

На правах рукописи

Гаспарян Армине Арутюновна

**Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения
бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Чичкова Наталья Васильевна

Официальные оппоненты:

Моисеев Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, заведующий кафедрой

Ненашева Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» апреля 2021 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru
Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы отмечается выраженный рост распространенности бронхиальной астмы (БА) и ожирения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (доклад GINA), БА страдают около 358 млн человек, а число людей с ожирением во всем мире превышает 650 млн человек [ВОЗ, 2020; GINA, 2020]. Кроме того, значительно увеличилось количество больных с избыточной массой тела. В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА выделен фенотип БА с ожирением, основными характеристиками которого являются тяжелое течение БА, низкий уровень контроля над заболеванием, резистентность к базисной лекарственной терапии БА, частые госпитализации в связи с обострениями БА, наличие ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и др. [GINA, 2020]. Более того, известно об ухудшении контроля БА у больных с избыточной массой тела [Irani C., 2019; Forte G.C., 2019].

Среди ряда возможных механизмов взаимосвязи БА и ожирения в последнее время особое внимание уделяется концепции системного воспаления. При этом ожирение рассматривают как состояние низкоуровневого воспаления, формирующееся вследствие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов [Hotamisligil G.S., 2006]. Важную роль в теории системного воспаления играет метаболически активная висцеральная жировая ткань (ВЖТ), секретирующая различные адипоцитокينات [Радченко Е.М., 2013; Dixon A.E., 2009]. Основными провоспалительными цитокинами являются лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др., противовоспалительными – адипонектин, ИЛ-10. Медиаторы воспаления из жировой ткани поступают в системный кровоток, затем через сосудистое русло легких в бронхи, где они способны вызвать и усиливать воспалительный процесс.

Проведенные до настоящего времени исследования по изучению уровня лептина и адипонектина в сыворотке крови у больных БА с разными значениями индекса массы тела (ИМТ) показали неоднозначные результаты [Приступа Л.Н.,

2012; Собко Е.А., 2015; Минеев В.Н., 2016; Jartti T., 2009; Kilic H., 2011; Coffey M.J., 2015]. В большинстве исследований для диагностики ожирения определяли значение ИМТ, не отражающее количественное содержание ВЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ) в организме. Единичные работы, в которых у больных БА оценивали содержание ВЖТ и ПЖТ с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) («золотого» стандарта оценки содержания жировых депо), были проведены на азиатской популяции, причем измерение площадей ВЖТ и ПЖТ осуществляли на пупочном уровне [Kim K.M., 2011; Song W.J., 2012; Yang M.S., 2018; Goudarzi H., 2019]. Однако известно о расовых различиях содержания ВЖТ, а также о большей точности измерений площадей ВЖТ и ПЖТ на уровне позвонков L4-L5 [Суслева Н.М., 2010; WHO Expert Consultation, 2004].

Таким образом, исследование уровня адипокинов, количественного содержания ВЖТ и ПЖТ по данным МСКТ с оценкой их влияния на течение БА у больных с избыточной массой тела и ожирением является актуальным вопросом, что стало предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель работы: выявить клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением.
2. Исследовать уровни лептина и адипонектина в сыворотке крови у больных БА с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.
3. Определить площади висцерального жира и подкожного жира с использованием метода МСКТ на уровне поясничных позвонков L4–L5 у больных БА с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.
4. Оценить взаимосвязи уровня лептина и адипонектина, антропометрических данных и площадей ВЖТ, ПЖТ с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями при БА.

5. Оценить динамику клинических, лабораторно-инструментальных показателей у больных БА с избыточной массой тела и ожирением на фоне проведения базисной терапии БА в течение года наблюдения.

6. Разработать прогностические модели для оценки риска неблагоприятного течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Научная новизна исследования. Впервые проведена комплексная оценка особенностей клинического течения БА, результатов лабораторно-инструментальных исследований с учетом уровня лептина и адипонектина в сыворотке крови, количественного содержания ВЖТ и ПЖТ на уровне поясничных позвонков L4–L5 по данным МСКТ у больных БА с избыточной массой тела и ожирением. Впервые выявлена прямая взаимосвязь между исходными значениями лептина, индекса Л/А (лептин/адипонектин $\times 1000$) и риском неконтролируемого течения БА в конце года наблюдения у пациентов с $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$; у больных с ожирением также обнаружена прямая взаимосвязь исходных концентраций лептина с риском обострений БА в течение года наблюдения. Впервые показаны различные влияния ВЖТ и ПЖТ (по данным МСКТ) на клинико-функциональные характеристики БА в динамике у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Научно-практическая значимость исследования. Сформулированы особенности клинического течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением, а также показано влияние уровня лептина, индекса Л/А, площади ВЖТ и ПЖТ на течение БА у данной категории больных. Разработаны прогностические формулы для расчета риска неконтролируемого течения БА через год у пациентов с повышенным значением ИМТ и риска обострений БА в течение года у больных с ожирением. Полученные данные позволяют усовершенствовать диагностику и лечение больных БА с избыточной массой тела и ожирением и, тем самым, улучшить прогноз таких пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для больных БА с избыточной массой тела и ожирением характерны: поздний дебют основного заболевания, среднетяжелое и тяжелое течение БА, наличие ассоциированных с ожирением заболеваний. С увеличением ИМТ

отмечено ухудшение контроля БА, а значение $ИМТ \geq 30$ кг/м² связано с трехкратным повышением риска развития обострений БА в течение года.

2. У больных БА уровень сывороточного лептина и значение индекса Л/А возрастают с увеличением ИМТ. Повышение их значений ассоциируется с увеличением риска неконтролируемого течения БА (при $ИМТ \geq 25$ кг/м²), нарастание концентрации лептина сопровождается также увеличением риска обострений БА (при $ИМТ \geq 30$ кг/м²).

