

УДК 616-248:616-056.52]-072.85:543.272.3

К.О. Дебрецені, К.І. Чубірко, О.В. Дебрецені, М.М. Гечко, І.В. Чопей, Т.І. Гряділь

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Мета – проаналізувати сучасні тенденції діагностики бронхіальної астми шляхом визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі та при супутньому абдомінальному ожирінні; визначити та порівняти рівні оксиду азоту у видихуваному повітрі у хворих із бронхіальною астмою із супутнім ожирінням та без ожиріння.

Матеріали та методи. Проведено пошук у базах даних із використанням ключових слів. Обстежено пацієнтів із бронхіальною астмою у фазі загострення із супутнім абдомінальним ожирінням і без ожиріння. Отримані дані проаналізовано та статистично опрацьовано.

Результати. Проаналізовано дані наукових джерел щодо поєданого перебігу бронхіальної астми та ожиріння. Виявлено, що показники оксиду азоту у видихуваному повітрі достовірно корелювали сильним зв'язком із показниками об'єму форсованого видиху за першу секунду при супутньому абдомінальному ожирінні.

Висновки. Розвиток технології зробив вимір оксиду азоту у видихуваному повітрі простим, що дало змогу використовувати його як біомаркер при оцінці запальних захворювань дихальних шляхів, але оцінка результатів вимірювання оксиду азоту у видихуваному повітрі в даній когорті пацієнтів потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: ожиріння, бронхіальна астма, оксид азоту, спірометр.

Вступ

І астма, і ожиріння в силу високого рівня поширеності та медико-соціальної значущості визнані глобальною проблемою охорони здоров'я.

На сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я, яка характеризує проблему ожиріння, зазначено, що в усьому світі число осіб з ожирінням з 1980 р. зросло майже удвічі. У 2008 р. у світі понад 1,4 млрд дорослих віком від 20 років мали надлишкову вагу, що становило 35% популяції, в 11% популяції (з них 200 млн чоловіків і близько 300 млн жінок) зареєстровано ожиріння. У 2011 р. понад 40 млн дітей віком до 5 років мали надлишкову вагу [4].

Не менш значущою за поширеністю і впливом на суспільство є бронхіальна астма (БА). При епідеміологічному дослідженні БА виявляються подібні тенденції стрімкого її зростання. Вчені дають невтішні прогнози щодо збільшення числа хворих із БА: питома вага таких хворих серед населення, що проживає в міських районах, імовірно, збільшиться з 45% до 59% у 2025 р., і протягом наступних десятиліть прогнозується поява ще не менше 100 млн осіб, які страждатимуть на астму.

Для доказу причинно-наслідкових зв'язків між БА та ожирінням потрібні добре сплановані проспективні когортні дослідження.

Ожиріння характеризується надмірним накопиченням клітин адипоцитів білої жирової тканини (ЖТ). Розрізняють три варіанти розподілу жирової тканини: а) гіноїдне – тіло набуває грушовидної форми, ЖТ зосереджена в області стегон і сідниць, характерне переважно для жінок; б) андроїдне – тіло набуває

яблуковидної форми, ЖТ зосереджена в області живота, тому його нерідко називають абдомінальним ожирінням (АО), характерне переважно для чоловіків; в) змішане – ЖТ рівномірно розподілена по всьому тілу.

Існує ряд індексів і методів, які дають додаткову оцінку надлишку та відносну оцінку розподілу ЖТ: індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), відношення окружності талії до окружності стегна (WHR), індекс форми тіла (ІФТ, A Body Shape Index, ABSI).

Найбільш небезпечним вважається АО, оскільки призводить до виникнення та погіршення ендокринологічних, серцево-судинних, гастроентерологічних та інших захворювань, умовно об'єднаних у метаболічний синдром. Метаболічно активні клітини ЖТ, адипоцити, продукують ряд речовин: а) лептин – його зниження приводить до аліментарного ожиріння, а також впливає на рівень артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, бере участь у процесах терморегуляції; б) резистин – бере участь у процесах запалення та є фактором виникнення серцево-судинних хвороб [1, 2]; в) адипонектин – має протизапальну і антиатерогенну дію (негативно корелює з рівнем аполіпропротеїном-В, тригліцеридами та індексом атерогенності, а також позитивну кореляцію з аполіпропротеїном-А-1, ліпопротеїнами високої щільності). При ожирінні рівень адипонектину знижується, і це призводить до збільшення факторів інсулінорезистентності: резистину, лептину, фактора некрозу пухлин b, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [3].

