ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ» –
НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ
КЛИМАТОЛОГИИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На правах рукописи

УКСУМЕНКО АННА АНАТОЛЬЕВНА

ПРИМЕНЕНИЕ СУХИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН И АЛИМЕНТАРНЫХ АЛКИЛ-ГЛИЦЕРИНОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Антонюк Марина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор

Владивосток – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 16
1.1. Легкая бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему..... 16
1.2. Бронхиальная астма и ожирение, особенности течения и механизмы взаимосвязи данного фенотипа..... 19
1.3. Роль липидных медиаторов воспаления при бронхиальной астме и ожирении..... 26
1.4. Восстановительное лечение больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением..... 33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.. 39
2.1. Дизайн исследования..... 39
2.2. Методы исследования..... 41
2.2.1. Клинические методы исследования..... 41
2.2.2. Лабораторные методы исследования..... 44
2.2.3 Функциональные методы исследования..... 46
2.3. Методы лечения..... 47
2.4. Методы статистической обработки..... 48
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ..... 50
3.1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести..... 50
3.2. Особенности воспалительной реакции у пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением..... 56
ГЛАВА 4. ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

С ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ…….. 67

4.1. Воздействие сухих углекислых ванн на клинико-функциональные, иммуно-метаболические показатели пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением……... 68

4.2. Применение алиментарных алкил-глицеринов у пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением……... 79

4.3. Оценка отдаленных результатов комплексного восстановительного лечения больных легкой бронхиальной астмой и висцеральным ожирением…… 87

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….. 91

Выводы……... 103

Практические рекомендации…… 105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ…… 107

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….. 109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают бронхиальную астму, как «нарастающую проблему» [109, 122]. В структуре болезней органов дыхания бронхиальная астма занимает второе место. В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности астмы и сохраняется тенденция к дальнейшему росту [129, 173].

Проблема лечения бронхиальной астмы обусловлена трудностью достижения контроля над заболеванием – полный контроль достигается только у 20% больных астмой [155]. Одним из факторов, который влияет на течение и контроль астмы, является гетерогенность заболевания, обусловленная коморбидными состояниями и паттерном воспаления [47, 77]. Современный взгляд на терапию пациентов с бронхиальной астмой характеризуется развитием персонализированного подхода и разработкой индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий с учетом фенотипа астмы [82, 89]. С точки зрения механизмов взаимосвязи и персонифицированных подходов к терапии, недостаточно изученным остается фенотип бронхиальной астмы в сочетании с ожирением [159].

Многие исследования посвящены изучению проблемы взаимосвязи между астмой и ожирением [124]. Работы разных авторов свидетельствуют о том, что ожирение усугубляет тяжесть течения бронхиальной астмы, снижая эффективность ее лечения [113]. Синтропия бронхиальной астмы и ожирения образует сложно контролируемый фенотип, при котором больные нуждаются в завышенных объемах лекарственного обеспечения, имеют больше дней нетрудоспособности, чаще госпитализируются, дольше пребывают в стационаре [154, 169]. Учитывая, что распространенность алиментарно-конституционального ожирения в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, достигла размеров пандемии, фенотип бронхиальной астмы с висцеральным ожирением приобретает все большую медико-социальную значимость [125, 128, 161].

Сегодня акцент делается на изучение проблемы достижения контроля у

больных легкой бронхиальной астмой [1, 2, 5]. По данным отечественных и зарубежных авторов на долю пациентов с легкой астмой приходится около половины всех больных бронхиальной астмой [8, 25, 38, 117]. Клинические проявления легкой астмы достаточно редкие и не приносят особого дискомфорта пациентам, однако вероятность развития осложнений и летальных исходов у таких больных высока [10, 25, 74, 168].

Таким образом, большая распространенность бронхиальной астмы в сочетании с алиментарно-конституциональным ожирением, угрожающая тенденция роста и экономический ущерб от данных заболеваний требуют дальнейшего изучения патогенеза, клинических особенностей течения заболевания и совершенствования лечебных и реабилитационных программ [77, 94]. Актуальным является установление патогенетических закономерностей коморбидного течения бронхиальной астмы и висцерального ожирения на ранних стадиях патологического процесса, разработка персонифицированного подхода к терапии, направленного на патогенетические звенья фенотипа бронхиальной астмы и ожирения [120, 146, 158].

Степень изученности темы

Несмотря на успехи лекарственной терапии, проблемой современной медицины является оптимизация лечения больных астмой в сочетании с висцеральным ожирением [21]. Важными задачами терапии данных больных являются: предотвращение прогрессирования, развития осложнений и обострений, уменьшение выраженности клинических симптомов, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, снижение смертности [22]. Однако добиться полного контроля сложно, к тому же длительный прием лекарственных средств может провоцировать развитие нежелательных эффектов. Поэтому важно рассмотреть использование немедикаментозных методов лечения в комплексном подходе к лечению больных бронхиальной астмой в сочетании с алиментарно-конституциональным, висцеральным, ожирением [41]. Очевидна необходимость разработки персонифицированных подходов восстановительного лечения, базирующегося на понимании па-

тогенетических механизмов синтропии бронхиальной астмы и висцерального ожирения [56].

Механизм взаимосвязи между астмой и висцеральным ожирением остается до конца неясным [16]. Известны механические, иммунологические, генетические и гормональные гипотезы корреляции между бронхиальной астмой и ожирением [43]. В настоящее время интересна воспалительная гипотеза формирования фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с висцеральным ожирением [46]. Активно обсуждается вклад субклинического воспаления жировой ткани в механизм поддержания воспаления респираторной системы и бронхообструкции при астме [66]. Несмотря на большое количество исследований, проблемы патофизиологической взаимосвязи астмы и ожирения остаются открытыми. Имеются противоречия данных о влиянии дисбаланса секреции гормонов жировой ткани на иммунометаболические процессы при бронхиальной астме в сочетании с висцеральным ожирением [95, 96].

Важное влияние на патогенез бронхолегочных заболеваний оказывают липидные медиаторы воспаления: арахидоновая кислота (20:4n-6) и ее производные – эйкозаноиды (лейкотриены, тромбоксаны, простагландины) [14]. Метаболиты арахидоновой кислоты являются триггерами системного воспаления на начальных стадиях развития бронхиальной астмы [14, 26]. В свою очередь окисленные производные докозагексаеновой кислоты (22:6 n-3) блокируют синтез и активность метаболитов арахидоновой кислоты, нивелируя процессы воспаления [14, 26]. Развитие и поддержание хронического системного воспаления при заболеваниях органов дыхания наблюдаются на фоне дисбаланса метаболизма эйкозаноидов арахидоновой кислоты, докозагексаеновой кислоты и антагонистической направленности биологической активности данных метаболитов [58]. Плазмалогены, являющиеся разновидностью липидных медиаторов, относятся к подклассу глицерофосфолипидов и входят в состав сурфактанта легких (до 3%), определяя особенность мембранных рецепторов, свойства мембран, антиоксидантную активность и транспорт метаболитов [57, 58]. Полиненасыщенные жирные кислоты являются структурным компонентом плазмалогенов, которые определяют их роль

в регуляции иммунных процессов и воспаления [15]. Некоторые возрастные нейродегенеративные заболевания и врожденные пероксисомные болезни связаны с дефицитом плазмалогенов [58]. Плазмалогены участвуют в патогенезе бронхиальной астмы и висцерального ожирения, поэтому исследования клинико-функциональных проявлений синтропии и установление роли активности липидных медиаторов в воспалении при фенотипе бронхиальной астмы с ожирением являются весьма актуальными [55]. К тому же, учитывая значимость липидных медиаторов, в том числе и плазмалогенов, в воспалительных процессах, их можно рассматривать как мишени терапевтического воздействия при фенотипе бронхиальной астмы с висцеральным ожирением [14, 15, 55, 58].

Известны природные соединения, являющиеся предшественниками плазмалогенов. К таковым относятся алкил-глицерины, содержащиеся преимущественно в морских гидробионтах и имеющие в своей структуре одну простую эфирную связь. По мнению исследователей, алиментарно регулируя количество алкил-глицеринов можно повысить уровень плазмалогенов, содержащих докозагексаеновую кислоту. Природные алкил-глицерины морских гидробионтов оказывают влияние на кальциевые каналы, изменяя их проницаемость; активность специфического фермента протеинкиназа С, которая осуществляет регуляцию передачи сигналов внутрь клетки; активность кроветворения в костном мозге [37, 55]. Таким образом, природные алкил-глицерины являются важным физиологическим фактором, поддерживающим функцию иммунной системы и профилактическим средством для ряда респираторных заболеваний [55].

Среди физических факторов перспективным является применение углекислого газа в виде воздушных ванн. Сухие углекислые ванны оказывают вазодилатирующее, бронхолитическое, противовоспалительное действие, нормализующее оксигенацию и кровоснабжение тканей. Большинство исследовательских работ, посвященных сухим углекислым ваннам, связаны с изучением их эффективности в восстановительном лечении больных артериальной гипертонией [68, 70, 85], ишемической болезнью сердца, после перенесенного инфаркта миокарда [30]. Царев А.Ю. с соавторами изучали эффективность применения сухих углекислых

ванн при неврологических заболеваниях [79]. Имеются работы, доказывающее положительное влияние сухих углекислых ванн при профилактике тяжелых гестозов у беременных [81]. Тер-Акопов Г.Н. и соавторы в своих работах изучали влияние сухих углекислых ванн на выносливость спортсменов [69]. Сухие углекислые ванны с успехом используются в детской реабилитации при различных заболеваниях, в том числе при бронхолегочной патологии [4, 12, 29, 35, 41, 42, 53, 78].

Работы, посвященные изучению механизмам действия и эффективности сухих углекислых ванн при бронхиальной астме, малочисленны. В работе Дудченко Л.Ш. с соавторами доказана эффективность применения сухих углекислых ванн при бронхиальной астме в сочетании с первичным ожирением на санаторном этапе реабилитации [21]. Показана эффективность сухих углекислых ванн в реабилитации больных профессиональной астмой [72]. В настоящее время отсутствуют работы, посвященные изучению влияния сухих углекислых ванн на липидные медиаторы воспаления, а также установлению механизмов действия сухих углекислых ванн на ранних этапах развития фенотипа астмы с висцеральным ожирением.

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение эффективности сухих углекислых ванн и природных алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов на амбулаторном этапе восстановительного лечения больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением.

Актуальность и практическая значимость темы исследования определяется возможностью повысить контроль над бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением путем установления патофизиологических мишеней и разработки фенотип-ориентированных технологий восстановительного лечения.

Цель исследования:

Патогенетически обосновать комбинированное применение сухих углекислых ванн и биологически активной добавки Липидомарин, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с алиментарно-конституциональным висцеральным ожирением.

Задачи:

1. Изучить особенности иммуно-метаболических нарушений по состоянию клеточного иммунитета, уровню про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4, -6, -10, -17А, фактора некроза опухоли-α, интерферона-γ), адипокинов (лептина, адипонектина), содержанию полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой) и провоспалительных медиаторов (эйкозаноидов, плазмалогенов) в крови пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени.

2. Изучить влияние сухих углекислых ванн на клинико-функциональное состояние, иммуно-метаболические нарушения у пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени, на амбулаторном этапе восстановительного лечения.

3. Изучить эффективность включения биологически активной добавки Липидомарин, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в комплекс восстановительного лечения пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени.

4. Оценить отдаленные результаты комплексного восстановительного лечения пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени.

Научная новизна исследования

Впервые на основании изучения содержания полиненасыщенных жирных кислот и их провоспалительных метаболитов (эйкозаноидов, плазмалогенов), характера иммунного воспаления установлены иммуно-метаболические особенности легкой бронхиальной астмы в сочетании с висцеральным ожирением 1-2 степени. Впервые показано, что у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением, наблюдается модификация состава полиненасыщенных жирных кислот (доля арахидоновой кислоты увеличивается, доля эйкозапетаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты уменьшается), увеличивается содержание провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриена B_4, тромбоксана B_2, при этом снижается уровень плазма-

логенов.

Показано, что курсовое применение сухих углекислых ванн повышает клиническую эффективность восстановительного лечения пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением, которая проявляется в снижении потребности в препаратах неотложной помощи, улучшении показате-

лей бронхиальной проходимости, повышении степени контроля астмы. Впервые доказано позитивное влияние сухих углекислых ванн на метаболическую активность жировой ткани, выраженное снижением уровня лептина, повышением адипонектина. Доказано иммунокорригирующее действие курсового применения сухих углекислых ванн. Установлено снижение уровня субпопуляций клеток $CD3^+$, $CD4^+$, $CD19^+$, увеличение $CD8^+$, $CD16^+$, содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-17А на фоне повышения экспрессии интерлейкина-10 и интерферона-γ.

Доказано, что на фоне применения сухих углекислых ванн повышается относительное содержание эйкозапентоеновой и докозагексаеновой кислот, уменьшается доля арахидоновой кислоты, снижается уровень ее провоспалительных метаболитов – лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2. Курсовое применение сухих углекислых ванн не оказывает влияния на уровень плазмалогенов, дефицитных у пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением.

Впервые доказано, что алиментарные природные алкил-глицерины из морских гидробионтов, применяемые в виде биологически активной добавки Липидомарин после курса сухих углекислых ванн и медикаментозной терапии, восполняют дефицит плазмалогенов, дополнительно увеличивают содержание докозагексаеновой и эйкозапентоеновой кислот, повышая иммуно-метаболическую эффективность восстановительного лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные новые знания о характере воспалительной реакции, нарушениях синтеза липидных медиаторов обосновывают фенотипически

ориентированный подход восстановительного лечения при легкой бронхиальной астме, ассоциированной с висцеральным ожирением.

Расширены теоретические представления об иммунокорригирующем и метаболическом действии сухих углекислых ванн при бронхиальной астме и висцеральном ожирении. Обоснована целесообразность коррекции медиаторов липидной природы у пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением, с использованием природных алкил-глицеринов морских гидробионтов в виде биологически активной добавки к пище. Установлено, что включение биологически активной добавки к пище, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в комплекс восстановительного лечения больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением улучшает баланс плазмалогенов, повышает иммунометаболические эффекты и уровень контроля над астмой в течение 12 месяцев. Комплексное применение медикаментозной терапии, сухих углекислых ванн и биологически активной добавки, содержащей природные алкил-глицерины морских гидробионтов, позволило отказаться от приема коротко действующих β_2 - агонистов, профилактировало острые респираторные инфекции.

Для практического здравоохранения разработаны две медицинские технологии восстановительного лечения пациентов с легкой бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением на амбулаторном этапе, в Государственном реестре зарегистрировано две электронные базы данных.

Методология и методы исследования

Методологическую основу работы составил комплекс клинико-анамнестических, иммуно-метаболических, функциональных методов обследования, статистических исследований, проведенных у пациентов с бронхиальной астмой и нормальной массой тела и больных бронхиальной астмой в сочетании с алиментарно-конституциональным, висцеральным ожирением. Собственные данные сопоставлялись с результатами ведущих отечественных и зарубежных ученых в области восстановительной медицины. Клиническое исследование одобрено локальным Междисциплинарным комитетом по этике

Владивостокского филиала «ДНЦ ФПД» – НИИ МКВЛ. Исследование является независимым фрагментом научно исследовательской работы «Патогенетические механизмы формирования заболеваний респираторной системы», № государственной регистрации –АААА-А19-119100290026-5.

Исследование соответствует основным методологическим принципам доказательной медицины, является проспективным, рандомизированным, контролируемым, открытым. Предметом исследования явилось системное воспаление при бронхиальной астме, ассоциированной с висцеральным ожирением. Исследовалось влияние сухих углекислых ванн и биологически активной добавки Липидомарин, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, на системное воспаление с целью повышения эффективности базисного медикаментозного лечения больных бронхиальной астмой и висцеральным ожирением. О характере системной воспалительной реакции судили по показателям клеточного иммунитета, уровню про- и противовоспалительных цитокинов, адипокинов, липидных медиаторов воспаления у пациентов с легкой астмой и висцеральным ожирением 1-2 степени. Применялись современные клинико-функциональные, цитометрические, иммуноферментные, хромато-масс-спектрометрические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением, имеются характерные нарушения клеточного иммунитета, цитокинового, адипокинового статуса, соотношения липидных медиаторов, которые обусловливают патогенетически ориентированный подход в восстановительном лечении.

2. Сухие углекислые ванны повышают эффективность базисной медикаментозной терапии у больных легкой астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением, улучшая вентиляционную способность легких, оказывая иммунокорригирующее действие, устраняя адипокиновый дисбаланс, снижая уровень провоспалительных эйкозаноидов – лейкотриена B_4, тромбоксана B_2, что способствует стабильному контролируемому течению бронхиальной астмы. При этом дефицит плазмалогенов после курса восстановительного лечения у больных легкой брон-

хиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением, сохраняется.

3. Применение природных алкил-глицеринов морского происхождения в виде биологически активной добавки Липидомарин после курса сухих углекислых ванн и базисной медикаментозной терапии способствует восстановлению баланса плазмалогенов, повышает иммунно-метаболическую эффективность и уровень контроля над заболеванием у больных легкой астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на следующих научно – практических конференциях:

– III Международный конгресс «Санаторно – курортное лечение» (Москва, 2017);

– Всероссийская научно-практическая конференция «Фундаментально-прикладные аспекты профилактической и восстановительной медицины» (Владивосток, 2017);

– XV Тихоокеанский конгресс с международным участием (Владивосток, 2018);

– XX Межрегиональная научно-практическая конференция реабилитологов Дальнего Востока (Хабаровск, 2019);

– VIII-IX съезды врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2019, 2021);

– Научно-практические конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (Ялта, 2019,2020);

– XVII Тихоокеанский конгресс с международным участием (Владивосток, 2020);

– XXI Конгресс физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии» (Евпатория, 2021);

– Межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня основания Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии «Инновационные технологии санаторно-курортной деятельности и медицинской реабилитации. Исторические аспекты и тренды развития» (Томск, 2022);

– XIX Тихоокеанский конгресс с международным участием (Владивосток, 2022).

Внедрение результатов в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику работы отделения медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ Медицинское объединение Дальневосточного отделения РАН; стационара дневного пребывания Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» - НИИ МКВЛ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 6 в научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2019620183 от 29.01.2019 «Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением», № 2021622466 от 11.11.2021 «Динамика клинико-функциональных и иммуно-метаболических параметров пациентов с бронхиальной астмой и ожирением при комплексном применении сухих углекислых ванн».

Для практического здравоохранения разработаны две медицинские технологии «Применение сухих углекислых ванн в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой и ожирением», «Применение сухих углекислых ванн и природных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением».

Личный вклад автора

Автором проанализирована литература по изучаемой проблеме, разработан

дизайн исследования. Осуществлялся отбор пациентов, формирование клинических групп и наблюдение в динамике. Полученные в ходе исследования данные заносились в базу данных, статистически обрабатывались. Результаты интерпретированы, представлены на конференциях, внедрены в клиническую практику, учебный процесс.

Соответствие темы диссертации паспорту специальности

Проведенное диссертационное исследование соответствует п.2 «Изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов и медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов» паспорта научной специальности 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 4 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений. Содержит 18 таблиц, 8 рисунков. Список использованной литературы включает 179 наименований библиографических источников, из которых 94 - на иностранных языках.

ГЛАВА 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Легкая бронхиальная астма, современный взгляд на проблему

Одним из распространенных хронических заболеваний является бронхиальная астма и ее распространенность продолжает расти, создавая проблемы для всего медицинского сообщества [93, 122, 134, 173].

Специалисты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что к 2025 г. число заболевших бронхиальной астмой в мире может превысить 400 млн. человек, тогда как в 2011г. этот показатель был равен 300 млн. человек [173]. Данные российских исследований подтверждают мировую статистику распространения бронхиальной астмы и говорят о неуклонном прогрессировании заболеваемости бронхиальной астмой в нашей стране [1, 25]. По данным Российского респираторного общества встречаемость астмы у взрослых составляет 5,6 – 7,3% [75]. По данным Министерства здравоохранения России на начало сентября 2021г. в России частота встречаемости бронхиальной астмы среди взрослого населения составляет 6,9% в зависимости от региона [1, 8, 25].

Отечественными и зарубежными исследователями доказано, что бронхиальная астма в большей степени страдают люди трудоспособного возраста, ведущие активный образ жизни [8, 39, 67, 75, 109, 122].

В настоящее время известно, что бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием хронического воспаления в бронхах. Различные формы астмы подробно описаны отечественными исследователями и учитываются зарубежными экспертами Global Initiative for Asthma (GINA). Гетерогенность бронхиальной астмы описывают как совокупность характеристик между врожденными особенностями организма и окружающей средой. Выявление различных фенотипов астмы является важным моментом, т.к. персонализированная медицина подразумевает использование диагностических исследований для подтверждения определенного фенотипа, начала таргет-

ной терапии и персонифицированной профилактики. По созданной GINA 2016 классификации, бронхиальную астму подразделяли на пять фенотипов в зависимости от клинических проявлений: аллергический, неаллергический, астма с поздним началом, фенотип с фиксированной обструкцией дыхательных путей, астма с ожирением. Позднее были добавлены такие фенотипы, как трудная для лечения бронхиальная астма и тяжелая астма [93, 109, 122, 129, 159].

По данным исследований, ведущей проблемой современной медицины в лечении пациентов с астмой является изучение легкой формы бронхиальной астмы и достижение контроля над ней [1, 2]. Проведенное в Европе исследование AIRE (Asthma insightand realityin Europe) показало, что из 2803 пациентов с БА у 41% выявлено легкое течение БА [98, 156]. По результатам канадского исследования: из 150000 пациентов с бронхиальной астмой 67,1% имели легкое течение. Исследование CREDES, проведенное во Франции, выявило, что на долю легкой астмы приходится 50–75% от общего количества больных бронхиальной астмой [74, 168].

В течение двух лет в 12 городах РФ проводилось многоцентровое исследование контроля над астмой (НИКА). По результатам данного исследования было отмечено, что в РФ преобладают больные с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести [7]. Больные легкой астмой составляют всего 17% от общего количества пациентов с бронхиальной астмой [38]. Однако многие ученые сходятся во мнении, что на самом деле пациентов с легкой астмой намного больше [2,38,39]. Если обратить внимание на тот объем лекарственной терапии, который получали больные, принимающие участие в исследовании НИКА, то можно увидеть, что количество больных, получающих коротко действующие β2-агонисты или ингаляционные глюкокортикостероиды, составило 32% [7,39]. Другое исследование, проведенное фондом «Качество жизни» показало, что больные с легкой астмой составляют 40% из общего числа исследуемых [38]. Ученые Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования в своем исследовании больных атопической астмой выявили, что у 60% больных имелось легкое течение БА [2,51]. Так же по данным ретроспективного анализа было выявлено, что в молодом возрасте легкая астма встречается в 38,1% случаях, а в дет-

ском возрасте этот показатель повышается до 46% случаев [1, 38, 39, 50].

Клинические проявления легкой астмы достаточно редкие и, как правило, не приносят особого дискомфорта пациентам, поэтому больные относятся к своему заболеванию недостаточно серьезно [1, 10]. По мнению ряда специалистов, среди пациентов, регулярно посещающих своего врача, только около 17% больных астмой легкой степени. Как правило, у таких пациентов наблюдается низкая приверженность к терапии [39, 65, 74]. Нельзя исключить и недостаточное внимание врачей первичного звена к таким пациентам, что приводит к позднему выявлению бронхиальной астмы [11, 39]. Многие пациенты с легкой астмой предпочитают вместо постоянной поддерживающей терапии, принимать лекарственные средства по требованию, что приводит к чрезмерной зависимости от препаратов [1, 2, 11, 65].

Проведенные ранее исследования показали, что у больных легкой астмой, в бронхах имеет место выраженное воспаление. В тканях легких, бронхоальвеолярном содержимом наблюдается повышенное число клеток воспаления [1, 2]. Примечательно, что при легкой астме выраженность симптомов не обязательно зависит от активности воспаления в бронхах. Около трети пациентов имеют несоответствие между клиническими проявлениями и активностью воспалительного процесса [2].

Эффективность лечения и качество жизни больных не зависит от легкого течения бронхиальной астмы [1, 2, 74]. Около 50% больных легкой астмой отмечали низкий контроль над симптомами, как следствие у таких больных довольно часто развиваются осложнения. Учеными-исследователями выявлен тот факт, что обострения основного заболевания у одного больного легкой астмой в год составляют 0,12 -0,7 случаев, из них 30 -40% - это тяжелые формы обострений [5, 25, 39, 117, 140].

Следует подчеркнуть, что при организации и оказании медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой на уровне первичного звена, акцент делается именно на раннее выявление и работу с больными легкой астмой [75].

На сегодняшний день легкая астма занимает лидирующее место в структуре

всех случаев бронхиальной астмой [39, 51]. Несмотря на доступность необходимых лекарственных средств, полный контроль над заболеванием не удается достичь у половины больных. Ведущим фактором, влияющим на течение бронхиальной астмы и достижение контроля над заболеванием, является гетерогенность астмы, которая обусловлена причинами развития заболевания, распространением процессов воспаления, сопутствующими состояниями и факторами, запускающими обострение (табакокурение, аллергия, физическая нагрузка, дисбаланс половых гормонов у женщин и др.) [9, 74, 75]. Вследствие чего в настоящее время акцент делается на персонифицированный подход к восстановительному лечению больных бронхиальной астмой, учитывая при этом фенотип заболевания, являющийся обязательным для достижения и дальнейшего поддержания контроля над астмой [6, 7, 36, 52, 59, 109, 134].

1.2 Бронхиальная астма и ожирение, особенности течения и механизмы взаимосвязи данного фенотипа

Бронхиальная астма, как и ожирение - самые распространенные неинфекционные заболевания в мире. Впервые в 1986 году Seidel et al. провели крупное исследование в Голландии и выявили связь между ожирением и астмой у женщин. Проведенное учеными из США C.A. Camargo et al. когортное исследование показало положительную, независимую, сильную связь между индексом массы тела и развитием астмы у взрослых. В дальнейшем, многочисленные исследования подтвердили эту взаимосвязь. Взаимосвязь между астмой и ожирением наблюдается в любом возрасте, однако ее связь с полом меняется пропорционально возрасту. Так, в детском возрасте данная взаимосвязь сильнее среди мужского пола, но с возрастом она смещается в сторону женского пола [146].

Beuther D.A. et al. в своем исследовании показали, что риск развития астмы повышался с увеличением ИМТ: отношение рисков развития астмы в группе с избыточным весом составляло 1,5 в сравнении с пациентами с нормальным весом, тогда как отношение рисков в группе пациентов с ожирением составляло 1,9. Та-

кая корреляция между повышенным весом и риском развития астмы расценивается авторами как «дозозависимая» [94, 172].

В настоящее время многие исследователи склоняются к тому, что ожирение предшествует и является прямым предиктором развития бронхиальной астмы, формируя фенотип астмы, характеризующийся тяжелым течением, частыми обострениями, низким контролем над астмой и тяжелым экономическим бременем [43, 94, 107, 140, 144].

Учеными-исследователями выявлено, что при уменьшении веса достоверно улучшаются показатели функции внешнего дыхания, и, как следствие, уменьшаются объемы препаратов для оказания экстренной помощи, улучшаются клинические проявления болезни по показателям опросников [66, 84, 95, 96, 161, 169].

Таким образом, синтропия астмы и ожирения остается проблемой медицинского сообщества и требует дальнейшего изучения.

Существует множество механизмов, с помощью которых ожирение может потенциально ухудшить астму, включая влияние на физиологию и механику дыхания. Увеличение веса может иметь глубокие последствия для физиологии легких, включая развитие ограничений от большего отложения жира вокруг грудной стенки и живота, что может привести к снижению общей емкости легких и, в частности, к низкому объему запаса выдоха по причине смещения диафрагмы вверх из-за увеличения абдоминального жира. Закрытие дыхательных путей, в данном случае, происходит при функциональной остаточной емкости в зависимых зонах легких, что может привести к значительному несоответствию вентиляции/перфузии [21]. Хотя ожирение не связано с большей обструкцией дыхательных путей, некоторые исследования показали, что оно является фактором риска большей гиперчувствительности бронхов. В исследовании Veterans Health Regulator Aging Study наличие ИМТ> 29 было связано с десятикратным увеличением шансов на развитие реакции на метахолин. Несмотря на то, что вопрос о влиянии астмы и ожирения на увеличение синергетической бронхиальной гиперчувствительности не был последовательно изучен, исследователями было выявлено, что оба состояния действуют совместно, ухудшая степень бронходилатации

после глубокой ингаляции, которая представляет собой механическую дисфункцию дыхательных путей. Данная дисфункция у астматиков была связана с повышенными показателями воспаления дыхательных путей [9, 10, 11].

В последние годы ведущей концепцией взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения является прогрессирование хронического системного и местного воспаления. В конце XX столетия значительно изменились взгляды на роль жировой ткани в метаболическом и энергетическом обменах. Висцеральная жировая ткань является источником синтеза провоспалительных (лептин, резистин, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6) и противовоспалительных медиаторов (адипонектин, интерлейкин-10), которые приводят к развитию и поддержанию хронического латентного системного воспаления. Считается, что синтропия бронхиальной астмы и абдоминального ожирения является воспалительным заболеванием жировой ткани. Основная роль в развитии и прогрессировании системного воспаления при висцеральном ожирении принадлежит дисбалансу основных гормонов жировой ткани, обладающих соответственно провоспалительной и противовоспалительной активностью [46, 48, 66, 77, 84, 116, 148, 157].

Гормон лептин представляет собой белок, экспрессируемый преимущественно в адипоцитах и вырабатывается пропорционально массе адипоцитов. Концентрация лептина у людей с тяжелым ожирением в 4-6 раз выше по сравнению с людьми с нормальным весом. Лептин может экспрессироваться различными типами клеток в легких человека, включая эпителиальные клетки бронхов и альвеолярные пневмоциты и макрофаги II типа. Лептин также оказывает глубокое влияние как на врожденную, так и на адаптивную иммунную систему, что может повлиять на астму. Лептин способствует хемотаксису нейтрофилов и генерации активных форм кислорода, индуцирует активацию CD^{19+}, а также способствует активации макрофагов, фагоцитозу и высвобождению цитокинов [148, 157]. Способность лептина повышать регуляцию биосинтеза лейкотриена в альвеолярных макрофагах может быть особенно актуальным для астмы, учитывая эффективность цистеиниллейкотриенов в качестве бронхоконстрикторов. Лептин дифференциально влияет на выработку цитокинов в клетках (Т-хелперы) Th1 и Th2;

лептин увеличивает выработку цитокинов Th1, включая интерферон, но подавляет выработку цитокинов Th2, включая интерлейкин-4. Все чаще признается, что интерлейкин-17 может способствовать тяжелой астме. В этом контексте интересно, что, когда очищенные наивные селезеночные CD^{4+}-клетки выращиваются в условиях смещения Th17, введение лептина увеличивает генерацию клеток Th17 [89, 110, 111, 133]. Лептин также ингибирует функцию регуляторных Т-клеток, который, как ожидается, усилит активацию Т-клеток, индуцированную аллергеном [139, 142].

