

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Чичкова Наталья Васильевна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Эпидемиология бронхиальной астмы и ожирения.....	9
1.2. Взаимосвязь бронхиальной астмы и ожирения: общие механизмы развития... 9	
1.2.1. Механическая (торакодиафрагмальная) теория	10
1.2.2. Пищевая гипотеза.....	11
1.2.3. Генетическая гипотеза.....	13
1.2.4. Ассоциированные с ожирением заболевания	14
1.2.5. Цитокиновый дисбаланс в рамках теории системного воспаления	16
1.3. Клиническая характеристика фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с ожирением.....	27
1.4. Методы оценки содержания висцеральной жировой ткани в организме	31
1.4.1. Антропометрическое исследование	31
1.4.2. Ультразвуковое исследование	35
1.4.3. Магнитно-резонансная томография.....	36
1.4.4. Компьютерная томография.....	37
1.5. Особенности лечения больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела и ожирением.....	40
1.6. Заключение	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Дизайн исследования	47
2.2. Методы исследования.....	49
2.2.1. Клиническое обследование	49
2.2.2. Определение уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови.....	54
2.2.3. Исследование функции внешнего дыхания	55
2.2.4. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке содержания висцеральной и подкожной жировой ткани	57
2.3. Методы статистической обработки данных	59
2.4. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование	61

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
3.1. Клинические особенности течения бронхиальной астмы у больных исследуемых групп с учетом данных лабораторно-инструментального обследования.....	65
3.2. Результаты динамического наблюдения больных исследуемых групп в течение года.....	75
3.3. Сравнительная оценка уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови у больных исследуемых групп.....	91
3.4. Оценка количественного содержания висцеральной и подкожной жировой ткани, антропометрических показателей у больных исследуемых групп	104
3.5. Прогностические модели для оценки риска неблагоприятного течения бронхиальной астмы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением	122
3.6. Клинические примеры	126
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	135
ВЫВОДЫ	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время бронхиальная астма (БА) и ожирение являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (доклад GINA), БА страдают около 358 миллионов человек, а число людей с ожирением во всем мире превышает 650 миллионов человек [3, 4, 77]. Кроме того, значительно увеличилось количество больных не только с ожирением, но и с избыточной массой тела [4].

В 80-х годах XX века было выявлено, что ожирение приводит к нарушению деятельности дыхательной системы [14]. Результаты недавно проведенного исследования, включавшего более 30 тысяч человек продемонстрировали, что ожирение более чем в 4 раза увеличивает частоту БА, при этом распространенность БА и вероятность тяжелого течения заболевания повышается у больных не только с ожирением, но и избыточной массой тела [39]. Также установлено, что чем больше расчетный показатель индекса массы тела (ИМТ), тем выше риск развития БА [140].

В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА среди наиболее распространенных фенотипов БА выделен фенотип БА с ожирением, представляющий определенные трудности как в диагностическом, так и в лечебном планах [77]. К основным клиническим характеристикам данного фенотипа можно отнести: тяжелое течение БА, низкий уровень контроля над заболеванием, резистентность к базисной лекарственной терапии БА, частые госпитализации в связи с обострениями БА, наличие у больных коморбидных заболеваний, связанных с ожирением, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа и др. Более того, ожирение также влияет и на субъективную переносимость пациентами с БА своей болезни, о чем свидетельствует снижение их качества жизни.

Среди ряда возможных механизмов взаимосвязи БА и ожирения особое внимание привлекает теория системного воспаления, в которой центральная роль принадлежит висцеральной жировой ткани (ВЖТ), продуцирующей различные цитокины. Основными провоспалительными цитокинами являются лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др., противовоспалительными – адипонектин, ИЛ-10. А золотым стандартом диагностики содержания висцеральной и подкожной жировой ткани (ПЖТ) в организме является метод мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Измерение уровня адипокинов, количества ВЖТ и ПЖТ в организме даст возможность оценить не только риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений у пациентов, но и в определенной степени спрогнозировать течение БА. Таким образом, подробное изучение взаимосвязи между БА и ожирением позволит в будущем усовершенствовать алгоритмы диагностики и ведения коморбидных пациентов.

Цель исследования

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 клинических особенностей течения БА, результатов лабораторно-инструментального обследования с учетом уровня лептина и адипонектина в сыворотке крови, количественного содержания ВЖТ и ПЖТ на уровне 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 клиничко-функциональные характеристики БА в динамике у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Практическая значимость исследования

Сформулированы основные особенности клинического течения БА у больных БА с повышенным ИМТ. Знание этих особенностей течения заболевания облегчит выбор необходимого круга диагностических исследований, консультаций специалистов, объема терапии при ведении данной категории больных.

Разработаны прогностические модели для оценки рисков неконтролируемого течения БА через год у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, обострений заболевания в течение года у больных с ожирением. Использование данных моделей позволит принимать обоснованные решения в каждом конкретном случае относительно плана ведения пациентов, что, в свою очередь, минимизирует риски ухудшения контроля БА и развития обострений заболевания.

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 $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ 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 $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$), нарастание концентрации лептина сопровождается также увеличением риска обострений БА (при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$).

3. Величина площади ПЖТ является прогностически значимой для оценки риска неконтролируемого течения БА (при $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) и риска обострений заболевания (при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), а площади ВЖТ – для оценки риска среднетяжелого и тяжелого течения БА у больных с ожирением.