3. Величина площади ПЖТ является прогностически значимой для оценки риска неконтролируемого течения БА (при $ИМТ \geq 25$ кг/м²) и риска обострений заболевания (при $ИМТ \geq 30$ кг/м²), а площади ВЖТ – для оценки риска среднетяжелого и тяжелого течения БА у больных с ожирением.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты исследования внедрены в лечебный и учебный процесс Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова и кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов работы: выбор направления исследования, набор больных и ведение их в стационаре, динамическое наблюдение за пациентами в течение года, статистическая обработка материала. Полученные результаты исследования, выводы и рекомендации представлены в научных публикациях и докладах и внедрены в клиническую практику.

Апробация работы. Апробация диссертации состоялась 25 сентября 2020 г. на заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Материалы диссертации доложены на XXVIII, XXIX и XXX Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2018, 2019 и 2020 гг.), XII, XIII и XIV Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 2018, 2019 и 2020 гг.), конференции «IX Захарьинские чтения» в Факультетской

терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова (Москва, 2019 г.), XIV и XV Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2019 и 2020 гг.), XXX Юбилейном международном конгрессе Европейского респираторного общества (2020 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК Российской Федерации (2 из которых индексируются в базе данных Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах машинописи и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы (201 источник литературы: 31 отечественный и 170 зарубежных). Работа иллюстрирована 38 таблицами и 27 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных

В исследование включили 78 пациентов с БА, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинической больнице №1 Сеченовского Университета по поводу БА или сопутствующих заболеваний. Критериями включения в исследование были: наличие диагноза БА продолжительностью не менее 6 месяцев, подтвержденного результатами клинико-лабораторного обследования, ИМТ \geq 18,5 кг/м², возраст старше 18 лет, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического Комитета Сеченовского Университета (протокол № 11-17 от 06.12.2017 г.).

В исследование не включали пациентов с иными заболеваниями дыхательной системы (кроме БА), сопровождающимися бронхообструктивным синдромом; постоянно принимающих системные глюкокортикостероиды; со вторичным ожирением; с ИМТ $<$ 18,5 кг/м²; страдающих тяжелыми заболеваниями печени и почек с развитием печеночной или почечной недостаточности, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, диффузными заболеваниями соединительной ткани; беременных и кормящих; имеющих в анамнезе психические заболевания, которые могут ограничивать законность информированного согласия.

В исследовании участвовали 68 женщин и 10 мужчин (средний возраст $51,96 \pm 13,69$ лет). Среднее значение ИМТ – $28,8 \pm 6,03$ кг/м². Все пациенты были некурящими, практически у всех больных (96,2%) была выявлена сенсibilизация к различным группам аллергенов. Обострение БА было зафиксировано у 67 больных (85,9%), частичный контроль БА отмечен у 10 больных (12,8%), полный контроль БА – у 1 пациента (1,3%). Легкое течение БА выявлено у 29 пациентов (37,2%), среднетяжелое – у 44 больных (56,4%), тяжелое – у 5 пациентов (6,4%).

Дизайн исследования и методы обследования

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от значений ИМТ: 1-ю группу составили 25 пациентов с нормальной массой тела, 2-ю группу – 21 пациент с избыточной массой тела, 3-ю группу – 32 больных с ожирением (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования

В начале исследования всем пациентам проведено стандартное обследование при БА, включавшее в себя сбор анамнеза и жалоб пациента, физический осмотр, оценку уровня контроля БА (критерии GINA, АСТ-тест), антропометрию (измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет ИМТ и коэффициента ОТ/ОБ), клинический и биохимический анализы крови, исследование уровней общего иммуноглобулина Е (IgE) и С-реактивного белка (СРБ), общий анализ мокроты (при ее наличии), рентгенографию или КТ органов грудной клетки (при наличии показаний), исследование функции внешнего

дыхания (ФВД) с фармакологической пробой, консультацию ЛОР-врача. Дополнительно исследован уровень лептина и адипонектина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (наборы реагентов «Leptin ELISA» (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада); «Human Adiponectin ELISA» (BioVendor, Чехия)), проведен расчет индекса Л/А (лептин/адипонектин $\times 1000$). Исследование уровней адипокинов выполнено в межклинической биохимической лаборатории Лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра Сеченовского Университета. Для измерения площадей ВЖТ и ПЖТ проведена МСКТ на уровне поясничных позвонков L4-L5 с использованием компьютерного томографа Aquilion One 640 (Canon, Япония) в Российско-японском центре Сеченовского Университета.

Период наблюдения составил 12 месяцев с кратностью визитов один раз в три месяца. Пациенты получали базисную лекарственную терапию БА в соответствии с рекомендациями GINA. Во время визитов проводили опрос, осмотр больного, антропометрию, исследование ФВД, оценку уровня контроля БА, при необходимости осуществляли коррекцию лекарственной терапии. В конце года наблюдения повторно исследовали уровень адипокинов, общего IgE и СРБ, показатели клинического и биохимического анализов крови и измеряли площади ВЖТ и ПЖТ при МСКТ. В течение года исследования регистрировали обострения БА и оценивали их количество за период наблюдения.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23. При нормальном распределении количественные переменные представлялись в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD); при ненормальном распределении – в виде медианы и квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Для сравнения двух и трех групп по количественным показателям использовали t -критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ (при нормальном распределении) или U -критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса (при ненормальном распределении). Для сравнения групп по категориальным показателям применялся критерий χ^2 Пирсона, при апостериорных сравнениях – с поправкой Бонферрони. В качестве количественной меры эффекта

при сравнении относительных показателей в таблице 2x2 рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ). Сравнение на двух этапах исследования количественных показателей проводилось с помощью критерия Вилкоксона, номинальных переменных – теста МакНемара; сравнение на трех и более этапах количественных показателей – с помощью критерия Фридмана, номинальных переменных – критерия Кохрена. Для анализа корреляций применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). С целью устранения конфаундинг-эффекта вмешивающегося фактора при сравнении двух групп использовался метод псевдорандомизации. Оценка диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании определенного исхода проводилась с помощью ROC-анализа. Для прогнозирования бинарной переменной по исходным значениям нескольких показателей применялся метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические особенности течения БА у больных исследуемых групп с учетом данных лабораторно-инструментального обследования

Исследуемые группы больных были сопоставимы по возрасту и полу пациентов (таблица 1). Большинство больных в группах составляли женщины, причем более 50% пациенток во всех группах находились в постменопаузе. Во 2-й и в 3-й группах преобладали больные с поздним дебютом БА. Стоит отметить, что 90% пациентов с аспирином-индуцированным респираторным заболеванием имели избыточную массу тела или ожирение. Во всех группах около 86% пациентов были госпитализированы в стационар в связи с обострением БА, остальные больные проходили лечение по поводу сопутствующих заболеваний.