Оксид азоту (NO) на сьогодні відомий як біологічний медіатор в організмі тварин і людей. У людини NO виробляється в легенях і присутній в повітрі,

що видихається. Він бере участь у патофізіології легеневи́х захворювань, включаючи БА [6].

Утворення NO відбувається в носовій порожнині, під дією оксидазотної синтази (сNOS), в епітеліальних клітинах, епітелії дихальних шляхів, ендотелії судин легень, запальних та імунокомпетентних клітинах (макрофагах, нейтрофілах). До 50–70% синтезованого NO інгалюється та забезпечує повітропровідність дихальних шляхів. Існує генетична гетерогенність рівня NO-синтаз, а це, своєю чергою, необхідно враховувати при інтерпретації рівнів видихуваного NO [3]. Слід зазначити, що NO, вироблений судинним ендотелієм, відповідає за регуляцію тиску.

Крім цього, NO підтримує гомеостаз різних фізіологічних процесів, є міжклітинним медіатором, бере участь у процесах проліферації та диференціації клітин, а також у процесах запалення, володіє антиатерогенною властивістю [8].

Мета роботи – проаналізувати сучасні тенденції діагностики БА шляхом визначення рівня NO у видихуваному повітрі (FeNO) та при супутньому ожирінні; визначити рівень FeNO у хворих з БА у фазі загострення та із супутнім АО; порівняти ці показники з даними в пацієнтів з БА у фазі загострення без супутнього АО.

Матеріали та методи

Пошук проведено в таких базах даних, як The Cochrane Library, PubMed, NCBI, з використанням ключових слів «діагностика бронхіальної астми», «визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі», «оксид азоту», «ожиріння».

Обстежені пацієнти із БА у фазі загострення із супутнім АО та без ожиріння. Усім обстеженим проведено спірометрію та визначено рівні NO, розраховано ІМТ, виміряно ОТ, WHR. Отримані дані проаналізовані та статистично опрацьовані.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз восьми європейських когорт, проведених фахівцями (Global Allergy and Asthma European Network), і результатів опублікованих досліджень зі Швеції, Німеччини, Бразилії, Білорусі, США, а також результатів двох метааналізів [15] засвідчив дозозалежну асоціацію між надлишковою вагою або ожирінням і астмою. Обидва метааналізи показали, що в дітей із надмірною масою тіла ризик розвитку астми був вищим, ніж у дітей із нормальною вагою. Ця залежність простежувалася ще більш строго для осіб з ожирінням [1, 10].

Встановлено, що ожиріння викликає порушення функції респіраторної системи, що пов'язано з надмірним об'ємом м'яких тканин, які стискають грудну клітку, обмежуючи легеневу екскурсію, жировою інфільтрацією грудної клітини, збільшенням легеневого об'єму крові [3, 4]. Це призводить до порушення оксигенації і суб'єктивно підсилює задишку. Абдомінальне ожиріння викликає обмеження повітряного потоку зі зниженням

об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) і життєвої ємності легенів [2, 7].

Ціла низка міжнародних досліджень засвідчили зв'язок між БА та ожирінням. Дані про те, що ожиріння пов'язане з більш тяжким фенотипом астми, частково підтвердили дослідження TENOR, за якими, середній ІМТ у дорослих із тяжкою астмою становив 30,4 кг/м² [13]. Проте останні дані програми з вивчення тяжкої астми (Severe Asthma Research Program) показали, що ожиріння не вважається більш поширеним серед пацієнтів із тяжкою астмою, вказуючи на деяку невизначеність щодо важливості ожиріння як модифікатора тяжкості астми [18].