Апробация работы

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.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов работы: выбор направления исследования, анализ теоретической базы по изучаемой теме, набор больных и ведение их в стационаре, динамическое наблюдение за пациентами в амбулаторном режиме, создание базы данных. На основе полученной информации автором проведена статистическая обработка материала, сформулированы результаты исследования, выводы и рекомендации, которые представлены в научных публикациях и докладах, внедрены в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования

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 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – «внутренние болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1, 2, 3 паспорта внутренних болезней.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации (2 из которых индексируются в SCOPUS).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 27 рисунками. Текст диссертации состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. В библиографии указан 201 источник литературы (31 отечественный и 170 зарубежных). Диссертация написана на русском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология бронхиальной астмы и ожирения

Большая распространенность БА и высокое социально-экономическое бремя заболевания относят БА к значимым проблемам общественного здравоохранения во всех странах мира. Согласно данным ВОЗ и GINA (2020) распространенность БА повсеместно составляет около 358 миллионов человек. Частота заболевания в разных странах колеблется в пределах от 1 до 22% всей популяции и прогрессивно растет. Ежегодно регистрируют около 495000 смертельных исходов от БА [3, 77]. Кроме того, процент обращений в приемный покой и отделения неотложной помощи больниц в развитых странах в связи с обострением БА достигает 12%. Из них 20–30% пациентам необходима госпитализация в пульмонологические отделения и примерно 4–7% – в реанимационные отделения стационара [27, 102]. Согласно результатам недавно проведенного эпидемиологического исследования распространенность БА в РФ среди взрослого населения составляет 6,9% [58].

В настоящее время еще одной важной медико-социальной проблемой является ожирение. Согласно ВОЗ более 1,9 миллиарда взрослых во всем мире имеют повышенные значения ИМТ. Из них свыше 650 миллионов человек страдают ожирением [4]. В РФ распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослых составляет 24,1% и 59,2%, соответственно [5]. При этом число людей с ожирением во всем мире за последние несколько десятилетий возросло более чем в 3 раза [4]. Таким образом, количество людей, страдающих ожирением, как и больных БА, повсеместно растет.

1.2. Взаимосвязь бронхиальной астмы и ожирения: общие механизмы развития

В настоящее время БА определяют как «гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием

респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [27].

Избыточная масса тела и ожирение формируются вследствие аномальных или чрезмерных отложений жировой ткани в организме, которые наносят вред здоровью человека. Для их диагностики используют расчетный показатель ИМТ, представляющий собой отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Согласно данным ВОЗ диагноз «избыточная масса тела» соответствует ИМТ 25–29,9 кг/м², а «ожирение» – ИМТ ≥ 30 кг/м². Несмотря на удобство использования, ИМТ является приблизительным критерием для оценки избыточной массы тела и ожирения. Одна и та же величина ИМТ может быть получена при разной степени тучности у разных больных [4].

В нашей стране в течение многих лет использовали классификацию БА с выделением клинико-патогенетических вариантов заболевания, предложенную в 1982 году Г.Б. Федосеевым [29]. В настоящее время гетерогенность БА в клинической практике представлена в виде разных фенотипов заболевания [32, 142]. По мере накопления данных сведения о фенотипах БА менялись и дополнялись все новой информацией, в том числе характером воспаления в дыхательных путях и тд. Использование кластерного анализа позволило более полно подойти к вопросу выделения фенотипов: в 2 крупных исследованиях был описан фенотип БА в сочетании с ожирением [81, 119]. Выделение фенотипов БА позволило оптимизировать диагностику, лечение и профилактику заболевания и тем самым использовать персонализированный подход к ведению пациентов [13].

К настоящему времени описано несколько механизмов, объясняющих взаимосвязь БА и ожирения [12].

1.2.1. Механическая (торакодиафрагмальная) теория

К наиболее ранним теориям о взаимосвязи БА и ожирения относится механическая или торакодиафрагмальная теория, суть которой заключается в том,

что большая масса тканей в области грудной стенки и диафрагмы оказывает прямое давление на грудную клетку и ограничивает экскурсию диафрагмы. В результате такого давления уменьшается подвижность стенок грудной клетки, снижаются легочные объемы [48]. При этом чаще диагностируют рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД): уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), дыхательного объема (ДО), повышение или нормальное значение отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$). Вместе с тем у пациентов с БА и ожирением, отмечается снижение лабильности воздухоносных путей при дыхании и более выраженное спадение мелких дыхательных путей [12].

1.2.2. Пищевая гипотеза

Особое внимание в последние годы уделяется изучению пищевого рациона пациентов с БА и ожирением. Прием пищи с высоким содержанием жиров и низким количеством антиоксидантов за исключением ретинола и бета-каротина ассоциируется с гиперреактивностью дыхательных путей [157]. Так, в исследовании К. Strom и соавт. БА чаще встречалась при высокожировой диете у мужчин: увеличение содержания жиров в рационе на 10% приводило к повышению риска развития БА в 1,74 раза [160]. В то же время на риск развития БА влияет и конфигурация жиров – большее количество в пищевом рационе трансизомеров жирных кислот связано с возрастанием риска развития заболевания [122]. Повышенный риск развития БА и ее раннего дебюта также был отмечен у людей, совсем не употреблявших рыбу в детстве [103]. Хотя достоверная связь между сывороточным уровнем омега-3 жирных кислот, основным источником которых считается рыба, и риском развития БА не обнаруживалась [193]. J.E. Lang и соавт. также показали, что добавление в рацион омега-3 жирных кислот не повлияло на контроль БА, $ОФВ_1$, число обострений заболевания у больных 12–25 лет с избыточной массой тела и ожирением, а только снизило количество

телефонных обращений по поводу БА [104]. Все же исследований в данной области недостаточно для заключения о целесообразности дополнительного употребления в пищу омега-3 жирных кислот.

Несбалансированное питание у больных с ожирением нередко приводит к развитию алиментарного дефицита таких микроэлементов, как магний и цинк. При недостатке магния в пищевом рационе отмечаются снижение показателя $ОФВ_1$ и большая гиперреактивность бронхиального дерева [52]. По-видимому, это объясняется тем, что магний, оказывая прямые и косвенные эффекты на гладкомышечные клетки дыхательных путей (антагонизм с кальцием, ингибирование холинергической передачи и др.), способствует их релаксации. В экспериментальной работе показано, что недостаток цинка тоже может внести вклад в развитие бронхиальной гиперреактивности [120]. Это связано со способностью цинка ингибировать ядерный фактор каппа В (NF- κ B), тем самым подавляя экспрессию генов провоспалительных цитокинов.