При оценке **степени тяжести БА** тяжелое течение БА диагностировано у 2 (8%), 1 (4,8%) и 2 (6,3%) больных 1, 2 и 3-й групп, соответственно. С учетом этого при сравнении групп по степени тяжести БА больные со среднетяжелой и тяжелой БА в каждой из групп были объединены. При этом среднетяжелая и тяжелая БА почти в 2 раза чаще встречалась у больных 2-й и 3-й групп в сравнении с пациентами 1-й группы.

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп больных

Показатель		Исследуемая группа			p
		1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
Возраст, лет, M±SD		47,8±16,0	52,9±12,5	54,6±12,1	0,171
Пол, n (%)	женский	21 (84,0)	17 (81,0)	30 (93,8)	0,334
	мужской	4 (16,0)	4 (19,0)	2 (6,2)	
Возраст дебюта БА, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]		40,0 [27,0; 55,0]	45,0 [32,0; 56,0]	44,0 [39,5; 53,0]	0,392
Продолжительность БА, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]		5 [1; 16]	5 [2; 16]	9,5 [2,0; 19,5]	0,386
Уровень контроля БА, n (%)	хороший/частич- ный контроль БА	4 (16,0)	3 (14,3)	4 (12,5)	0,931
	обострение БА	21 (84,0)	18 (85,7)	28 (87,5)	
АСТ-тест, баллы, Me [Q ₁ ; Q ₃]		15 [13; 17]	17 [10; 19]	15 [9; 17,5]	0,617
Степень тяжести БА, n (%)	легкая БА	15 (60,0)	5 (23,8)	9 (28,1)	0,016*
	среднетяжелая и тяжелая БА	10 (40,0)	16 (76,2)	23 (71,9)	p ₁₋₂ =0,042* p ₁₋₃ =0,048*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы.

При сравнении основных лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп выявлено, что количество лейкоцитов, показатели СОЭ, глюкозы и СРБ существенно нарастают с увеличением ИМТ (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение лабораторных данных у пациентов исследуемых групп

Показатель	Исследуемая группа			p
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Лейкоциты в периф. крови, $\times 10^9/\text{л}$	6,4 [5,2; 7,2]	6,1 [5,1; 6,91]	6,76 [6,01; 8,2]	0,031* p ₂₋₃ =0,027*
Эозинофилы в периф. крови, %	5,7 [2,5; 10,0]	5,2 [2,7; 8,1]	5,75 [3,0; 8,1]	0,958
Эозинофилы в периф. крови, $\times 10^9/\text{л}$	0,3 [0,17; 0,6]	0,3 [0,13; 0,6]	0,4 [0,2; 0,5]	0,787
Общий IgE, МЕ/мл	211,6 [69,7; 434,1]	288,1 [93,2; 699,4]	176,6 [66,4; 403,4]	0,538
СОЭ, мм/ч	6,0 [4,0; 7,0]	8,0 [7,0; 10,0]	10,0 [7,0; 17,5]	0,003* p ₁₋₃ =0,003*
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,6; 5,2]	5,1 [4,9; 5,4]	5,3 [4,8; 5,7]	0,046* p ₁₋₃ =0,049*
Общий холестерин, ммоль/л	5,82 [4,9; 6,57]	5,71 [4,76; 6,44]	5,71 [5,14; 6,26]	0,99
СРБ, мг/л	0,9 [0; 1,9]	1,0 [0,9; 1,5]	3,0 [2,0; 6,0]	<0,001* p ₂₋₃ =0,001* p ₁₋₃ <0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы.

Среди **сопутствующих заболеваний** во всех группах чаще встречалась различная патология ЛОР-органов – аллергический ринит, полипозный риносинусит и др. (рисунок 2). Из других сопутствующих заболеваний – АГ – существенно чаще фиксировали у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с больными 1-й группы. Статистически значимых различий по распространенности гиперлипидемий и ГЭРБ в группах получено не было, тем не менее, ГЭРБ практически в 2 раза чаще регистрировали у больных 3-й группы в сопоставлении с пациентами других групп.