Лептин, воздействуя на клетки легких, также может влиять на проявления астмы. Эпителиальные клетки бронхов все чаще признаются способствующими астматическому воспалению дыхательных путей. Эпителиальные клетки бронхов экспрессируют лептиновые рецепторы, а лептин вызывает пролиферацию эпителиальных клеток и экспрессию белка муцина [94, 98, 107]. Гладкомышечные клетки дыхательных путей также экспрессируют рецепторы лептина. Большая экспрессия лептина в жировой ткани сальника также тесно связана с гиперчувствительностью дыхательных путей, в то время как концентрации лептина в сыворотке крови не связаны аналогичным образом [36]. Как обсуждалось выше, возможно, что экспрессия лептина в жировой ткани сальника является маркером других зависимых от жировой ткани эффектов, которые модифицируют астму. Первичные альвеолярные макрофаги, полученные от взрослых с избыточным весом / ожирением с астмой, генерировали более высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли-α, после стимуляции лептином, чем макрофаги, полученные либо от астматиков с нормальным весом, либо от тучных не астматиков [117]. Вполне возможно, что этот провоспалительный фенотип макрофага, в контексте высоких концентраций сывороточного лептина при ожирении, может способствовать патогенезу астмы, связанной с ожирением [117].

Известно, что лептин и его рецепторы экспрессируются в клетках дыхательных путей человека, но взаимосвязь между лептином и развитием бронхиальной астмы до конца еще не изучена. Имеющиеся в настоящее время данные сви-

детельствуют о том, что системная экспрессия лептина или висцерального жира может быть связана с большей распространенностью и/или тяжестью астмы [86, 89, 95, 99, 125, 147].

Адипонектин является инсулиносенсибилизирующим гормоном, который также играет роль в воспалении [164]. Адипонектин ингибирует эффекты провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-6, на эндотелиальные и другие типы клеток, а также индуцирует экспрессию противовоспалительных цитокинов (антагонист рецепторов интерлейкина-10 и интерлейкина-1) [178]. Однако, адипонектин также обладает провоспалительными эффектами, которые проявляются при выбранных условиях. Любопытно, что даже несмотря на то, что висцеральные адипоциты являются его наиболее важным источником, системные концентрации адипонектина снижаются при ожирении. Было показано, что гиперинсулинемия, распространенное последствие ожирения, а также избыток провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6, которые вырабатываются в жировой ткани, ингибируют экспрессию мРНК адипонектина в адипоцитах и могут способствовать связанному с ожирением снижению системных концентраций адипонектина. Учитывая присутствие адипонектина и его рецепторов в легких и снижение концентрации адипонектина при ожирении, можно предположить, что потеря противовоспалительных эффектов адипонектина при ожирении способствует распространенности или тяжести астмы [125, 147, 164].

Более высокие общие концентрации адипонектина в сыворотке крови могут быть связаны с низкой клинической тяжестью астмы [164, 174]. В отличие от показателей клинической тяжести, адипонектин не связан с мерами воспалительной астмы в ограниченном числе исследований [164, 178].

В крупном поперечном исследовании больных астмой на уровне сообщества, проведенными Sood et al. (2013г.) обращалось внимание на то, что высокий общий адипонектин в сыворотке крови связан с частыми активными заболеваниями, большим количеством респираторных симптомов. Высокая концентрация адипонектина в сыворотке крови может также оказывать и защитное действие

против астмы у женщин в пременопаузе [164].

По мнению исследователя Аджимамудова И.В. (2002г.) гипоксия жировой ткани является началом ее воспалительного процесса [4], и, вполне вероятно, что во время тяжелых обострений астмы, несоответствие перфузии вентиляции и последующая гипоксемия ухудшат гипоксию жировой ткани, что может привести к уменьшению экспрессии адипонектина. В качестве альтернативы, системный побочный эффект воспалительных фрагментов, полученных из легких, может повлиять на экспрессию генов адипоцитов, как обсуждалось выше. Хотя этот побочный эффект может быть незначительным при стабильной астме [69] или транзиторном обострении астмы [36, 75]. Дальнейшее понимание клеток-мишеней адипонектина и сигнальных путей может помочь установить, играет ли адипонектин причинно-следственную роль в астме человека, и дополнительно позволить терапевтические стратегии, которые собирают полезные, ограничивая вредные эффекты этого адипокина [164, 174].

Примечательно, что снижение веса в результате хирургического лечения больных с ожирением приводило к уменьшению системных параметров воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами, но не снижало степень фиброза. Подобная необратимость фиброза в определенной степени объясняет безуспешность терапии ожирения у части больных, несмотря на адекватность проводимого лечения [160, 162].

Представленные данные указывают на патогенетическое значение жировой ткани в развитии бронхиальной астмы у больных с ожирением, что связано с медиаторами воспаления, которые вырабатываются жировой тканью и могут модулировать иммунные реакции в легких, а также влиять на готовность дыхательных путей к развитию обструкции. Это становится важным механизмом усугубляющего воздействия ожирения на течение астмы и тяжесть ее проявлений [47, 94, 100, 131, 141, 158].

Myung J., Rastogi D., Tam A. в своих исследованиях отмечали, что особенности течения астмы при ожирении у мужчин и женщин может частично объяснить их гендерным влиянием. Известно, что эстрогены увеличивают адгезию, ми-

грацию и дегрануляцию эозинофилов, а тестостерон, напротив, снижает эти процессы. Эстрогены стимулируют выработку интерлейкина-3 и интерлейкина-4 в моноцитах. Повышенная концентрация эстрадиола способствует поляризации иммунного ответа по Th2-пути, характерному для атопической астмы, а прогестерон усиливает воспаление дыхательных путей. Клиницистами давно описан феномен менструально-связанной БА, в результате которого отдельные симптомы астмы усиливаются или проявляются исключительно во время менструации. Ароматазы – последние ферменты, которые преобразуют андрогены в эстрогены, найдены в высоких концентрациях в жировой ткани. Они способствуют повышению уровня циркулирующих эстрогенов у тучных людей, что, в свою очередь, приводит к увеличению активации эозинофилов и последующему усилению воспаления дыхательных путей и симптомов астмы [147].

Baffi C.W., Di Filippo P., Pite, H (2015г.) в своих работах указывают на то, что одним из основных метаболических эффектов ожирения является развитие резистентности к инсулину. Инсулинорезистентность и, как следствие, увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 глубоко затрагивают несколько органов и систем, в том числе дыхательную. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 влияют на развитие бронхиальной обструкции и астмы, повышают пролиферацию легочных фибробластов, тем самым ускоряя ремоделирование дыхательных путей. Снижение чувствительности к инсулину сопровождается относительным увеличением доли белка в рационе тучных лиц, в результате может подняться уровень метаргинина, также как асимметричного диметиларгинина [94, 115]. Повышение уровня диметиларгинина и аналогичных молекул действует в качестве конкурентных ингибиторов эндотелиальной синтазы оксида азота [94]. У здоровых людей синтаза оксида азота обеспечивает низкие уровни оксида азота, который регулирует несколько гомеостатических процессов посредством циклического гуанозинмонофосфата, включая релаксацию дыхательных путей. Однако увеличение уровня диметиларгинина ингибирует синтазу оксида азота, что приводит к снижению производства оксида азота и нарушению расслабления мускулатуры бронхиального дерева. В дополнение к бронхиальному

тонусу и реактивности, оксид азота также играет роль в других биологических процессах, в том числе функционировании эндотелиальных клеток и тромбоцитов, а также иммунной модуляции. В работах на мышах показано, что подкожная инъекция диметиларгинина приводит к увеличению реактивности дыхательных путей и фиброзу дыхательных путей. Инсулинорезистентность, связанная с ожирением, приводит к снижению синтеза оксида азота, нарушению механизмов релаксации и воспалению дыхательных путей и, возможно, нарушению иммунной регуляции» [94].

Данные исследования объясняют гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые определяют или модифицируют подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани [95, 129, 147, 154, 159].

Таким образом, в настоящее время число пациентов с синтропией астмы и ожирения неумолимо возрастает. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что коморбидность бронхиальной астмы и ожирения является фенотипом, проявляющимся трудно контролируемым течением. Обсуждаемые механизмы патогенеза астмы и ожирения отвечают не на все вопросы о механизмах взаимного влияния. Наибольшее число патогенетических взаимосвязей объясняется с позиции воспалительной концепции фенотипа астмы и ожирения.

1.3 Роль липидных медиаторов воспаления при бронхиальной астме и ожирении

Липиды и дисбаланс липорегуляторных процессов играют ключевую роль как в физиологии и патологии легких, так и в этиологии и патогенезе ожирения [54, 170]. Липиды являются обширной и структурно разнообразной группой в составе биомолекул, поддерживают энергетический баланс клетки и осуществляют внутриклеточную и межклеточную сигнализацию [149]. Дефекты метаболизма липидов, приводящие к избытку свободных жирных кислот в крови и повышенному накоплению метаболически активной жировой ткани, являются предикто-

ром хронического трудно контролируемого системного воспаления. Тип жирных кислот определяет про- или противовоспалительный характер эйкозаноидов - медиаторов, которые контролируют воспаление и иммунные процессы, влияют на развитие сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний, патологии суставов и других хронических заболеваний. Так омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая кислота) является предшественником провоспалительных эйкозаноидов: простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, тогда как метаболитами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота) являются эйкозаноиды, обладающие противовоспалительными свойствами (резольвин, протектин, марезин). Развитие воспаления на ранних стадиях бронхиальной астмы связано с участием окисленных производных арахидоновой кислоты, в то время как окисленные производные докозагексоеновой кислоты, блокируют действие провоспалительных медиаторов арахидоновой кислоты [111].

Потенцирование воспаления непосредственным образом связано с дисбалансом диацильных и алкил (алкенил)-ацильных фосфолипидов [3, 43]. Алкильные и алкенильные липиды обозначаются терминами «плазманильные» и «плазменильные» липиды соответственно, 1-O-(1Z-алкенил) глицерофосфолипиды – как плазмалогены [127, 139]. Плазмалогены оказывают влияние на текучесть и целостность мембран; содержат и высвобождают полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, эйкозапентоеновая, докозагексаеновая), контролируют обмен холестерина; участвуют в передаче сигнала за счет образования липосом; оказывают антиоксидантное действие, защищая клетки от окислительного стресса. Плазмалогены достаточно разнообразны и зависят от длины «хвоста» жирных кислот и, главным образом, содержат жирные кислоты С 16:0, С18:0, С 18:1, С 20:0. В связи с открытием взаимосвязи дисбаланса диацильных и алкил (алкенил)-ацильных фосфолипидов с патологией легких и ожирением в последние годы наблюдается неуклонно возрастающий интерес к их изучению в качестве возможных и перспективных терапевтических мишеней [20]. В свою очередь, дефицит

алк(ен)ил-ацильных фосфолипидов тесно ассоциирован с заболеваниями легких (рисунок 1) [104].

Поддержание баланса диацильных и алк(ен)илацильных фосфолипидов в организме человека в настоящее время может рассматриваться как важный фактор в профилактике и лечении бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением.



Рисунок 1 – Классификация липидов

Предшественниками в биосинтезе плазмалогенов выступают алкил-глицерины – липиды с простой эфирной связью. Природные алкил-глицерины являются биологически активными соединениями и широко представлены в различных организмах, являясь основным структурным элементом клеток их самых древних представителей – археобактерий [138]. Это обусловлено устойчивостью алкил-глицеринов в кислой и щелочной среде, а также к окислению кислородом. Большинство природных липидов, имеющих в своем составе простую эфирную связь в положении sn-1 содержат алкильную (О-алкил-) и алкенильую (О-алк-1-енил-) связи [18]. Положение sn-1 содержит углеродные цепей С 16:0 (пальметиновая кислота), С 18:0 (стеариновая кислота) или С 18:1 (олеиновая кислота). Кроме того, основная часть полярных липидов с простой эфирной связью в положении остатка глицерина sn-2 имеют полиненасыщенную жирную кислоту, в основном докозагексоеновую кислоту.

Отмечено, что при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением, наблюдается дефицит плазмалогенов в крови на фоне высоких содержаний холестерина и триглицеридов. В транспорте холестерина и плазмалогенов из печени в гладкую мускулатуру дыхательных путей критическую роль играет Х рецептор печени [55, 165].

Образование из алкенильного остатка плазмалогенов бромированного производного С-16:0 альдегида (2-bromohexadecanal) бромгексила под действием перок- сидазы эозинофилов приводит к снижению бронхоспазма. То есть, введение предшественников плазмалогенов, а именно, алкил-глицеринов в диету может повысить общий уровень плазмалогенов с последующим образованием эндогенного 2-bromohexadecanal [37].

Другой механизм, который реализуется при непосредственном участии алкил-глицеринов, это биосинтез в печени плазмалогенов с преимущественным содержанием докозагексоеновой кислоты во втором положении. При этом существенно снижается количество арахидоновой кислоты. Докозагексаеновая кислота при действии фосфолипазы А2 высвобождается из нейтральных липидов и включается, как конкурент, в окислительный каскад арахидоновой кислоты. В этом

случае докозагексаеновая кислота может необратимо связывать простагландин синтетазы, тем самым снижая выход провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. Кроме того, конкурентные взаимоотношения докозагексоеновой кислоты и арахидоновой кислоты за липоксигеназы приводят к образованию докозаноидов, которые подавляют воспалительные процессы, блокируя биосинтез лейкотриенов [31, 104].

Аликил-глицерины являются основным предшественником и в биосинтезе фактора активации тромбоцитов, занимающего особое место в сигнальных системах человека. При этом значительное влияние оказывает и состав жирных кислот во 2-м положении плазмалогенов, это преимущественно арахидоновая кислота, либо докозагексаеновая кислота [55, 103].

Повысить уровень плазмалогенов с преобладанием докозагексоеновой кислоты; снизить концентрацию триглицеридов и холестерина в крови; активировать уровень иммуноглобулина G без увеличения активности макрофагов и синтеза иммуноглобулина Е можно, регулируя количество алкил-глицеринов в диете [15, 102].

В настоящее время имеются синтетические или полусинтетические препараты, которые являются предшественниками плазмалогенов. Примером является синтетический предшественник плазмалогенов «PPI 1011». Данный препарат в своей структуре в положении sn-1 содержит алкильный фрагмент плазмалогена C16:0, в sn-2 положении – докозагексаеновую кислоту, в sn-3 – липоевую кислоту. Алкильный фрагмент и докозагексаеновая кислота принимают активное участие в метаболизме и восстанавливают баланс плазмалогенов в организме [58, 103, 104].

Существуют и природные источники алкильных липидов. Природные алкил-глицерины содержатся в морских гидробионтах и представляют собой биологически активные соединения и структурные составляющие распространенных 1-О- алкил-2,3-диацил-глицеринов и фосфолипидов с простой эфирной связью, предшественников фактора активации тромбоцитов и плазмалогенов [32, 37, 63].

При алиментарном поступлении в организм в пищеварительном тракте ал-

кил-глицерины под действием липаз тонкого кишечника расщепляются до алкил-глицериновых эфиров и свободных жирных кислот. В дальнейшем, в печени, с использованием ферментной системы (гидролазы, редуктазы, НАДФ*Н, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, оксидазы), происходит расщепление алкил-глицериновых эфиров на глицерин и жирную кислоту. Эндогенные алкил-глицериновые эфиры в эндотелиальных клетках, клетках кровеносной системы и иммунных клетках включаются в биосинтез фактора активации тромбоцитов. Они также являются составляющими для синтеза фосфолипидов и их алкенильных производных [63, 102, 104].

Проведенные ранее исследования подтверждают, что включение в рацион морепродуктов является наиболее приемлемым источником плазмалогенов для человека.

Морские гидробионты насыщены плазменил-фосфолипидами и являются популярными продуктами питания во многих странах. В исследовании Nishimukai, M. et al. показано, что более 80 % плазмалогенов из диеты всасываются в кишечнике, приводя к увеличению концентрации плазмалогенов в плазме крови [37, 55, 71].

В последние десятилетия открываются новые биохимические механизмы, доказывающие участие природных алкил-глицеринов морских гидробионтов в физиологических и патологических процессах в организме человека. Алкил-глицерины оказывают иммуностимулирующее влияние посредством активации макрофагов, антиангиогенного, антибактериального и противогрибкового эффекта. Алкил-глицерины значительно стимулируют цитотоксические клетки, происходит повышение Fc-рецепторного фагоцитоза макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров и тучных клеток. В следствии чего активируется гуморальный иммунный ответ и отдаляется реакция гиперчувствительности. Плазмалогены ингибируют синтез провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α. Попадая в организм, природные алкил-глицерины в печени трансформируются в плазмалогены и с липопротеинами транспортируются в различные органы и ткани организма, в том числе в легкие [55, 57, 102].

Изменяя структуру мембран, за счет увеличения количества в них плазмалогенов, можно изменить количественно и качественно состав рецепторов на поверхности мембранных структур, тем самым изменять межклеточные взаимодействия при воспалениях. Включение плазмалогенов в мембраны липидных рафтов снижает количество холестерина в мембранах, синтез цитокинов, стимулирующих дальнейшее развитие и поддержание воспалительного ответа [90, 103].

Таким образом, алкил-глицерины являются предшественниками важных для жизнедеятельности организма липидов. Плазмалогены составляют около 18% от общего количества фосфолипидов в клеточных мембранах, наиболее высокие концентрации плазмалогенов обнаружены в головном мозге, эритроцитах и сурфактанте легких. Дефицит плазмалогенов приводит к развитию бронхолегочной патологии (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы (рассеянный склероз), геномной патологией (синдром Дауна) и расстройствами аутического спектра. Установлено участие плазмалогенов в редукции воспалительного ответа [15, 26, 37, 103, 104, 179].

Входящие в состав липидов жирные кислоты, выступая в роли лигандов, связываются с рецепторами распознавания образов, которые запускают синтез провоспалительных цитокинов. В настоящее время многие исследователи отмечают, что блокировать действие провоспалительных медиаторов, являющихся окисленными производными арахидоновой кислоты, можно, путём регулирования количества алкил-глицеринов, состава полиненасыщенных жирных кислот и повышения уровня плазмалогенов с преобладанием докозагексоеновой кислоты, окислительных производных докозагексоеновой кислоты. Так же, регулируя количество алкил-глицеринов и состав полиненасыщенных жирных кислот, можно снизить концентрацию триглицеридов и холестерина в крови, повысить уровень иммуноглобулина G, при этом, активность макрофагов и синтеза иммуноглобулина E повышаться не будет [37, 55, 102, 175].

Представленные данные позволяют предположить, что включение в питание природных алкил-глицеринов или плазмалогенов может быть профилактическим фактором для ряда респираторных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

1.4 Восстановительное лечение больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением

Проведение восстановительного лечения в амбулаторных условиях обеспечивает не только высокую доступность для населения, но и является наименее затратным [22, 56, 77]. Целью лечебных мероприятий при БА является достижение и поддержание контроля, а также снижение рисков развития будущих осложнений [21, 82].

Согласно рекомендациям GINA и Российского респираторного общества, больным легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением предпочтительно назначение низких доз фиксированной комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов [75, 122]. Однако, на деле все выглядит несколько печально, потому что пациенты с легкой формой астмы, у которых отсутствуют постоянные симптомы астмы, как правило не проходят курсовое лечение, иногда используя коротко действующие β_2 агонисты. K.F. Rabe и соавт. (2000г.) в своих работах также акцентируют внимание на то, что почти 63% больных независимо от тяжести астмы предпочитали использовать коротко действующие β_2 агонисты [56,159]. Доказано, что для снижения риска развития осложнений и прогрессирования бронхиальной астмы необходимо соблюдение рекомендаций постоянного приема низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов [55, 56]. Итак, мы видим, что кажущееся на первый взгляд безобидное заболевание легкая астма- на самом деле коварное заболевание, которое характеризуется длительным вялотекущим, бессимптомным течением, приводящим к развитию тяжелых осложнений, требующих оказания экстренной помощи с последующим лечением в условиях специализи-

рованного стационара. Предупредить и предотвратить развитие осложнений и прогрессирование бронхиальной астмы поможет раннее выявление больных с легкой формой астмы, а также назначение правильного и своевременного лечения. В тоже время у больных бронхиальной астмой необходимо повышать приверженность и вырабатывать привычку к постоянному приему низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов [21, 25, 74].

Важной составляющей программы лечения бронхиальной астмы является использование немедикаментозных методов лечения [17, 21, 22]. В первую очередь для лучшего контроля над астмой необходимо изменение образа жизни, соблюдение пациентами принципов правильного и полноценного питания. На сегодняшний день диетические рекомендации для больных астмой находятся в стадии зарождения. Однако уже известно, что рацион питания влияет на системное воспаление. Отмечено, что у больных, которые придерживаются так называемой западной диеты, которая характеризуется высоким потреблением рафинированных продуктов, рафинированного зерна, обработанного мяса, напитков с высоким содержанием сахара, конфет и сладостей, жареной пищи, промышленно произведенных продуктов животного происхождения, масла и других молочных продуктов с высоким содержанием жира, наблюдается недостаточное количество антиоксидантов, в следствии чего увеличивается чувствительность организма к оксидативному стрессу, повышенный уровень насыщенных жирных кислот приводит к активации врожденного иммунитета путем активации Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), который активирует воспалительный каскад ядерного фактора-kB, тем самым создавая провоспалительную среду в организме больного [17]. В то же время у больных, которые придерживаются средиземноморской диеты, формируется противовоспалительная среда за счет преобладания в рационе веществ, которые обладают противовоспалительным действием (полиненасыщенные жирные кислоты, мононенасыщенные жирные кислоты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и антиоксиданты) [62, 67, 103, 119].

В последние годы растет интерес к изучению липидов морских гидробион-

тов, как источника биологически активных алкил-глицеринов, которые представляют собой простые эфиры глицерина и обнаруживаются в различных живых организмах. Большое количество алкил-глицеринов содержится в печени глубоководных акул, скатов, химер. Считается, что количество алкил-глицеринов различается не только между видами, но и внутри одного и того же вида живых организмов. Полагают, что такая изменчивость связана с изменениями окружающей среды, например, глубины обитания и погодными условиями. Исследования российских и зарубежных ученых указывают на перспективы использования природных алкил-глицеринов в таргетной терапии различных заболеваний [32, 55, 63, 102, 165]. Включение в диету алкил-глицеринов - антивоспалительных природных соединений, изменяет внутриклеточные сигнальные пути, которые отвечают за воспалительную активацию клеток при бронхиальной астме и ожирении.

Регулярные занятия физической культурой сохраняют дыхательную мускулатуру в тренированном состоянии, обеспечивая толерантность к физическим нагрузкам, улучшают работу сердца и легких [57].

Физиотерапевтические методы снижают проявления симптомов, повышают контроль над астмой, предотвращают развитие обострения, необратимую обструкцию дыхательных путей и прогрессирование астмы, позволяют достигнуть полноценной и длительной ремиссии, повышают чувствительность бронхов к внешним воздействиям, оказывают на компенсаторные механизмы организма тренирующее действие.

Физиотерапевтические факторы уменьшают материальные затраты на лечение, обладают выраженным эффектом последействия [56]. В амбулаторно – поликлинических условиях комплекс восстановительного лечения пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести в сочетании с ожирением может включать:

- бронхолитические методы – вентиляция с непрерывным положительным давлением, ингаляционная терапия бронхолитиками;

- противовоспалительные методы – ингаляции глюкокортикоидов;

- антигипоксические методы – нормобарическая гипокситерапия (интервальная гипоксическая тренировка), гипербаротерапия;

- гормоностимулирующие методы – ДВМ-терапия на область надпочечников, высокочастотная магнитотерапия; вегетокоррегирующие методы;

- психорелаксирующие методы – СМТ – электросонтерапия, гальванизация головного мозга, сегментарных зон, лекарственный электрофорез седативных препаратов.

Эффективность лечения проявляется в снижении интенсивности и степени тяжести обострений, достижение полного нивелирования приступов; снижении по-

требности в лекарственных препаратах, стационарном лечении в течение года; снижении числа дней нетрудоспособности и стабильное улучшение показателей функции внешнего дыхания в течение года после лечения [21, 56, 60, 71].

Однако, несмотря на многочисленные положительные эффекты физиотерапии, есть пациенты имеющие сопутствующие заболевания, которые ограничивают их применение. В связи с этим интерес представляет изучение воздействия на ор -

ганизм сухих углекислых ванн.

Минеев В.Н. и Ежов В.В. (2012,2017г.г.) в своих работах обращают внимание на то, что при применении сухих углекислых ванн отсутствует механическое (гидростатическое) и температурное действие воды. Во время процедуры сухих углекислых ванн углекислый газ проникает в организм через кожу, накапливается в ней и постепенно оказывает местное действие на сосуды и ткани кожи, проникает в небольшом количество во внутренние среды организма. Отсутствие гидростатического и термического воздействия воды при использовании сухих углекислых ванн, а также вдыхания углекислого газа, приводит к более постепенному изменению тканевого метаболизма и, соответственно, к удлинению последействия процедуры [4, 23, 24, 44].

В своих работах Ежов В.В. сообщает о том, что лечение углекислым газом

известно давно и широко применялось на курортах Германии, Чехии, Румынии, Польши, Италии. В лечебных целях использовали «мофетты» (франц.: mofette) – струи углекислого газа с примесью водяного пара и других поствулканических газов, выделяющиеся из-под земли. Широкого распространения мофетные ванны не получили ввиду ограниченного числа курортов, располагающих выходом мофетного газа из-под земли. Но главной причиной их ограниченного применения являлось отсутствие условий строгого дозирования этих процедур, а также их неполная безопасность для здоровья [23]. Мизин В.Н. и соавторы (2018г.) отмечают, что в России сухие углекислые ванны впервые начали применять в санаториях Кисловодска с 1963 г., когда, по примеру заграничных курортов, больные стали получать лечебные газовые процедуры. Для этого была разработана технология искусственных углекислых ванн на основе физического способа подачи углекислого газа в водную среду при помощи баллонных установок АН-9 [44]. С начала XX века стали применять специальные установки для проведения процедуры сухих углекислых ванн, которые обеспечивают поддержание оптимальных параметров лечебной воздушной среды в течение всей процедуры и регулировку биотропных параметров воздействия. Сухие углекислые ванны могут применяться у больных с тяжелой патологией, которым противопоказаны водные процедуры. С 2004г. сухие углекислые ванны вошли в стандарт санаторно-курортного лечения и стали востребованными процедурами. Помимо санаторно-курортного применения, сухие углекислые ванны применяются в амбулаторных условиях поликлиник, СПА-центров и косметологических кабинетов [23, 44].

В связи с этим, представляется актуальным изучение эффективности применения сухих углекислых ванн в программе комплексной реабилитации взрослых пациентов с бронхиальной астмой. В свою очередь изучение липидных медиаторов воспаления у больных с бронхиальной астмой и ожирением может иметь важное значение для понимания течения заболевания и выбора тактики лечения. В связи с открытием взаимосвязи нарушений в биосинтезе диацильных и алкил (алкенил) – ацильных фосфолипидов с заболеваниями органов дыхания и ожире-

нием, перспективным является их изучение в качестве возможных и перспективных терапевтических мишеней.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что проблемы комплексного восстановительного лечения больных бронхиальной астмой и ожирением с применением физиотерапевтических методов и природных факторов остаются малоизученными. Анализ научной литературы позволил выявить ограниченность информации по отдаленным результатам сочетанного применения алиментарных алкил-глицеринов морского происхождения и сухих углекислых ванн при бронхиальной астме и ожирении.

В связи с этим, актуальным является изучение эффективности комплексного восстановительного лечения больных легкой бронхиальной астме и ожирением с применением сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов. Совместное применение сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов является перспективным направлением в развитии респираторной реабилитации.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Работа выполнена в рамках плановых исследований Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ «Патогенетические механизмы формирования заболеваний респираторной системы» (АААА-А19-119100290026-5).

2.1 Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 135 пациентов с легкой бронхиальной астмой (БА), проходивших лечение в отделении медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ Медицинское объединение Дальневосточного отделения РАН (ФГБУЗ МО ДВО РАН).

Отбор пациентов для исследования осуществлялся на амбулаторном приеме в соответствии с критериями включения. Каждый пациент заполнял письменное информированное добровольное согласие. Диагноз БА выставляли на основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, обследования, в соответствии с критериями, классификацией GINA, 2016, 2020, клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА. Ожирение устанавливали на основании клинико-анамнестических данных, расчета индекса массы тела (ИМТ), в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения (2018, 2020).

Условия включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 65 лет с легкой БА, с алиментарно-конституциональным висцеральным ожирением 1–2 степени; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Условия исключения: неконтролируемая БА тяжелого течения; вторичное ожирение; ожирение 3–4 степени; соматические заболевания в стадии субкомпенсации и декомпенсации; беременность и период лактации; онкологические заболевания; системные заболевания; противопоказания к физиотерапевтическим процедурам.

Исследование включало 55 (40,7%) пациентов с БА и нормальным весом, 80 (59,3%) пациентов с БА и ожирением. Среди обследованных пациентов с БА преобладали женщины – 106 человек (78,5%). Мужчины составили 21,5% (29 чел.). Возраст обследованных 20 - 65 лет. Возрастно-половой состав обследованных пациентов (таблица 2.1) характеризовался преобладанием больных БА и ожирением среди женщин старшего возраста.

Таблица 2.1 – Возрастно-половая характеристика пациентов (n = 165)

Группы исследования	Пол	Возраст, абс. (%)					
		20 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	Всего
Больные БА и нормальной массой тела, n = 55	Муж.	2 (18,2%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	11 (20%)
	Жен.	4 (9,1%)	6 (13,6%)	6 (13,6%)	13 (29,5%)	15(34,1%)	44 (80%)
Больные БА и ожирением, n = 80	Муж.	2 (11,1%)	3 (16,7%)	5 (27,8%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	18 (22,5%)
	Жен.	3 (4,8%)	3 (4,8%)	18 (29%)	17 (27,4%)	18(29%)	62 (77,5%)
Группа контроля, n = 30	Муж.	2 (13,3%)	5 (33,3%)	3 (20%)	3 (20%)	2 (13,3%)	15 (50%)
	Жен.	3 (20%)	5 (33,3%)	3 (20%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	15 (50%)

Группу контроля составили 30 добровольцев, у которых не зафиксировано заболеваний органов дыхания и ожирения.