Кроме оценки взаимосвязи особенностей питания с риском развития БА исследователи изучали также влияние пищевого рациона на характер воспаления в дыхательных путях. L.G. Wood и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с БА через 4 часа после приема пищи с высоким содержанием жиров выявлялось более выраженное повышение количества нейтрофилов в мокроте по сравнению с больными БА с низкожировой диетой [192]. Уровень жирных кислот в плазме больных положительно коррелировал с количеством нейтрофилов в мокроте и отрицательно – с показателями $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$.

Исследования последних лет выявили также важную роль витамина D в формировании клинического фенотипа БА с ожирением [134]. Результаты недавнего исследования показали, что недостаток витамина D у матери во время беременности ассоциируется с развитием ожирения у детей [51]. В исследовании E.R. Sutherland и соавт. показали, что у больных БА уровень витамина D был обратно пропорционален значению ИМТ. При этом пониженные уровни витамина D ассоциировались с повышенной бронхиальной реактивностью и со сниженным ответом на ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [162]. Показано, что

витамин D посредством различных механизмов (подавление продукции ИЛ-6 и др.) защищает дыхательные пути от воздействия поллютантов, способствующих развитию в них воспалительного процесса [136].

Проводится также изучение непрямого влияния диетических факторов на дыхательные пути при изменениях кишечной микробиоты [134]. Определенные трансформации в последней, возникающие при низком содержании пищевых волокон в диете, могут способствовать развитию БА и ожирения. Имеет значение и прием антибиотиков в младенческом возрасте: их назначение в течение первого года жизни ассоциируется с повышенным риском БА до подросткового периода, а использование до 23 месяца жизни – с ожирением в раннем детстве [37, 138]. В экспериментальной работе Н. Tashiro и соавт. показали, что изменения в кишечной микробиоте могут вносить вклад в развитие связанной с ожирением выраженной гиперреактивности дыхательных путей в ответ на воздействие озона при БА. При этом прием антибиотиков, как и обогащенная пектином диета, ослабляют индуцированную озоном гиперреактивность дыхательных путей у мышей [170].

1.2.3. Генетическая гипотеза

Многочисленные исследования последних лет показали значимое влияние генетических факторов при сочетании БА и ожирения. T.S. Hallstrand и соавт., исследуя данные 1001 гомозиготных и 383 гетерозиготных пар близнецов, выявили связь между значением ИМТ и развитием БА [82]. Значимая наследуемость отмечалась в 53% при БА и 77% при ожирении, что свидетельствовало о добавочных генетических влияниях на каждое заболевание. Более того, авторы обнаружили, что на 8% генетическая составляющая при ожирении совпадала с таковой при БА.

При дальнейшем изучении вопроса были опубликованы результаты исследований, выявивших гены, связанные с показателем ИМТ и БА [134]: CH13L1, PRKCA, LEP, DENND1B, ADRB3. F. Ahangari и соавт. отметили, что продукт экспрессии гена CH13L1 – хитиназа 3-подобный белок 1, синтез которого

индуцируется при контакте с аллергеном и при высокожировой диете, может вносить вклад в формирование как БА, так и ожирения [34].

Пристальное внимание к генетической теории коморбидности БА и ожирения привело к обнаружению определенных генетических полиморфизмов. Так, L. Wang с соавт. продемонстрировали, что конкретные одиночные нуклеотидные полиморфизмы на хромосоме 17q21.2 ассоциируются с высокими значениями ИМТ у больных БА. Более того, результаты последующего наблюдения за частью пациентов в течение 26 лет показали, что у больных БА с А аллелем в rs2107212 регистрировались достоверно более высокие значения ИМТ по сравнению с пациентами, не страдающими БА [187]. В недавнем исследовании, включавшем определение свыше 20 связанных с ИМТ полиморфизмов, было выявлено, что увеличение ИМТ ассоциируется с большей частотой БА и сниженными показателями спирометрии, в частности, $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ [150]. Существенно, что формирование коморбидности БА и ожирения может быть определено не только полиморфизмами генов напрямую, но и влиянием эпигенетической регуляции экспрессии генов.

В 2020 году Z. Zhu с соавт. опубликовали результаты исследования, в котором были описаны генетически обусловленные положительные ассоциации между значениями ИМТ, показателя отношения окружности талии к окружности бедер (коэффициент ОТ/ОБ) и БА с поздним дебютом, а также неатопической БА [201]. Авторы работы выявили общие генетические локусы для показателей ожирения и указанными вариантами БА. Однако значимых взаимосвязей изучаемых показателей ожирения с БА с ранним дебютом и атопической БА исследователи не обнаружили. Таким образом, была освещена генетическая составляющая, лежащая в основе ассоциации ожирения и разных вариантов БА.

1.2.4. Ассоциированные с ожирением заболевания

Изучая взаимосвязь БА и ожирения, необходимо подчеркнуть важную роль коморбидных с ожирением заболеваний. Наиболее часто у пациентов с ожирением

диагностируют ГЭРБ. В качестве механизмов развития гиперреактивности дыхательных путей при этом заболевании рассматривают микроаспирацию кислого рефлюксанта (прямое действие, активация вагального рефлекса), заброс кислого содержимого желудка в пищевод (стимуляция блуждающего нерва), нейроэндокринные механизмы (выброс субстанции Р, нейрокинина А) [158]. В литературе существуют данные о непосредственной роли висцерального ожирения (ВО) в патогенезе ГЭРБ. Отложения ВЖТ способствуют повышению внутрижелудочного давления, предрасполагая к появлению рефлюксов. Учитывая метаболическую активность ВЖТ, возможно влияние вырабатываемых ею цитокинов, таких как ИЛ-6 и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) на моторику пищевода и желудка [75]. В крупном исследовании, включавшем более 80 тысяч участников, обнаружили значимую взаимосвязь между повышенным значением передне-заднего размера живота и симптомами рефлюкса независимо от ИМТ больных, но только у пациентов европеоидной расы [61]. Все больше данных появляется и об ассоциации ожирения и осложнений ГЭРБ, таких как эрозивный эзофагит, пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода [183].