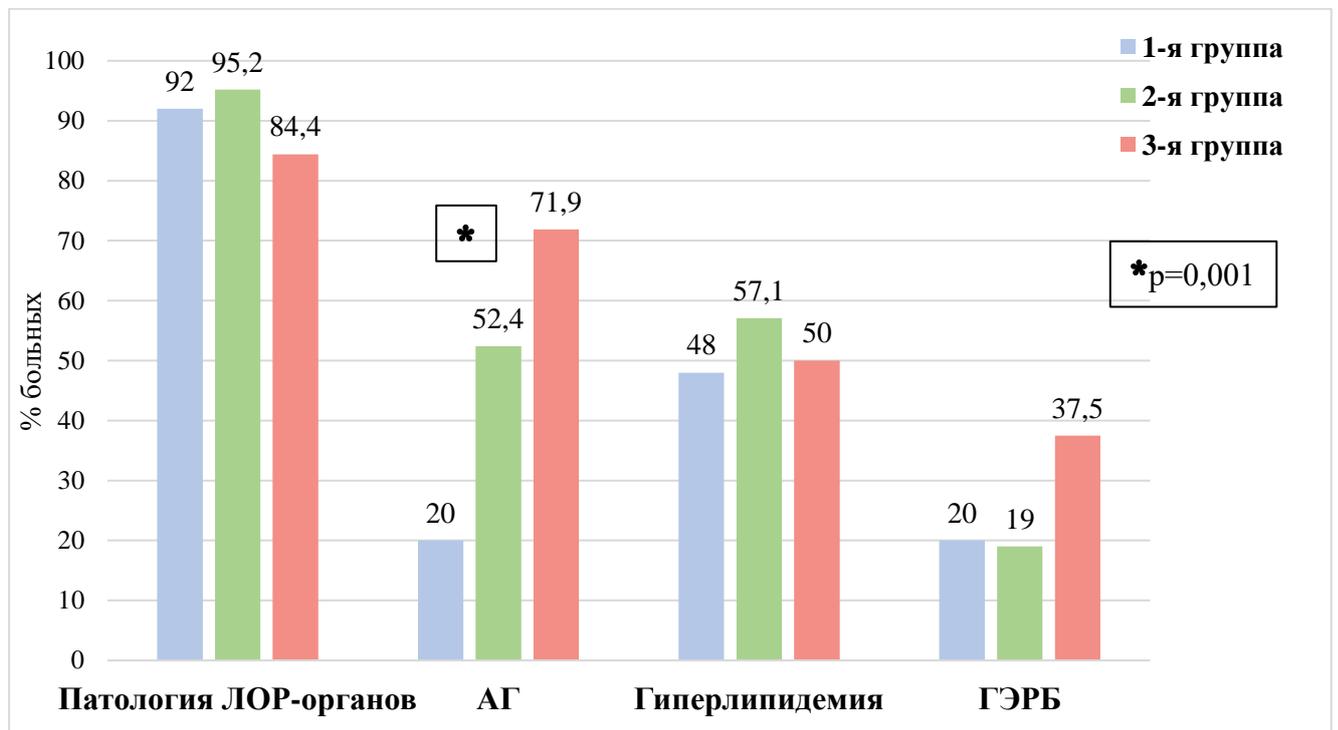


Рисунок 2. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов исследуемых групп

Результаты динамического наблюдения больных исследуемых групп в течение года

Проведена оценка основных **клинических характеристик БА** в динамике у пациентов исследуемых групп. Во всех группах наблюдали существенную положительную динамику **уровня контроля БА** к концу года исследования в сравнении с исходными показателями, причем статистически значимое улучшение параметра определялось уже на 2-м визите исследования. Тем не менее, если в 1-й и во 2-й группах существенных изменений уровня контроля БА после 2-го визита не отмечали, то в 3-й группе наблюдали тенденцию к увеличению случаев

неконтролируемой БА после 3-го визита к концу года исследования (14,3% vs 39,3%; $p=0,07$). При сравнении уровня контроля в исследуемых группах на 5-м визите выявлены статистически значимые различия: число пациентов с неконтролируемой БА составило 4,3%, 10,5% и 39,3% в 1, 2 и 3-й группах, соответственно ($p=0,004$). Об ухудшении контроля БА с увеличением ИМТ свидетельствовала также выявленная на 5-м визите отрицательная корреляция между значениями ИМТ и количеством баллов по АСТ-тесту ($r_s=-0,512$, $p<0,001$).

Статистически значимых изменений **степени тяжести БА** в течение года наблюдения ни в одной из групп выявлено не было.

Анализ количества больных, перенесших **обострения БА** в течение года наблюдения, позволил зафиксировать тенденцию к увеличению параметра с возрастанием ИМТ: так, обострения БА были отмечены у 30,4%, 38,1% и 60,7% больных 1, 2 и 3-й групп, соответственно ($p=0,075$). С увеличением ИМТ наблюдалась тенденция и к росту числа обострений БА за год исследования (рисунок 3).

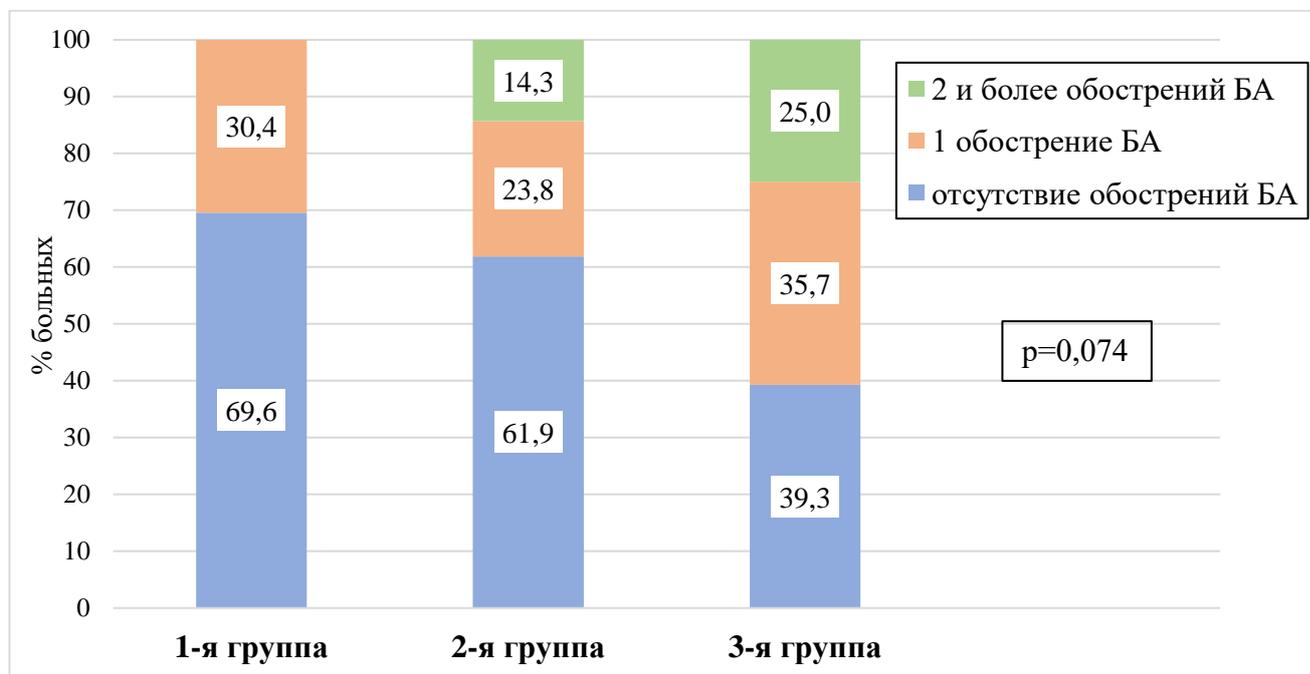


Рисунок 3. Число обострений БА за год наблюдения у пациентов исследуемых групп

В связи с тем, что количество больных, перенесших обострения БА, в 3-й группе значительно превышало таковое в других группах, выполнено сравнение

изучаемого параметра у больных с ожирением и без данной патологии. В результате при наличии ожирения количество пациентов с обострениями БА в течение года составило 60,7% vs 34,1% больных при отсутствии ожирения ($p=0,027$). Шансы обострения БА в течение года у больного с ожирением были в 2,99 раза выше, чем при его отсутствии (ОШ=2,99; 95% ДИ: 1,12-7,98).