Исследование являлось одноцентровым, рандомизированным, контролируемым, проводилось в параллельных группах. Период наблюдения за пациентами - 12 месяцев (рисунок 2.1). В начале исследования проводился анализ амбулаторных карт пациентов, куда впоследствии вносились результаты наблюдения за пациентами в течение года. Во время первого визита проводилось обследование больных для исходной оценки тяжести БА и включения в исследование в соответствии с критериями.

Для решения первой задачи исследования обследовано 55 пациентов с БА и нормальным весом (ИМТ - 24,11(23,69; 25,34)), 80 больных легкой БА и алимен -

тарно-конституциональным ожирением (ИМТ - 34,66 (33,64; 36,4)). В дальнейшем, из числа больных БА в сочетании с ожирением было сформировано две группы: основная группа и группа сравнения. В основную группу наблюдения включили 50 человек, которые получали сухие углекислые ванны (СУВ) на фоне приема лекарственных препаратов (Будесонид/ формотерол 160/4,5 мкг), в группу сравнения включили 30 человек, получавших базисную медикаментозную терапию (Будесонид/ формотерол 160/4,5 мкг) (рисунок 2.1).

После завершения курса восстановительного лечения пациентам, отобранным случайным образом в соотношении 1:1 назначали природные алкилглицерины в виде биологически активной добавки к пище, производимой Национальным научным центром морской биологии имени А.В. Жирмундского Дальневосточного отделения Российской академии наук на основании разработанных ТУ9281-008-02698223-2009. Клинико-функциональные и лабораторные методы обследования, включая специальные методы исследования, проводили при диспансерном наблюдении через 1 и 3 месяца. Через 12 месяцев наблюдения проводили клинико – функциональные методы обследования. Диспансерное наблюдение за пациентами осуществлялось на основании Приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 29 марта 2019г. № 173н «Об утверждение порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

Первичное обследование отобранных пациентов включало:

- сбор и анализ жалоб;
- изучение анамнеза заболевания, жизни;
- определение факторов риска развития БА и ожирения;
- данные объективного осмотра.

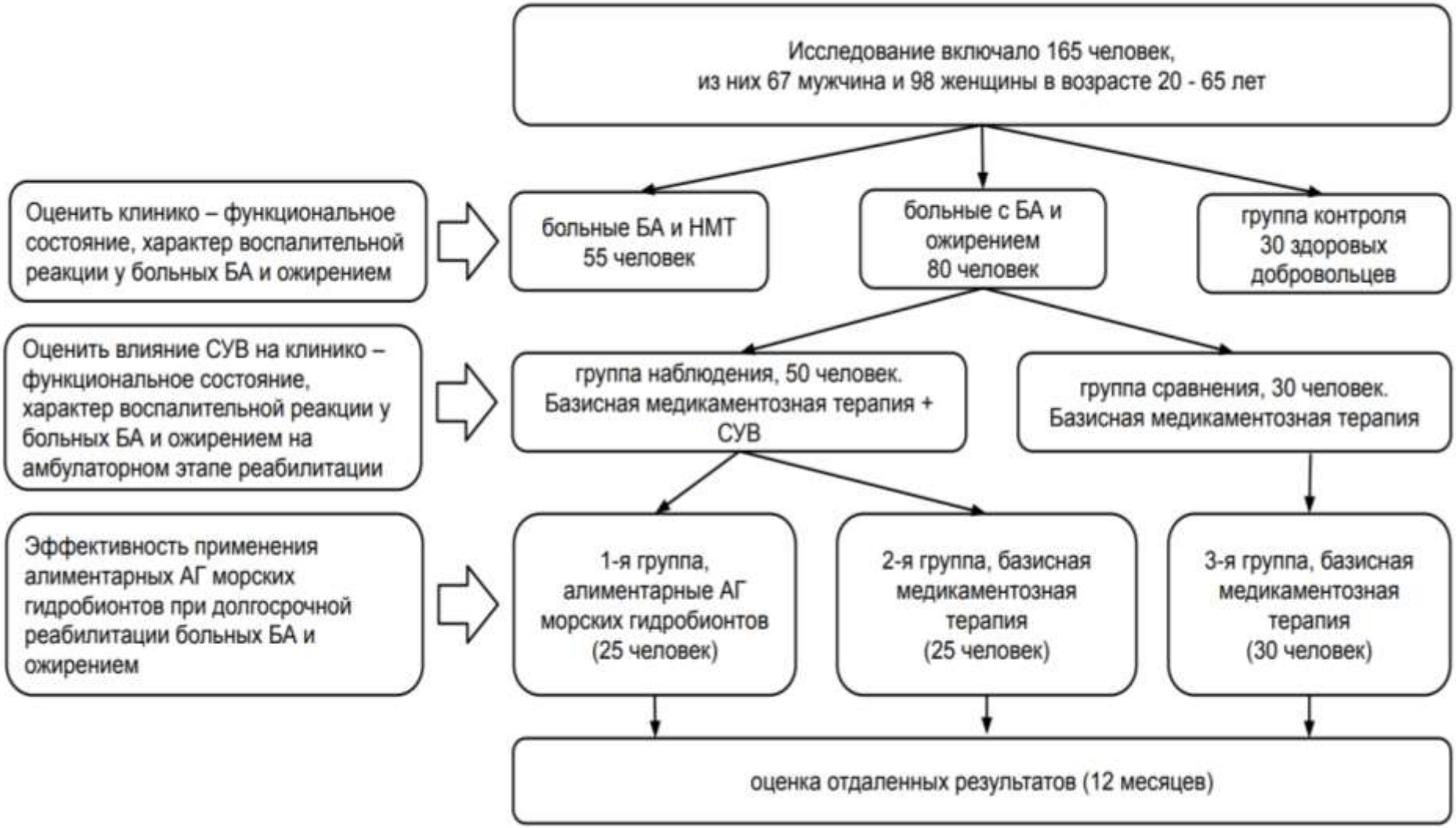


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Антропометрическое обследование состояло из измерения следующих параметров: роста, веса, окружности талии (ОТ) и обхвата бедер (ОБ). ИМТ вычисляли по формуле: ИМТ = вес человека в килограммах / на рост в метрах^2:

– ИМТ от 18,9 до 24,9 кг/м^2 соответствует нормальному весу человека;

– ИМТ от 25 до 29,9 кг/м^2 означает избыточную массу тела или предожирение;

– ИМТ от 30 до 34,9 кг/м^2 - ожирение 1 степени;

– ИМТ от 35 до 39,9 кг/м^2- ожирение 2 степени.

О степени централизации жироотложения судили по коэффициенту централизации жироотложения (КЦЖ), представляющем собой отношение объема талии и объема бедер. Согласно рекомендациям, абдоминальное ожирение диагностируется у мужчин при КЦЖ ≥ 0,9, у женщин ≥ 0,8.

Контроль БА характеризуется уменьшением симптомов астмы на фоне постоянного приема лекарственных средств. Показателями, свидетельствующими о частичном контроле БА, являлись 1 или 2 из нижеприведенных симптомов у больных на протяжении месяца:

– дневные симптомы БА> 2 раз в неделю;

– любое ночные симптомы/ пробуждения из-за БА;

– потребность в препаратах «скорой помощи»> 2 эпизодов в неделю;

– ограничение активности любой выраженности.

ACQ-5 тест использовали для оценки контроля БА. Для этого пациенты отвечали на 5 вопросов теста. Каждый вопрос теста оценивают по 5 бальной шкале (0 – хороший контроль, 5 – плохой контроль), затем баллы суммируются и делятся на 5 (число вопросов). ACQ-5 тест ценен для диагностики контролируемой и неконтролируемой астмы, выявляет клинически значимые изменения контроля над астмой. Значение ACQ-5 теста:

– до 0,75 - хороший контроль, низкий риск обострений;

– от 0,75 до 1,5 - частичный контроль, существует риск обострений;

– более 1,5 – недостаточный контроль, высокий риск развития обострений.

Чтобы оценить отдаленные результаты, проводимых лечебно-профилактических мероприятий, спустя 12 месяцев проводилось анкетирование пациентов. Больным предлагалось самостоятельно заполнить опросный лист, который включал следующие вопросы:

– частота обострений за год;

– количество случаев и дней нетрудоспособности по поводу основного заболевания и по поводу других заболеваний органов дыхания (простудные заболевания, внебольничные пневмонии) в текущем году;

– число обращений к терапевту/пульмонологу по поводу ухудшения самочувствия в течение 12 месяцев;

– количество обращений за экстренной медицинской помощью;

– количество госпитализаций;

– частота использования коротко действующих β_2 агонистов в сутки в течение года.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Комплекс лабораторно - клинического обследования соответствовал клиническим рекомендациям обследования при БА и ожирении.

У всех пациентов оценивали показатели клеточного звена иммунитета, цитокинового статуса. Моноклональные антитела к поверхностным антигенам $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$ применяли для фенотипирования лимфоцитов, вычисляли $CD4^+/CD8^+$ (иммунорегуляторный индекс). Исследование проводили методом проточной цитофлуориметрии (набор «BD Multitest 6-color TBNK»). Величину фактора некроза опухоли (ФНО)-α, интерферона (ИНФ)-γ, интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А в сыворотке крови определяли методом проточной цитометрии (цитометр FACSCanto II; тест-системы фирмы BD, США). Оценивали цитокиновый баланс по соотношениям ФНО-α/ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-10.

Уровень лептина в сыворотке крови исследовали, используя набор для ко-

личественного определения лептина методом твердофазного иммуноферментного анализа (DRG ELISA, Германия), основанного на принципе «сэндвича». Конечная концентрация рассчитывалась на основании калибровочной кривой после измерения оптической плотности раствора в лунках на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 3200 (США).

Для количественного определения адипонектина в сыворотке крови использовали набор Human Adiponectin ELISA (Bio Vendor, Чехия), основанный на конкурентном методе иммуноферментного анализа. Конечная концентрация рассчитывалась на основании калибровочной кривой после измерения оптической плотности раствора в лунках на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 3200 (США). Рассчитывали отношение лептин/ адипонектин.

Исследования уровня плазмалогенов, жирных кислот (ЖК), эйкозаноидов в крови проводились на базе лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Экстракцию липидов для аналитических целей проводили согласно методу Блайя и Дайера.

Контроль за прохождением реакции осуществляли тонкослойной хроматографией в системе элюирования гексан-диэтиловый эфир-уксусная кислота. Анализ состава ЖК проводили методом газожидкостной хроматографии после их метилирования. Метиловые эфиры ЖК получали с помощью трансметилирования липидов 1%-м раствором натрия в метаноле и затем 5%-й HCl в метаноле, экстрагировали гексаном. Гексановый раствор метиловых эфиров ЖК очищали с помощью микротонкослойной хроматографии в бензоле. Зону метиловых эфиров на силика-геле определяли по стандарту или с помощью паров йода. Эфиры элюировали хло-

роформом, раствор упаривали в вакууме на роторном испарителе (Венгрия). Перерастворенные в гексане метиловые эфиры анализировали на газожидкостном хроматографе Shimadzu GC-2010 (Япония), снабженном пламенно-ионизационным детектором, капиллярной колонкой (0,25 мм × 30 м) с привитой фазой Supelcowax 10. Температура колонки и детектора 210 °С, температура ис-

парителя 240 °С. Газ-носитель – гелий. Расчет площади хроматографических пиков и обработку результа-

тов проводили на станции Z-Chrom. Идентифицировали метиловые эфиры ЖК по времени удерживания с использованием стандартов и по значениям «углеродных чисел». Результаты выражали в относительных процентах от общей суммы ЖК. Содержание эйкозаноидов в сыворотке крови оценивался по количеству их стабильных метаболитов – тромбоксана B_2 и лейкотриена B_4. Для выделения использовались миниколонки (Minicolumns for Sample Preparation, США). Количественный уровень тромбоксана B_2 и лейкотриена B_4 определяли иммуноферментным методом с использованием ELISA наборов Enzo Life Sciences (США). Измерение проводилось в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре («Biotek Power Wave», США). Уровень плазмалогенов в крови оценивали по содержанию производных плазмалогенов – диметилацеталей (ДМА), которые получали согласно методике (Carreau, Dubacq, 1978). Анализ ДМА проводили на хроматографе GC-17A (Shimadzu, Япония) с пламенно-ионизационным детектором. Идентификацию ДМА осуществляли сравнением времен удерживания со временами удерживания стандартов 16:0ДМА и 18:0ДМА.

2.2.3 Функциональные методы исследования

Оценку функции внешнего дыхания (ФВД) проводили с помощью пикфлоуметрии и спирографии.

Для проведения спирографии использовали аппарат REF Spirolab III cohour MIR (Италия). Оценивали следующие показатели ФВД:

– ЖЕЛ (Жизненная ёмкость лёгких) - максимальный объём воздуха, который может быть набран в лёгкие после максимально полного выдоха;

– ФЖЕЛ (Форсированная ЖЕЛ) - это объем воздуха, который может быть принудительно выдут после полного вдоха;

– $ОФВ_1$ (Объём форсированного выдоха за первую секунду) - это объем воздуха, который можно принудительно выдуть за первую 1 секунду после полного вдоха;

– $ОФВ_1$/ЖЕЛ;

– $ОФВ_1$/ФЖЕЛ.

Исследование ФВД с регистрацией «кривой поток – объем» выполняли по стандартной методике. Для анализа, из трех удовлетворительных попыток брали результат с наилучшим $ОФВ_1$. Характер и выраженность нарушений бронхиальной проходимости оценивали на основании должных величин. Изменения показателей ФВД оценивали по разнице их значений до и после реабилитации, выраженных в процентах от должной величины.

Для определения суточного изменения максимальной скорости выдоха (л/мин) использовали пикфлоуметры «OMRON» (Япония), «Philips» (США), «Mini-Wrigh Clement Clark» (Англия) индивидуальные для каждого больного. Пикфлоуметрию проводили дважды в день (утром и вечером). Суточную вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) определяли, как амплитуду ПСВ, между максимальным и минимальным значениями в течение дня, выраженную в процентах от средней за день ПСВ и усредненную за 2 недели. Оценку должностных величин проводили по таблице Клемента. Клинико-лабораторные показатели, результаты функциональных и специальных методов обследований пациентов были оформлены в виде электронной базы данных.

2.3 Методы лечения

Комплекс восстановительного лечения проводили в амбулаторных условиях отделения медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ МО ДВО РАН. Лечебный комплекс проводился согласно стандартам лечения больных БА (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июля 2007 г. № 459 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с астмой (при оказании специализированной помощи») и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА.

В первую очередь пациенты получали информацию о причинах развития заболевания, формах его течения, способах профилактики, оценки физического

состояния организма. Также пациенты обучались корректному использованию инга-

ляторов, осведомлялись о разнице между препаратами базисной и неотложной терапии, при возникновении каких симптомов необходимо обращаться за экстренной медицинской помощью.

Пациенты получали постоянную медикаментозную терапию в виде комбинированного препарата Симбикорт турбухалер 160/4,5 мкг (будесонид 160 мкг + формотерол 4,5 мкг) по 2 дозы в сутки, ингаляционные коротко действующие β_2 агонисты при необходимости**.**

Сухие углекислые ванны проводили с использованием устройства «Реабокс». Продолжительность процедуры составляла 10 минут с концентрацией CO_2 15-18 об% в течение 2-3 минут при проведении первых трех процедур. В дальнейшем, с 4-й по 10-ю процедуру в течение 3-х минут содержание углекислого газа повышали до 20 об%, а длительность процедуры увеличили до 15 минут. Пациенты получали процедуры через день в первой половине дня. Курс составил 10 процедур.

Алиментарные алкил-глицерины морских гидробионтов в виде биологически активной добавки к пище «Липидомарин» пациенты принимали после завершения курса сухих углекислых ванн по 1 кап 3 раза в сутки перед едой в течение 3 месяцев. Суточная доза составляла 540 мг действующего вещества. Действующее вещество биологически активной добавки к пище составляли алкилглицериды, выделенные из липидов печени командорского кальмара (ООО «БИОПОЛИС» г. Владивосток; свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003. Е.008800.06.12 от 05.06.2012)

Контрольные осмотры пациентов осуществлялись через 1, 3, 12 месяцев.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическую обработку материалов производили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010) в среде операционной системы Windows 7.

Статистически значимое различие в группах между количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, и при соблюдении условия равенства (гомоскедастичности) дисперсий, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрическим методом Вилкоксона. Анализ связей различных показателей проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Количественные значения представлены в виде медианы (M_c) и интерквартильного интервала (Q_1 и Q_3), где Q_1 – 25-й процентиль, Q_3 – 75 процентиль.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

С целью установления особенностей характера воспалительной реакции при легкой БА, ассоциированной с ожирением проанализированы клинико-анамнестические данные, показатели вентиляционной способности легких, показатели клеточного иммунитета, содержание про- и противовоспалительных цитокинов, адипокинов, липидных медиаторов воспаления.

3.1 Клинико-функциональная характеристика пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести

В исследовании принимали участие 135 пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, из них 80 пациентов имели алиментарно-конституциональное ожирение 1-2 степени (ИМТ - 34,66 (33,64; 36,4)), 55 пациентов имели нормальную массу тела (НМТ) (ИМТ - 24,11 (23,69; 24,93)). Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев.

При первом посещении у обследованных пациентов выявлены жалобы, характерные для БА (Рисунок 3.1.1).

Кашель с трудно отделяемой мокротой встречался в 3,5 раза чаще у больных БА в сочетании с ожирением в сравнении с больными БА и нормальной массой тела, чувство нехватки воздуха беспокоило пациентов с БА в сочетании с ожирением в 4,4 раза чаще, чем пациентов с БА и нормальной массой тела. В 5,3 раза чаще одышка беспокоила больных с БА в сочетании с ожирением в сравнении с больными БА и нормальным весом. Потребность в применении коротко

действующих β_2 агонистов более двух раз в неделю возникала у больных БА сочетанной с ожирением в 3,5 раза чаще, чем у пациентов с БА и нормальной массой тела; симптомы астмы беспокоили 27 человек в ночное время, среди больных БА и нормальной массой тела таких симптомов в ночное время не наблюдалось (рисунок 3.1.1.).

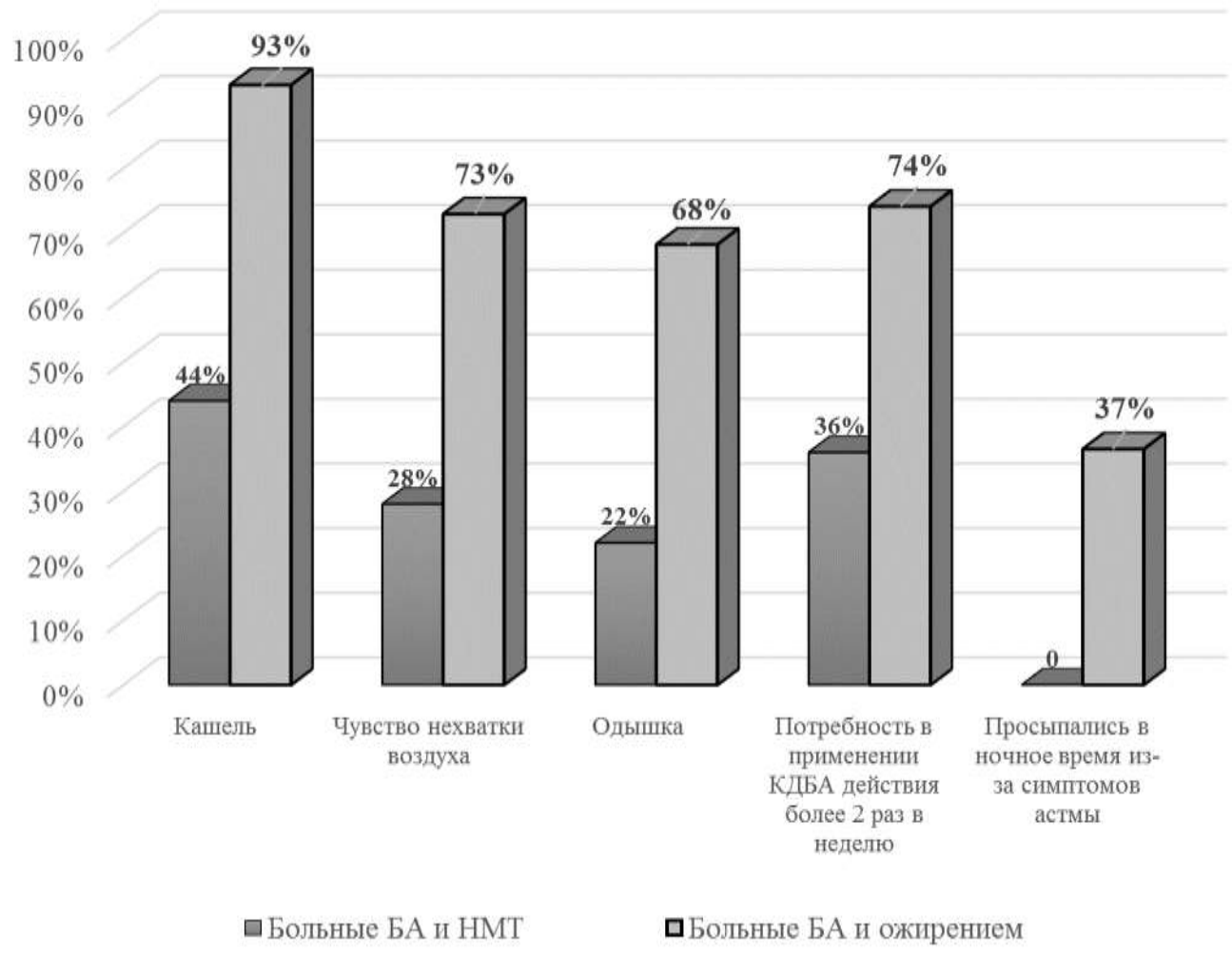


Рисунок 3.1.1 – Клинические симптомы обследованных больных, n = 135 (%)

Показатель ACQ-теста у больных БА и ожирением равен 1,23 (0,98;1,32), что свидетельствует о недостаточном контроле астмы. У больных БА с нормальной массой тела этот показатель равен 0,82 (0,56;0,97), что свидетельствует о лучшем контроле над заболеванием ($p < 0,001$) (Рисунок 3.1.2.).

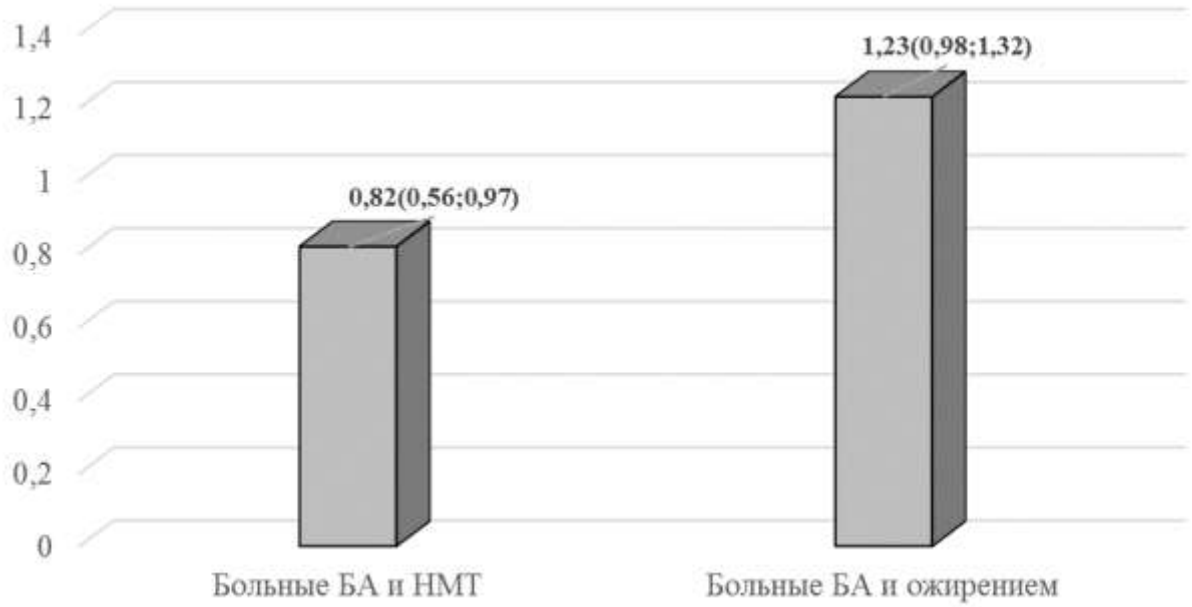


Рисунок 3.1.2 – Показатель ACQ-теста у обследованных больных, n = 135, (Me (Q 25; Q75))

Продолжительность БА у большинства пациентов (83 человека, 61,5%) составляла 5–10 лет, у 19 (14,1%) пациентов длительность заболевания составила менее 5 лет, а у 33 (24,4%) пациентов – более 10 лет (Рисунок 3.1.3.).

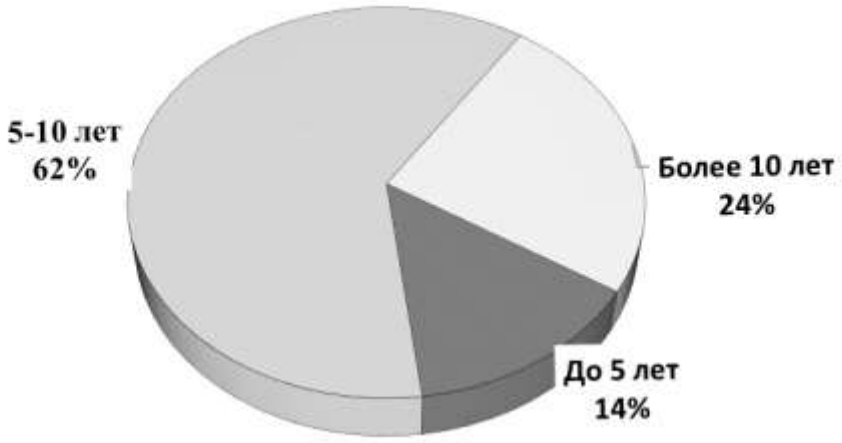


Рисунок 3.1.3 – Продолжительность анамнеза БА у обследованных больных, n = 135

Длительность ожирения у больных, принимавших участие в исследовании, превышала 10 лет у 51 (63,8%) человека, 22 (27,5%) человека страдали ожирением до 10 лет и 7 (8,8%) человек - менее 5 лет (Рисунок 3.1.4.).

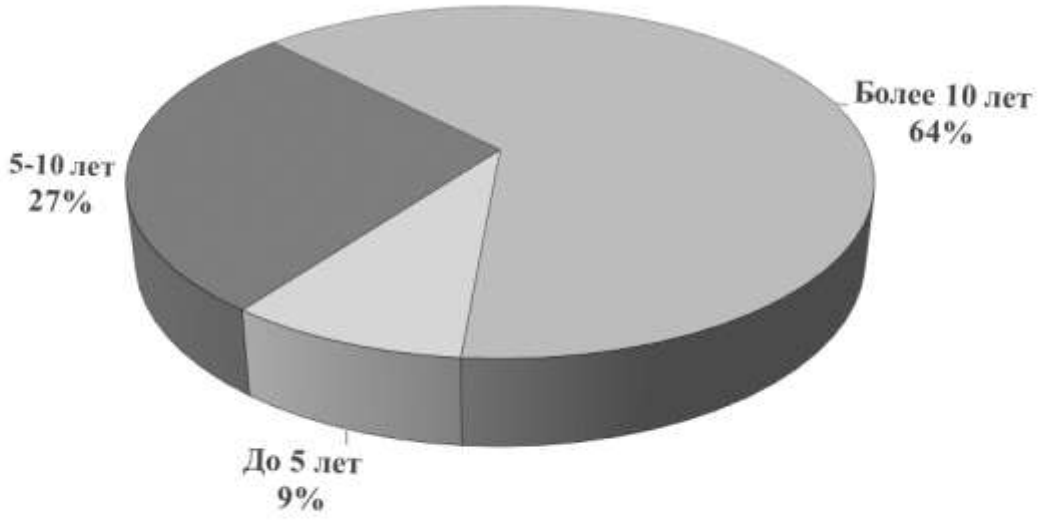


Рисунок 3.1.4 – Продолжительность анамнеза ожирения у обследованных больных, n = 80

Таким образом, у обследованных пациентов длительность анамнеза ожирения превышала анамнез БА.

Показатели ФВД исходно соответствовали нормальным значениям у больных БА с нормальным весом, однако были выявлены статистически значимые изменения в сравнении со здоровыми пациентами: ЖЕЛ снижено на 5,5% ($p < 0,05$), ПСВ на 8,3% ($p < 0,05$). При сравнении, между больными БА, значение ФЖЕЛ было на 12% ниже в группе с ожирением ($p < 0,05$) (Таблица 3.1).

Исходные значения ФВД у пациентов с частично контролируемой БА легкой степени тяжести в сочетании с висцеральным ожирением соответствовали нормальным значениям. Однако отличия ФВД были значимыми и выглядели следующим образом: ЖЕЛ на 5,8% ниже показателей больных БА с нормальным весом и

на 10,7% ниже значений в группе здоровых (р <0,01) (Таблица 3.1). При наличии ожи-

рения значения ФЖЕЛ оказались на 12% ниже показателей больных БА, имеющих нормальный вес (р <0,05) и на 14% ниже соответствующих показателей в контрольной группе (р <0,05). $ОФВ_1$ на 7,7% ниже показателей здоровых пациентов (р <0,05). Исходные показатели ПСВ были достоверно ниже значений здоровых пациентов на 12,3% (р <0,01).