Еще одним частым коморбидным с ожирением заболеванием является СОАС. В исследовании J.Y. Julien и соавт. распространенность СОАС среди пациентов с тяжелым течением БА превышала таковую среди больных с умеренным течением заболевания, что позволило предположить взаимосвязь между наличием СОАС и степенью тяжести БА (среднее значение ИМТ 27,8 кг/м²) [93]. По-видимому, это объясняется повышенным тонусом блуждающего нерва, изменением центрального контроля бронхомоторного тонуса, а также развитием назофарингитов, в последующем приводящих к воспалению нижних отделов бронхиального дерева.

Среди других значимых коморбидных состояний необходимо рассматривать АГ, дислипидемию и др. Наличие метаболического синдрома ассоциируется с развитием БА у взрослых [53]. Интересно, что важным звеном во взаимосвязи между метаболическими нарушениями и степенью тяжести БА являются провоспалительные цитокины, в частности, ИЛ-6 [132]. Вклад в развитие БА могут

вносить и отдельные компоненты метаболического синдрома. Например, гиперинсулинемия при ожирении играет определенную роль в развитии гиперреактивности дыхательных путей и ремоделировании бронхиального дерева [33].

1.2.5. Цитокиновый дисбаланс в рамках теории системного воспаления

Последние годы активно изучается теория системного воспаления, при которой ожирение рассматривается как хроническое состояние низкоуровневого воспаления, называемого также «метавоспаление» [86]. Оно включает в себя многие составляющие классического воспалительного ответа на патогены, повышение уровней в кровотоке острофазовых белков, миграцию лейкоцитов в пораженные ткани и их активацию и др. Тем не менее характер воспаления при ожирении в некоторых аспектах отличается от такового при аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. Возникающее при ожирении системное слабовыраженное воспаление характеризуется дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами, вырабатываемыми в жировой ткани. Ключевую роль в теории системного воспаления отводят гормонально активной ВЖТ. В отличие от ПЖТ она состоит из крупных гипертрофированных адипоцитов, обладает большим количеством кортикостероидных, андрогенных рецепторов, богатой иннервацией, расширенной капиллярной сетью и характеризуется значимой метаболической активностью [25, 40, 105]. Так, ВЖТ продуцирует более 50 гормонально активных веществ, называемых адипокинами, среди которых лептин, адипонектин и ряд других цитокинов [69, 173].

При увеличении массы тела жировая ткань синтезирует сигнальные молекулы, в том числе СС-хемокиновый лиганд 2 (CCL2), которые опосредуют рекрутинг макрофагов [173]. Установлено, что при ожирении высокой степени макрофаги могут составлять вплоть до 40% всех клеток жировой ткани [189]. Наряду с адипоцитами они вырабатывают различные медиаторы, и образующийся при этом «адипокин-цитокиновый коктейль» участвует в процессах локального и

системного воспаления [173]. К основным провоспалительным цитокинам относят лептин, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , а противовоспалительным цитокинам – адипонектин, интерферон- γ (ИФН- γ), ИЛ-10, ИЛ-12 и др. Существенно, что макрофагальная инфильтрация ВЖТ достоверно выше по сравнению с ПЖТ, а большая часть макрофагов принадлежит к провоспалительному фенотипу M1, представленному активированными классическим путем клетками [121, 131]. Следовательно, ВЖТ секретирует значительно большие количества провоспалительных веществ, чем ПЖТ.

При балансе про- и противовоспалительных цитокинов, синтезируемых жировой тканью, поддерживается физиологическое состояние легких [173]. У тучных пациентов с гипертрофированными адипоцитами происходит смещение количества противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в сторону последних: «метаболическое» воспаление способствует развитию системных осложнений при ожирении, среди которых выделяют сахарный диабет 2-го типа, неалкогольную жировую болезнь печени и др. [108]. Согласно гипотезе о взаимосвязи БА и ожирения адипоцитокينات из жировой ткани поступают в системный кровоток, затем через сосудистое русло легких в бронхиальное дерево, где они способны вызвать или усилить воспалительный процесс [18, 30]. Суммируя изложенное, дисбаланс между про- и противовоспалительными адипокинами приводит к хронизации воспалительного процесса в стенке нижних дыхательных путей и прогрессированию легочной патологии [24, 45].

Для оценки выраженности местного воспаления в дыхательных путях при сочетании БА и ожирения некоторые исследователи определяли количество нейтрофилов в мокроте. В результате их содержание в мокроте преобладало у тучных пациентов с БА по сравнению с больными БА с нормальным весом. При этом положительным предиктором количества нейтрофилов в мокроте являлся уровень С-реактивного белка (СРБ) [143].

У пациентов с БА и ожирением имеет место измененная реактивность альвеолярных макрофагов в ответ на стимулы. Если в норме активация макрофагов протекает по «альтернативному» пути M2, то при ожирении механизм их

активации сдвигается в сторону «классического» пути M1. При этом значительно снижается эффективность функционирования макрофагов, что приводит к ухудшению клиренса дыхательных путей. Это, в свою очередь, ассоциируется с более тяжелым течением БА, а также со снижением ответа на ИГКС [101].

При сочетании БА и ожирения кроме адипоцитов и макрофагов определенную роль могут играть и тучные клетки. Установлено, что количество тучных клеток у больных с ожирением выше, чем у пациентов с ИМТ < 25 кг/м². Тучные клетки способствуют ангиогенезу в жировой ткани [107], являются как источником, так и точкой приложения некоторых цитокинов, а именно ИЛ-9, ИЛ-33, нейротензина, кортикотропин-рилизинг гормона. Вышеперечисленные молекулы экспрессируются тучными клетками, действуют через них, оказывая в том числе аутокринные эффекты. При коморбидности БА и ожирения происходит повышение уровней ИЛ-9 и ИЛ-33, которые способствуют инфильтрации легких тучными клетками, тем самым усугубляя аллергическое воспаление [148].