В конце года наблюдения при сравнении **объема базисной лекарственной терапии БА** в исследуемых группах выявлены существенные различия: с увеличением ИМТ возрастало число пациентов, получающих низкие, средние или высокие дозы комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с длительнодействующими бета2-адреномиметиками (ИГКС/ДДБА) в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами, в то время как количество больных, использующих терапию «по потребности» или принимающих ИГКС в низких дозах или антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), по мере увеличения ИМТ уменьшалось.

При анализе основных **лабораторных показателей** на 1-м и 5-м визитах обнаружена существенная положительная динамика к концу периода наблюдения уровней общего IgE в сыворотке крови во всех группах, количества эозинофилов в периферической крови во 2-й и в 3-й группах. Обращало на себя внимание то, что на 5-м визите, как и на 1-м визите, уровень СРБ достоверно нарастал при увеличении ИМТ: 0,65 [0,39; 2,32], 1,45 [0,5; 2,0] и 3,7 [1,4; 6,0] в 1, 2 и 3-й группах, соответственно ($p=0,004$).

Исследование динамики **спирометрических параметров** позволило выявить статистически значимое улучшение значений большинства показателей ФВД во всех группах к концу года наблюдения в сравнении с исходными данными. Положительная динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %) за год наблюдения во всех группах была обусловлена достоверным улучшением параметра уже на 2-м визите (рисунок 4). Следует отметить, что у пациентов 2-й и 3-й групп в отличие от больных 1-й группы не было выявлено статистически значимой положительной динамики коэффициента бронходилатации (КБД) к концу года наблюдения.

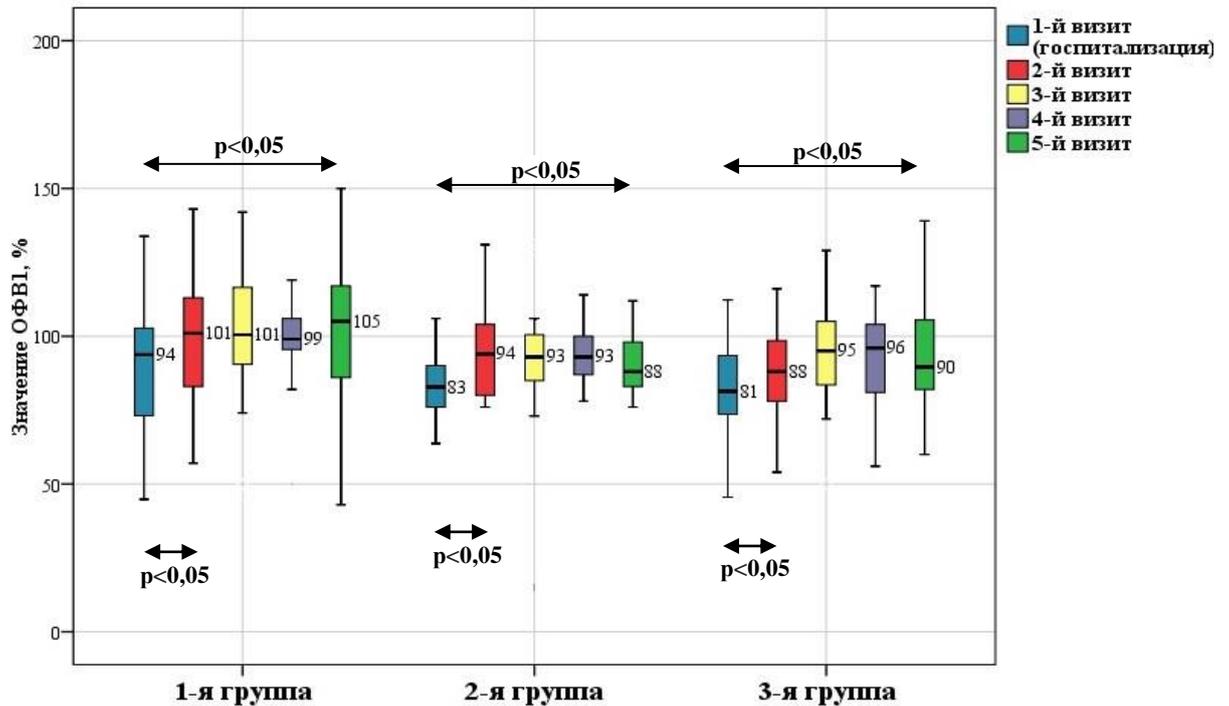


Рисунок 4. Динамика значений ОФВ₁ в течение года наблюдения

Сравнительная оценка уровней адипокинов в сыворотке крови, количественного содержания висцеральной и подкожной жировой ткани, антропометрических показателей у больных исследуемых групп

При сравнении уровня адипокинов в сыворотке крови выявлено, что величины **лептина** и **индекса Л/А** существенно возрастали с увеличением ИМТ, а концентрация **адипонектина** в группах была сопоставимой (таблица 3). По данным МСКТ значения **площадей ВЖТ** и **ПЖТ** достоверно нарастали с увеличением ИМТ и достигали наибольших величин в 3-й группе. Величина же **коэффициента ВЖТ/ПЖТ** в группах статистически значимо не различалась. Изучаемые антропометрические показатели (ОТ, ОБ, коэффициент ОТ/ОБ) также возрастали с увеличением ИМТ. При повторной оценке на 5-м визите концентрации лептина, адипонектина, площадей ВЖТ и ПЖТ существенных изменений указанных показателей в конце года наблюдения по сравнению с исходными данными в исследуемых группах не наблюдалось. Статистически значимых изменений антропометрических параметров к 5-му визиту также не отмечалось.