Таблица 3.1 – Показатели функции внешнего дыхания у обследованных больных (Me (Q 25; Q75))

Показатели, % от должного	Группа контроля, n = 30	Больные БА и НМТ, n = 55	Больные БА и ожирением, n = 80	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ЖЕЛ, % от должного	108,43 (97,41;114,25)	102,73 (96;112,4)	96,81 (89,7;101,3)	p_{1-2}<0,05 p_{1-3}<0,01 p_{2-3} = 1,63
ФЖЕЛ, % от должного	107,58 (99,8;115,85)	105,14 (86,25;115,32)	92,53 (86,25;99,75)	p_{1-2} = 0,51 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05
$ОФВ_1$, % от должного	104,81 (100,55;112,2)	98,98 (86,9;108,3)	96,70 (88,45;106)	p_{1-2} = 1,3 p_{1-3}<0,05 p_{2-3} = 0,49
$ОФВ_1$/ ЖЕЛ % от должного	75,89 (70,99;80,25)	79,46 (71,34;87,65)	79,91 (71,34;87,65)	p_{1-2} = 1,05 p_{1-3} = 1,09 p_{2-3} = 0,11
$ОФВ_1$/ ФЖЕЛ % от должного	79,86 (70,27;89,42)	77,74 (71,43;81,23)	74,77 (68,2;79,62)	p_{1-2} = 0,58 p_{1-3} = 1,61 p_{2-3} = 1,26
ПСВ, % от должного	94,9 (88,72;102,25)	87,07 (76,65;101,8)	83,24 (72,65;98,65)	p_{1-2}<0,05 p_{1-3}<0,01 p_{2-3} = 1,16

Примечание (здесь и далее- табл. 3.1-3.2.4 по критерию Вилкоксона): p_{1-2} - уровень достоверности различий между группой контроля и группой больных БА и НМТ; p_{1-3} - уровень достоверности различий между группой контроля и группой больных БА и ожирением; p_{2-3} - уровень достоверности различий между группой больных БА и НМТ и группой больных БА и ожирением.

В результате проведенного исследования было установлено, что отличительной особенностью у больных БА в сочетании с ожирением в сравнении с больными БА и нормальным весом является снижение ФЖЕЛ.

Исследование липидного спектра крови показало, что уровень общего холестерина у больных легкой БА и ожирением составил 6,22 (5,22;7,19) ммоль/л и превышал значения контрольной группы (4,82 (4,11;5,4) ммоль/л) на 29% (p <0,001) и на 23,4% группы пациентов с БА и нормальным весом (5,04 (4,24;5,75) ммоль/л) (p <0,001). Показатель холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных легкой БА и ожирением был равен 4,05 (2,61;5,36) ммоль/л, что на 27,4% (p <0,05) выше значений контрольной группы (3,18 (2,45;3,83) ммоль/л) и на 26,6% (p <0,05) значений в группе пациентов с БА и нормальным весом (3,2(2,78;3,55) ммоль/л). Значения триглицеридов в 2 раза превышали значения контрольной группы и показатели больных БА и нормальным весом (p <0,001).

Уровень глюкозы крови у всех обследованных пациентов соответствовал нормальным значениям, однако у больных БА и ожирением данный показатель был равен 5,20 (4,16;5,9) ммоль/л, что превышало значения в контрольной группе (4,94 (4,12;5,75) ммоль/л) на 5,6% и на 19,8% - в группе больных БА и нормальным весом (4,34 (3,41;5,24) ммоль/л).

Таким образом, в группе больных частично контролируемой БА легкой степени тяжести в сочетании с висцеральным ожирением выявлено, что уровень контроля над БА ниже; отмечено повышение уровня общего холестерина, в основном за счет фракции ХС ЛПНП. Уровень глюкозы крови находился в диапазоне нормальных значений, однако превышал значения в группе больных с БА и нормальным весом на 19%.

Как известно, БА и ожирение являются хроническими воспалительными заболеваниями, которые характеризуются комплексным процессом взаимодействия клеточного иммунитета, цитокинов, адипокинов и липидных медиаторов воспаления. Несмотря на многочисленные исследования остается много вопросов, касающихся механизмов поддержания воспаления у больных БА и ожирением. Интерес

представляло изучение взаимного влияния и реагирования иммунных клеток, цитокинов, адипокинов и липидных медиаторов воспаления при коморбидности БА и ожирения.

3.2 Особенности воспалительной реакции у пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести в сочетании с висцеральным ожирением

Состояние клеточного иммунитета

В группе больных БА с нормальным весом наблюдалось значимое повышение относительных и абсолютных показателей $CD4^+$ на 47,1% ($p < 0,001$) и 19,9% ($p < 0,001$) в сравнении с контрольными значениями (Таблица 3.2.1).

Относительные значения $CD8^+$ были ниже показателей контрольной группы на 8,2% ($p < 0,05$). Относительные значения $CD19^+$ были на 34,3% выше контрольных значений ($p < 0,01$).

Анализируя клеточный иммунитет у пациентов с легкой БА и ожирением выявлено, что относительные значения $CD3^+$ на 10,6% выше значений контрольной группы ($p < 0,05$), относительные и абсолютные значения $CD4^+$ оказались выше контрольных значений на 50,4% ($p < 0,001$) и 25,5% ($p < 0,01$)

Относительные и абсолютные значения $CD8^+$ были ниже показателей контрольной группы на 13,1% ($p < 0,05$) и 17,9% ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс $CD4^+$/ $CD8^+$ был на 36,2% больше контрольных значений ($p < 0,05$).

При сравнении показателей между больными БА с нормальным весом и БА с висцеральным ожирением не выявлено значимых различий.

Таким образом, проведенный анализ клеточного иммунитета показал, что у больных легкой БА в сочетании с ожирением в сравнении с контрольной группой выявлено повышение $CD3^+$, относительных и абсолютных значений $CD4^+$, иммунорегуляторного индекса $CD4^+$/ $CD8^+$. Относительные и абсолютные значения $CD8^+$ были ниже показателей контрольной группы.

Таблица 3.2.1 – Клеточный иммунитет у обследованных больных (Me (Q 25; Q75))

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные БА и НМТ, n = 55	Больные БА и ожирением, n = 60	Уровень значимости, p
	1	2	3	
Лимфоциты, %	34,83 (32,15;37,42)	36,57 (32,3;40,8)	36,43 (32,81;39,1)	$p_{1-2} = 1,28$ $p_{1-3} = 1,37$ $p_{2-3} = 0,24$
Лимфоциты,тыс.	1949 (1629,5; 2127,5)	2055,1 (1587;2554)	2128,14 (1829;2488)	$p_{1-2} = 0,60$ $p_{1-3} = 1,45$ $p_{2-3} = 0,47$
$CD3^+$, %	64,11 (59,82;70,69)	69,29 (66,59;71,39)	70,92 (68,93;72,87)	$p_{1-2} = 1,48$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 1,12$
$CD3^+$, тыс.	1367,26 (1127,5;1560)	1240,38 (911;1368)	1288,78 (1075;1386)	$p_{1-2} = 2,38$ $p_{1-3} = 1,96$ $p_{2-3} = 0,40$
$CD4^+$, %	39,07 (25,65;49,68)	57,47 (44,93;66,45)	58,77 (51,93;68,94)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,53$
$CD4^+$, тыс.	823,39 (631;977,5)	986,98 (785;1137)	1033,59 (922;1137)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 1,58$
$CD8^+$, %	22,77 (19,49;26,39)	20,89 (19,49;26,39)	19,78 (13,9;23,88)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,01$
$CD8^+$, тыс.	462,78 (374;524,5)	407,62 (326;492)	379,95 (314;456)	$p_{1-2} = 2,59$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,21$
$CD4^+/ CD8^+$	2,18 (1,67;2,49)	2,74 (1,69;3,1)	2,97 (1,75;4,2)	$p_{1-2} = 1,23$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,49$
$CD19^+$, %	9,55 (8,54; 10,23)	12,83 (9,69;16,4)	11,11 (9,12;12,11)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} = 1,06$ $p_{2-3} = 1,43$
$CD19^+$, тыс.	197,39 (141; 222)	174,35 (128,27;218)	175,95 (139;214)	$p_{1-2} = 0,91$ $p_{1-3} = 1,7$ $p_{2-3} = 0,16$
$CD16^+CD56^+$%	19,74 (15,81;24,67)	19,37 (12;23,44)	19,44 (14,17;24,77)	$p_{1-2} = 1,26$ $p_{1-3} = 1,06$ $p_{2-3} = 0,39$
$CD16^+CD56^+$тыс.	420,30 (270;468,5)	415,34 (326;492)	395,97 (305;440)	$p_{1-2} = 0,83$ $p_{1-3} = 1,38$ $p_{2-3} = 0,84$

Относительные значения $CD8^+$ были ниже показателей контрольной группы на 8,2% ($p < 0,05$). Относительные значения $CD19^+$ были на 34,3% выше контрольных значений ($p < 0,01$).

Анализируя клеточный иммунитет у пациентов с легкой БА и ожирением выявлено, что относительные значения $CD3^+$ на 10,6% выше значений контрольной группы ($p < 0,05$), относительные и абсолютные значения $CD4^+$ оказались выше контрольных значений на 50,4% ($p < 0,001$) и 25,5% ($p < 0,01$)

Относительные и абсолютные значения $CD8^+$ были ниже показателей контрольной группы на 13,1% ($p < 0,05$) и 17,9% ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс $CD4^+/ CD8^+$ был на 36,2% больше контрольных значений ($p < 0,05$).

При сравнении показателей между больными БА с нормальным весом и БА с висцеральным ожирением не выявлено значимых различий.

Таким образом, проведенный анализ клеточного иммунитета показал, что у больных легкой БА в сочетании с ожирением в сравнении с контрольной группой выявлено повышение $CD3^+$, относительных и абсолютных значений $CD4^+$, иммунорегуляторного индекса $CD4^+/ CD8^+$. Относительные и абсолютные значения $CD8^+$ были ниже показателей контрольной группы.

Состояние цитокинового статуса

Сравнительный анализ цитокинового статуса у больных легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением выявил следующие изменения (Таблица 3.2.2).

Уровень ФНО-α превышал контрольные значения на 18,8% ($p < 0,05$). Показатели ИЛ-17А оказались на 81,1% выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$). Соотношение ИЛ – 6 / ИЛ – 10 было на 49,4% больше контрольных значений ($p < 0,01$). Значения ИЛ-10 на 15,4% ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Показатели ИНФ-γ ниже значений контрольной группы на 10,5% ($p < 0,05$).

Исходно, у обследованных пациентов с легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением был выявлен дисбаланс между провоспалительными (повышение ФНО-α, ИЛ-17А, соотношений ИЛ – 6/ ИЛ - 10 ФНО - α/ ИЛ – 10) и противовоспалительными (снижение ИЛ – 10, ИНФ-γ) цитокинами.

Таблица 3.2.2 – Показатели цитокинов у обследованных больных (Me (Q 25; Q75))

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные БА и НМТ, n = 55	Больные БА и ожирением, n = 80	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ИЛ - 4, пг/мл	4,78 (3,55;6,34)	5,08 (3,97;6,49)	5,69 (3,55;6,34)	$p_{1-2} = 0,92$ $p_{1-3} = 1,31$ $p_{2-3} = 0,70$
ИЛ - 6, пг/мл	4,66 (3,85;5,06)	5,24 (4,38;5,86)	5,58 (4,02;6,95)	$p_{1-2} = 1,97$ $p_{1-3} = 1,26$ $p_{2-3} = 0,16$
ИЛ - 10, пг/мл	5,33 (4,6;6)	4,78 (3,89;5,13)	4,51 (3,83;5,11)	$p_{1-2} = 1,9$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,71$
ФНО - α, пг/мл	2,24 (1,87;2,57)	2,57 (2,13;3,05)	2,66 (2,18;3,16)	$p_{1-2} = 1,64$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,57$
ИНФ-γ, пг/мл	29,09 (26,44;31,51)	27,72 (24,43;28,84)	26,04 (23,91;28,62)	$p_{1-2} = 1,11$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,97$
ИЛ-17А, пг/мл	38,24 (27,66;44,90)	63,36 (51,32;80,09)	69,26 (60,70;79,88)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,97$
ФНО - α/ ИЛ - 10	0,42 (0,19;0,57)	0,54 (0,22;0,76)	0,58 (0,27;0,78)	$p_{1-2} = 1,77$ $p_{1-3} = 2,1$ $p_{2-3} = 0,25$
ИЛ – 6/ ИЛ - 10	0,83 (0,41;1,19)	1,1 (0,43;1,6)	1,24 (0,88;1,54)	$p_{1-2} = 1,08$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 1,45$

Состояние адипокинового статуса

Одной из гипотез взаимосвязи БА и ожирения является теория воспаления жировой ткани, которая синтезирует провоспалительный лептин и противовоспалительный адипонектин.

Уровень лептина и соотношение лептин/адипонектин у больных БА с нормальной массой тела на 44,5% и 48,6% оказался меньше контрольных показателей ($p < 0,001$). В то время как у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением уровень лептина, соотношение лептин/адипонектин в 3 раза

превышали показатели контрольной группы (p <0,001) (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Показатели адипокинов у обследованных больных (Me (Q 25;Q75))

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные БА и НМТ, n = 55	Больные БА и ожирением, n = 80	Уровень значимости, p
	1	2	3	
Лептин, нг/мл	17,32 (1374;19,87)	9,61 (9,07;10,17)	50,9 (43,54;59,92)	p_{1-2}< 0,001 p_{1-3}< 0,001 p_{2-3}< 0,001
Адипонектин, мкг/мл	9,5 (8;11,13)	10,1 (8,87;11,14)	9,4 (8,91;9,99)	p_{1-2} = 0,69 p_{1-3} = 0,16 p_{2-3} = 1,14
Лептин/адипонектин, у.е.	1,85 (1,23;2,24)	0,95 (0,47;1,26)	5,4 (4,49;5,94)	p_{1-2}< 0,001 p_{1-3}< 0,001 p_{2-3}< 0,001

У больных легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением уровень лептина в 5,3 раза превышал значения уровня у больных с нормальной массой тела (p <0,001). Уровень значения адипокинового дисбаланса (лептин/адипонектин) у больных легкой БА в сочетании с ожирением в 5,6 раз превышал уровень значений у больных с нормальным весом (p <0,001).

Таким образом, у обследованных больных выявлен адипокиновый дисбаланс, проявляющийся увеличением лептина, изменением соотношения лептин/адипонектин.

Содержание липидных медиаторов воспаления

Липидные медиаторы воспаления играют важную роль в развитии заболеваний органов дыхания. Эйкозаноиды арахидоновой кислоты (20:4n6) являются триггерами процессов воспаления на начальных этапах развития БА, тем временем производные докозагексоеновой кислоты (22:6n-3) блокируют влияние медиаторов арахидоновой кислоты (20:4n6). Эти полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) расположены в плазмалогенах. Плазмалогены оказывают влияние на мембраны клеток, меняя их свойства, воздействуют на мембранные рецепторы и транспорт метаболитов, а также обладают антиоксидантной активностью.

Анализ уровня и состава ПНЖК и их метаболитов показал снижение доли эйкозапентоеновой, докозагексаеновой кислот, повышение арахидоновой кислоты у больных БА, что отражалось и на снижении соотношения 20:4n6/20:5n3 (Таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Показатели липидных медиаторов воспаления у обследованных больных (Me (Q 25; Q75))

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные БА и НМТ, n = 55	Больные БА и ожирением, n = 80	Уровень значимости, p
	1	2	3	
20:4n-6 (арахидоновая кислота), %	5,17(4,12;6,32)	5,98(5,38;6,44)	6,72(5,48;7,83)	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} <0,05
20:5n-3 (эйкозапентаеновая кислота), %	0,88(0,56;1,22)	0,78(0,68;0,88)	0,63(0,41;0,82)	p_{1-2} =0,83 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05
22:6n-3 (докозагексаеновая кислота), %	2,32(1,86;2,61)	2,06(1,65;2,38)	1,67(1,28;2,12)	p_{1-2} =1,2 p_{1-3} <0,01 p_{2-3} <0,05
20:4n6/20:5n3	6,73(5,73;7,61)	7,66(7,34;8,22)	10,67(9,21;12,09)	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} <0,001
Лейкотриен B_4, пг/мл	14,4(11,99;16,54)	17,87(16,4;18,65)	26,12(24,59;27,8)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} <0,001
Тромбоксан B_2, пг/мл	67,5(64,83;72,25)	77,47(69,9;86,5)	80,33(75,2;87,22)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} =1,09
16:0ДМА, %	0,40(0,34;0,42)	0,45(0,38;0,54)	0,32(0,26;0,34)	p_{1-2} =1,38 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,01
18:0ДМА, %	0,29(0,18;0,38)	0,28(0,18;0,36)	0,18(0,06;0,30)	p_{1-2} = 0,41 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05
18:1ДМА, %	0,13(0,11;0,15)	0,09(0,08;0,11)	0,11(0; 0,13)	p_{1-2} =1,52 p_{1-3} =0,40 p_{2-3} =1,15
20:0ДМА, %	0,16(0,12;0,2)	0,12(0,09;0,17)	0,18(0,16;0,21)	p_{1-2} =1,31 p_{1-3} =0,38 p_{2-3} =1,38

При этом у больных БА с висцеральным ожирением данные нарушения имели более выраженный характер, чем у пациентов с нормальной массой тела. Так, при БА с ожирением содержание эйкозапентаеновой кислоты было снижено

по сравнению с контролем на 21,6%, по сравнению с пациентами с нормальным весом– на 10,4% ($p < 0,05$), докозагексаеновая кислота – на 15,1% и 4,4% соответственно ($p < 0,05$). Доля арахидоновой кислоты увеличилась в обоих группах пациентов с БА (на 15,93%($p < 0,05$) и 23,07% ($p < 0,05$)). Увеличилось и соотношение 20:4n6/20:5n3 соответственно на 32,4% и 23,6% ($p < 0,05$). Выявленная модификация состава отдельных представителей n-6 и n-3 ПНЖК привела к увеличению синтеза провоспалительных эйкозаноидов не зависимо от массы тела: лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2. на 19,42% ($p < 0,001$) и 12,87% ($p < 0,001$) в группе с нормальной массой тела и у больных с висцеральным ожирением на 44,87% ($p < 0,001$) и 15,97% ($p < 0,001$) соответственно. При этом на фоне ожирения уровень лейкотриена B_4 превышал показатели в группе больных с нормальным весом на 46,2% ($p < 0,001$) (Таблица 3.2.4).

У больных БА и висцеральным ожирением в сравнении с контрольной группой выявлено снижение на 20% уровня плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 ($p < 0,05$) и 18:0ДМА на 37,9% ($p < 0,05$) соответственно. Выявленный характер изменений в составе ПНЖК, нарушения в эйкозаноидном цикле и синтезе плазмалогенов является прогностически неблагоприятным признаком усиления провоспалительных реакций при БА в сочетании с ожирением. Данные нарушения способны провоцировать развитие хронического воспаления в легочной ткани, тем самым усиливая дисфункцию органов дыхания (Таблица 3.2.4).

Результаты проведенного исследования позволили определить дефицит плазмалогенов 16:0ДМА, 18:0ДМА в крови при развитии БА, ассоциированной с висцеральным ожирением. Было установлено, что нарушения синтеза плазмалогенов могут провоцировать развитие хронического воспаления, окислительного стресса, усиливать дисфункцию органов дыхания.

Исходно, у обследованных пациентов был выявлен дисбаланс между 20:4n6 и 20:5n3, а также их соотношения, как следствие наблюдается дисбаланс в эйкозаноидном цикле, который может приводить к прогрессированию воспалительного процесса. Эйкозаноиды арахидоновой кислоты (20:4n6) (тромбоксаны, лейкотрие-

ны) оказывают провоспалительное и бронхоконстрикторное действие. Эйкозаноиды эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) (марезины, резольвины, протектины) обладают противовоспалительным действием. Поэтому дисбаланс n-6 и n-3 ПНЖК является признаком прогрессирования системного воспаления.

С целью выявления прямых и обратных корреляционных связей средней и умеренной силы, в настоящем исследовании был проведен корреляционный анализ на выборке обследуемого контингента (Таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Корреляции, выявленные у больных легкой БА и ожирением

Показатели	Значение коэффициента корреляции, r	Уровень значимости, p
ИМТ - ACQ	0,43	0,0553
ИМТ - ИНФ-γ	-0,56	0,0106
ИЛ-4 – $ОФВ_1$	-0,50	0,0267
ИЛ-6 – $ОФВ_1$/ФЖЕЛ	-0,52	0,0185
ИЛ-6 - ПСВ	-0,50	0,0265
ИЛ-6 – $CD8^+$	-0,52	0,0205
ИЛ-10 - ИНФ-γ	0,49	0,0305
ИЛ-10 - ЖЕЛ	0,42	0,0596
ФНО - α – $CD16^+CD56^+$	-0,45	0,0447
ИЛ-17А – $CD8^+$	0,43	0,0550
Адипонектин - ИЛ-17А	-0,50	0,0246
Лептин – $ОФВ_1$	-0,43	0,0565
Лептин – $CD4^+$	0,44	0,0493
Лептин – $CD4^+/CD8^+$	0,44	0,0498
Лептин – $CD19^+$	0,44	0,0518
16:0ДМА - ФНО - α	-0,66	0,0017
16:0DMA - ИЛ-6	0,47	0,0381
18:1ДМА - CD^44^+	0,44	0,0526
18:1ДМА - 22:6n-3	-0,47	0,0385
18:0ДМА – $ОФВ_1$	0,45	0,0463

18:1ДМА – ЖЕЛ	0,45	0,0465
20:0ДМА - ЖЕЛ	-0,45	0,0450

Продолжение таблицы 3.2.5

Показатели	Значение коэффициента корреляции, r	Уровень значимости, p
20:5n-3 – ЖЕЛ	0,48	0,0336
22:6n-3 – ЖЕЛ	0,45	0,0458
22:6n-3 - ФЖЕЛ	0,49	0,0306
Лейкотриен B_4 - ФЖЕЛ	-0,43	0,0571
Лейкотриен B_4 - ИМТ	0,46	0,0423
Тромбоксан B_2 - ИМТ	0,49	0,0305
Тромбоксан B_2 - ACQ	-0,58	0,0078
Тромбоксан B_2 - Лептин	0,60	0,0059
$CD8^+$ - ФЖЕЛ	0,53	0,0181
$CD16^+CD56^+$ - $ОФВ_1$	-0,45	0,0476
$CD16^+CD56^+$ - $ОФВ_1$/ ФЖЕЛ	-0,45	0,0449

Проведенный корреляционный анализ позволил:

1. Установить обратную корреляцию между ИМТ и ИНФ-γ (r= 0,46, p <0,0423), что подтверждает суждение об усилении процессов воспаления при ожирении.

2. Выявить прямую корреляцию между ИМТ и ACQ, что проявляется в снижении контроля над БА.

3. Определить обратную взаимосвязь между ИЛ-6 и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, ИЛ-6 и ПСВ, ИЛ-6 и $CD8^+$. Известно, что ИЛ-6 является маркером неблагоприятного течения заболевания на фоне ожирения, повышает дифференцировку Th 17 – клеток, что приводит к снижению уровня Т – регуляторных клеток и усилению аутоиммунных процессов.

4. Доказать прямые ассоциативные связи лептина с $CD4^+$/$CD8^+$, $CD19^+$, $CD4^+$ и обратная с $ОФВ_1$.

5. Определить обратную корреляционную связь между адипонектином и ИЛ-17А.

Анализ взаимосвязей выявил обратную корреляцию между плазмалогенами 16:0DMA и ФНО-α, 20:0ДМА и ЖЕЛ. Выявлена прямая взаимосвязь между 18:1ДМА и $CD4^+$, 18:0ДМА с $ОФВ_1$. Установленные взаимосвязи доказывают, что плазмалогены принимают активное участие в формировании и поддержании хронического воспаления в легких и нарушении их функции.

С помощью корреляционного анализа также была определена прямая взаимосвязь между эйкозапентаеновой кислотой (20:5n-3) и ЖЕЛ. Известно, что эйкозапен-

тоеновая кислота (20:5n-3) синтезирует противовоспалительные эйкозаноиды (марезины, резольвины, протектины), препятствуя развитию и прогрессированию хронического воспаления. Наблюдалось прямая взаимосвязь между докозагексаеновой кислотой (22:6n-3) и ЖЕЛ, ФЖЕЛ. Докозагексоеновая кислота (22:6n-3) снижает продукцию провоспалительных эйкозаноидов арахидоновой кислоты (20:4n-6) и приводит к уменьшению воспалительных процессов, улучшению функции легких.

Обобщая представленные данные, можно утверждать, что обследуемые больные легкой БА и висцеральным ожирением 1–2 степени, поступающие на восстановительное лечение, имеют характерные изменения, влияющие на степень контроля над БА и требующие коррекции. Среди пациентов данной группы клинические проявления обструкции дыхательных путей наблюдались почти в 2 раза чаще, чем у больных с БА и нормальной массой тела. Контроль над заболеванием был ниже (ACQ-тест 1,23 (0,9;1,5)), чем у больных БА с нормальной массой тела – 0,82 (0,56;0,97). Потребление препаратов неотложной помощи больными легкой БА и висцеральным ожирением 1–2 степени в ходе проведения исследования было увеличено.

У больных БА и висцеральным ожирением ФВД характеризовалась преимущественным снижением параметров, отвечающих за бронхообструкцию ($ОФВ_1$ на 7,7%, ЖЕЛ на 10,7%, ФЖЕЛ на 14%, ПСВ на 12,3%), выявлена дислипопротеинемия. Установленные особенности цитокинового статуса (увеличение

содержания $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+$/ $CD8^+$, снижение $CD8^+$) свидетельствуют о нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (повышение ФНО-α, ИЛ-17А, соотношений ФНО - α/ ИЛ – 10, ИЛ – 6/ ИЛ – 10, снижение ИЛ – 10, ИНФ-γ), которые имеют патогенетическую значимость и объясняют более низкий контроль над БА по сравнению с больными с нормальным весом.

Адипокиновый дисбаланс у больных БА с висцеральным ожирением характеризовался сдвигом в сторону повышения уровня лептина в 5,3 раза, как следствие, соотношение лептин/адипонектин увеличилось в 5,4 раза, что привело к усилению провоспалительных влияний клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета.

При БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, наблюдался дефицит ключевых диметилацеталей (16:0ДМА, 18:0ДМА). Выявленное нарушение синтеза плазмалогенов при БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, может индуцировать хронизацию процессов воспаления, окислительного стресса, усиление респираторной дисфункции.

Дисбаланс между n-6 и n-3 ПНЖК у больных БА и висцеральным ожирением является прогностически неблагоприятным фактором усиления провоспалительных реакций. Повышенное содержание тромбоксана B_2 и лейкотриена B_4 у пациентов с БА и висцеральным ожирением приводит к активации синтеза провоспалительных и бронхоконстрикторных липидных медиаторов.

Установленные как прямые, так и обратные статистически значимые корреляционные связи умеренной и средней силы, являются подтверждением сведений, полученных из анализа литературы о взаимосвязи БА и висцерального ожирения уже на ранних стадиях заболеваний.

Таким образом, исходно у пациентов с БА в сочетании с висцеральным ожирением выявлен дисбаланс в системе ПНЖК, эйкозаноидов и дефицит ключевых диметилацеталей. Дисбаланс плазмалогенов в организме усиливает окисление макромолекул и запускает активацию синтеза провоспалительных медиаторов и прогрессирование воспаления.

Клинические и иммуно-метаболические особенности частично контролируемой БА легкой степени тяжести у больных с висцеральным ожирением 1-2 степени обуславливают выбор методов восстановительного лечения, направленных на общие патогенетические составляющие данной синтропии. Нарушение баланса плазмалогенов становится новой терапевтической мишенью при БА, ассоциированной с висцеральным ожирением.

ГЛАВА 4

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Иммуно-метаболические изменения при БА с ожирением могут снижать эффективность медикаментозного лечения. Применение сухих углекислых ванн (СУВ) в комплексном восстановительном лечении способно оказывать влияние на патогенетические звенья синтропии БА и алиментарно-конституционального ожирения.

Эффективность восстановительного лечения больных частично контролируемой БА легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1–2 степени была изучена по динамике клинико – функциональных изменений, иммунного статуса, адипокинов, а также по динамике изменений липидных медиаторов воспаления. Динамику оценивали через 1,3 и 12 месяцев наблюдения.

Для определения эффективности СУВ в восстановительном лечении, больные частично контролируемой БА легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1–2 степени, принимающие участие в исследовании, методом слепой рандомизации, были распределены на две группы:

1-ю группу (группа наблюдения) составили 50 пациентов, которые получали базисную медикаментозную терапию, коротко действующие β_2 агонисты по требованию и СУВ через день, на курс 10 процедур;

2-ю группу (группа сравнения) составили 30 человек, которые получали базисную медикаментозную терапию и коротко действующие β_2 агонисты по требованию.

4.1 Воздействие сухих углекислых ванн на клинико-функциональные, иммуно-метаболические показатели пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением

Через 1 месяц у больных в группе сравнения положительная динамика клинических симптомов была не выражена. Статистически значимо повысились значения ЖЕЛ и ФЖЕЛ на 7,5% ($p < 0,05$) и 6,5% ($p < 0,05$) соответственно (таблица 4.1.1).

После курса СУВ в комплексе восстановительного лечения у пациентов с БА и висцеральным ожирением улучшилось общее самочувствие, отсутствовали жалобы на дыхательный дискомфорт, потребность в приеме коротко действующих β_2 агонистов или полный отказ от них.

После курса СУВ произошли статистически значимые изменения параметров ФВД. В сравнении с исходными значениями показатели ЖЕЛ увеличились на 12,5% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ на 16,5% ($p < 0,05$), $ОФВ_1$ на 9,6% ($p < 0,01$) (таблица 4.1.1) и достигли значений контрольной группы.

Отношения $ОФВ_1$/ ЖЕЛ и $ОФВ_1$/ ФЖЕЛ повысились на 8,9% ($p < 0,05$) и 6,7% ($p < 0,05$) соответственно. При этом наблюдается улучшение проходимости бронхов, уменьшение или полное нивелирование проявлений дискомфорта в грудной клетке при дыхании.

Значение ACQ-5 теста снизилось больше чем в 2 раза и достигло полного контроля астмы (рисунок 4.1).

Динамика клеточного звена иммунитета

В группе сравнения у больных на фоне медикаментозного лечения абсолютные показатели CD 3^+ и относительные показатели $CD4^+$ были на 5,9% ($p < 0,05$) и 45,3 % выше контрольных значений ($p < 0,01$).