За последние несколько лет внимание исследователей привлечен вопрос о роли в формировании фенотипа БА с ожирением врожденных иммунных клеток, имеющих специфичные цитокиновые паттерны сходные с Т-хелперами. Врожденные иммунные клетки 2-го типа в легких секретируют ИЛ-5, наряду с действием других цитокинов это приводит к аккумуляции эозинофилов, усиливая воспаление при БА [71]. Активация врожденными иммунными клетками макрофагов при ожирении может также вносить вклад в плохой контроль БА и снижение показателей спирометрии у детей [130].

В 2012 году О. Sideleva и соавт. высказали предположение о том, что БА при ожирении – это воспалительное заболевание, но не столько дыхательных путей, сколько жировой ткани [147]. У больных БА и ожирением по сравнению с тучными пациентами без БА выявляли повышенную инфильтрацию ВЖТ макрофагами, увеличение экспрессии лептина. Последнее достоверно коррелировало с уровнем реактивности бронхиального дерева, но выраженность воспаления в дыхательных путях у обеих групп была сходной. Поэтому авторы предположили важную роль

прямого действия лептина на дыхательные пути посредством расположенных в них рецепторов.

Лептин представляет собой белковый гормон молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 167 аминокислот. Его молекулы циркулируют в плазме либо в свободной, либо в связанной с другими протеинами форме. Лептин вырабатывается клетками бурой и белой жировой ткани, плаценты, желудка и скелетных мышц. При этом адипоциты ПЖТ синтезируют его в больших количествах, чем жировые клетки ВЖТ. Данный гормон регулирует энергетический обмен и обладает анорексигенным действием. Взаимодействуя с лептиновыми рецепторами в гипоталамических ядрах, лептин стимулирует обмен веществ, функции щитовидной железы, синтез гормонов роста и др. Поскольку он блокирует выработку в гипоталамусе и последующую секрецию нейропептида Y, способствующего развитию чувства голода, его часто называют гормоном насыщения. Обнаружено, что при ожирении формируется резистентность гипоталамуса к действию лептина, приводящая по принципу отрицательной обратной связи к развитию гиперлептинемии [15].

Уровни лептина в сыворотке крови у женщин выше, чем у мужчин. Одной из возможных причин является подавляющее влияние андрогенов и стимулирующее действие эстрогенов на уровни адипокина [8, 141]. Концентрация лептина возрастает с увеличением жировой массы в организме, а общее содержание жировой ткани у женщин выше, чем у мужчин. Кроме того, жировые отложения у женщин главным образом находятся в подкожном депо.

Системное провоспалительное действие лептина осуществляется за счет стимуляции продукции ФНО- α [40], подавления функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации пролиферации Т-хелперов 1-го типа [76, 168]. Кроме активации клеток лимфоцитарного ряда, участвующих в процессах воспаления, в литературе имеются сведения и о действии лептина на эпителиальные клетки дыхательных путей. В процессе изучения обнаружена экспрессия лептина и его рецепторов в эпителии бронхиального дерева [54]. Наряду с провоспалительным действием данный адипокин, являясь медиатором дифференцировки

липофиброфластов в фибробласты и продукции фосфолипидных компонентов сурфактанта, участвует в процессах развития легочной ткани [10]. Более того, была выявлена экспрессия лептина и его рецепторов на тучных клетках разной локализации, в том числе в некоторых отделах респираторного тракта. Такая находка свидетельствовала о возможных паракринных или аутокринных эффектах лептина на тучные клетки и вследствие этого его влияния на функцию легких [166].

Лептиновые рецепторы (Ob-R) представлены в виде нескольких изоформ, однако эффекты адипокина опосредуются главным образом с помощью длинной изоформы рецептора (Ob-Rb) [114]. Наиболее плотно рецепторы к лептину расположены в гипоталамусе, но также они локализуются в легких, почках, надпочечниках, на гемопоэтических стволовых клетках, периферических Т-клетках, В-клетках и макрофагах. Лептин *in vitro* модулирует функциональное состояние эпителиальных клеток дыхательных путей: индуцирует синтез ИЛ-6, фактора роста эндотелия сосудов, эотаксина-1, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, усиливает экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) на их поверхности. Кроме того, лептин стимулирует миграцию эпителиальных клеток дыхательных путей, их пролиферацию, ингибирует их апоптоз [165], а также способствует хемотаксису эозинофилов и их ответу на эотаксин [98]. Еще одним из возможных механизмов развития воспаления в дыхательных путях может быть активация лептином сигнального пути STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), играющего важную роль в выработке провоспалительных цитокинов [57]. Также показано, что посредством индукции X-бокс связывающего белка 1 (XBP1, фактор транскрипции) лептин сохраняет жизнеспособность Т-хелперов 2-го типа, экспрессирующих цитокины, тем самым способствуя аллергическому воспалению при БА и ожирении [199]. Меньше сведений о влиянии лептина на фибробласты легких, принимающих участие в процессах ремоделирования дыхательных путей при БА. В недавней работе японские исследователи выяснили, что лептин усиливает продукцию фибробластами провоспалительных медиаторов, а также активирует их дифференцировку в миофибробласты [188].

В литературе приведено немало исследований по изучению сывороточных уровней лептина у пациентов с БА. В работе В.Н. Минеева с соавт. выявили повышенные концентрации лептина в сыворотке крови у больных БА по сравнению со здоровыми людьми. При этом значения лептина у женщин старше 45 лет с избыточной массой тела и ожирением значительно превышали таковые у пациенток с нормальным весом [11]. В исследовании Е.А. Собко с соавт., в котором изучали уровни лептина у больных БА 18–44 лет, также было показано повышение лептина у больных с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом, но существенных различий концентраций лептина у последних с группой здоровых лиц не наблюдалось [23]. Повышенные значения лептина у больных БА и ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом были продемонстрированы и в ряде других работ [17, 59, 99].

