняте базисне лікування у хворих на БА середньої тяжкості та тяжкого перебігу у поєднанні із ожирінням не забезпечує контролю за перебігом БА.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ожиріння, базисна терапія.

**Nil mortalibus arduum est**