Таблица 4.1.1 – Влияние комплекса восстановительного лечения на функцию внешнего дыхания пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением (Me (Q 25; Q75))

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментозную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
ЖЕЛ, % от должного	До лечения	108,43 (97,41;114,25)	96,79 (89,7;101,3)	96,71 (89,7;101,3)	$p_{к-1}$ <0,05 $p_{к-2}$ <0,05 p_1 <0,05 p_2 <0,05 p_{1-2} = 1,21
	После лечения		108,86 (98,16;118,8)	103,93 (95,75;116,2)	
ФЖЕЛ, % от должного	До лечения	107,58 (99,8;115,85)	92,52 (86,25;99,75)	92,64 (86,25;99,75)	$p_{к-1}$ <0,001 $p_{к-2}$ <0,001 p_1 <0,01 p_2 <0,05 p_{1-2} = 2,01
	После лечения		107,76 (98,25;121,4)	98,64 (90,45;107,15)	
$ОФВ_1$, % от должного	До лечения	104,81 (100,55;112,2)	96,71 (88,25;106)	96,74 (88,65;106)	$p_{к-1}$ <0,01 $p_{к-2}$ <0,01 p_1 <0,01 p_2 = 0,89 p_{1-2} =1,79
	После лечения		105,97 (100,05;112,65)	100,14 (90,55;108,3)	
$ОФВ_1$/ ЖЕЛ % от должного	До лечения	75,89 (70,99;80,25)	79,89 (71,34;87,65)	79,92 (71,99;87,65)	$p_{к-1}$ = 1,09 $p_{к-2}$ = 1,14 p_1 <0,05 p_2 = 0,75 p_{1-2} = 0,98
	После лечения		87,07 (76,33;98,3)	82,76 (76,14;92,85)	
$ОФВ_1$/ ФЖЕЛ % от должного	До лечения	75,32 (66,47;80,45)	77,86 (70,80;86,5)	77,89 (70,80;86,5)	$p_{к-1}$ = 0,92 $p_{к-2}$ = 0,93 p_1 <0,05 p_2 = 0,76 p_{1-2} =1,19
	После лечения		83,08 (71,5;91,3)	80,57 (72,81;89,25)	
ПСВ% от должного	До лечения	94,9 (88,72;102,25)	83,23 (72;86,97)	83,21 (70,07;98,44)	$p_{к-1}$ <0,01 $p_{к-2}$ <0,01 p_1 <0,05 p_2 = 1,52 p_{1-2} =1,27
	После лечения		90,26 (79,44; 92,56)	88,15 (82,13; 97,79)	

Примечание (здесь и далее в таб. 4.1.1 – 4.1.4): $p_{к-1}$ – уровень значимости между контрольной группой и группами после лечения; p – уровень значимости в группе до и после лечения; p_{1-2} – уровень достоверности между показателями после лечения.

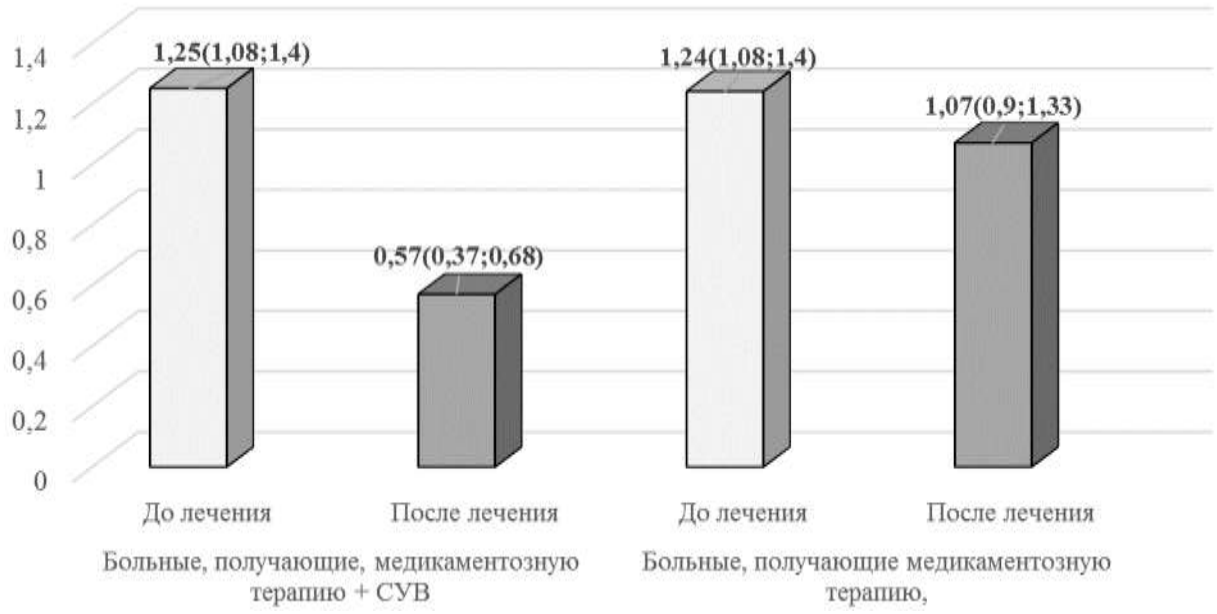


Рисунок 4.1 – Динамика ACQ-5 теста у пациентов с БА и висцеральным ожирением на фоне проводимого лечения

После курса СУВ у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением относительно контрольной группы выявлено повышение относительного числа CD 3^+ на 7,2% ($p < 0,05$) (Таблица 4.1.2), относительных показателей $CD16^+$, $CD56^+$ на 29,6% ($p < 0,01$), абсолютных и относительных показателей $CD8^+$ на 40,7% и 20,3% соответственно ($p < 0,05$).

У больных БА в сочетании с висцеральным ожирением после курса СУВ в сравнении с исходными значениями наблюдалось снижение относительных показателей $CD4^+$ на 26,5% ($p < 0,001$), иммунорегуляторного индекса ($CD4^+$/ $CD8^+$) на 27,3% ($p < 0,01$).

Абсолютные значения $CD16^+$, $CD56^+$ повысились на 29,2% ($p < 0,05$), относительные и абсолютные значения $CD8^+$ увеличились на 40,7% ($p < 0,05$) и 62,9% соответственно ($p < 0,01$) (таблица 4.1.2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что противовоспалительная активность клеточного звена иммунитета повышается после курса восстановительного лечения с использованием СУВ на фоне постоянной медикаментозной терапии.

Таблица 4.1.2 – Влияние комплекса восстановительного лечения на клеточное звено иммунитета больных с БА в сочетании с висцеральным ожирением (Me (Q 25; Q75))

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментоз-ную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
Лимфоциты, %	До лечения	34,83 (32,15;37,42)	36,46 (30,24;40,3)	36,38 (30,3;40,3)	$p_{к-1} = 0,74$ $p_{к-2} = 0,20$ $p_1 = 0,79$ $p_2 = 0,49$ $p_{1-2} = 0,44$
	После лечения		33,92 (30;40,2)	34,87 (30,11;40,2)	
Лимфоциты, тыс.	До лечения	1949 (1629,5; 2127,5)	2128,79 (1916;2412)	2128,33 (1832;2434)	$p_{к-1} = 0,78$ $p_{к-2} = 0,96$ $p_1 = 0,98$ $p_2 = 1,14$ $p_{1-2} = 0,09$
	После лечения		1920,23 (1499;2363)	1932,15 (1576;22363)	
CD 3^+, %	До лечения	64,11 (59,82;70,69)	70,36 (66,24;73,94)	69,77 (66,21;73,94)	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} < 0,05$ $p_1 = 0,80$ $p_2 = 0,97$ $p_{1-2} = 0,50$
	После лечения		68,70 (64,6;72,13)	67,91 (63,3;72,12)	
CD 3+, тыс.	До лечения	1367,26 (1127,5;1560)	1288,95 (1118;1430)	1288,59 (1051;1430)	$p_{к-1} = 1,05$ $p_{к-2} = 1,68$ $p_1 = 0,67$ $p_2 = 0,26$ $p_{1-2} = 0,77$
	После лечения		1343,51 (1183;1588)	1270,21 (977;1524)	
CD 4^+, %	До лечения	39,07 (25,65;49,68)	58,74 (48,96;66,22)	58,42 (48,34;66,22)	$p_{к-1} = 1,3$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,74$ $p_{1-2} < 0,01$
	После лечения		43,15 (39,18;48,4)	56,75 (44,62;66,89)	
CD 4^+, тыс.	До лечения	823,39 (631;977,5)	1033,83 (782,13;1212)	1033,64 (782;11212)	$p_{к-1} = 0,65$ $p_{к-2} = 1,09$ $p_1 = 0,97$ $p_2 = 0,73$ $p_{1-2} = 0,6$
	После лечения		876,87 (672;999)	933,58 (687,20;1011)	
$CD8^+$, %	До лечения	22,77 (19,49;26,39)	19,83 (17,29;22,18)	19,62 (16,3;22,18)	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} = 2,28$ $p_1 < 0,05$ $p_2 = 0,83$ $p_{1-2} < 0,01$
	После лечения		27,39 (21,74;33,62)	21,71 (18,68;22,7)	
$CD8^+$, тыс.	До лечения	462,78 (374;524,5)	379,83 (318;419)	379,68 (299;419)	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,43$ $p_{1-2} < 0,05$
	После лечения		618,92 (358;871)	404,01 (272;482)	

CD 4^+/ CD 8^+	До лечения	2,18 (1,67;2,49)	2,97 (2,28;3,54)	2,96 (2,28;3,38)	$p_{к-1}$ = 0,74 $p_{к-2}$ = 1,21 p_1 <0,01 p_2 = 2,06 p_{1-2}= 1,31
	После лечения		2,16 (1,78;2,88)	2,52 (2,07;2,92)	

Продолжение таблицы 4.1.2

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментозную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
CD 19^+, %	До лечения	9,64 (6,09; 12,78)	11,12 (9,65;12,53)	11,21 (9,31;12,5)	$p_{к-1}$ = 0,69 $p_{к-2}$ = 0,69 p_1 = 1,21 p_2 = 1,06 p_{1-2} = 0,04
	После лечения		10.05 (8,15;12,39)	10,15 (7,29;13,4)	
CD 19^+, тыс.	До лечения	197,39 (141; 222)	175,95 (104;219)	175,91 (104;219)	$p_{к-1}$ = 1,59 $p_{к-2}$ = 2,06 p_1 = 0,54 p_2 = 0,04 p_{1-2} = 0,59
	После лечения		193,81 (133;205)	174,95 (122;192)	
$CD16^+$ $CD56^+$, %	До лечения	19,74 (15,81;24,67)	19,45 (13,75;24,77)	19,47 (12,55;25,44)	$p_{к-1}$ <0,01 $p_{к-2}$ = 1,13 p_1 <0,05 p_2 = 1,16 p_{1-2} = 1,63
	После лечения		25,59 (18,52;28,18)	21,83 (19,94;24,81)	
$CD16^+$ $CD56^+$, тыс.	До лечения	420,30 (270;468,5)	395,88 (329;455)	395,57 (329;452)	$p_{к-1}$ = 0,99 $p_{к-2}$ = 0,86 p_1 <0,05 p_2 = 0,60 p_{1-2} = 0,78
	После лечения		511,57 (296;734)	427 (329;462)	

У больных БА, ассоциированной с висцеральным ожирением после курса восстановительного лечения с использованием СУВ снижение показателей $CD4^+$ на 24% больше, чем у больных, получавших медикаментозное лечение (p <0,001). После курса СУВ относительные и абсолютные показатели $CD8^+$ на 26% и 53,2% выше значений в группе больных, получавших только медикаментозное лечение (p <0,01), (p <0,05).

Выявленные изменения доказывают, что применение СУВ на фоне базисной терапии оказывает выраженное противовоспалительное действие.

Динамика цитокинового статуса

При анализе уровня цитокинов у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением после курса СУВ в сравнении с контрольными значениями выявлено повышение ИНФ-γ на 12,4% ($p < 0,01$), на 18,1% снизилось соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 ($p < 0,001$) (Таблица 4.1.3).

В группе больных БА в сочетании с висцеральным ожирением после курса СУВ повысились значения ИЛ-10 на 32,4% ($p < 0,001$), ИНФ-γ на 25,5% ($p < 0,001$); снизились показатели ИЛ-6 на 27% ($p < 0,01$), ИЛ-17А на 36,6% ($p < 0,001$).

Значение ФНО-α снизилось не значимо, однако за счет увеличения ИЛ-10 статистически значимо снизилось соотношение ФНО-α/ИЛ-10 на 30,5% ($p < 0,05$). Соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 снизилось на 45,2% ($p < 0,01$).

Таблица 4.1.3 - Влияние комплекса восстановительного лечения на цитокиновый статус пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением (Me (Q 25; Q75))

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментозную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
ИЛ-4, пг/мл	До лечения	4,78 (3,55;6,34)	5,69 (3,77;7,93)	5,67 (3,15;7,75)	$p_{к-1} = 0,76$ $p_{к-2} = 0,25$ $p_1 = 0,89$ $p_2 = 0,46$ $p_{1-2} = 0,24$
	После лечения		5,08 (4,27;5,98)	5,21 (2,84;6,86)	
ИЛ-6, пг/мл	До лечения	4,66 (3,85;5,06)	5,59 (3,78;7,6)	5,60 (4,23;7,6)	$p_{к-1} = 1,6$ $p_{к-2} = 1,2$ $p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,44$ $p_{1-2} < 0,01$
	После лечения		4,08 (3,4;4,73)	5,18 (4,21;6,26)	
ИЛ-10 пг/мл	До лечения	5,33 (4,6;6)	4,51 (3,92;5,11)	4,56 (3,5;5,2)	$p_{к-1} = 1,42$ $p_{к-2} = 1,13$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,67$ $p_{1-2} = 2,09$
	После лечения		5,97 (4,7;6,96)	5,07 (3,6;6,32)	
ФНО-α, пг/мл	До лечения	2,24 (1,87;2,57)	2,66 (2,15;3,14)	2,67 (2,15;3,14)	$p_{к-1} = 0,56$ $p_{к-2} = 1,67$ $p_1 = 0,83$ $p_2 = 0,44$ $p_{1-2} = 0,83$
	После лечения		2,42 (1,48; 3,02)	2,57 (2,16;2,97)	

Продолжение таблицы 4.1.3

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментозную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
ИНФ-γ, пг/мл	До лечения	29,09 (26,44;31,51)	26,04 (23,06;28,42)	26,06 (23,06;28,4)	$p_{к-1}$ <0,01 $p_{к-2}$ = 0,63 p_1 <0,001 p_2 = 1,38 p_{1-2} <0,01
	После лечения		32,69 (28,72;35,49)	28,35 (24,26;32,64)	
ИЛ-17А, пг/мл	До лечения	38,24 (27,66;44,90)	69,27 (64,07;75,35)	69,28 (54,26;88,09)	$p_{к-1}$ = 1,93 $p_{к-2}$ <0,001 p_1 <0,001 p_2 = 1,04 p_{1-2} < 0,001
	После лечения		43,89 (37,36;48,66)	63,74 (47;83,12)	
ФНО-α/ ИЛ-10, у. е.	До лечения	0,42 (0,19;0,57)	0,59 (0,32;0,8)	0,60 (0,32;0,83)	$p_{к-1}$ = 0,58 $p_{к-2}$ = 1,24 p_1 <0,05 p_2 = 0,94 p_{1-2}= 0,84
	После лечения		0,41 (0,23;0,52)	0,53 (0,29;0,65)	
ИЛ-6/ ИЛ-10, у. е.	До лечения	0,83 (0,41;1,19)	1,24 (1,14;1,40)	1,23 (1,14;1,40)	$p_{к-1}$ <0,001 $p_{к-2}$ <0,001 p_1 <0,01 p_2 <0,05 p_{1-2} <0,05
	После лечения		0,68 (0,31;0,96)	1,02 (0,89;1,23)	

После курса СУВ значения ИЛ-6 снизились на 21,2% больше (p <0,01), чем на фоне медикаментозной терапии, такая же динамика прослеживалась и для показателей ИЛ-17А, ИЛ-6/ИЛ-10 которые снизились на 31,2% и 33,3% больше, чем в группе больных, получающих только медикаментозное лечение (p <0,001), (p <0,05).

Таким образом, после курса восстановительного лечения с применением СУВ у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением наблюдалась коррекция исходного дисбаланса цитокинов (снижение ИЛ-6, ИЛ-17А, соотношений ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО-α/ИЛ-10, повышение ИЛ-10, ИНФ-γ).

Динамика адипокинового статуса

У больных, которые получали медикаментозную терапию, значения лептина в 2,6 раза превышали (p <0,001) контрольные значения. Отношение леп-

тин/адипонектин в 2,3 раза выше (p <0,001) показателей в контрольной группе. Не выявлено достоверных изменений количества адипокинов, тем не менее отношение лептин/адипонектин снизилось на 21% (p <0,05).

У больных после курса восстановительного лечения с включением СУВ в сравнении с контрольной группой значения лептина, отношения лептин/адипонектин были в 2 раза выше. Уровень адипонектина в 1,64 раза превышал (p <0,001) показатели контрольной группы (Таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4 – Влияние комплекса восстановительного лечения на адипокиновый статус больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением (Me (Q 25; Q75))

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментозную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
Лептин, нг/мл	До лечения	17,32 (1374;19,87)	50,9 (34,78;67,69)	50,8 (34,78;63,53)	$p_{к-1}$ <0,001 $p_{к-2}$ <0,001 p_1 <0,01 p_2 = 0,11 p_{1-2} <0,05
	После лечения		33,43 (23,35;41,15)	44,46 (30,35;57,30)	
Адипонектин, мкг/мл	До лечения	9,5 (8;11,13)	9,48 (8,73;10,08)	9,62 (8,89;10,26)	$p_{к-1}$ <0,001 $p_{к-2}$ = 0,75 p_1 <0,001 p_2 = 2,8 p_{1-2} <0,01
	После лечения		15,58 (12,42;19,27)	10,66 (8,89;11,45)	
Лептин/ адипонектин	До лечения	1,85 (1,23;2,24)	5,37 (4,56;6,56)	5,28 (4,66;6,14)	$p_{к-1}$ <0,001 $p_{к-2}$ <0,001 p_1 <0,001 p_2 <0,05 p_{1-2} < 0,001
	После лечения		2,16 (1,55;2,49)	4,17 (2,88;4,97)	

После курса восстановительного лечения с включением СУВ наблюдалось снижение уровня лептина на 34,4 % (p <0,001), отношения лептин/адипонектин на 59,8% (p <0,001). Значения адипонектина повысились на 64,3 % (p <0,001).

У больных БА в сочетании с висцеральным ожирением после курса восста - новительного лечения наблюдалось снижение уровня лептина в обеих группах,

однако после применения СУВ лептин снизился на 33%, лептин/адипонектин на 48,2% по сравнению с больными, которые получали только медикаментозную терапию (p <0,05). В то время как показатели адипонектина повысились на 46,2% (p <0,01).

В результате исследования было выявлено, что СУВ обеспечивают преимущественное снижение лептина и повышение адипонектина у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением. Снижение исходно повышенного отношения лептин/адипонектин указывает на устранение дисбаланса адипокинов.

Динамика уровня липидных медиаторов воспаления

Наблюдалась положительная динамика липидных медиаторов воспаления: доля эйкозапентоеновой кислоты повысилось на 32,26% (p <0,001), как следствие снизились соотношение 20:4n6/20:5n3 на 62,4% (p <0,001), содержание лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2 на 18,57% (p <0,05) и 9,26% (p <0,05) соответственно. Статистически значимых изменений в уровне плазмалогенов после курса СУВ не выявлено (Таблица 4.1.5).

Таблица 4.1.5 – Влияние комплекса восстановительного лечения на обмен липидных медиаторов воспаления у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением (Me (Q 25; Q75))

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментозную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
20:4n-6 (арахидоновая кислота), %	До лечения	5,17 (4,12;6,32)	6,72 (5,48;7,83)	5,98 (5,38;6,44)	$p_{к-1}$ <0,05 $p_{к-2}$ <0,05 p_1 = 1,52 p_2 = 0,09 p_{1-2} = 0,77
	После лечения		6,07 (5,25;6,89)	5,99 (5,38;6,44)	
20:5n-3 (эйкозапентаеновая кислота), %	До лечения	0,88 (0,56;1,22)	0,63 (0,41;0,82)	0,78 (0,68;0,88)	$p_{к-1}$ = 0,11 $p_{к-2}$ = 0,68 p_1 <0,001 p_2 = 0,58 p_{1-2} = 1,17
	После лечения		0,93 (0,66;1,22)	0,83 (0,48;1,19)	

Продолжение таблицы 4.1.5

Показатели		Группа контроля, n = 30	Больные, получающие медикаментозную терапию + СУВ, n = 50	Больные, получающие медикаментозную терапию, n = 30	Уровень значимости, p
			1	2	
22:6n-3 (докозагексаеновая кислота), %	До лечения	2,32 (1,86;2,61)	1,67 (1,28;2,12)	2,06 (1,69;2,56)	$p_{к-1}$ <0,05 $p_{к-2}$ = 0,93 p_1 = 1,14 p_2 = 0,23 p_{1-2} = 1,11
	После лечения		1,90 (1,54;2,39)	2,08 (1,69;2,56)	
20:4n6/20:5n3	До лечения	6,73 (5,73;7,61)	10,67 (9,21;12,09)	7,66 (7,34;8,22)	$p_{к-1}$ = 0,37 $p_{к-2}$ = 0,93 p_1 <0,001 p_2 = 0,67 p_{1-2} = 1,32
	После лечения		6,57 (5,17;8,12)	7,21 (6,49;7,72)	
Лейкотриен B_4, пг/мл	До лечения	14,4 (11,99;16,54)	26,12 (24,59;27,8)	17,87 (16,4;18,65)	$p_{к-1}$ <0,001 $p_{к-2}$ <0,001 p_1 <0,05 p_2 = 1,61 p_{1-2} = 1,56
	После лечения		22,03 (16,99;27,41)	20,59 (16,07;25,44)	
Тромбоксан B_2, пг/мл	До лечения	67,5 (64,83;72,25)	80,33 (75,2; 87,22)	77,47 (69,9;86,5)	$p_{к-1}$ <0,001 $p_{к-2}$ <0,001 p_1 <0,05 p_2 = 0,11 p_{1-2} = 0,38
	После лечения		73,52 (67,38;78,73)	76,94 (71,14;86,14)	
16:0ДМА, %	До лечения	0,40 (0,35; 0,42)	0,33 (0,23; 0,46)	0,32 (0,12; 0,46)	$p_{к-1}$ = 0,32 $p_{к-2}$ = 0,90 p_1 = 0,17 p_2 = 0,16 p_{1-2} = 0,30
	После лечения		0,34 (0,27;0,46)	0,30 (0,11; 0,48)	
18:0ДМА, %	До лечения	0,29 (0,17; 0,38)	0,18 (0,07; 0,29)	0,19 (0,08; 0,36)	$p_{к-1}$ = 1,22 $p_{к-2}$ = 1,45 p_1 = 0,76 p_2 = 0,56 p_{1-2} = 0,21
	После лечения		0,22 (0,10;0,32)	0,21 (0,06; 0,32)	
18:1ДМА, %	До лечения	0,13 (0,11; 0,15)	0,11 (0,04; 0,13)	0,10 (0,03; 0,14)	$p_{к-1}$ = 0,17 $p_{к-2}$ = 0,97 p_1 = 0,49 p_2 = 0,20 p_{1-2} = 0,76
	После лечения		0,12 (0,04;0,17)	0,09 (0,02; 0,12)	
20:0ДМА, %	До лечения	0,16 (0,12; 0,2)	0,19 (0,07; 0,29)	0,18 (0,04; 0,25)	$p_{к-1}$ = 0,92 $p_{к-2}$ = 0,36 p_1 = 0,70 p_2 = 0,46 p_{1-2} = 0,55

Таким образом, эффективность восстановительного лечения на амбулаторном этапе больных БА и висцеральным ожирением повышается при использовании СУВ. Комплексное восстановительное лечение эффективнее устраняет дыхательный дискомфорт, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, потребность в приеме коротко действующих β_2 агонистов снижается, либо пациенты полностью отказываются от них, (значения ACQ-5 достигли уровня полного контроля). У больных БА в сочетании с висцеральным ожирением после курса СУВ улучшилась ФВД (увеличились $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$/ ЖЕЛ). При этом наблюдается улучшение проходимости дыхательных путей, нивелирование симптомов дыхательного дискомфорта.

После курса СУВ выявлена положительная динамика клеточного звена иммунитета у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением. Наблюдалось снижение уровня $CD4^+$, повышение значений $CD8^+$, $CD16^+$, $CD56^+$. Снизился иммунорегуляторный индекс ($CD4^+$/ $CD8^+$), достигнув здоровых значений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что противовоспалительная активность клеточного звена иммунитета повышается на фоне комплексного восстановительного лечения с использованием СУВ.

Курс восстановительного лечения с применением СУВ у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением устраняет исходный дисбаланс цитокинов (снижение ИЛ-6, ИЛ-17А, соотношений ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО-α/ИЛ-10, повышение противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИНФ-γ).

Патогенетическая эффективность и иммуномодулирующее действие на системную воспалительную реакцию СУВ при БА в сочетании с висцеральным ожирением подтверждается восстановлением баланса цитокинов.

Нивелирование и стабилизация дисбаланса адипокинов у больных БА с висцеральным ожирением, проявляющееся в снижении исходной гиперлептинемии обеспечивается положительной динамикой показателей клеточного звена иммунитета и цитокинового баланса. На фоне СУВ происходит значимое повышение уровня важных ПНЖК семейства n-3, снижение провоспалительных эйкозаноидов, что приводит к уменьшению выраженности воспалительной реакции. В

тоже время, после курса СУВ в комплексе с базисной медикаментозной терапией не достигнуто должной коррекции дефицита плазмалогенов, что может способствовать усилению системной воспалительной реакции.

4.2 Применение алиментарных алкил-глицеринов у больных контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением

Учитывая, что у обследованных больных с БА в сочетании с висцеральным ожирением сохранялся дисбаланс липидных медиаторов воспаления пациентам, за-

кончившим курс восстановительного лечения с включением СУВ, был назначен приём активной добавки к пище, содержащей алкил-глицерины морского происхождения в суточной дозе 540 мг. Курс приёма составлял 3 месяца.

Тестируемая гипотеза – прием алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов нивелирует дисбаланс липидных медиаторов воспаления, оказывает противовоспалительное действие, что способствует пролонгированию контроля над симптомами БА в сочетании с висцеральным ожирением.

Для определения эффективности приема алиментарных алкил-глицеринов, результаты обследования анализировались в трех группах:

1-я группа наблюдения – 25 больных легкой БА и висцеральным ожирением, которые после курса восстановительного лечения с включением СУВ, принимали алиментарные алкил-глицерины на фоне постоянной медикаментозной терапии.

2-я группа наблюдения – 25 человек больных легкой БА и висцеральным ожирением, которые после курса восстановительного лечения с включением СУВ продолжили получать базисную медикаментозную терапию.

3-я группа (сравнения) – 30 больных легкой БА и ожирением, которые на протяжение всего периода исследования получали только базисную медикаментозную терапию.

Динамика клинико-функциональных показателей

У пациентов 3 группы через 3 месяца существенной динамики показателей не наблюдалось. (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Влияние алиментарных алкил-глицеринов на клинико – функциональные показатели больных легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением (Me (Q 25; Q75))

Показатели	1-я группа, n = 25	2-я группа, n = 25	3-я группа, n = 30	Уровень значимости, p
ИК, кг/м^2	34,46 (32,41; 36,26) 32,70 (30,17; 34,1)	34,18 (32,08; 36,16) 32,97 (30,33; 35)	34,67 (33,64; 36,26) 34,44 (33,8; 35,58)	p_{1-2}= 0,28 p_{1-3}= 1,93 p_{2-3}= 1,75
ACQ- тест, баллы	0,57 (0,37; 0,68) 0,51 (0,27; 0,53) *	0,59 (0,44; 0,68) 0,55 (0,27; 0,68)	1,09 (0,9; 1,33) 1,12 (0,82; 1,43)	p_{1-2}= 0,43 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
ЖЕЛ, % от должного	108,73 (98,118,8) 110,28(102,3;118,8)	108,23(98,16;116) 109,44(102,3;114,85)	103,31(95,75;113,65) 101,85(97,1;110,4)	p_{1-2}= 0,45 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}<0,05
ФЖЕЛ, % от должного	107,23(98,25;116,05) 109,78(101,75;116,05)	106,95(98,25;113,25) 107,95(98,35;113,15)	98,68(91;107,15) 97,37(93,45;100,65)	p_{1-2}<0,05 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
$ОФВ_1$, % от должного	105,26 (99,7; 112,45) 108,66(102,8;113,3)	104,80(99,7;112,4) 106,18(99,8;112,5)	100,09(90,55;108,3) 98,77(90,55; 108,3)	p_{1-2}= 0,77 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,05
$ОФВ_1$/ ЖЕЛ, % от должного	87,08(76,29;98,3) 90,22(77,90;101,3)	86,74(76,29;98,3) 88,11(76,33;98,3)	82,83(76,14;92,85 80, 36(76,14;84,2)	p_{1-2}= 0,82 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}<0,05
$ОФВ_1$/ ФЖЕЛ, % от должного	83,11 (71,5; 91,3) 86,72(80,67;91,3)*	83,62(73,79;91,3) 84,68(78,25;91,4)	80,23(72,9;88,15) 79,64(76,14; 82,1)	p_{1-2}= 0,51 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}= 1,86
ПСВ, %от должного	90,81(85,45;97,55) 92,96(88,15;97,55)	90,13(85,45;96,7) 90,46(86,25;96,7)	88,12(77,9;98,3) 88,37(76,33; 98,3)	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}= 0,99 p_{2-3}= 0,26

Примечание (здесь и далее в таб. 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5): В числители указаны показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. (*) – уровень достоверности в группе до и после лечения (* - p<0,05), ** - p<0,05, *** - p<0,001); p – уровень достоверности различий между группами после лечения;

Анализ эффективности лечебного комплекса через 3 месяца показал, что у больных 1 группы существенно улучшились клинико-функциональные показате-

ли после курса приема алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов (Таблица 4.2.1). Снижение баллов по результатам оценки ACQ- теста в 1 группе на 10,5% и во 2-й группе на 6,8% свидетельствует о сохранении и усилении контроля симптомов БА. Это подтверждается продолжающимся повышением показателей ФВД в 1 и 2 группах. В 1 группе достоверно повысились показатели $ОФВ_1$ на 3,2% ($p < 0,05$), $ОФВ_1$/ ЖЕЛ на 3,6% ($p < 0,05$).

Во 2 группе показатели повысились, однако не имели достоверных различий. Выявленные изменения указывают на сохранение положительного эффекта СУВ на протяжении 3-х месяцев (Таблица 4.2.1).

Более выраженная динамика показателей ФВД у больных 1 группы свидетельствует об усилении контроля симптомов БА на фоне приема природных алкил-глицеринов морского происхождения.

Динамика показателей клеточного иммунитета

В группе больных, которые принимали только медикаментозное лечение, через 3 месяца не было значимых изменений (Таблица 4.2.2).

У пациентов 2 группы через 3 месяца наблюдения было выявлено значимое снижение уровня $CD4^+$ на 16,1% ($p < 0,05$).