Дальнейшее изучение роли лептина при БА позволило выявить определенные взаимосвязи между его значениями и параметрами БА. При анализе корреляционных взаимосвязей обнаружены отрицательные связи между величинами лептина в сыворотке крови и показателями $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ у больных БА молодого возраста [23, 178]. Полученные результаты в дальнейшем были подтверждены итогами исследования R. Nasiri Kalmarzi и соавт. [123]. Вместе с тем А. Tsaroucha и соавт. регистрировали бóльшие значения лептина у больных с атопической формой заболевания (по сравнению с пациентами с неатопической БА), при которой также выявили положительную связь между уровнями лептина и общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови [178]. Более того, X. Zhang и соавт. выяснили, что лептин, ИЛ-4, ИЛ-13, а также ССЛ17 опосредуют влияние ожирения на контроль БА, тем самым являясь одним из механизмов формирования плохого контроля над заболеванием [198]. Также они показали, что наряду с повышенным уровнем лептина отмечались высокие значения ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17, ССЛ17, СРБ и ИФН- γ в группе больных с ожирением по сравнению с пациентами с $ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$.

Результаты измерения уровней адипокинов у пациентов с БА в отечественной литературе подробно представлены в вышеупомянутой работе В.Н.

Минеева с соавт. Авторы обнаружили, что сывороточный уровень лептина у пациентов с БА возрастал по мере увеличения степени тяжести заболевания. При этом максимальные значения адипокина были зарегистрированы у больных, принимающих пероральные ГКС. Следует подчеркнуть, что уровень лептинемии в фазе обострения БА значимо превышал таковой во время ремиссии заболевания. Помимо этого сообщалось о меньшем количестве спирометрических параметров, негативно коррелировавших с уровнем лептина, у больных неаллергической БА по сравнению с пациентами, страдающими аллергической БА [11].

Системное воспаление ассоциируется не только с увеличением количества провоспалительных цитокинов, но и со снижением уровня противовоспалительных цитокинов, одним из которых является адипонектин. Он представляет собой полипептид из 244 аминокислот с молекулярной массой 30 кД. В литературе можно встретить следующие названия адипонектина: внутриадипоцитный белок 30 кД или *adipoQ* у мышей, GBP28 или наиболее обильный транскрипт гена-1 у человека [94]. Ген, кодирующий адипонектин, расположен в хромосоме 3q27, однонуклеотидные полиморфизмы в котором ассоциируются с ожирением и связанными с ним другими заболеваниями [64]. Несмотря на то, что адипонектин вырабатывается жировой тканью, при ожирении его уровень в сыворотке крови снижается: макрофаги синтезируют ФНО- α и ИЛ-6, которые ингибируют секрецию адипонектина [6]. Данный адипокин обладает протективными эффектами при сахарном диабете 2-го типа, атеросклерозе, сердечно-сосудистой патологии [109].

Адипонектин синтезируется в форме мономера и находится в плазме в виде трех форм с различным молекулярным весом [109]. Важным процессом является сборка данного адипокина в гомоолигомеры разной молекулярной массы, от которой зависят выполняемые им функции [177]. Так, с физиологической точки зрения основные формы адипонектина представлены в виде гомоолигомеров с высоким молекулярным весом. Сниженный уровень этой изоформы считается фактором риска для развития ассоциированных с ожирением заболеваний. Низкое содержание высокомолекулярной изоформы адипонектина у мужчин объясняет

более высокие риски развития у них метаболических нарушений [154]. Важно, что средний уровень адипонектина в плазме человека приблизительно в 1000 раз превосходит количество большинства других адипокинов и вовлеченных в процессы метаболизма гормонов [109]. При этом на содержание адипонектина, как и лептина влияет уровень эстрогенов, но данные о действии их на синтез адипонектина в настоящее время неоднозначны [182, 197].

Противовоспалительное действие адипонектина осуществляется за счет ингибирования провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), молекул адгезии эндотелиальных клеток (ICAM-1, Р-селектин) и активации экспрессии противовоспалительных цитокинов (антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-10). Адипонектин способен изменять активацию, пролиферацию, цитотоксичность и продукцию цитокинов воспалительными клетками, а также влиять на взаимодействие Т-клеток с другими Т-клетками, В-клетками и клетками-мишенями [127, 152]. Проявляется противовоспалительное действие адипонектина посредством подавления активации М1 макрофагов и стимуляции М2 макрофагов. Таким образом, с одной стороны адипонектин супрессирует активацию воспалительных процессов посредством уменьшения количества таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический белок-1, а с другой стороны он способствует повышению экспрессии аргиназы-1, ИЛ-10 и др. [126]. Кроме того, адипонектин играет важную роль в энергетическом метаболизме, обладает инсулин-сенсбилизирующим действием и вовлечен в большое число физиологических процессов в организме, связанных с иммунитетом, воспалением и физиологией сосудистого русла [109, 125, 177].

В экспериментальных работах адипонектин рассматривали в качестве модулятора аллергического воспаления и ремоделирования легочных сосудов при БА [116]. В группе мышей с дефицитом адипонектина регистрировали повышенный уровень аллергического воспаления, а также выраженную мускуляризацию легочной артерии и легочную гипертензию, в то время как в контрольной группе выявляли умеренное сосудистое ремоделирование и сравнительно меньшее повышение давления в легочной артерии. В дальнейшем

L. Zhu и соавт. в экспериментальной работе показали, что ослабление воспалительного процесса в дыхательных путях при БА и ожирении может быть частично опосредовано активацией адипонектином AMPK-зависимого сигнального пути [200]. Так, возможно появляются перспективы использования адипонектина в качестве препарата при лечении данной категории больных.