Еозинофільне запалення дихальних шляхів є характеристикою atopічної астми. Дослідження засвідчили, що зв'язок між ожирінням і астмою був сильнішим у неатопічних індивідуумів [12, 17]. Так, Appleton та співавтори зазначили, що зв'язок між ожирінням і астмою виражений тільки в неатопічних осіб при використанні ОТ і WHR як маркера ожиріння [11]. Chen та співавтори вивчили зв'язок між ожирінням і астмою в atopічних та неатопічних осіб. Для оцінки atopічного статусу вчені використали шкірні алергічні проби. Зв'язок між астмою і ожирінням не був статистично значущим в atopічних пацієнтів [9]. Fenger та співавтори дослідили асоціацію між ожирінням (використовуючи шість різних вимірів) та астмою і встановили, що всі випадки ожиріння позитивно корелювали з більш високим рівнем поширеності астми, але тільки серед atopічних осіб [15].

Результати щодо взаємозв'язку між показником FeNO, що використовується як маркер запалення дихальних шляхів у хворих на БА та ожирінням, суперечливі [6, 14]. Mustafa Erkoçoğlu та інші автори виявили позитивну кореляцію між ІМТ і рівнем FeNO, яка передбачала зв'язок між ожирінням і запаленням дихальних шляхів у дітей. Автори E. Vitale, E. Jirillo вказали на позитивну кореляцію між ІМТ і концентрацією NO у слині [19]. У дослідженні Yueh-Ying Han, Erick Forno, Juan C. Celedon показано, що ожиріння асоціювалося тільки з астмою в дітей без еозинофільного запалення дихальних шляхів (низький рівень FeNO) [20].

За даними літератури, встановлено загальні та специфічні кореляційні зв'язки для чоловіків та жінок між показниками ІМТ, ліпідами, лептином та L-аргініном (попередником NO), рівнем NO (визначений за специфічною кольоровою реакцією з реактивом Грісса), рівнем систолічного артеріального тиску, при артеріальній гіпертензії та ожирінні, як свідчення ендотеліальної дисфункції. Загальні кореляційні зв'язки виявлено між показниками в чоловіків та жінок: а) між ІМТ (відповідно 33,1±0,6 кг/м² та 31,5±6,0 кг/м²), та рівнем лептину (13,8±1,4 нг/мл та 17,6±2,0 нг/мл) (r=0,75, r=0,79); б) рівнем загального холестерину (5,51±0,49 ммоль/л та 5,25±0,5 ммоль/л) і рівнем лептину (r=0,34, r=0,27), в) ІМТ та рівнем L-аргініну (110,8±9,9 мкмоль/л та 111,6±12,0 мкмоль/л) (r=0,36, r=0,41). Встановлено специфічні гендерзалежні кореляційні зв'язки: а) у чоловіків між рівнем систолічного артеріального тиску (164,5±11,7 мм рт. ст.) і рівнем

L-аргініну ($r=0,34$); 6) у жінок між ІМТ та рівнем NO ($8,8\pm 0,08$ мкмоль/л) ($r=-0,36$); між рівнем NO та рівнем лептину ($r=-0,34$) [5].

У перехресному дослідженні Asghar Ghasemi, Saleh Zahediasl рівні NOx виміряно в 3505 дорослих учасників. За результатами, жінки з ІМТ >30 кг/м² порівняно з жінками з ІМТ <25 кг/м² мали значно вищі концентрації NOx у сироватці крові (B=5,24, P=0,002). У жінок з окружністю талії ≥ 90 см була значно вищою концентрація NOx у сироватці крові навіть після багатофакторного коригування. Не виявлено зв'язків жодного з параметрів із NOx у чоловіків [16].

При проведенні власних досліджень, в яких нами обстежено пацієнтів з БА у фазі загострення із супутнім АО (n=12, I група) та з БА у фазі загострення без ожиріння (n=14, II група) встановлено, що ІМТ у I групі дорівнював $31,07\pm 0,91$ кг/м², ОТ/ОС – $1,07\pm 0,18$ проти $22,88\pm 0,53$ кг/м² та $0,82\pm 0,11$ у II групі відповідно. При порівнянні показника ОФВ1 у хворих I та II груп він був нижчим у I групі (58% проти 65%) ($p<0,05$). Рівень FeNO у I групі становив 73 ppb, у II групі – 39 ppb ($p<0,05$). Виявлено сильний кореляційний зв'язок між показниками ОФВ1 та FeNO ($r=0,71$) у I та II групах ($r=0,63$).