Динамика иммунологических показателей у пациентов 1 группы (Таблица 4.2.2) характеризовалась достоверным снижением относительных значений лимфоцитов на 9,7% ($p < 0,05$), абсолютных на 20,9% ($p < 0,05$), относительные показатели $CD4^+$ снизились на 19,5% ($p < 0,05$). Повысились абсолютные и относительные показатели $CD8^+$ на 19,9% ($p < 0,05$) и 23,1% ($p < 0,05$), показатели естественных киллеров ($CD16^+$, $CD56^+$) на 17,4% ($p < 0,05$).

Таким образом, спустя 3 месяца у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением сохраняется противовоспалительное действие СУВ, которое поддерживается и усиливается приемом алиментарных алкил-глицеринов морского происхождения.

Таблица 4.2.2 – Влияние алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов на клеточное звено иммунитета пациентов с бронхиальной астмой и висцеральным ожирением

Показатели	1-я группа, n = 25	2-я группа, n = 25	3-я группа, n = 30	Уровень значимости, p
Лимфоциты, %	33,92(32,11; 36) 30,63(26,3; 34,8)*	33,95(28,55; 38,88) 31,51(26,1; 37)	34,83(29,88;39,78) 35,22(29,88; 39,26)	p_{1-2}= 0,28 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}= 1,26
Лимфоциты, тыс.	1920,24(1345;2434) 1519,1(987;1972)*	1902,15(1512,25; 2333) 1846,67(1527,81;2109)	1841,71(1587,42;2068,75) 1911,1(1666,25;2219,25)	p_{1-2}= 2,12 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,01
CD 3$^+$, %	68,72(62,4; 75,27) 67,83(63,3; 72,13)	70,95(64,38; 75,48) 69,53(65,42; 72)	70,61(67,72;75,81) 70,99(65,36; 78,45)	p_{1-2}= 0,77 p_{1-3}= 1,68 p_{2-3}= 0,92
CD 3$^+$, тыс.	1343,52(1064; 1592) 1289,9 (1005;1596)	1294,11(1004;1625) 1288,35(1024; 1619)	1226,25(1049;1459,5) 1338,33(1131,16;1508,38)	p_{1-2}= 0,34 p_{1-3}= 0,30 p_{2-3}= 0,25
CD 4$^+$, %	43,16(34,2; 51,71) 34,74(24,13; 43,91)*	43,17(21,7; 47,12) 36,22(38,4; 58,38)*	56,17(49,03;63,93) 57,19(48,17; 64,45)	p_{1-2}= 0,11 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,01
CD4$^+$, тыс.	876,87 (609;1050) 790,62(627; 8787)	876,61(712,37; 1064) 813,32(565,78;1015,25)	864,55(682,5;1066,5) 905,35(850,75;1088,5)	p_{1-2}= 0,01 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}= 1,92
CD8$^+$, %	27,34(21,72; 28,32) 32,79(22,7; 34,21) *	20,86(16,7; 23,9) 23,06(17,91; 27,28)	22,91(18,75;27,39) 22,74(18,65; 25,43)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}= 0,30
CD8$^+$, тыс.	618,94(406; 761) 761,95(474; 935)*	618,86(409,25; 833) 673,46(474,53; 847,44)	529,9(346,5;653,75) 517,65(393,75; 644,5)	p_{1-2}= 1,06 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}<0,01
CD4$^+$/CD8$^+$	2,17(1,65; 2,28) 2,15(1,78; 2,44)	2,16(1,83; 2,66) 2,14(1,79; 2,66)	2,35(1,83;2,73) 2,41(1,86; 2,73)	p_{1-2}= 0,45 p_{1-3}= 1,66 p_{2-3}= 1,18
CD19$^+$, %	10,04(6,94; 12,44) 9,74(6,89; 12,95)	11,42(9,41; 14,51) 10,46(8,06; 12,63)	10,96(8,7;13,2) 9,86(6,67; 12,42)	p_{1-2}= 0,99 p_{1-3}= 0,18 p_{2-3}= 0,93
CD19$^+$, тыс.	193,82(138; 245,12) 205,39(148; 250,25)	193,70(141,75; 206,5) 196,80(144; 206,5)	183,5(146,75;216,25) 191,77(133; 230)	p_{1-2}= 0,05 p_{1-3}= 0,03 p_{2-3}= 0,12
CD16$^+$CD56$^+$ %	25,59(21,11; 31,11) 28,65(23,51; 33,29)	25,12(18,03;29,89) 27,05(21,95; 28,77)	21,17(16,6;24,92) 21,46(18,23; 24,82)	p_{1-2}= 0,37 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}<0,001
CD16$^+$CD56$^+$ тыс.	420,38(211; 489) 493,43(349,22;612,2)*	420,80(256,75; 584,25) 445,20(266,25; 584,25)	498,45(359,75;610,5) 499,85(354,75; 623,5)	p_{1-2}= 1,15 p_{1-3}= 0,24 p_{2-3}= 1,34

Динамика цитокинового статуса

Пациенты 3 группы спустя 3 месяца наблюдения не имели значимых различий показателей цитокинов (Таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 – Динамика показателей цитокинов у больных легкой бронхиальной астмой

Показатели	1-я группа, n = 25	2-я группа, n = 25	3-я группа, n = 30	Уровень значимости, p
ИЛ-4, пг/мл	5,08(3,57; 6,62) 4,21(3,29; 5,02)	5,07(3,28; 6,58) 4,95(4,2; 6)	7,26(6; 8,7) 6,27(5,4; 7,2)	p_{1-2}= 2,01 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} <0,001
ИЛ-6, пг/мл	4,13(3,55; 4,77) 3,48(2,65; 4,68) **	4,15(3,44; 4,7) 4,05(3,21; 4,1)	4,18(3,8; 4,9) 3,97(2,6; 4,7)	p_{1-2}= 1,51 p_{1-3} = 1,07 p_{2-3} = 0,38
ИЛ-10, пг/мл	5,98(4,94; 6,82) 7,20(6,05; 8,23) **	5,96(5,14;6,96) 6,55(5,26;7,78)	4,11(3,6; 4,78) 4,98(4,2; 5,8)	p_{1-2}= 1,02 p_{1-3} <0,01 p_{2-3} = 0,99
ФНО-α, пг/мл	2,43(2,08; 2,84) 2,33(1,62; 2,63)	2,44(2,08; 2,84) 2,39(2; 2,7)	2,23(2; 2,7) 2,26(1,6; 2,5)	p_{1-2}= 0,02 p_{1-3} = 0,24 p_{2-3} = 0,25
ИНФ-γ, пг/мл	32,70(27,3;36,89) 39,85(30,56;44,88) *	32,61(29,27;36,31) 37,24(28,66;44,67)	27,58 (24,7;28,6) 27,24(22,3; 33,4)	p_{1-2}= 1,08 p_{1-3} = 1,81 p_{2-3} = 0,62
ИЛ-17А, пг/мл	43,90(32,77;55,4) 35,57(25,84;43,86)**	43,83(38,8; 48,4) 40,95(33,27;45,35)**	67,28(59; 73,9) 68,44(59,4; 83,8)	p_{1-2}= 2,22 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
ФНО-α/ ИЛ-10, у.е.	0,41(0,14; 0,52) 0,33(0,12; 0,5)	0,41(0,15; 0,53) 0,36(0,20; 0,46)	0,42(0,2; 0,6) 0,39(0,2; 0,6)	p_{1-2}= 0,59 p_{1-3} = 1,15 p_{2-3} = 0,75
ИЛ- 6/ ИЛ- 10, у.е.	0,68(0,41; 0,92) 0,53(0,23; 0,82) *	0,77(0,33; 1) 0,70(0,25;0,98)	1,06(0,5; 1,6) 1,16(0,8; 1,4)	p_{1-2}= 1,53 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001

У пациентов 2 группы через 3 месяца после завершения курса СУВ было выявлено значимое снижение уровня ИЛ-17А на 6,6 % (p <0,05), повышение ИЛ-10 на 9,9 % (p <0,05), что указывает на сохранение противовоспалительного эффекта СУВ (Таблица 4.2.3).

В 1 группе больных выявлено снижение уровня ИЛ-6 на 10,17% (p <0,05), ИЛ-17А на 18,98% (p <0,05), повышение уровня ИЛ-10 на 20,4% (p <0,05), ИНФ-γ на 21,9% (p <0,05). Соотношение ИЛ- 6/ИЛ- 10 снизилось на 22,1% (p <0,05). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение после курса СУВ алиментарных алкил-глицеринов в течение 3 месяцев способствует пролонгированию и усилению противовоспалительного действия СУВ.

Динамика адипокинового статуса

У пациентов 3 группы наблюдалась незначительная положительная дина - мика, не имеющая значимых изменений (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Влияние алиментарных алкил-глицеринов на показатели адипокинового статуса больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением

Показатели	1-я группа, n = 25	2-я группа, n = 25	3-я группа, n = 30	Уровень значимости, p
Лептин, нг/мл	33,43(23,4; 41,2) 27,38(18; 36,4) ***	33(23,4; 41,2) 30,7(21; 38,6) *	43,47(33,7; 51,8) 40(34,66; 45,76)	p_{1-2}= 1,46 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
Адипонектин, мкг/мл	15,58(12,4; 19,3) 18,37(12,9; 23,4) **	15,31(12,4; 18,5) 17,38(12,4; 21,7) **	12,62(10,9; 13,9) 14(11,7; 15,6)	p_{1-2}= 0,37 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}<0,01
Лептин/ адипонектин	2,16(1,6; 2,5) 1,66(1,2; 2,1) *	2(1,5; 2,5) 1,85(1,5; 2,2)	4,44(2,4; 6,4) 3,86(2,47; 4,85)	p_{1-2}= 1,15 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001

У пациентов 2 группы наблюдалось снижение уровня лептина на 6,97% (p <0,05), лептин/ адипонектин на 7,5%, уровень адипонектина повысился на 11,91 % (p <0,05), что свидетельствует о сохранении положительного эффекта СУВ спустя 3 месяца (Таблица 4.2.4).

В 1 группе наблюдалось снижение лептина на 18,1% (p <0,05), повышение адипонектина на 17,9% (p <0,05), отношение лептин/адипонектин снизилось на 23,1% (p<0,05). Выявленные изменения доказывают дополнительное положительное действие алиментарных алкил-глицеринов на процессы воспаления в жировой ткани у пациентов, которые ранее получали СУВ.

При анализе показателей между 1 и 2 группами значимых различий не выявлено, однако после дополнительного приема после СУВ алиментарных алкил-глицеринов наблюдалось более выраженная положительная динамика показателей адипокинов.

По результатам исследования было выявлено, что спустя 3 месяца у больных с БА в сочетании с ожирением положительное влияние воздействия СУВ на

процессы воспаления в жировой ткани усилилось на фоне приема алиментарных алкил-глицеринов.

Динамика уровня липидных медиаторов воспаления

В 3 группе наблюдалось снижение синтеза 16:0ДМА на 15,2%, 18:0 ДМА на 5,3%, 18:1 ДМА на 16,7%, 20:0 ДМА на 29,4% (Таблица 4.2.5). Уровень ЖК и эйкозаноидов практически не изменился. У пациентов 2 группы через 3 месяца наблюдения уровень 16:0ДМА повысился на 6,9%, 18:0 ДМА на 7,8%, 18:1 ДМА на 9,2. Содержание ЖК и эйкозаноидов изменилось несущественно.

Таблица 4.2.5 – Влияние алиментарных алкил-глицеринов на показатели плазмалогенов у больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением

Показатели	СУВ+АГ+БМТ, n= 25	СУВ+БМТ, n= 25	БМТ, n= 30	Уровень значимости p
20:4n-6 (арахидоновая кислота), %	6,07 (5,22;7,14) 5,03 (3,66;6,66)*	6,02 (5,25;6,78) 5,94 (5,22;6,72)	5,99 (5,37;6,58) 5,96 (4,38;7,20)	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} = 0,23
20:5n-3 (эйкозапентаеновая кислота), %	0,93 (0,37;1,33) 1,58 (1,13;1,84)**	0,91 (0,34;1,24) 1,04 (0,39;1,44)	0,83 (0,33;1,14) 0,85 (0,67;1,18)	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} = 0,74
22:6n-3 (докозагексаеновая кислота), %	1,90 (1,54;2,39) 3,28 (2,36;4,29)***	2,11 (1,88;2,35) 2,31 (1,54;2,90)	2,08 (1,64;2,41) 2,10 (1,5;3,52)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} = 0,63
20:4n6/20:5n3	6,57 (5,48;7,68) 3,19 (1,54;4,23)***	6,54 (5,48;7,64) 5,74 (4,67;6,94)	7,21 (6,5;7,89) 7,02 (5,21;8,21)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} <0,01
Лейкотриен B_4, пг/мл	23,18 (16,99;27,97) 13,46 (7,98;16,54)***	23,13(17,58;28,58) 18,19 (11,38;25,16)	23,94(21,53;28,01) 22,25 (16,54;26,32)	p_{1-2} = 0,99 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} = 1,79
Тромбоксан B_2, пг/мл	75,46 (68,69;81,85) 60,32(49,89;70,22)***	75,43 (67,8;84,87) 69,51 (66,32;78,3)	76,94 (71,14;86,14) 74,85 (71,14;82,51)	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} = 1,3
16:0ДМА, %	0,31 (0,11;0,43) 0,42 (0,34;0,52)**	0,29 (0,24;0,33) 0,31 (0,15;0,48)	0,33 (0,18;0,48) 0,28 (0,15;0,45)	p_{1-2} = 1,21 p_{1-3} <0,01 p_{2-3} <0,01
18:0ДМА, %	0,22 (0,18;0,24) 0,29 (0,25;0,33)**	0,21 (0,18;0,25) 0,22 (0,18;0,25)	0,19 (0,13;0,22) 0,18 (0,04;0,32)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,01 p_{2-3} <0,01

Продолжение таблицы 4.2.5

Показатели	СУВ+АГ+БМТ, n= 25	СУВ+БМТ, n= 25	БМТ, n= 30	Уровень значимости p
18:1ДМА, %	0,11 (0;0,13) 0,14 (0,1;0,18)	0,11 (0,08;0,15) 0,12 (0,08;0,15)	0,12 (0,08;0,15) 0,10 (0,05;0,14)	p_{1-2} = 1,19 p_{1-3} = 1,87 p_{2-3} = 0,84
20:0ДМА, %	0,13 (0,11;0,15) 0,20 (0,12;0,27)*	0,14 (0,1;0,18) 0,13 (0,08;0,15)	0,17 (0,15;0,21) 0,12 (0,08;0,15)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,01 p_{2-3} = 0,17

На фоне приема алиментарных алкил-глицеринов морского происхождения в 1 группе наблюдались значительные изменения: уровень 16:0ДМА повысился на 35,5% (p< 0,01), 18:0 ДМА на 31,1% (p< 0,01), 18:1 ДМА на 27,3%, 20:0 ДМА на 53,8% (p< 0,05). Как видно из исследования прием алиментарных алкил-глицеринов приводит к значительному повышению синтеза плазмалогенов.

Произошла и модификация состава жирных кислот. Так, увеличилась доля n-3 ПНЖК: эйкозапентаеновая кислота – на 41,14% (p <0,01), докозагексаеновая кислота – на 42,07% (p <0,001). Соотношение 20:4n6/20:5n3 снизилось на 20,68% (p <0,001). Как следствие – произошло снижение уровня лейкотриена B_4 на 63,67% (p <0,001), тромбоксана B_2 на 21,88% (p <0,01).

Таким образом, полученные результаты исследования показателей липидных медиаторов воспаления являются обоснованием применения дополнительных пищевых источников алкил-глицеринов для коррекции параметров системного воспаления.

Обобщая представленные данные, можно сделать вывод о том, что включение в комплексное лечение алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов оказывает более выраженное позитивное влияние на параметры воспалительной реакции при БА и ожирении, что указывает на синергическое действие немедикаментозных методов.

В результате проведенного исследования выявлен иммунокорригирующий эффект комплексного восстановительного лечения (СУВ и Алкил-глицерины),

что проявлялось в нормализации функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Снижение уровня лептина, повышение уровня адипонектина, изменение отношения лептин / адипонектин явились доказательством дополнительного положительного действия алиментарных алкил-глицеринов на процессы воспаления в жировой ткани у пациентов, которые ранее получали СУВ. Так же на фоне приема алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов наблюдалось значительное улучшение метаболизма липидов с простой эфирной связью.

Применение СУВ и алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов на фоне постоянной медикаментозной терапии у больных легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением вследствие позитивной динамики иммунометаболических параметров дает возможность снизить потребность в лекарственной терапии, увеличить период ремиссии заболевания, а значит, улучшить качество жизни.

4.3 Оценка отдаленных результатов комплексного восстановительного лечения больных легкой бронхиальной астмой и висцеральным ожирением

Для оценки отдаленных результатов комплексной реабилитации пациенты были приглашены на контрольные осмотры через 12 месяцев после начала исследования. У пациентов оценивали жалобы, показатели ACQ-5 теста, ФВД, данные дневника наблюдений. Каждому больному предлагалось самостоятельно заполнять дневники наблюдения, которые состояли из вопросов, на которые больные отвечали и приносили на очередной осмотр. Дневник наблюдения включал следующие вопросы:

1. Сколько обострений было за 6 месяцев.

2. Количество случаев/ дней нетрудоспособности по поводу обострений БА.

3. Количество случаев/ дней нетрудоспособности по поводу других заболеваний органов дыхания.

4. Число обращений к терапевту или пульмонологу по поводу БА.

5. Количество вызовов скорой медицинской помощи за 6 месяцев.

6. Количество госпитализаций и длительность стационарного лечения.

7. Частота использования β_2-агонистов короткого действия.

Через 12 месяцев после начала исследования больные, которые на амбулаторном этапе реабилитации получали СУВ и принимали алиментарные алкил-глицерины морского происхождения, чувствовали себя удовлетворительно, при осмотре активных жалоб не предъявляли. Значение ACQ-5 теста составили 0,68, что говорит о контроле над БА (Рисунок 4.3.1).

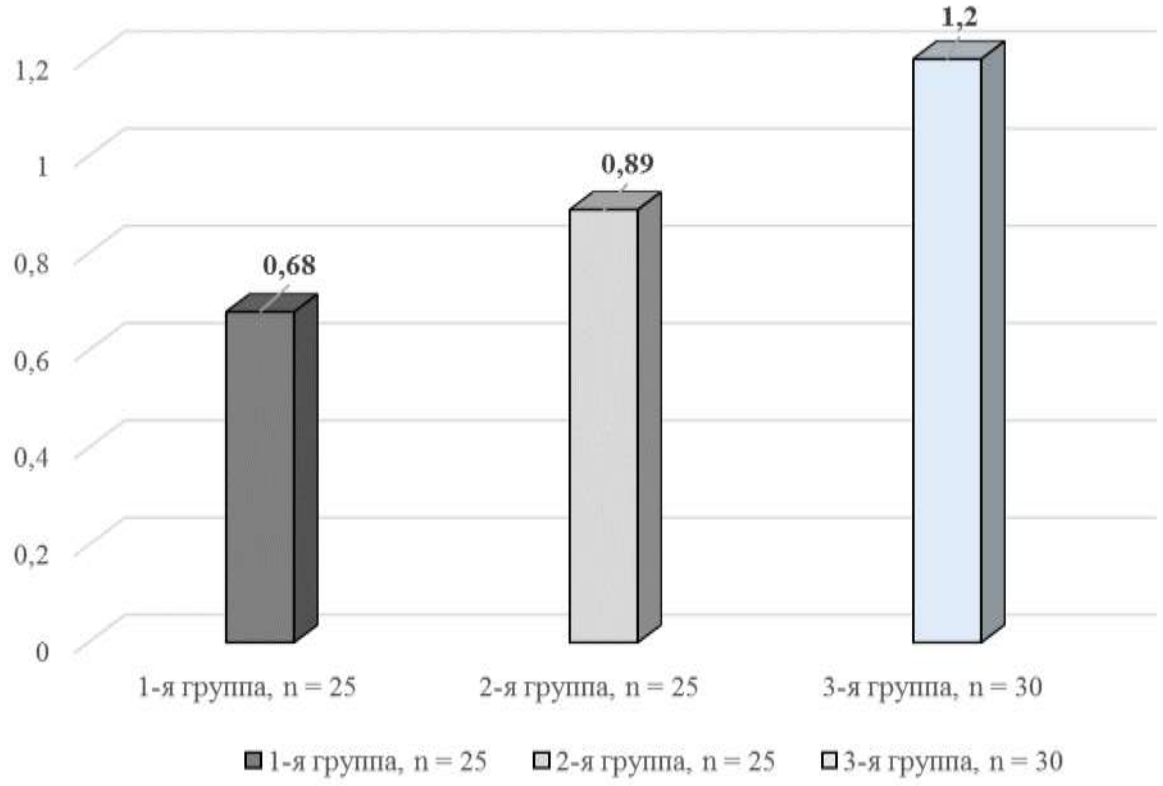


Рисунок 4.3.1 – Показатели ACQ-5 теста через 12 месяцев наблюдения

У пациентов, получавших СУВ и алиментарные алкил-глицерины, спустя 12 месяцев, сохранялась положительная динамика: больные вели активный образ жизни, только в двух случаях использовались β_2-агонисты короткого действия для профилактики обострений при выполнении физических нагрузок. У больных отсутствовали жалобы, зафиксировано 2 обращения на прием к терапевту для динамического наблюдения (Таблица 4.3.1).

У пациентов, которые принимали постоянную медикаментозную терапию и периодически использовали β_2-агонисты короткого действия за 12 месяцев зарегистрировано 9 случаев обострений БА и 12 случаев ОРВИ.

Таблица 4.3.1 – Клинико – функциональные показатели через 12 месяцев наблюдения

Показатели	1 группа, n = 25	2 группа, n = 25	3 группа, n = 30
ЖЕЛ, % от должного	107,32(98,25;116,95)	103,76(96,4;114,65)	94,62(89,7;98,2)
ФЖЕЛ, % от должного	105,43(98,25;111,85)	102,49(94,4;113,35)	91,76(88,2;97,45)
$ОФВ_1$, % от должного	104,77(98,25;111,85)	100,76(94,4;113,35)	92,53(86,25;99,75)
$ОФВ_1$/ ЖЕЛ, % от должного	87,07(76,33;98,3)	85,86(76,33;95,95)	74,74(68,25;79,64)
$ОФВ_1$/ ФЖЕЛ, % от должного	84,85(78,88;93,25)	80,11(73,98;85,15)	73,18(67,42;79,36)
ПСВ, % от должного	91,58(85,15;98,35)	87,06(78,31;95,95)	82,73(71,50;90,2)
Количество обращений к терапевту или пульмонологу по поводу БА	2 (8%)	2 (8%)	30 (100%)
Количество вызовов скорой медицинской помощи за 12 месяцев	0	0	9 (30%)
Количество человек, использовавших β_2-агонисты короткого действия	0	5 (20%)	30 (100%)
Жалобы на кашель, дискомфорт в грудной клетке, одышку	0	0	30 (100%)
Количество случаев/ дней нетрудоспособности по поводу обострений БА	0	0	9/142
Количество случаев/ дней нетрудоспособности по поводу других заболеваний органов дыхания	0	2/14 – ОРВИ 1/13 – О. бронхит	8/42 – ОРВИ 4/50 – О. бронхит
Количество госпитализаций и длительность стационарного лечения по поводу обострения БА	0	0	7/110

Пациенты, которые закончили курс восстановительного лечения с применением СУВ, за 12 месяцев не имели обострений БА, в 3,3 раза реже обращались к врачу по поводу острых респираторных заболеваний. У данных пациентов в 5 раз снизилось использование β_2-агонистов короткого действия, обращаемость к терапевту или пульмонологу по поводу обострений БА снизилась в 12,5 раз.

Пациенты, получавшие СУВ, а затем алиментарные алкил-глицерины морских гидробионтов, в течении года не обращались к терапевту или пульмонологу по поводу обострений БА и других заболеваний органов дыхания и не использовали β2-агонисты короткого действия.

Результаты наблюдения за пациентами в течение 12 месяцев свидетельствуют о том, что пациентам с частично контролируемой БА легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением, необходим амбулаторный этап восстановительного лечения. Применение СУВ в комплексе с медикаментозной терапией у пациентов с легкой БА в сочетании с ожирением приводит к достижению полного контроля над симптомами астмы. Дальнейший прием алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов на фоне постоянной медикаментозной терапии позволяет сохранить достигнутый эффект и снизить потребность в лекарственной терапии и сократить ее применение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время известно, что бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием хронического воспаления в бронхах. Отечественными и зарубежными исследователями описаны разные варианты бронхиальной астмы и учитываются зарубежными экспертами GINA. В рекомендациях GINA пересмотра 2010-2016 гг. эксперты обращали внимание на гетерогенность астмы, которая является совокупностью различных характеристик, образующихся в результате взаимодействия генетических особенностей организма с внешней окружающей средой. Выявление различных фенотипов астмы является важным моментом, т.к. персонализированная медицина подразумевает использование диагностических исследований, для подтверждения определенного фенотипа и начала таргетной терапии и персонифицированной профилактики. По созданной GINA 2016 классификации, бронхиальную астму подразделяли на пять фенотипов в зависимости от клинических проявлений: аллергический, неаллергический, бронхиальная астма с поздним началом, фенотип с фиксированной обструкцией дыхательных путей, астма с ожирением. Позднее были добавлены такие фенотипы, как трудная для лечения бронхиальная астма и тяжелая астма [89, 105, 117, 122, 148].

Легкая бронхиальная астма занимает лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости астмой. Однако, несмотря на минимальные проявления, у пациентов с легкой астмой велика вероятность развития тяжелых осложнений. Поэтому по прежнему актуальным является достижение и поддержание контроля над симптомами астмы [1, 2, 5, 8, 24, 37, 70, 112, 157].

Распространение алиментарно-конституционального ожирения достигло уровня пандемии и представляет собой глобальную проблему современного здравоохранения. Прогрессирующее хроническое латентное воспаление при висцеральном ожирении является предиктором развития бронхиальной астмы, снижению числа госпитализаций и улучшению контроля над астмой. При прогрессировании ожирения, учащаются случаи стационарного лечения пациентов с ухудше-

ниями бронхиальной астмы в 2-4 раза. Также при увеличении массы тела снижается ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды. Установлено, что снижение массы тела приводит к улучшению функции внешнего дыхания, облегчению симптомов астмы [108, 118, 119, 121, 143, 150, 158].

Жировая ткань осуществляет не только функцию депонирования энергии, но и является самостоятельным органом, обладающим эндокринной активностью. Под воздействием избытка жировой ткани происходит изменение механики дыхания, проявляется ранее не выявленная гиперреактивность бронхов, увеличивается продукция цитокинов и адипокинов, которые обладают про- или противовоспалительной активностью [44, 45, 47, 62, 73, 80, 113, 139, 146].

Большой интерес представляет изучение липидных медиаторов воспаления, влияющих на свойства мембран, мембранных рецепторов, системное воспаление, антиоксидантную активность. Плазмалогены содержат полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновую или докозагексаеновую), тем самым определяя свойство мембран клеток и выступая в качестве внутриклеточных антиоксидантов. Плазмалогены составляют около 18 % всех фосфолипидов мембран клеток, наиболее высокие концентрации плазмалогенов обнаружены в головном мозге, эритроцитах и сурфактанте легких. Дефицит плазмалогенов приводит к развитию бронхолегочной патологии (БА, ХОБЛ), нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), демиелинизирующих болезней центральной нервной системы (рассеянный склероз), врожденной генетической патологии (синдром Дауна) и расстройству аутического спектра. Установлено участие плазмалогенов в редукции воспалительного ответа [15, 25, 36, 99, 100, 167].

Входящие в состав плазмалогенов жирные кислоты, выступая в роли лигандов, связываются с рецепторами распознавания образов, которые запускают синтез провоспалительных цитокинов. В настоящее время многие исследователи говорят о том, что блокировать действие провоспалительных медиаторов, являющихся окисленными производными арахидоновой кислоты можно, регулируя количество алкил-глицеринов, состав полиненасыщенных жирных кислот и повышая уровень плазмалогенов с преобладанием докозагексаеновой кислоты, окисли-

тельных производных докозагексаеновой кислоты. Так же, регулируя количество алкил-глицеринов и состав полиненасыщенных жирных кислот, можно снизить концентрацию триглицеридов и холестерина в крови, повысить уровень иммуноглобулина G, при этом, активность макрофагов и синтез иммуноглобулина Е повышаться не будет [36, 53, 98, 163].

Несмотря на успехи лекарственной терапии, проблемой современной медицины является оптимизация лечения больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением. Основные задачи терапии больных бронхиальной астмой и висцеральным ожирением: уменьшение выраженности симптомов заболевания, улучшение переносимости физических нагрузок, предупреждение обострений и осложнений болезни, а также снижение прогрессирования и смертности. Однако добиться полного контроля сложно, к тому же длительный прием лекарственных средств может приводить к развитию побочных реакций. Это определяет необходимость изучения комплексного подхода с использованием немедикаментозных методов лечения [20, 21, 40, 54].

Среди физических факторов перспективным является применение углекислого газа в виде воздушных ванн. Сухие углекислые ванны оказывают вазодилатирующее, бронхолитическое, противовоспалительное действие, нормализующие оксигенацию и кровоснабжение тканей. В работах Дудченко Л.Ш., Ежова В.В., Мизина В.И. показаны положительные эффекты применения сухих углекислых ванн при лечении в условиях санатория [20, 22, 23, 43]. Работы Хан М.А., Лян Н.А., Ваховой Е.Л., Никитюк Ю.В., Коржачкиной Н.Е., Козначеевой Л.Ф. доказывают положительное воздействие сухих углекислых ванн на организм детей во внекурортных организациях [12, 28, 34, 52, 74]. В настоящее время отсутствуют работы, посвященные изучению механизмов действия и лечебных эффектов сухих углекислых ванн при восстановительном лечении синтропии астмы и висцерального ожирения у взрослых пациентов на амбулаторном этапе.

Перспективным направлением является изучение плазмалогенов как мишени терапевтического воздействия при бронхиальной астме и висцеральном ожирении. Требует доказательства предположение о том, что, повышая уровень эндо-

генных плазмалогенов, можно снизить выраженность системной воспалительной реакции и повысить контроль при астме в сочетании с висцеральным ожирением [53, 56, 60].

Учитывая отсутствие данных о механизмах действия и эффективности использования сухих углекислых ванн на амбулаторном этапе комплексного лечения легкой частично контролируемой бронхиальной астмы в сочетании с висцеральным ожирением, а также возможности применения природных алкилглицеринов при данной синтропии, изучение эффективности их действия является весьма актуальным.