Многочисленные эффекты адипонектина опосредуются через разные типы рецепторов – AdipoR1, AdipoR2 и T-кадгерин, все из которых экспрессируются в легочной ткани [46, 167]. Плейотропное действие адипонектина осуществляется посредством различных сигнальных путей (AMPK и др.) при связывании с рецепторами AdipoR. Рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 оказывают сходные эффекты, но первый в большей степени ответственен за метаболические функции адипонектина, а второй – главным образом ассоциируется с противовоспалительными и антиоксидантными эффектами адипокина [195]. Известно, что T-кадгерин прежде всего связывает среднемолекулярную и высокомолекулярную изоформы адипонектина [88], преобладающие в легких. Тем не менее, какие именно рецепторы к адипонектину осуществляют его протективное действие при БА остается неясным. Учитывая результаты исследования A.S. Williams и соавт., указывающие на сниженные аллерген-индуцированную бронхиальную гиперреактивность и эозинофильную миграцию в дыхательные пути у мышей, дефицитных по T-кадгерину, вероятно, данный рецептор не играет основную роль [191]. Соответственно, описанные эффекты, по-видимому, являлись не следствием механизма, запущенного связыванием адипонектина к T-кадгерину, а результатом повышенных сывороточных уровней адипонектина, который действовал через другие сигнальные пути.

Исследуя роль адипонектина в патогенезе БА, R. Yamamoto и соавт. оценивали возможность данного цитокина влиять на функции эозинофилов, которые экспрессируют AdipoR1 и AdipoR2 [194]. Показано, что в условиях *in vitro* адипонектин ингибирует функции индуцированных действием эотаксина эозинофилов, не влияя на жизнеспособность клеток. При этом механизм действия был связан с ослаблением кальциевых сигнальных путей клеток.

Кроме сведений о противовоспалительных эффектах адипонектина в литературе существуют данные и о возможном провоспалительном действии цитокина. В исследовании R. de Lima Azambuja с соавт. продемонстрировали сниженные уровни адипонектина у пациентов с БА и повышенным ИМТ по сравнению с больными БА с нормальным весом [66]. Однако внутри исследуемых групп было обнаружено, что у больных с высоким содержанием адипонектина в сыворотке крови регистрировали сниженные показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁, что и позволило предположить наличие у адипонектина провоспалительного действия. Данный эффект адипонектина объясняют его способностью индуцировать NF-κB в моноцитарных клеточных линиях, являющийся важным транскрипционным фактором экспрессии провоспалительных протеинов [84].

В последние годы многими исследователями высказывалось предположение о возможной связи между сывороточным уровнем адипонектина и развитием или прогрессированием легочной патологии. По-видимому, легкие являются важным органом-мишенью для данного адипокина, и нарушение его выработки ассоциируется с заболеваниями дыхательных путей [46]. К настоящему времени результаты опубликованных исследований по данной теме противоречивы. В работе A. Sood и соавт. показали, что у пациенток с БА отмечаются низкие уровни адипонектина по сравнению с пациентками, не страдающими БА [152]. В более позднем исследовании те же авторы продемонстрировали, что низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови (<7 мг/л) связаны с повышенным риском развития БА среди женщин [155]. Повышение уровней адипонектина у больных БА в сравнении со здоровыми людьми выявлено в работе В.Н. Минеева с соавт., причем среди больных старше 45 лет с ИМТ \geq 25 кг/м² значения адипонектина при аллергической БА превышали таковые при неаллергической БА [11]. Однако в других работах значимой роли уровня адипонектина у пациентов с БА и ожирением выявлено не было [90, 164]. В результатах исследования M.J. Coffey и соавт. уровни адипонектина были снижены у всех пациентов с ожирением по сравнению с участниками с нормальным весом. Вместе с тем не было различий в его значениях у больных БА и не страдающих данным заболеванием [59]. В

исследовании же Е.А. Собко и соавт. при сравнении концентраций адипонектина в группах больных БА с ожирением и нормальным весом существенных различий отмечено не было [23]. Так, до сих пор не известно, происходит ли изменение уровня адипонектина при БА независимо от ожирения или же оно играет значимую роль во взаимосвязи данных заболеваний [46].

В некоторых исследованиях авторы акцентировали внимание на гендерных различиях в уровнях адипонектина. А. Sood и соавт. выявили, что у женщин с БА концентрации адипонектина были ниже таковых у участниц, не страдающих БА [152]. С учетом ИМТ распространенность БА у женщин в пременопаузе была низкой при высоком терциле адипонектина в сыворотке. В упомянутом ранее исследовании R. Nasiri Kalmarzi и соавт., в котором описывали взаимосвязь уровня лептина и значения отношения лептин/адипонектин с тяжестью БА и ИМТ у женщин, никакой связи названных параметров с уровнем адипонектина не установлено [123]. В то же время в более поздней работе А. Sood и соавт. показали, что высокий уровень цитокина соответствовал более тяжелому течению БА у мужчин, чем у женщин [154]. По всей видимости это объяснялось меньшим количеством высокомолекулярной изоформы адипонектина у мужчин в отличие от женщин, провоспалительным эффектом тестостерона, различиями в рецепторном аппарате легких у полов. Сопоставимые результаты были отражены и в работе В.Н. Минеева с соавт.: у мужчин зафиксированы низкие значения адипонектина при легкой БА и повышение уровня адипокина при среднетяжелом течении заболевания, в то время как у женщин отмечалось уменьшение значений адипонектина по мере увеличения степени тяжести БА [11].

Следует подчеркнуть, что концентрация адипокинов в легочной ткани может отличаться от таковой в периферической крови [9]. При изучении содержания адипонектина в сыворотке и мокроте у больных БА корреляции уровня адипокина в мокроте ни с количеством его в сыворотке крови, ни с показателем ИМТ обнаружено не было [156]. Вместе с тем в сыворотке преобладала высокомолекулярная изоформа адипонектина, а в мокроте – среднемолекулярная. В итогах работы было суммировано о наличии связи между высокими уровнями

адипонектина в мокроте и низким риском развития БА. Следовательно, измерение адипонектина в мокроте позволит лучше разобраться в его роли в патогенезе БА.