Висновки

Завдяки розвитку технологій і стандартизації стало значно простіше проводити вимірювання FeNO, що дає змогу використовувати його як біомаркер при оцінці запальних захворювань дихальних шляхів. Відомо, що БА є гетерогенним захворюванням із різноманітними

патофізіологічними механізмами. FeNO відіграє важливу роль у диференціації цих фенотипів. FeNO легко виміряти в різних умовах і використовувати в діагностиці й моніторингу перебігу захворювань. Але результати щодо взаємозв'язку між показником FeNO, який використовується як маркер запалення дихальних шляхів у хворих на БА та ожирінням, є суперечливими.

Абдомінальне ожиріння негативно впливає на перебіг супутніх захворювань, підвищуючи ризик передчасної смерті, а при БА зменшує екскурсію легень і збільшує прояви запалення. Так, виявлено, що показники FeNO достовірно корелювали сильним зв'язком із показниками ОФВ1 при супутньому АО та відображали загострення БА, доповнюючи діагностику стану дихальної системи за допомогою спірометрії.

Перспективи подальшого розвитку

З огляду на значну роль ожиріння у формуванні характеру клінічного перебігу БА практичного лікаря, в умовах збільшення поширеності даних патологій у популяції, необхідно приділяти більше уваги корекції маси тіла в даній групі пацієнтів, що, ймовірно, сприятиме досягненню більш тривалої й стійкої ремісії БА.

Визначення та оцінка FeNO не потребують великих знань, але через високу вартість апаратів-аналізаторів дана методика в українській лікарській практиці поширена недостатньо. Оцінка результатів вимірювання показника FeNO у даній когорти пацієнтів потребує подальшого вивчення.

Література

1. Астафьева Н. Г. Ожирение и бронхиальная астма / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко // *Лечащий врач*. – 2014. – № 4. – С. 8–12.
2. Влияние наличия метаболического синдрома на клиническое течение бронхиальной астмы / М. С. Сысоева [и др.] // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. – 2011. – № 4. – С. 100–105.
3. Ермолова А. В. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинико-патогенетические взаимосвязи / А. В. Ермолова, А. В. Будневский, Е. С. Дробышева // *Молодой ученый*. – 2014. – № 6. – С. 291–294.
4. Ожирение и избыточный вес : информ. бюллетень ВОЗ № 311. – 2013. – Март.
5. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society // *Circulation*. – 2013. – Vol. 11. – P. 45–90.
6. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications / R. A. Dweik, P. B. Boggs, S. C. Erzurum [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184 (5). – P. 602–615.
7. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? A systematic review / C. T. Juel-B, Z. Ali, L. Nilas, C. S. Ulrik // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2012. – № 5. – P. 21–26.
8. Atlantis E. Weight gain and lifestyle risk factors for developing metabolic syndrome / E. Atlantis, A. W. Taylor, G. Wittert, Z. Shi // *Circ. J.* – 2014. – Apr. 25, № 78 (5). – P. 1066–1068.
9. Atopy, obesity, and asthma in adults: the Humboldt study / Y. Chen, D. Rennie, Y. Cormier, J. Dosman // *Journal of Agromedicine*. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 222–227.
10. Brüske I. Body mass index and the incidence of asthma in children / I. Brüske, C. Flexeder, J. Heinrich // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Apr.; Vol. 14 (2). – P. 155–160.