Сравнение уровня лептина у больных с разной **степенью тяжести течения БА** выявило, что у больных 3-й группы медиана показателя при среднетяжелой и

тяжелой БА (82 нг/мл) превышала таковую при легкой БА (69,3 нг/мл). В этой же группе была зарегистрирована обратная корреляционная связь лептина со значениями $ОФВ_1$ ($r_s=-0,401$; $p=0,034$). Тем не менее, во всех группах уровень лептина у пациентов с легкой БА в сопоставлении с больными со среднетяжелой и тяжелой БА статистически значимо не различался. Существенных различий уровня адипонектина у пациентов с разной степенью тяжести БА ни в одной из групп не наблюдалось. Оценка параметров МСКТ у пациентов с разными степенями тяжести БА позволила выявить более высокие величины площади ВЖТ при среднетяжелой и тяжелой БА по сравнению с легкой БА в 3-й группе (203,3 [154,55; 227,95] vs 120,3 [107,6; 156,9]; $p=0,003$), а также тенденцию к большим значениям коэффициента ВЖТ/ПЖТ при среднетяжелой и тяжелой БА.

Таблица 3. Сравнительный анализ уровня адипокинов в сыворотке крови и параметров МСКТ у пациентов исследуемых групп

Показатель	Исследуемая группа			p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Лептин, нг/мл	13,4 [4,9; 34,7]	39,6 [22,9; 59,4]	79,8 [48,3; 105,1]	<0,001* p ₁₋₂ =0,006* p ₂₋₃ =0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Адипонектин, мкг/мл	12,9 [9,3; 16,9]	11,8 [8,3; 19,1]	12,6 [8,65; 15,7]	0,953
Индекс Л/А	1,0 [0,4; 2,2]	2,9 [2,1; 4,7]	6,3 [3,7; 9,7]	<0,001* p ₁₋₂ =0,012* p ₂₋₃ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
Площадь ВЖТ, см ²	70,7 [39,3; 97,2]	121,0 [92,7; 139,1]	179,3 [128,9; 217,5]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
Площадь ПЖТ, см ²	169,7 [133,9; 226,2]	291,6 [237,8; 334,0]	470,7 [394,4; 549,5]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Коэффициент ВЖТ/ПЖТ	0,39 [0,29; 0,55]	0,36 [0,31; 0,54]	0,36 [0,30; 0,45]	0,675

Примечание: * - различия показателей статистически значимы.

Результаты корреляционного анализа величин $ОФВ_1$ с показателями антропометрии и МСКТ в начале исследования свидетельствуют о статистически значимых корреляциях величин $ОФВ_1$ со значениями площади ВЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов 3-й группы (таблица 4).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа значений $ОФВ_1$ с показателями антропометрии и МСКТ

Показатель	Характеристика корреляционной связи со значениями $ОФВ_1$, %					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
ОТ, см	-0,086	0,683	0,157	0,496	-0,103	0,576
ОТ/ОБ	-0,007	0,975	0,046	0,842	-0,225	0,215
Площадь ВЖТ, см ²	-0,069	0,742	0,205	0,372	-0,436	0,013*
Площадь ПЖТ, см ²	0,076	0,718	0,234	0,308	0,065	0,724
Площадь ОЖТ, см ²	0,071	0,737	0,308	0,175	-0,086	0,641
Коэффициент ВЖТ/ПЖТ	-0,088	0,675	0,036	0,876	-0,354	0,047*

Примечание: * - корреляционная связь статистически значима.

Исходя из полученных данных, с помощью ROC-анализа выполнена оценка прогностической значимости величин площади ВЖТ для определения **риска среднетяжелого и тяжелого течения БА** через 3 месяца от начала исследования у больных 3-й группы. При этом площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,86 \pm 0,07$, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-1,0 ($p=0,003$). Пороговая величина площади ВЖТ в точке cut-off равнялась $143,9 \text{ см}^2$. Так, у пациентов с БА и ожирением при значениях площади ВЖТ $\geq 143,9 \text{ см}^2$ прогнозировался высокий риск более тяжелого течения БА (чувствительность 81,0%, специфичность 75,0%).

Проведена оценка прогностической значимости исходных величин лептина для определения **риска неконтролируемого течения БА** через год наблюдения у больных с $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ (после предварительной псевдорандомизации по ИМТ). В результате ROC-анализа получены следующие данные: $AUC=0,77 \pm 0,1$; 95% ДИ: 0,57-0,97; $p=0,024$. При уровне лептина $\geq 58,2 \text{ нг/мл}$ прогнозировался высокий риск неконтролируемой БА через год (чувствительность 84,6%, специфичность 72,7%). Повышение исходных значений индекса Л/А также сопровождалось увеличением риска неконтролируемого течения БА через год ($AUC=0,72 \pm 0,11$; 95% ДИ: 0,52-0,93; $p=0,049$; пороговая величина 5,1; чувствительность 69,2%, специфичность

72,7%). При оценке прогностической значимости исходных параметров МСКТ для определения уровня контроля БА через год у больных с $ИМТ \geq 25$ кг/м² были получены две статистически значимые модели:

1. Площадь под ROC-кривой, описывающей взаимосвязь значений площади ПЖТ и уровня контроля БА, составила $0,83 \pm 0,1$ (95% ДИ: 0,64-1,0, $p=0,006$). Величины площади ПЖТ $\geq 378,8$ см² указывали на высокий риск неконтролируемой БА (чувствительность 92,3%, специфичность 81,8%).

2. Площадь под ROC-кривой, характеризующей взаимосвязь величин коэффициента ВЖТ/ПЖТ и уровня контроля БА, составила $0,9 \pm 0,07$ (95% ДИ: 0,77-1,0, $p=0,001$). Значения коэффициента ВЖТ/ПЖТ $\leq 0,48$ ассоциировались с высоким риском неконтролируемой БА (чувствительность 92,3%, специфичность 72,7%).