В связи с выше изложенным, целью нашего исследования явилось патогенетическое обоснование комбинированное применение сухих углекислых ванн и биологически активной добавки Липидомарин, содержащей алкил-глицерины морского происхождения, в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с алиментарно-конституциональным ожирением 1-2 степени.

В настоящем исследовании принимали участие 135 человек с легкой бронхиальной астмой. По данным литературных источников легкая астма составляет около половины больных в структуре всех больных бронхиальной астмой, однако при неправильном наблюдении и несвоевременном адекватном лечении может переходить в среднетяжелую или тяжелую форму болезни [1, 2, 5, 24, 38, 112, 131].

В соответствии с задачами исследования, для оценки клинико-функционального состояния, характера воспалительной реакции на первом этапе исследования обследуемые пациенты в зависимости от массы тела были поделены на две группы. Исследуемые параметры сравнивали с контрольной группой, которая состояла из 30 добровольцев, не имеющих хронические бронхолегочные заболевания и ожирение.

Группу пациентов с повышенной массой тела составили 80 человек (ИМТ - 34,66 (33,64; 36,4)) с преобладанием женщин старшей возрастной категории. При этом, длительность анамнеза ожирения превышала длительность заболевания

бронхиальной астмой, а симптомы астмы наблюдались чаще и носили более продолжительный характер. Контроль над астмой был недостаточным, о чем свиде - тельствовал показатель ACQ-теста, равный 1,23 (0,9;1,5). Сведения, полученные из литературных источников, говорят о том, что ожирение является предиктором развития бронхиальной астмы, затрудняет достижение и поддержание контроля над астмой [46, 47, 78, 121, 143].

Отечественные и зарубежные ученые в своих исследованиях показали, что у тучных больных растяжимость мышечных волокон снижена, нарушены легочные объемы за счет спазма снижена проходимость мелких бронхов и бронхиол, снижается обратимость бронхообструкции. Данные нарушения провоцируют развитие коллапса дыхательных путей, ателектазов, «поверхностного» дыхания, усугубляют диспноэ [42, 44, 90, 96, 139, 156]. Результаты нашего исследования подтверждают вышеизложенные утверждения. У больных бронхиальной астмой в сочетании с алиментарно-конституциональным ожирением зафиксировано снижение показателей функции внешнего дыхания (ЖЕЛ меньше значений больных бронхиальной астмой и нормальной массой тела на 5,8%, показателей здоровых на 10,7%, ФЖЕЛ на 12% ниже значений в группе пациентов с БА и нормальным весом, ниже соответствующих контрольных значений на 14%, $ОФВ_1$ на 7,7% меньше значений здоровых пациентов. ПСВ ниже на 12,3% меньше показателей контрольной группы ($p < 0,01$) и на 4,4 % ниже значений больных астмой с нормальным весом).

Одной из важных гипотез взаимосвязи астмы и ожирения является гипотеза системного воспаления, главным звеном которого является жировая ткань. Zang X. и его соавторы в своих работах показали повышение уровня лептина при ожирении. Лептин оказывает прямое влияние на Т-лимфоциты, как следствие повышается синтез провоспалительных цитокинов [165]. Bergen H.T. et al. в своих исследованиях показали, что лептин активно участвует во внутриутробном формировании легочной ткани, путем активации синтеза эпителиальными клетками фосфолипидов, которые входят в состав сурфактанта. В нашем исследовании у пациентов выявлен дисбаланс в системе клеточного иммунитета,

который проявлялся в увеличении Т- лимфоцитов ($CD3^+$) на 10,6% выше значений контрольной группы, относительные и абсолютные значения Т-хелперов ($CD4^+$) превышали контрольные значения на 50,4% ($p < 0,001$) и 25,5% ($p < 0,01$) соответственно. Относительные и абсолютные значения цитотоксических клеток ($CD8^+$) были ниже показателей контрольной группы на 13,1% ($p < 0,05$) и 17,9% ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс ($CD4^+$/ $CD8^+$) на 36,2% больше значений группы контроля ($p < 0,05$). Выявленный у наших пациентов цитокиновый дисбаланс характеризовался повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α превышал контрольные значения на 18,8% ($p < 0,05$), ИЛ-17А на 81,1% ($p < 0,001$), соотношение ИЛ – 6 / ИЛ – 10 на 49,4% ($p < 0,01$)) и пониженным содержанием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 на 15,4% ($p < 0,05$) ниже показателей контрольной группы. ИНФ-γ на 10,5% ($p < 0,05$)). Дисбаланс адипокинов выражался в значимом повышении уровня лептина у наших пациентов. Показатели лептина, соотношение лептин/адипонектин в 3 раза были выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$). Следовательно, наше исследование подтверждает наличие системного воспаления у больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением.

У больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением в плазме крови наблюдался дисбаланс в системе липидных медиаторов воспаления и дефицит уровня плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 ДМА на 20% относительно контрольной группы ($p < 0,05$), 18:0ДМА на 37,9% ($p < 0,05$). Значимо снижен уровень эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) на 39,68% ($p < 0,05$) ниже контрольных значений и на 23,81% ($p < 0,05$) ниже значений в группе больных бронхиальной астмой и нормальной массой тела. Значения докозагексаеновой кислоты (22:6n-3) ниже контрольных значений на 38,92% ($p < 0,01$) и на 23,35% ($p < 0,05$) ниже значений в группе больных бронхиальной астмой и нормальным весом. При этом отмечалось повышение уровня арахидоновой кислоты (20:4n6) относительно контрольной группы на 23,07% ($p < 0,001$) и на 11,01% относительно группы больных бронхиальной астмой с нормальным весом. Дисба-

ланс в относительном содержании физиологически важных полиненасыщенных жирных кислот привёл к смещению отношения 20:4n6/20:5n3 в сторону увеличения на 36,93% (p <0,001) относительно контрольных значений и на 28,21% (p <0,001) относительно группы больных бронхиальной астмой и нормальным весом. Было увеличено со -

держание тромбоксана B_2 и лейкотриена B_4 по сравнению с группой контроля. При этом у больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением показатели лейкотриена B_4 выше контрольных значений на 44,87% (p <0,001) и на 31,58% (p <0,001) относительно группы больных астмой и нормальным весом. Значения тромбоксана B_2 на 15,97% (p <0,001) выше контрольных значений. Таким образом, можно сделать вывод, что, бронхиальная астма в сочетании с висцеральным ожирением сопровождается активацией синтеза липидных медиаторов, обладающих провоспалительными и бронхоконстрикторными эффектми и способных провоцировать развитие хронического воспаления в легочной ткани, тем самым усиливая дисфункцию органов дыхания.

Esing J. и соавторы в своих исследованиях показали наличие обратной корреляционной связи между лептином и $ОФВ_1$. В нашей работе также обнаружены прямые и обратные корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями. Установлена обратная корреляция между ИМТ и ИНФ-γ, прямая корреляции между ИМТ и ACQ. Выявлена обратная корреляция между провоспалительным ИЛ – 6 и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, ИЛ – 6 и ПСВ, ИЛ – 6 и $CD8^+$, прямая ассоциативная связь лептина с $CD4^+/CD8^+$, $CD19^+$ и обратная корреляция с $ОФВ_1$, $CD4^+$. Анализ взаимосвязей выявил обратную корреляцию между плазмалогенами 16:0DMA и ФНО-α, 20:0ДМА и ЖЕЛ. Выявлена прямая взаимосвязь между плазмалогеном 18:1ДМА и $CD4^+$, плазмалогена 18:0ДМА с $ОФВ_1$. Данные корреляции указывают на то, что нарушение функции легких и развитие хронического воспаления развиваются с участием плазмалогенов. Установлена прямая корреляция между эйкозапентаеновой кислотой (20:5n-3) и ЖЕЛ, между докозапентаеновой кислотой (22:6n-3) и ЖЕЛ, ФЖЕЛ.

В работе установлено, что у больных бронхиальной астмой в сочетании с

висцеральным ожирением имеется системное воспаление, которое характеризуется дисбалансом цитокинов и адипокинов и поддерживается установленным нами дефицитом плазмалогенов. Выявленные как прямые, так и обратные статистически значимые корреляционные связи умеренной и средней силы, доказывают патогенетические взаимосвязи астмы и алиментарно-конституционального ожирения на ранних стадиях.

Коррекция дисбаланса цитокинов, адипокинов и липидных медиаторов воспаления у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением является основным в достижении контроля над заболеванием. Персонифицированный подход в выборе методов и средств лечения эффективен в лечении пациентов с бронхиальной астмой и ожирением. Сложности при выборе оптимального ингаляционного глюкокортикостероида связаны с низкой приверженностью пациентов с легкой астмой к постоянному приему лекарственных препаратов, неумении правильно использовать ингалятор. Многие пациенты и врачи неправильно оценивают степень тяжести заболевания, а также важное значение имеет фактор доступности ингаляционных глюкокортикостероидов для больных бронхиальной астмой. Нарушения функций многих органов и систем, лекарственная непереносимость затрудняют подбор оптимальной медикаментозной терапии и определяют значимость немедикаментозных методов лечения. Исследования многих отечественных и зарубежных ученых доказывают эффективность применения сухих углекислых ванн в комплексном восстановительном лечении больных с различными заболеваниями внутренних органов. Научные труды, посвященные алкил-глицеринам малочисленны и касаются в основном заболеваний головного мозга, системы кровоснабжения. Ранее не проводились исследования эффективности совместного применения сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов у больных бронхиальной астмой и алиментарно-конституциональным ожирением.

Для определения эффективности сухих углекислых ванн в восстановительном лечении больных легкой астмой и висцеральным ожирением 1–2 степени 50 пациентов, которые получали базисную медикаментозную терапию, коротко действующие β_2 агонисты по требованию, получали сухие углекислые ванны, на курс

10 процедур через день.

Как показали ранее проведенные исследования (Вахова Е.Л.; Ежов В.В, Мизин В.И.; Лян Н.А.; Хан М.А. и др.), включение сухих углекислых ванн в комплексную реабилитацию пациентов с бронхиальной астмой и висцеральным ожирением является одним из безопасных, эффективных, легко выполняемых и хорошо совме-

стимых с другими лечебными воздействиями. В нашем исследовании все пациенты хорошо переносили процедуры сухих углекислых ванн. Комплексная реабилитация больных бронхиальной астмой и висцеральным ожирением с включением сухих углекислых ванн оказывает положительные эффекты на течение и контроль как астмы, так и ожирения. Результаты исследования показали значимые изменения параметров функции внешнего дыхания (ЖЕЛ увеличились на 12,5% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ на 16,5% ($p < 0,01$), $ОФВ_1$ на 9,6% ($p < 0,01$), $ОФВ_1$/ ЖЕЛ и $ОФВ_1$/ ФЖЕЛ повысились на 8,9% ($p < 0,05$) и 6,7% ($p < 0,05$) соответственно). Такая динамика доказывает уменьшение или полное нивелирование проявлений дыхательного дискомфорта за счет улучшения бронхиальной проходимости, что подтверждает результаты ранее проведенных исследований.

По мнению ряда специалистов, ненавязчивая стимуляция синтеза клеток лимфоидного ряда, которые участвуют в регуляции всех этапов воспалительной реакции в органах и иммунный ответ организма в целом, повышает эффективность лечебного воздействия [13, 68, 76]. После проведенного в настоящем исследовании курса сухих углекислых ванн, устранен дисбаланс клеточного иммунитета (снижение относительных показателей Т-хелперов ($CD4^+$) на 26,5% ($p < 0,001$), иммунорегуляторного индекса ($CD4^+$/ $CD8^+$) на 27,3% ($p < 0,01$), относительные и абсолютные значения цитотоксических клеток ($CD8^+$) повысились на 40,7% ($p < 0,05$) и 62,9% ($p < 0,01$) соответственно, абсолютные значения естественных киллеров ($CD16^+$, $CD56^+$) повысились на 29,2% ($p < 0,05$)), оказывая выраженное противовоспалительное действие.

При анализе уровня цитокинов у больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением после курса сухих углекислых ванн повысились

значения ИЛ-10 на 32,4% (p <0,001), ИНФ-γ на 25,5% (p <0,001); снизились показатели ИЛ-6 на 27% (p <0,01), ИЛ-17А на 36,6% (p <0,001). Значение ФНО-α снизилось не значимо, однако за счет увеличения ИЛ-10 статистически значимо снизилось соотношение ФНО-α/ИЛ-10 на 30,5% (p <0,05). Соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 снизилось на 45,2% (p <0,01). Таким образом, после курса восстановительного лечения с применением сухих углекислых ванн у больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением наблюдается коррекция исходного дисбаланса цитокинов.

У больных после курса восстановительного лечения с включением сухих углекислых ванн уровень лептина снизился на 34,4 % (p <0,001), значения адипонектина повысились на 64,3 % (p <0,001), отношение лептин/адипонектин снизилось на 59,8% (p <0,001). Таким образом, сухие углекислые ванны способствует устранению дисбаланса адипокинов.

При анализе обмена липидных медиаторов воспаления после курса сухих углекислых ванн у больных бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением содержание арахидоновой кислоты (20:4n6) снизилось несущественно, уровень эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) после курса сухих углекислых ванн повысился на 32,26% (p <0,001). Как следствие снизилось значение отношения 20:4n6/20:5n3 на 62,4% (p <0,001).

Полученные результаты исследования показали, что, не смотря, на то, что использование сухих углекислых ванн у больных легкой бронхиальной астмой и висцеральным ожирением позволяет быстрее достигнуть контроля над заболеванием, должной коррекции метаболизма липидных медиаторов воспаления не получено.

Проведенные ранее исследования по влиянию на уровень плазмалогенов плазмы крови (Касьянов С.П.; Латышев Н.А.) показали положительный эффект от приема алиментарных форм алкил-глицеринов, которые приводили к повышению содержания уровня плазмалогенов. Для подтверждения выдвинутых ранее гипотез, нами проведено исследование влияния алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов на течение бронхиальной астмы в сочетании с висцеральным

ожирением. Пациенты в течение 3 месяцев принимали алиментарные алкил-глицерины по 1 кап 3 раза в сутки перед едой. Суточная доза составляла 540 мг действующего вещества.

По истечении 3 месяцев пациенты чувствовали себя удовлетворительно. Показатели функции внешнего дыхания, ACQ- теста свидетельствовали о полном контроле бронхиальной астмы, клеточный иммунитет характеризовался дополнительным противовоспалительным действием (снизились относительные показатели Т-хелперов ($CD4^+$) на 19,5% ($p < 0,05$), повысились абсолютные показатели естественных киллеров ($CD16^+$, $CD56^+$) на 17,4% ($p < 0,05$)). Наблюдалось снижение ИЛ-6 на 10,17% ($p < 0,05$), повышение ИНФ-γ на 21,9% ($p < 0,05$), что так же подтверждает дополнительное противовоспалительное действие АГ.

Уровень лептина, спустя 3 месяца наблюдения, снизился на 18,1% ($p < 0,05$), уровень адипонектина повысился на 15,2 % ($p < 0,05$), отношение лептин/ адипонектин снизилось на 23,1% ($p < 0,05$). Выявленные изменения доказывают дополнительное положительное действие алиментарных алкил-глицеринов на процессы воспаления в жировой ткани у пациентов, которые ранее получали сухие углекислые ванны.

В результате проведенных исследований было выявлено, что, по истечении 3 месяцев у больных с бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением сохраняется положительное воздействие сухих углекислых ванн на процессы воспаления в жировой ткани и это положительное влияние усиливается на фоне приема алиментарных алкил-глицеринов.

Особое внимание уделено динамике липидных медиаторов воспаления. Спустя 3 месяца уровень 16:0ДМА повысился на 35,5%, 18:0 ДМА на 31,1% ($p < 0,01$), 18:1 ДМА на 27,3%, 20:0 ДМА на 53,8% ($p<0,05$). Как видно, прием алиментарных алкил-глицеринов приводит к значительному улучшению метаболизма плазмалогенов. Спустя 3 месяца приема алиментарных алкил-глицеринов морского происхождения, при оценке содержания полиненасыщенных жирных кислот, было выявлено снижение уровня арахидоновой кислоты (20:4n-6) на 20,68% ($p < 0,05$), увеличение уровня эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) на 41,14% (p

<0,01), докозагексаеновой кислоты (22:6n-3) на 42,07% (p <0,001). Как следствие, было установлено снижение значения отношения 20:4n6/20:5n3 в 2 раза (p <0,001), что доказывает липидкоррегирующий эффект веществ алкил-глицериновой структуры. Улучшение показателей состава полиненасыщенных жирных кислот положительно сказалось на динамике воспалительных эйкозаноидов. Наблюдалось снижение уровня лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2 на 72,21% и 25,1% соответственно (p <0,001).

Таким образом, полученные положительные результаты исследования показателей липидных медиаторов воспаления являются обоснованием применения дополнительных пищевых источников алкил-глицеринов для коррекции параметров системного воспаления.

Наблюдение за нашими пациентами в течение 12 месяцев выявило стойкий контроль над бронхиальной астмой, пациенты посещали лечащего врача только с профилактической целью.

В заключение вышеизложенного можно сделать вывод, что, бронхиальная астма, ассоциированная с алиментарно-конституциональным висцеральным ожирением, имеет характерные клинико-функциональные изменения, нарушения состояния клеточного иммунитета, дисбаланс цитокинов, адипокинов, липидных медиаторов воспаления, что обусловливает фенотипически ориентированный подход восстановительного лечения больных легкой астмой в сочетании с ожирением.

Сухие углекислые ванны повышают эффективность базисной медикаментозной терапии у больных частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени, улучшая вентиляционную способность легких, оказывая иммунокорригирующее действие, устраняя адипокиновый дисбаланс, и способствуют стабильному контролируемому течению астмы в течение года. После курса сухих углекислых ванн в комплексе с базисной медикаментозной терапией у больных частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени сохраняется дисбаланс липидных медиаторов

воспаления. Применение природных алкил-глицеринов морских гидробионтов после курса сухих углекислых ванн в комплексе с базисной медикаментозной терапией у больных частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени способствует восстановлению баланса липидных медиаторов воспаления, усилению иммунно-метаболических эффектов применения сухих углекислых ванн на фоне медикаментозной терапии, позволяет отказаться от приема β_2-агонистов короткого действия, профилактирует острые респираторные инфекции.

Выводы

1. У пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени в сравнении с больными бронхиальной астмой и нормальным весом контроль над заболеванием ниже. Характерным для пациентов с частично контролируемой астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени является дисбаланс клеточного звена иммунитета в виде повышения показателей $CD4^+$, $CD8^+$, повышение $CD4^+/CD8^+$. Дисбаланс цитокинов характеризовался увеличением провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-17А), снижением противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИНФ-γ), снижением отношения ИЛ-6/ИЛ-10. Адипокиновый дисбаланс проявлялся гиперпродукцией лептина, повышением соотношения лептин/адипонектин.

2. У пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени выявлен дисбаланс липидных медиаторов воспаления. Установленные взаимосвязи 16:0ДМА с ФНО-α, ИЛ – 6 ($r = – 0,66$; $r = 0,47$), 18:0ДМА с $ОФВ_1$ ($r = – 0,45$), 18:1ДМА и 20:0ДМА с ЖЕЛ ($r = 0,45$), 20:5n-3 с ЖЕЛ ($r= 0,48$), 22:6n-3 с ЖЕЛ ($r= 0,45$), 22:6n-3 с ФЖЕЛ ($r= 0,49$), Лейкотриен B_4 с ФЖЕЛ ($r= 0,43$), Лейкотриен B_4 с ИМТ ($r= 0,46$), Тромбоксан B_2 с ИМТ ($r= 0,49$), Тромбоксан B_2 с ACQ ($r = – 0,58$), Тромбоксан B_2 с Лептин ($r= 0,60$) доказывают участие липидных медиаторов воспаления в респираторной дисфункции. Установленные взаимосвязи между

клинико-функциональными параметрами, цитокинами, адипокинами, липидными медиаторами воспаления свидетельствуют о патофизиологической взаимосвязи легкой бронхиальной астмы и ожирения.

3. У пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени применение на фоне постоянной лекарственной терапии сухих углекислых ванн повышает уровень контроля над заболеванием, улучшает функцию внешнего дыхания, способствует нормализации показателей клеточного и цитокинового звеньев иммуни-

тета, улучшению метаболической активности жировой ткани. Выявлено снижение уровня $CD4^+$ на 26,5%, повышение относительного и абсолютного числа $CD8^+$ на 40,7% и 62,9%, абсолютного числа $CD16^+$, $CD56^+$ на 29,2%, нормализация индекса $CD4^+$/ $CD8^+$, что свидетельствует об увеличении супрессивной активности клеточного звена иммунитета. Противовоспалительное действие сухих углекислых ванн проявлялось снижением ИЛ-6 на 27%, ИЛ-17А на 36,6%, повышением противовоспалительного ИЛ-10 на 32,4%, ИНФ-γ на 25,5%. После курса сухих углекислых ванн нивелировался адипокиновый дисбаланс – уровень лептина снизился на 34,4%, адипонектина увеличился на 64,3%.

4. У пациентов с легкой бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением 1-2 степени после курса восстановительного лечения, включающего сухие углекислые ванны и базисную медикаментозную терапию, сохранялся дисбаланс липидных медиаторов воспаления, что явилось основанием для применения алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов, являющихся эссенциальным субстратом эндогенного синтеза данных липидов.

Внутренний прием алкил-глицеринов в течение 3 месяцев после комплексного восстановительного лечения у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с висцеральным ожирением способствовал восстановлению липидных медиаторов воспаления. Уровень 16:0ДМА повысился на 35,5%, 18:0 ДМА на 31,1%, 18:1 ДМА на 27,3%, 20:0 ДМА на 53,8%. Уровень арахидоновой кислоты (20:4n-6) снизился на 20,68%, лейкотриена B_4 на 72,21%, тромбоксана B_2 на

25,1%, отношение 20:4n6/20:5n3 в 2 раза. Уровень эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) повысился на 41,14%, докозагксаеновой кислоты (22:6n-3) на 42,07%. Через 3 месяца приема алкил-глицеринов на фоне восстановления баланса липидных медиаторов воспаления степень контроля над заболеванием дополнительно повысилась, динамика параметров иммунного, адипокинового статуса свидетельствовала о пролонгировании и усилении достигнутых противовоспалительных и метаболических эффектов сухих углекислых ванн.

5. У пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени после курса восстановительного лечения с применением сухих углекислых ванн и последующим приемом алиментарных алкил-глицеринов наблюдался стойкий клинический эффект, характеризующийся достижением и сохранением полного контроля над астмой в течение 12 месяцев у всех пациентов, проходивших лечение: обращение на прием в поликлинику носило профилактический характер, пациенты в течение года не пользовали коротко действующие β_2 агонисты, не имели случаев нетрудоспособности по поводу обострений бронхиальной астмы или других заболеваний органов дыхания.

Практические рекомендации

1. Пациентам с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени на амбулаторном этапе восстановительного лечения на фоне низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов рекомендуется применение сухих углекислых ванн.

2. Курс приёма сухих углекислых ванн рекомендуется проводить на устройстве «Реабокс» в количестве 10 процедур следующей продолжительностью: процедуры 10 минут с концентрацией углекислого газа 15-18 об% проводят в течение 2-3 минут при проведении первых трех процедур, с 4-й по 10-ю процедуру проводят в течение 3-х минут содержание углекислого газа повышают до 20 об%, длительность процедуры – до 15 минут.

3. Пациентам с частично контролируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени, получающим постоянную медикаментозную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов на амбулаторном этапе, проведение курсов сухих углекислых ванн рекомендуется один раз в год.

4. При легкой бронхиальной астме в сочетании с висцеральным ожирением для повышения контроля рекомендовано применение алиментарных алкилглицеринов в виде биологически активной добавки к пище в течение 3 месяцев в суточной дозе 540 мг. Алкил-глицериды, выделенные из липидов печени кальмара, устраняют дисбаланс липидных медиаторов воспаления, характерный для сочетанного течения бронхиальной астмы и алиментарно-конституционального ожирения, повышая терапевтические эффекты сухих углекислых ванн в комплексе с медикаментозной терапией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	алкил - глицерины
АГЭ	алкил - глицериновые эфиры
АДМА	асимметричный диметиларгинин
АК	арахидоновая кислота
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГК	докозагексаеновая кислота
ДМА	диметилацетали
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ЖК	жирные кислоты
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ИК	индекс Кетле
ИЛ	интерлейкин
ИНФ-γ	интерферон - гамма
ИФР-1	инсулиноподобный фактор роста - 1
КДБА	β_2-агонистов короткого действия
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МЭЖК	метиловый эфир жирной кислоты
НМТ	нормальная масса тела
$ОФВ_1$	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПСВ	пиковая скорость выдоха
РРО	российское респираторное общества
СУВ	сухие углекислые ванны
ТГ	триглицериды

Продолжение

ФАТ	фактор активации тромбоцитов
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФЛ	фосфолипиды
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ХС	холестерин
GINA	глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы
eNOS	эндотелиальная синтаза оксида азота
Ig	иммуноглобулин
NFkB	нуклеарный фактор каппа В
NO	оксид азота
Th	Т-хелперы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, А.М. Кулбаисов и др. // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. – № 1. – С. 84-95.

2. Авдеев, С.Н. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, А.С. Белевский и др. // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 82-92.

3. Авдеев С.Н. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжёлой и тяжёлой астмы в России / С.Н. Авдеев, Е.В. Григорьева // Качественная клиническая практика. – 2011. – №3. – С. 2–7.

4. Аджимамудова, И.В. «Сухие» углекислые ванны в терапии бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. …канд. мед. наук: 14.05.51, 14.00.09 / Аджимамудова Ирина Валерьевна. – М., 2002. – 25 с.

5. Айсанов, З.Р. Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2 / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов, А.С. Белевский, Н.А. Вознесенский // Терапевтический архив. – 2021. – 93 (4). – С. 449-455.

6. Анохина, Т.Н. Трудная для контроля бронхиальная астма: всегда ли это тяжелая форма заболевания? / Т.Н. Анохина, А.С. Белевский. // Астма и аллергия. – 2016. – 2. – С. 31-36.

7. Архипов, В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87-93.

8. Белоцерковская, Ю.Г. Еще раз о проблеме легкой бронхиальной астмы / Ю.Г. Белоцерковская, А.И. Синопальников, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов // Медицинский совет. – 2019. - № 12. – С. 70-77.

9. Бродская, О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме / О.Н. Бродская // Практическая пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 3-13.

10. Бродская, О.Н. Легкая бронхиальная астма. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика / О.Н. Бродская // Медицинский совет. – 2017. – № 18. – С. 95-101.

11. Бродская, О.Н. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонифицированный подход / О.Н. Бродская, А.С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 3-8.

12. Вахова, Е.Л. Сухие углекислые ванны в медицинской реабилитации детей / Е.Л. Вахова, Н.А. Лян, О.К. Григорьева // Вестник восстановительной медицины. – 2015. - № 6. – С. 48-52.

13. Визель, А.А. Новый подход к лечению бронхиальной астмы любой степени тяжести / А.А. Визель, И.Ю. Визель, А.С. Белевский // Пульмонология. – 2020. – Т. 19. - № 5. – С. 74-78.

14. Гладышев, М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека / М.И. Гладышев // Журнал Сибирского Федерального Университета. Биология. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 352-386.

15. Глазкова, И.В. Плазмалогены – биологически активные липиды: свойства, получение / И.В. Глазкова, В.А. Саркисян, Н.В. Жилинская, А.А. Кочеткова, В.М. Коденцова, Е.Е. Зорина, А.Д. Малинкин // Известия вузов. Пищевая технология. – 2016. – № 4. – С. 69-73.

16. Грахова, М.А. Бронхиальная астма у пациентов с ожирением (обзор литературы) / М.А. Грахова, И.А. Трошина, М.Е. Зинкевич, М.Е. Мясников // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – № 4. – С. 172-180.

17. Дадаева, В.А. Роль здорового питания при бронхиальной астме / В.А. Дадаева, Г.И. Нуруллина, Д.И. Лебедева, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 4. – С. 119-125.

18. Данилова, А.Л. Влияние природных 1-*О*-алкил-глицеринов на защитный статус организма у пожилых людей / А.Л. Данилова, Л.В. Шульгина, А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов, Н.А. Латышев, С.П. Касьянов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12. – С. 1194-1198.

19. Демко, И.В. Клинико-функциональные и лабораторные особенности у больных бронхиальной астмой молодого возраста в сочетании с ожирением / И.В. Демко, Е.А. Собко, И.А. Соловьева, А.Ю. Крапошина, О.П. Ищенко, Н.В. Гордеева, С.А. Егоров, С.С. Втюрина // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 9-16.

20. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Лобанова Н.Г., Антонюк М.В. Метаболические превращения полиненасыщенных жирных кислот при хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исслед. – 2015. – № 11. С. 201-206.

21. Дудченко, Л.Ш. Реабилитация больных бронхиальной астмой с ожирением / Л.Ш. Дудченко, В.В. Ежов В.В., С.И. Ковальчук, Е.Н. Кожемяченко, С.Н. Беляева, Г.Г. Масликова // Курортная медицина. – 2018. – № 2. – С.64-69.

22. Дудченко, Л.Ш. Современное ведение больных бронхиальной астмой (обзор литературы) / Л.Ш. Дудченко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – № 4. – С. 77-85.

23. Ежов, В.В. Применение сухих углекислых ванн в клинической практике / В.В. Ежов, А.Ю. Царев, Т.Е. Платунова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2017. – Т. 23. – № 2. – С. 63-76.

24. Ежов, В.В. Особенности лечебного действия сухих углекислых ванн у пациентов с кардио- и цереброваскулярными заболеваниями / В.В. Ежов, В.И. Мизин, Н.А. Северин, А.Ю. Царёв, Т.Е. Платунова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2017. – Т. 23. – № 4. – С. 17-25.

25. Емельянов, А.В. Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.Р. Сергеева // Медицинский совет. – 2019. – № 15. – С. 29-36.

26. Запорожская, Л.И. Характеристика и биологическая роль эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот / Л.И. Запорожская, И.В. Гаммель // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С. 134-136.

27. Зарипова, Т.Н. Бронхиальная астма и верхние отделы системы пищеварения: клинические параллели / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Н.М. Юрьева //

Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – № 5. – С. 629-635.

28. Кабирова, Э.Ф. Применение сухих углекислых ванн в комплексном лечении больных с профессиональной бронхиальной астмой / Э.Ф. Кабирова, А.И. Борисова, Ф.А. Урманцева, А.Б. Бакиров, Г.Ф. Шамуратова, Д.О. Каримов // Медицина труда и экология человека. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С.72-77.