11. *Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample / S. L. Appleton, R. J. Adams, D. H. Wilson [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 118, № 6. – P. 1284–1291.*
12. *Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy / E. R. Sutherland, C. A. Camargo, W. W. Busse [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 20–25.*
13. *Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma / C. M. Dolan, K. E. Fraher, E. R. Bleecker [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 92. – P. 32–39.*
14. *Erkoçoğlu M. The Effect of Obesity on the Level of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Children with Asthma / M. Erkoçoğlu, A. Kaya, C. Ozcan // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 162 (2). – P. 156–162.*
15. *Exploring the obesity-asthma link: do all types of adiposity increase the risk of asthma? / R. V. Fenger, A. Gonzalez-Quintela, C. Vidal [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. – 2012. – Vol. 42, № 8. – P. 1237–1245.*
16. *Ghasemia A. Elevated nitric oxide metabolites are associated with obesity in women / A. Ghasemia, S. Zahediasl, F. Azizi // Arch. Iran. Med. – 2013. – Vol. 16 (9). – P. 521–525.*
17. *Increased body mass index does not lead to a worsening of asthma control in a large adult asthmatic population in Spain / J. Sastre, J. M. Olaguibe, A. L. Viña [et al.] // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 20, № 7. – P. 551–555.*
18. *Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 2341–2351.*
19. *Vitale E. Correlations between the Youth Healthy Eating Index, body mass index and the salivary nitric oxide concentration in overweight/obese children / E. Vitale, E. Jirillo, T. Magrone // Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. – 2014. – Vol. 14 (2). – P. 93–101.*
20. *Yueh-Ying Han Adiposity, Fractional Exhaled Nitric Oxide, and Asthma in U.S. Children / Han Yueh-Ying, Erick Forno, Juan C. Celedón // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 190, № 1. – P. 32–39.*

Дата надходження рукопису до редакції: 21.03.2016 р.

Відомості про авторів

Дебрецені Крістіан Олександрович – магістр медицини, асистент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Чубірко Ксенія Іванівна – к.мед.н., доц., зав. кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Дебрецені Олена Валеріївна – к.мед.н., доц. кафедри дитячих хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Гечко Михайло Михайлович – ст. викладач кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Чопей Іван Васильович – д.мед.н., проф. кафедри терапії та сімейної медицини, декан факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Гряділь Тарас Іванович – магістр медицини, клінічний ординатор кафедри терапії та сімейної медицини, асистент кафедри фізіології та патофізіології факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

**Определение уровня оксида азота
в выдыхаемом воздухе у пациентов
с бронхиальной астмой и сопутствующим ожирением**

*К.А. Дебрецени, К.И. Чубирко, Е.В. Дебрецени,
М.М. Гечко, И.В. Чопей, Т.И. Грядиль*
ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,
г. Ужгород, Украина

Цель – проанализировать современные тенденции диагностики бронхиальной астмы путем определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и при одновременном абдоминальном ожирении; определить и сравнить уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с бронхиальной астмой с сопутствующим ожирением и без ожирения.

Материалы и методы. Проведен поиск в базах данных с использованием ключевых слов. Обследованы пациенты с бронхиальной астмой в фазе обострения с сопутствующим абдоминальным ожирением и без него. Полученные данные проанализированы и статистически обработаны.

Результаты. Проанализированы данные научных источников по совмещенному протеканию бронхиальной астмы и ожирения. В процессе исследования выявлено, что показатели оксида азота в выдыхаемом воздухе достоверно коррелировали сильной связью с показателями объема форсированного выдоха в первую секунду при одновременном абдоминальном ожирении.

Выводы. Развитие технологии сделало измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе простым, что позволило использовать его в качестве биомаркера при оценке воспалительных заболеваний дыхательных путей, но оценка результатов измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе в данной когорте пациентов требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ожирение, бронхиальная астма, оксид азота, спирометрия.

**Evaluation of nitric oxide in exhaled air
in patients with asthma
and concomitant obesity**

*K.O. Debretseni, K.I. Chubirko, O.V. Debretseni,
M.M. Gechko, I.V. Chopey, T.I. Griadiil*
SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

Purpose – to analysis of current trends in diagnostics of asthma by determining the level of nitric oxide in exhaled air with concomitant abdominal obesity; identify and compare the level of nitric oxide in exhaled air in patients with asthma with and without concomitant obesity.

Materials and methods. Search was conducted in databases using keywords. Patients with asthma and concomitant abdominal obesity and without obesity were examined. The data were analyzed and statistically processed.

Results. Data from scientific sources about bronchial asthma and concomitant obesity were analyzed. It was found out that nitric oxide in exhaled air levels correlated significantly with FEV1 indexes in patients with asthma and concomitant abdominal obesity.

Conclusions. The development of technology has made the measurement of nitric oxide in exhaled air simple, it can be used as a biomarker in assessing inflammatory diseases of the respiratory tract, but evaluation of nitric oxide in exhaled air measurement in this cohort of patients requires further study.

Key words: obesity, asthma, nitric oxide, spirometry.