В связи с обнаруженной тенденцией большего количества пациентов, перенесших обострения БА за год, при увеличении ИМТ, проведено сравнение уровня лептина у больных во 2-й и в 3-й группах в зависимости от наличия/отсутствия обострений БА. В результате в 3-й группе зафиксированы повышенные исходные значения лептина при наличии обострений БА (83,1 [70,3; 110,0] vs 48,0 [37,5; 77,85]; $p=0,048$). Исходя из этого, выполнена оценка прогностической значимости исходного уровня лептина для определения **риска обострений БА в течение года** наблюдения у больных с ожирением. При этом выявлена прямая взаимосвязь между указанными параметрами ($AUC=0,72 \pm 0,11$; 95% ДИ: 0,51-0,93), пороговое значение уровня лептина равнялось 73,1 нг/мл (чувствительность 70,6%, специфичность 72,7%). Сравнение исходных значений площади ПЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ в зависимости от наличия/отсутствия обострений БА у больных во 2-й и в 3-й группах выявило значительно более высокие величины площади ПЖТ при наличии обострений БА в 3-й группе (482,5 [424,5; 544,4] vs 354,4 [307,75; 478,95]; $p=0,017$). В связи с этим оценена прогностическая значимость площади ПЖТ для определения риска обострений БА в течение года у пациентов с ожирением: $AUC=0,77 \pm 0,11$ (95% ДИ: 0,56-0,98), $p=0,018$. Высокий риск обострений БА в течение года предполагался при значениях площади ПЖТ ≥ 450 см² (чувствительность 70,6%, специфичность 72,7%).

Прогностические модели для оценки риска неблагоприятного течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Учитывая полученные результаты, с помощью метода бинарной логистической регрессии разработаны две **прогностические формулы** для определения риска неблагоприятного течения БА у больных с ИМТ \geq 25 кг/м².

1. Прогностическая формула для расчета **риска неконтролируемого течения БА через год** у больных с избыточной массой тела и ожирением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (1)$$

$$z = -7,41 + 0,03 * X_{\text{лепт}} + 0,21 * X_{\text{эоз}} + 2,14 * X_{\text{ожир}} + 2,86 * X_{\text{АР}} + 2,11 * X_{\text{ПРС}},$$

где P – логистическая функция, соответствующая риску неконтролируемого течения БА через год; X_{лепт} – уровень лептина в сыворотке крови, нг/мл; X_{эоз} – количество эозинофилов в периферической крови (%); X_{ожир} – наличие ожирения (0 – избыточная масса тела; 1 – ожирение); X_{АР} – наличие аллергического ринита (0 – нет; 1 – да); X_{ПРС} – наличие полипозного риносинусита (0 – нет; 1 – да). Полученная прогностическая модель являлась статистически значимой (p=0,003) и учитывала 46,1% факторов, определяющих риск неконтролируемого течения БА через год. Разделяющее значение регрессионной функции P установлено с помощью ROC-анализа: AUC=0,871 \pm 0,053; 95% ДИ: 0,77–0,98. Пороговое значение функции P в точке cut-off равнялось 0,29. Так, при значениях P \geq 0,29 прогнозировался высокий риск неконтролируемой БА через год, а величины P<0,29 соответствовали низкому риску отсутствия контроля БА в конце года наблюдения. Чувствительность модели составила 84,6%, специфичность – 79,4%.

2. Прогностическая формула для расчета **риска обострений БА в течение года** у пациентов с ожирением (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (2)$$

$$z = -6,61 + 0,06 * X_{\text{лепт}} + 0,31 * X_{\text{эоз}} + 2,36 * X_{\text{насл}},$$

где P – логистическая функция, соответствующая риску развития обострений БА в течение года; X_{лепт} – концентрация лептина в сыворотке крови, нг/мл; X_{эоз} – количество эозинофилов в периферической крови (%); X_{насл} – наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям (0 – нет; 1 – да). Регрессионная

модель была статистически значимой ($p=0,003$) и учитывала 56,7% факторов, определяющих риск обострений БА в течение года. С помощью метода анализа ROC-кривых определена разделяющая величина регрессионной функции P : $AUC=0,9\pm 0,08$; 95% ДИ: 0,75–1,0. Пороговое значение функции P в точке cut-off составило 0,46. Значения функции $P\geq 0,46$ свидетельствовали о высоком риске обострений БА, а величины $P<0,46$ – о низком риске обострений заболевания в течение года. Чувствительность модели составила 93,3%, специфичность – 80,0%.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением преобладали женщины с поздним дебютом БА. Среднетяжелое и тяжелое течение БА значительно чаще регистрировали у больных с избыточной массой тела (76,2%) и ожирением (71,9%) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (40%, $p=0,016$). Среди сопутствующих заболеваний чаще диагностировали различную патологию ЛОР-органов (>80% в каждой из групп) и ассоциированные с ожирением заболевания, такие как АГ, гиперлипидемия и ГЭРБ: 52,4%, 57,1% и 19% – у больных с избыточной массой тела; 71,9%, 50% и 37,5% – у пациентов с ожирением, соответственно.

2. У пациентов всех групп на фоне лечения отмечено улучшение контроля БА к концу года наблюдения. На завершающем исследовании визите выявлено, что с увеличением ИМТ повышалось число случаев неконтролируемой БА, о чем свидетельствовала отрицательная корреляция между значением ИМТ и суммой баллов по АСТ-тесту ($r_s=-0,512$, $p<0,001$). Наличие ожирения ассоциировалось с трехкратным повышением риска развития обострений БА в течение года (ОШ=2,99; 95% ДИ: 1,12-7,98).

3. Уровень сывороточного лептина, значения индекса Л/А, площадей ВЖТ и ПЖТ повышались с увеличением ИМТ и были максимальными в группе с ожирением, в то время как концентрация сывороточного адипонектина и величина коэффициента ВЖТ/ПЖТ в исследуемых группах статистически значимо не различались.