29. Казначеева, Л.Ф. Клинические особенности течения атопического дерматита у детей при применении «сухих» углекислых ванн / Л.Ф. Казначеева, В.В. Мессерова, К.С. Казначеев, Н.В. Геращенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – № 2 (45). – С. 17-20.

30. Камалетдинов, С.Х. Применение воздушно-озоновых и сухих углекислых ванн в санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда / С.Х. Камалетдинов, Л.Т. Гильмутдинова, Н.Х. Янтурина, А.М. Саитова, О.В. Бурунова, Г.Т. Бикбулатова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5. – № 4. – С. 105-109.

31. Каратеев, А.Е. Эйкозаноиды и воспаление / А.Е. Каратеев, Т.Л. Алейникова // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 73-86.

32. Касьянов, С.П. Фармакологические эффекты биологически активной добавки к пище на основе моноалкилглицеринов / С.П. Касьянов, Н.А. Латышев, В.И. Светашев, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, Т.И. Виткина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 39-42.

33. Кляритская, И.Л. Патогинетическая роль и клиническое значение гастроэзофагеального рефлюкса при бронхиальной астме / И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, М.Г. Шкадова, Г. Шахбазиди // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – № 2. – С. 56-63.

34. Кобалава Ж.Д. Современные перспективы в лечении бронхиальной астмы / Ж.Д. Кобалова, Е.К. Шаварова, Т.Б. Дмитрова, А.В. Богомаз // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 5. – С. 17-24.

35. Корчажкина, Н.Б. Сухие углекислые ванны в профилактике и медицинской реабилитации детей с заболеваниями органов дыхания (обзор литературы) / Н.Б. Корчажкина, М.А. Хан, М.А. Рассулова, О.Ю. Александрова, Е.Л. Вахова,

Н.А. Лян // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 11-16.

36. Курбачева, О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15-24.

37. Латышев, Н.А. Алкил – глицериновые эфиры морских организмов: структура, распределение и биологическая активность / Н.А. Латышев, С.П. Касьянов, Ю.Г. Блинов // Известия ТИНРО. – 2012. – Т. 169. – С. 261-277.

38. Леонтьева, Н.М. Бронхиальная астма легкой степени: проблемы диагностики и возможности функциональных методов исследования / Н.М. Леонтьева, И.В. Демко, Е.А. Собко, И.А. Соловьева, А.Ю. Крапошина, Н.В. Гордеева // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №1. С. 5-13.

39. Леонтьева, Н.М. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы / Н.М. Леонтьева, И.В. Демко, Е.А. Собко, О.П. Ищенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №77. С. 99-106.

40. Лескова, И.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем / И.В. Лескова, Е.В. Ершова, Е.А. Никитина, В.Я. Красниковский, Ю.А. Ершова, Л.В. Адамская // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 16 (1). – С. 20-26.

41. Лян, Н.А. Физическая реабилитация детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, Е.А. Турова, И.И. Иванова, И.А. Бокова, И.И. Калиновская // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 4 (98). – С. 20-25.

42. Лян, Н.А. Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Хан, Д.А. Иванова, И.М. Чукина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – Т. 89. – № 6. – С. 47-53.

43. Маркова, Т.Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т.Н. Маркова, Д.С. Фомина, А.А. Костенко, Е.Н. Бобрикова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 4. – С. 126-132.

44. Мизин, В.И. Применение сухих углекислых ванн «Реабокс» в клинической практике / В.И. Мизин, А.С. Иващенко, В.В. Ежов, А.Ю. Царев, Н.А. Севе-

рин, Л.Ш. Дудченко, С.И. Ковальчук, Т.Е. Платунова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 80-87.

45. Минеев, В.Н. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, В.И. Трофимов // Клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 4-10.

46. Минеев, В.Н. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева // Врач. – 2011. – № 4. – С.53-56.

47. Минеев, В.Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, Т.С. Васильева, В.И. Трофимов // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 102-107.

48. Ненартович, И.А. Бронхиальная астма и ожирение / И.А. Ненартович, В.Ф. Жерносек // Иммунология, Аллергология, Инфектология. – 2014. – № 1. – С. 27-32.

49. Ненашева, Н.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы 2016: что нового? / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С.3-10.

50. Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2-11.

51. Ненашева, Н.М. Проблемы и возможные пути оптимизации контроля бронхиальной астмы у взрослых пациентов: развитие концепции поддерживающей и симптоматической терапии одним ингалятором / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2015. – № 3.– С. 2-11.

52. Нестеренко, З.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. EAACI-2018 / З.Ф. Нестеренко, Е.М. Булатова, О.В. Лагно // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 103-110.

53. Никитюк, Ю.В. Применение сухих углекислых ванн в медицинской реабилитации детей с различными заболеваниями / Ю.В. Никитюк, М.А. Хан, Н.А. Микитченко, И.И. Иванова, А.В. Дедурина // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 4(96). – С. 62-70.

54. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Кнышова В.В., Жукова Н.В., Би-

валькевич Н.В. Состав жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2013. – № 48. – С. 33-38.

55. Новгородцева, Т.П. Перспективы использования природных алкил – глицеринов в таргетной терапии бронхиальной астмы, ассициированной с ожирением (Обзор литературы) / Т.П. Новгородцева, О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – № 6. – С.103-110.

56. Овчинникова, А.Н. Физиотерапевтические методы лечения заболеваний органов дыхания / А.Н. Овчинникова, М.А. Рассулова, М.В. Куандыкова // Астма и аллергия. – 2018. – № 1. – С. 3-6.

57. Осипенко, А.Н. Плазмалогенны фосфолипиды в интактных и пораженных атеросклерозом артериях / А.Н. осипенко // Вестник МДУ им. А.А. Куляшова. – 2020. – № 2(56). – С. 70-78.

58. Полякова, С.И. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов / С.И. Полякова, Г.В. Засурцев, П.В. Паршина, Б.А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. –Т. 66. – №4. С.16-24.

59. Пономарева, Ю.В. Оптимизация фармакотерапии бронхиальной астмы у взрослых – возможности достижения контроля / Ю.В. Пономарева // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14. – № 3 (79). – С. 29-34.

60. Попова, М. С. Влияние физических тренировок на гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме / М. С. Попова. // Молодой ученый. – 2019. – № 52 (290). – С. 448-451.

61. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования атопических заболеваний // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 233-241.

62. Приступа, Л. Н. Механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения / Л. Н. Приступа, А. А. Фадеева // Пульмонология. – 2012. – № 3. – С. 97-103.

63. Приходько, А.Г. Изучение эффективности применения биологически

активной добавки «липидомарин» у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, Н.А. Латышев, Е.А. Бородин, Е.В. Ушаков, Е.Ю. Афанасьева // VII съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием. – 2017. – Благовещенск. – 30-31 мая.

64. . Руненко С.Д., Зайцева О.В., Жуковская А.В., Петряйкина Е.Е., Заборова В.А., Султанова О.А., Бутко Д.Ю. Современные представления о патогенетических механизмах при сочетании бронхиальной астмы и ожирения в детском возрасте // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – №4. – С. 58-66.

65. Смирнова, М.И. Изменения и рекомендации по лечению бронхиальной астмы с 2019г. Обзор данных в помощь врачу первичного звена / М.И. Смирнова, Д.Н. Антипушина, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – №5. – С. 71-80.

66. Соловьева, И.А. Бронхиальная астма и ожирение / И.А. Соловьева, Е.А. Собко, И.В. Демко, А.Ю. Крапошина и др. // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 3. – С. 116-120.

67. Соловьева, И.А. Оценка уровня контроля при синтропии бронхиальной астмы и ожирения у лиц молодого возраста / И.А. Соловьева // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2. – С. 25-31.

68. Стацкая, С.Ю. Влияние комбинированного применения сухих углекислых ванн и озонотерапии на показатели гемодинамики у больных артериальной гипертонией на санаторном этапе медицинской реабилитации / С.Ю. Стацкая, Е.М. Гадзиева, Н.М. Саликова, А.В. Яшков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – № 2-2 (93). – С. 154-155.

69. Тер-Акопов, Г.Н. Перспективы применения сухих углекислых ванн в спорте высших достижений / Г.Н. Тер-Акопов, Ю.А. Белкин, С.К. Месропян //Современные вопросы биомедицины. – 2017. – № 1(1). – С. 8.

70. Терских, Е.Д. Сравнительная эффективность озонотерапии и сухих углекислых ванн в санаторном лечении пациентов с артериальной гипертензией/ Е.Д. Терских, Е.И. Сычева, И.И. Комиссарова // Вестник физиотерапии и ку-

рортологии. – 2019. – № 3 (98). – С. 75-77.

71. Трибунцева, Л.В. Бронхиальная астма и ожирение – патологический тандем: роль питания / Л.В. Трибунцева, В.Т. Бурлачук, Е.А. Раскакина, С.А. Кожевникова // Лечащий врач. – 2021. – № 4. – С. 7-11.

72. Урманцева, Ф.А. Применение сухих углекислых ванн в комплексном лечении больных профессиональной бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести в стадии обострения / Ф.А. Урманцева, А.У. Шагалина, Э.Ф. Идиятуллина, Е.Р. Абдрахманова, А.Б. Бакиров // Гигиена, профпатология и риски здоровью населения. – 2016. – С. 566-569.

73. Урясьев, О.М. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективность противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой / О.М. Урясьев, Ю.А.Панфилов // Наука молодых. – 2013. – № 4. – С. 81-89.

74. Фассахов, Р.С. Легкая бронхиальная астма: от парадоксов к оптимизации терапии / Р.С. Фассахов // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 38-42.

75. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/

76. Фомин, В.В. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и оценка уровня адипокинов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / В.В. Фомин, Н.В. Чичкова, А.А. Гаспарян, Е.П. Гитель, В.П. Фисенко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – № 3. – С.262-267.

77. Фомина, Д.С. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей / Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина, Ю.Г. Алексеева, Е.Н. Бобрикова // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 94-100.

78. Хан, М.А. Сухие углекислые ванны в медицинской реабилитации детей / М.А. Хан, И.В. Погонченкова, Е.Л. Вахова, М.А. Рассулова, Н.А. Лян, И.А. Бокова // Педиатрия. – 2018. – № 5 (149). – С. 51-56.

79. Царев, А.Ю. Применение сухих углекислых ванн «Реабокс» в невроло-

гической практике / А.Ю. Царев, В.В. Ежов, Л.А. Куницына, Т.Е. Платунова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2017. – № 3 (23). – С. 115.

80. Чичкова, Н.В. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани / Н.В. Чичкова, А.А. Гаспарян, Е.П. Гитель, Н.С. Серова, В.В. Фомин // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 4-9.

81. Шапран, Н.Ф. Сочетанное применение «сухих» углекислых ванн и инфракрасной саунотерапии в комплексе санаторной реабилитации беременных с высоким риском развития гестоза / Н.Ф. Шапран, И.А. Нечухаева, М.Н. Сытникова, М.А. Аравицкая, Т.А. Трисецкая // Физиотерапевт. – 2011. – № 7. – С. 45-46.

82. Шартанова, Н.В. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме / Н.В. Шартанова, Т.Н. Суровенко, Е.Ф. Глушкова // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2015. – № 2-3 (48). – С 40-49.

83. Шартанова, Н.В. Бронхиальная астма и ожирение: проблемы и врачебная тактика / Н.В. Шартанова, Т.Н. Суровенко, Е.Ф. Глушкова // Справочник поликлинического врача. – 2016. – № 2. – С. 45-50.

84. Яшина, Л.А. Бронхиальная астма у больных с ожирением-особый фенотип заболевания / Л.А. Яшина, С.Г. Ищук // Астма и аллергия. – 2011. – №4 – С. 46-49.

85. Яшков, А.В. Оценка гемодинамики у пациентов с гипертинической болезнью при применении сухих углекислых ванн и озонотерапии / А.В. Яшков, С.Ю. Стацкая, А.Б. Пополитов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2021. – № 1 (20). – С. 5-12.

86. Agache, I. Advances and highlights in asthma in 2021 / I. Agache, I. Eguiluz-Gracia, C. Cojanu, S. del Giacco et al. // Allergy – 2021 .– № 67 – P. 3390-3407.

87. Agache, I. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C.Akdis, M. Julet, J.C.Virchow // Allergy – 2012 .– Vol. 67 – P. 835-846.

88. Ali, N.S. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma / N.S. Ali, K. Nanji

// Cureus. – 2017. – № 9. – P. 88-100.

89. Alhamdan, F. Differential Regulation of Interferon Signaling Pathways in CD4^{+}T Cells of the Low Type-2 Obesity-Associated Asthma Phenotype / F. Alhamdan, L.M. Marsh, F. Pedersen et al. // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22. – № 18. – P. 10144

90. Almsherqi, Z.A. Potential Role of Plasmalogens in the Modulation of Biomembrane Morphology / Z.A. Almsherqi // frontiers in Cell and Developmental Biology/ - 2021. – № 9. – P. 1-10.

91. Althoff, M.D. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD / M.D. Althoff, A. Ghincea, L.G. Wood, F. Holguin, S. Sharma // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – Vol. 9. - № 11. – P. 3877-3884.

92. Anderson, W.J. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? / W.J. Anderson, B.J. Lipworth. //Ann Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 108. – N 4. – P. 237-242.

93. Asthma // World Health Organization: [site]. – 2020. – URL: https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/asthma (date of retrieved 2017-01-21)

94. Baffi, C.W. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications / C.W. Baffi, D.E. Winnica, F. Holguin // Asthma Research and Practice. – 2015. – № 1. – P. 1-7.

95. Baltieri, L. Correlation between levels of adipokines and inflammatory mediators with spirometric parameters in individuals with obesity and symptoms of asthma: Cross-sectional study / L. Baltieri, E. Cazzo, D.A. Oliveira Modena, R.C. Gobato Rentel, L.C. Martins, E.A. Chaim // J Pulmonology. – 2022. – Vol.28. – № 2. – P. 105-112.

96. Baltieri, L.Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: one-year follow-up / L. Baltieri, E. Cazzo, A.L. de Souza, S. Monte-Alegre, R.P. Vieira, E. Antunes, G.C. Mello, et al. // Respir Med. – 2018. - Vol. 145. – № 1. – P. 48-56.

97. Bateman, E.D. Positioning As-needed Budesonide-Formoterol for Mild Asthma / E.D. Bateman, P.M. O"Byrne, J.M. FitzGerald et al. // Annals of the American Thoracic Society. – 2021. - № 12. – P. 7-17.

98. Bergquist P, Crompton GK. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2001 Jul;18(1):248.

99. Bhakta, N.R. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again / N.R. Bhakta, P.G. Woodruff // Immunol. Rev. – 2011. – Vol. 242. – N 1. – P. 220-232.

100. Boulet, L.P. Asthma and obesity / L.P. Boulet // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43. – N 1. – P. 8-21.

101. Boulet, L.P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. / L.P.Boulet, H.Turcotte, J.Martin, P.Poirier // Respir Med. – 2012. – Vol. 106. № 5 – P. 651-660.

102. Bozelli, J.C. Plasmalogen Replacement Therapy / J.C. Bozelli, R.M. Epand // Membranes. – 2021. - № 11. – P. 1-18.

103. Bozelli, J.C. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases / J.C. Bozelli, S. Azher and R.M. Epand // frontiers in Physiology. – 2021. – № 12. – P. 1-19.

104. Braverman N.E., Moser A.B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – № 9. – P. 42-52.

105. Brehm, J.M. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. / J.M.Brehm, E.Acosta-Perez, L.Klei L et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 186, № 2 – P. 140-146.

106. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Aliment Pharmacol Ther. – 2018. – № 47(2). – P. 176-191

107. Brumpton, B.M. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study / B.M. Brumpton, C.A. Jr. Camargo, P.R. Romundstad, A. Langhammer, Y. Chen, X.M. Mai // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – N 6. – P. 1495-1502.

108. Carpaij, O.A. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications / O.A. Carpaij, M. van den Berge // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2018. – Vol. 24. – N 1. – P. 42-49.

109. Cevhertas, L. Advances and recent developments in asthma in 2020 / L. Cevhertas,I. Ogulur, J. D. Maurer, D. Burla et al. // Allergy. – 2020. – № 75. – P. 3124-

3146.

110. Cosmi, L. Th 17 cells: new players in asthma pathogenesis / L. Cosmi, F. Liotta, E. Maggi, S. Romagnani, F. Annunziato // J. Allergy. – 2011. – Vol. 66. – P.989-998.

111. Denisenko Y.K., Lobanova E.G., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Nazarenko A.V. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review // Int. J. Chem. Biomed. Sci. – 2015. – № 1(3). – P. 70-78.

112. Di Filippo, P. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic prepubertal children / P. Di Filippo, A. Scaparrotta, D. Rapino, T. de Giorgis, I. Petrosino, M. Attanasi, S. Di Pillo, F. Chiarelli, A. Mohn // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 31. – N 1. – P. 45-51.

113. Dixon, A.E. Diet and Metabolism in the Evolution of Asthma and Obesity / A.E. Dixon, F. Holguin // Clin Chest Med. – 2019. – Vol. 40. - № 1. – P. 97-106.

114. Dixon, A.E. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity / A.E. Dixon, E.M. Clerisme-Beaty, E.A. Sugar et al. // J Asthma. – 2011. – № 7. – P. 7-13.

115. Dixon, A.E.The effect of obesity on lung function / A.E. Dixon, U. Peters // Expert Rev Respir Med. – 2018. – Vol. 12. – № 9. – P. 755-767.

116. Ekstrom, S. Body mass index development and asthma throughout childhood / S. Ekstrom, J. Magnusson, I. Kuii et al. // American Journal of Epidemiology. – 2017. – Vol. 186. – № 2. – P. 255-263.

117. Foster, J. Perspectives of mild asthma patients on maintenance as-needed preventer treatment regimens: a qualitative study / J. Foster, R. Beasley, I. Braithwaite et al. // BMJ Open. – 2022. – № 12. – P. 1-4.

118. Francisco. V. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin / V. Francisco, J. Pino, V. Campos-Cabaleiro et al.// Front Physiology. – 2018. – № 9. – P. 1-20.

119. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, Bonini M, Charles D, Reeves T, Carlsen KH, Haahtela T, Bonini S, Fonseca J, Agache I, Papadopoulos NG, Delgado

L. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. Allergy. 2016 Apr; 71(4):433-42.

120. Garcia-Rio, F. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions / F. Garcia-Rio, M.J. Alvarez-Puebla, I. Esteban-Gorgojo, P. Barranco, J. M. Olaguibel // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2019. – Vol. 29. – № 4. – P. 262-271.

121. Giovanni, P. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why / P. Giovanni, M. Giulio, F. Sebastian et al. // J. Allergy and Clinical Immunology. 2021. – № 1. – P.52-58.

122. Global Initiative for Asthma. GINA (Update 2016 - 2021). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ginasthma.org/ginareports/

123. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases // Chest. – 2013. – № 144. –P. 1906-1912.

124. Guguen, C. Obesity and asthma: Mechanisms and therapeutic options / C. Guguen, C. Launois, V. Dormoy // Rev Mal Respir. – 2020/ – Vol. 37. – № 2. – P. 134-143.

125. Ha, T-W. Association Between Environmental Factors and Asthma Using Mendelian Randomization: Increased Effect of Body Mass Index on Adult-Onset Moderate-to-Severe Asthma Subtypes / T-W Ha, H-U. Jung, D. J. Kim, E. J. Baek et al. // J Frontiers in Genetics. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-12.

126. Hammad, H. The basic immunology of asthma / H. Hammad, B.N. Lambrecht // J. Cell. – 2021. – Vol. 184. - № 6. – P.1469-1485.

127. Honsho M., Abe Y., Fujiki Y. Dysregulation of Plasmalogen Homeostasis Impairs Cholesterol Biosynthesis // J. Biol. Chem. 2015. 290. (48). 28822–28833

128. Jiang, D. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis / D. Jiang, L. Wang, C. Bai, O. Chen // Allergy Asthma Clinical Immunology. – 2019. – Vol.15. – № 1. – P.16-27.

129. Kaur, R. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine / R. Kaur, G. Chupp // Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 144. – № 1. – P. 1-12.

130. Kolinsky, N.C.Apractical approach to assist asthmatics to lose weight / N.C.

Kolinsky, N. Weare-Regales, R.F. Lockey // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – Vol. 9. – P. 2245-2254.

131. Kuder, M.M. Optimizing lifestyle interventions in adult patients with comorbid asthma and obesity / M.M. Kuder, S.M. Nyenhuis // J. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2020. – Vol. 14. – P.1-13.

132. Lai, L. Association between Physician-Diagnosed Asthma and Weight Status among Chinese Children: The Roles of Lifestyle Factors / L. Lai, T. Zhang, X. Zeng et al. // Int J Environ Res Public Health. – 2020/ - Vol. 17/ - № 5. P.1599-1611.

133. Lambrecht, B. The Cytocines of Asthma / B.N.Lambrecht, H. Hammad, J.V. Fahy // J. Immunitet. – 2019. – Vol. 50, – N 4. – P.975-991.

134. Li, Y. Evaluating the Causal Association Between Educational Attainment and Asthma Using a Mendelian Randomization Design / Y. Li, W. Chen, S. Tian, S. Xia, B. Yang // Front Genet. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-12.

135. Lommatzsch. M. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults / M. Lommatzsch, R. Buhl, S. Kom // Dtsch Arztebl Int. – 2020. – № 117. – P. 34-44.

136. Lugogo, N.L. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? / N.L. Lugogo, M. Kraft, A.E. Dixon // J ApplPhysiol. – 2010. – Vol. 108. – P. 729-734.

137. Lugogo, N.L. Obesitys effect on asthma extends to diagnostic criteria / N.L. Lugogo, C.L. Green, N Agada et al. // Epidemiology and health care delivery. – 2018. – Vol. 141. - № 3. – P. 1096-1104.

138. Magnusson C.D., Haraldsson G.G. Ether lipids // Chem. Phys. Lipids. 2011. 164. 315–340.

139. Mangold H., Paltauf F. Ether lipids: biochemical and biomedical aspects. N.Y.: Academic Press, 1983. 456.

140. McLoughlin, R.F. The Management of Extrapulmonary Comorbidities and Treatable Traits; Obesity, Physical Inactivity, Anxiety, and Depression, in Adults With Asthma / R.F. McLoughlin, V.M. McDonald VM // Front Allergy. – 2021. – Vol. 22. - № 2. – P. 1-18.

141. Miethe, S. Obesity and asthma / S. Miethe, A, Karsanova, A. Karaulov. H. Renz // J Allergy and Clinical immunology. – 2020. – Vol. 146. - № 4. – P. 685-693.

142. Miethe, S. Effects of obesity on asthma: immunometabolic links / S. Miethe, M. Guarino, F. Alhamdan, H. Simon, H. Renz, J. Dufour, D. Potaczek, H. Garn / Expert Rev Respir Med. – 2018. – Vol. – 128. - № 7-8. P. 755-767.

143. Mohammad, J. Association of asthma with low serum vitamin D and its related musculoskeletal and psychological symptoms in adults: a case-cjntrol study / J. Mohammed, D. Alkhatatbeh, S.H. Almomani, K.K. Abdul-Razzak, S. Samrah // Primary Care Respiratory Medicine. – 2021. - № 21. – P. 1-8.

144. Mohanan, S. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care/ S. Mohanan, H. Tapp, A. McWilliams, M. Dulin // Experimental Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 239. – P. 1531-1540.

145. Moreira, A. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based / A. Moreira, M. Bonini, V Garcia-Larsen., S. Bonini, S. R. Del Giacco, I. Agache, J. Fonseca, N. G. Papadopoulos, K.H. Carlsen, L. Delgado, T. Haahtela // Clinical Practice Guideline (Part I) Allergy. – 2013. – Vol. 68. – P. 425-443.

146. Muc, M. Association between obesity and asthma – epidemiology, pathophysiology and clinical profile / M. Muc, A. Mota-Pinto, C. Padez // Nutr Res Rev. – 2016. – Vol. 12. – P. 1-8.

147. Myung J, Lee H, Kim TH, et al. Relationships between self-reported asthma and pulmonary function and various measures of obesity. J Asthma. 2018;55(7):741-749.

148. Nasiri Kalmarsi, R. Serum levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma severity, lung function and BMI / R. Nasiri Kalmarsi, P. Ataee, M. Mansori et al. // Allergologia et Immunopathologia. – 2017. – Vol. 45. - № 3. – P. 258-264.

149. Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Zhukova N.V., Gvozdenko T.A. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases // Lipids Health Dis. 2013. 12. 117.

150. Olaguibel, J.M. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire / J.M.

Olaguibel, S. Quirce, B. Juliá, C. Fernández, A.M. Fortuna, J. Molina, V. Plaza // Respir. Res. – 2012. – Vol. 13. –N 1. – P. 50-60.

151. Paul, G. Vitamin D and asthma / G. Paul, J.M. Brehm, J.F. Alcorn, F. Holguín, S.J. Aujla, J.C. Celedón // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185. – N 2. – P. 124-132.

152. Peters, U. Obesity and asthma / U. Peters, A.E. Dixon, E. Forno // J Allergy and Clinical Immunology. - 2018/ - Vol.141. - № 4. – P. 1169-1179.

153. Pietiläinen K.H., Róg T., Seppänen-Laakso T. Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans // PLoS Biol. 2011. 9.

154. Pite, H. Metabolic Dysfunction and Asthma: Current Perspectives / H. Pite,L. Aguiar,J. Morello,E. C Monteiro et al. // J Asthma Allergy. – 2020. – Vol. 27. – № 13. – P. 237-247.

155. Price, D. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey / D. Price, M. Fletcher, T. van der Molen et al. // NPJ Prim. Care Respir. Med. – 2014. – Vol. 24. – P. 140-151.

156. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000 Nov;16(5):802-7.

157. Rastogi, D. Leptin as a predictor of asthma in offspring of obese mothers / D. Rastogi, J. Lang // Annals of the American Thoracic Society. – 2020. – Vol.17. - № 12. – P. 1530-1532.

158. Ricketts, H. C. Asthma, obesity and targeted interventions: an update / H.C. Ricketts, C.D. Cowan // Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 19. - № 1. – P. 68-74.

159. Rothe, T. Diagnosis and management of asthma – the Swiss guidelines / T. Rothe, P. Spagnolo, P.O. Bridevaux et al. // Respiration. – 2018. – Vol.95. - № 5. – P. 364-380.

160. Santos, A. Metabolic Phenotypes in Asthmatic Adults: Relationship with In-

flammatory and Clinical Phenotypes and Prognostic Implications / A. Santos,H. Pité,C. Chaves-Loureiro,S.M Rocha,L. Taborda-Barata // Metabolites. – 2021. – Vol. 11. - № 8. -. P. 534-564.

161. Santos, L. M. The impact of weight loss beyond lung function: benefit with respect to asthma outcomes / L. M. Santos, B. Ramos, J. Almeida, C. C. Loureiro , C. R. Cordeiro // Pulmonology. – 2019. – Vol. 25. - № 6. P. 313-319.

162. Scott, H.A. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies / H.A. Scott, L.G. Wood, P.G. Gibson // Curr Allergy Asthma Rep. – 2017. – Vol.17. - № 8. – P. 53.

163. Sideleva, O. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway / O. Sideleva, B. Suratt, K. Black, W. Tharp, R. Pratley, P. Forgione, O. Dienz, C.G. Irvin, A.E. Dixon // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol.186. – N 7. – P.598-605.

164. Sood, A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies / A. Sood, S.A. Shore // J. Allergy. – 2013. - P. 785-835.

165. Sordillo, J.E. Plasmalogens Mediate the Effect of Age on Bronchodilator Response in Individuals With Asthma / J.E. Sordillo, S.M. Lutz, R.S. Kelly, M.J. Mc Geachie, A. Dahlin, K. Tantisira, C. Clish, J. Lasky-Su, A.C. Wu // Front Med. – 2020. – Vol. 14. –№7. – P.38-41.

166. Sutherland, E.R. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes / E.R. Sutherland, E. Goleva, T.S. King, E. Lehman, A.D. Stevens et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. –№5.

167. Tam, A. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases / A. Tam, D. Morrish, S. Wadsworth, D. Dorscheid, S.F. Man, D.D. Sin // BMC Womens Health. – 2011. –№11. – P. 24-33.

168. Tang, W. A paradigm shift in the treatment jf mild asthma? / W. Tang, L. Sun, J.M. FizGerald // J Thorac Dis. – 2018. -№ 10. – P.55-58.

169. Tiotiu, A. How to apply the personalized medicine in obesity-associated asthma? / A. Tiotiu, M. Labor, D. Nedeva et al. // Expert Rev Respir Med. – 2020. – Vol. 14. - № 9. – P.905-915.

170. Wang M., Wang C., Han R.H., Han X. Novel advances in shotgun lipidomics for biology and medicine // Prog. Lipid Res. 2016. 61. 83–108.

171. Wang, C. Research Progress of Metabolomics in Asthma / C. Wang, S. Zhang, Z. Ouyang, G. Wang, F. Wang // Metabolites. – 2021. - № 11. – P.567-588.

172. Wong, M. Persistent overweight or obesity, lung function, and asthma exacerbations in Puerto Rican Youth / M. Wong, Y. Han, F. Rosser, E. Acosta-Perez // Annals of allergy, asthma and immunology. – 2022. – Vol.128. - № 4. – P.408-413.

173. World Health Organization, (2021, may 3) Asthma. [Электронный ресурс] - Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma.

174. Yamamoto, R. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implication in allergic inflammation / R. Yamamoto, S. Ueki, Y. Moritoki, Y. Kobayashi et al. // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50. –№8. – P. 828-835.

175. Yamazaki, Y. The proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome / Y. Yamazaki // J Oleo Sci. – 2014. – Vol. 63. – № 5. – P. 527-537.

176. Yu, S. Innate lymphoid cells and asthma / S. Yu, H.Y. Kim, Y.J. Chang et al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 133. – P. 943-950.

177. Zhang, X. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control / X. Zhang, J. Zheng, L. Zhang et al. // Allergy Asthma Proc. – 2018. – Vol. 39. - № 1. P. 43-50.

178. Zhang, L. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: A systematic review and meta-analysis / L. Zhang, Y. Yin, H. Zhang et. al. // J Investig Med. – 2017. – Vol. 65. - № 1. – P.57-64.

179. Zhuo, R. The Potential Role of Bioactive Plasmalogens in lung Surfactant / R. Zhuo, P. Rong, J. Wang. R. Parvin, Y. Deng // frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – Vol.9. – P. 1-10.