4. Обнаружены прямые взаимосвязи уровня лептина и индекса Л/А с риском неконтролируемого течения БА через год у пациентов с $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ($\text{AUC}=0,77$; 95% ДИ: 0,57–0,97 и $\text{AUC}=0,72$; 95% ДИ: 0,52–0,93, соответственно). Повышение уровня лептина сопровождалось также увеличением риска обострений БА в течение года у больных с ожирением ($\text{AUC}=0,72$; 95% ДИ: 0,51–0,93).

5. У пациентов с БА и $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ отмечена прямая взаимосвязь величин площади ПЖТ и обратная – коэффициента ВЖТ/ПЖТ – с риском неконтролируемого течения БА через год ($\text{AUC}=0,83$; 95% ДИ 0,64–1,0 и $\text{AUC}=0,9$; 95% ДИ 0,77–1,0, соответственно). У больных с ожирением установлены прямые взаимосвязи значений площади ВЖТ с риском более тяжелого течения БА ($\text{AUC}=0,86$; 95% ДИ 0,73–1,0) и величин площади ПЖТ с риском обострений БА в течение года ($\text{AUC}=0,77$; 95% ДИ 0,56–0,98).

6. Разработаны прогностические формулы для оценки риска неконтролируемого течения БА через год у больных БА с $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ (чувствительность 84,6%, специфичность 79,4%) и риска обострений БА в течение года у пациентов с БА и $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (чувствительность 93,3%, специфичность 80%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным БА со значениями ИМТ, равными или выше 25 кг/м^2 , необходимо проведение дополнительных методов исследования, направленных на выявление ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как ГЭРБ, АГ, гиперлипидемия. Лечение и профилактика сопутствующих заболеваний является неотъемлемой составляющей ведения данной категории больных и может потребовать участия специалистов различного профиля.

2. В план обследования больных БА со значениями ИМТ, равными или выше 25 кг/м^2 , целесообразно включить исследование уровня лептина в сыворотке крови.

3. У больных БА с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется использовать разработанную в данной диссертационной работе прогностическую формулу для оценки риска неконтролируемого течения БА через год.

4. У больных БА с ожирением целесообразно применять предложенную в данной диссертационной работе прогностическую формулу для оценки риска обострений БА в течение года.

5. Результаты оценки прогноза течения БА следует учитывать при определении объема базисной противовоспалительной терапии и ее коррекции в течение года у больных БА с избыточной массой тела и ожирением для осуществления персонализированного подхода к ведению данной категории больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гаспарян А.А.**, Чичкова Н.В., Серова Н.С., Капанадзе Л.Б. Определение площади висцеральной жировой ткани с помощью мультиспиральной компьютерной томографии у больных бронхиальной астмой с нормальным и повышенным индексом массы тела // Материалы XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов "Радиология – 2018". – Москва 22–24 мая 2018 г. – С. 36.

2. Серова Н.С., Чичкова Н.В., **Гаспарян А.А.**, Капанадзе Л.Б., Фомин В.В. Использование многосрезовой компьютерной томографии для измерения площади висцерального жира у пациентки с бронхиальной астмой и ожирением // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 264–268.

3. **Гаспарян А.А.**, Чичкова Н.В., Серова Н.С., Капанадзе Л.Б. Определение площади висцерального жира методом мультиспиральной компьютерной томографии у больных бронхиальной астмой // Сборник трудов XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва 16–19 октября 2018 г. – С. 43.

4. Чичкова Н.В., **Гаспарян А.А.**, Серова Н.С., Капанадзе Л.Б., Фомин В.В. Бронхиальная астма у пациентов с повышенным индексом массы тела: особенности клинического течения с оценкой содержания висцеральной жировой ткани // **РМЖ. Медицинское обозрение.** – 2019. – № 2(1). – С. 8–11.

5. **Гаспарян А.А.**, Чичкова Н.В., Серова Н.С., Капанадзе Л.Б. Взаимосвязь между площадью жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной

томографии и степени тяжести бронхиальной астмы // Материалы XIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов "Радиология – 2019". – Москва 28–30 мая 2019 г. – С. 27–28.

6. Чичкова Н.В., Серова Н.С., **Гаспарян А.А.**, Капанадзе Л.Б., Фомин В.В. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке динамики состояния висцеральной жировой ткани у больной бронхиальной астмой с избыточной массой тела // **REJR.** – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 282–287.

7. **Гаспарян А.А.**, Чичкова Н.В., Серова Н.С., Капанадзе Л.Б. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва 29 октября – 1 ноября 2019 г. – С. 26.

8. **Гаспарян А.А.** Чичкова Н.В. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: анализ структуры сопутствующей патологии // Сборник тезисов XIV Национального конгресса терапевтов (с международным участием). – Москва 20–22 ноября 2019 г. – С. 22.

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

10. **Гаспарян А.А.**, Чичкова Н.В., Серова Н.С., Капанадзе Л.Б. Взаимосвязь между количеством подкожной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии и уровнем контроля бронхиальной астмы у пациентов через год наблюдения // Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020». – Москва 16–18 сентября 2020 г. – С. 130.

11. **Гаспарян А.А.**, Чичкова Н.В., Гитель Е.П. Гиперлептинемия как предиктор неконтролируемого течения бронхиальной астмы у больных с избыточным весом и ожирением // Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием. – Москва 27–30 октября 2020 г. – С. 17.

12. **Гаспарян А.А.**, Чичкова Н.В., Серова Н.С. Оценка взаимосвязи между площадью висцеральной жировой ткани и степенью тяжести бронхиальной астмы у пациентов с избыточным весом и ожирением // Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов (с международным участием). – Москва 18–20 ноября 2020 г. – С. 16.

13. Chichkova N.V., **Gasparyan A.A.**, Serova N.S., Gitel E.P. Leptin levels and adiposity measures in overweight and obese asthma patients // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56(Suppl. 64). – 2994.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

АСТ-тест – тест по контролю над астмой

БА – бронхиальная астма

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДБА – длительнодействующие бета2-адреномиметики

ДИ – доверительный интервал

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КБД – коэффициент бронходилатации

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПЖТ – подкожная жировая ткань

СРБ – С-реактивный белок

ФВД – функция внешнего дыхания

GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по БА)

IgE – иммуноглобулины класса E