В исследовании M.J. Coffey с соавт. для оценки баланса системных про- и противовоспалительных свойств лептина и адипонектина использовали расчетный показатель отношения лептина к адипонектину. Значения изучаемого параметра достоверно превышали в группе тучных пациентов с БА по сравнению с больными БА, не страдающими ожирением [59]. В работе В.Н. Минеев и соавт. оценивали значения индекса адипонектин/лептин в зависимости от фазы БА и отметили повышение показателя во время ремиссии заболевания. При этом повышенные значения индекса адипонектин/лептин регистрировали у мужчин с БА, а самые низкие показатели – у женщин с неаллергической БА [11].

Суммируя, в настоящее время в литературе представлено немало работ, в которых изучали сывороточные уровни адипокинов у пациентов с БА с ИМТ ≥ 25 кг/м². Все же недостаточно сведений об адипокиновом статусе у пациентов с избыточной массой тела, хотя даже при нормальном ИМТ содержание ВЖТ в организме может быть повышено. Противоречивые результаты приведенных исследований по уровням адипонектина и неоднозначные – по концентрации лептина в сыворотке крови у пациентов с БА с нормальным и повышенным ИМТ свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований с целью уточнения роли адипокинов при БА у данной категории больных.

1.3. Клиническая характеристика фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с ожирением

Для различных фенотипов БА характерны определенные клинические и морфологические характеристики заболевания, а также эффективность проводимого лечения. Среди фенотипов особое внимание обращает на себя фенотип БА с ожирением [32], особенностями которого являются более тяжелое течение БА [85], плохой контроль над заболеванием [10, 60, 89, 124], высокий риск госпитализаций по поводу обострений БА [85, 169], снижение ответа на базисное

лечение или резистентность к терапии БА [10, 49], а также присутствие коморбидных болезней, ассоциированных с ожирением [10]. Помимо этого, коморбидные больные отличаются низким уровнем качества жизни [60, 185]. Ухудшение контроля БА отмечается и у пациентов с избыточной массой тела [73, 89]. Тем не менее в недавнем исследовании F.J. Gonzalez-Barcala с соавт. не обнаружили взаимосвязей между избыточной массой тела/ожирением и ранними/поздними госпитализациями при обострениях БА и заключили, что ожирение, по-видимому, не является определяющим фактором в риске развития обострений заболевания [78].

В современной литературе отражены несколько вариантов фенотипа БА в сочетании с ожирением [134]. При одном из них описывают ранний дебют БА, атопическую форму заболевания, эозинофильный характер воспаления в дыхательных путях, а ожирение, вероятно, ухудшает течение основного заболевания [12, 72]. Для другого варианта, напротив, характерны поздний дебют БА, неатопическая форма заболевания с выраженной гиперреактивностью бронхиального дерева. В этом случае ожирение обычно предшествует дебюту БА и способствует ее проявлению [12]. В основе разделения БА на фенотипы лежит ряд определенных биомаркеров, позволяющих установить фенотип БА и спрогнозировать наиболее вероятные характеристики заболевания у пациента и будущий ответ на специфическую терапию. Несмотря на известную значимость Т2-воспаления, у части пациентов с БА возможны и другие патофизиологические механизмы. Так, описанные выше два основных клинических фенотипа базируются на наличии или отсутствии Т2-воспаления в дыхательных путях [43]. Разделение пациентов по этому признаку возможно при определении генетического профиля клеток мокроты с помощью полимеразной цепной реакции [140]. В недавних работах отмечено, что при ожирении, похоже, возрастает чувствительность к воздействию поллютантов окружающей среды [42, 134]. Однако неизвестно формирует ли эта особенность отдельный вариант фенотипа или же отягощает течение других вариантов заболевания.

Известно, что для фенотипа БА в сочетании с ожирением возможен поздний дебют основного заболевания [96]. Принимая во внимание возраст дебюта БА у пациента, можно спрогнозировать влияние ожирения на характеристики БА. Так, в работе F. Holguin и соавт. показали, что раннее начало основного заболевания (<12 лет) по сравнению с поздним дебютом БА при ожирении соотносилось с более низкими значениями $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, повышенным уровнем бронхиальной гиперреактивности, высоким риском госпитализаций по поводу БА [85].

Коморбидность БА и ожирения типична для пациентов старшей возрастной группы. В исследовании 2019 года E. Curto с соавт. сравнивали различные характеристики больных БА младше и старше 65 лет. Среди особенностей заболевания у старшей возрастной группы выделили следующие: женский пол, меньшее число курильщиков, большая частота ожирения, сниженные показатели спирометрии и меньшие значения оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе [63]. M.J. Kasteleyn с соавт. получили противоположные данные: пациенты с ожирением и повышенным значением NO в выдыхаемом воздухе имели более низкие показатели $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ по сравнению с пациентами с низким NO [97]. Учитывая, что чем старше пациент, тем выше риск частых обострений БА [139], высокая частота обострений заболевания при коморбидности БА и ожирения отчасти связана с возрастным составом данной категории больных.

При оценке гендерных отличий была выявлена еще одна характерная черта фенотипа БА в сочетании с ожирением – преобладание женщин. Действительно, H.P. Hsiao и соавт. при кластерном анализе именно у пациенток наряду с другими вариантами заболевания выделили данный фенотип [87]. В части исследований по изучению коморбидности БА и ожирения включали только женщин [56, 99, 123, 178], другие же работы проводились с участием пациентов обоих полов [59, 152]. Преобладание у женщин жировой ткани в подкожно-жировой клетчатке, секретирующей больше лептина, чем ВЖТ, отчасти объясняет распространенность заболевания с превалированием женщин [180]. Более того, эстрогены играют определенную роль в патогенезе БА и их прием в постменопаузе увеличивает риск заболевания [176].

В литературе приведены единичные исследования о взаимосвязи между гинекологическим анамнезом пациентки и развитием БА. При этом были получены противоречивые результаты: в крупных работах зарегистрированы как снижение, так и увеличение риска БА у пациенток в менопаузе по сравнению с участницами того же возраста, находящимися в пременопаузальном периоде [174, 176]. Длительное использование заместительной гормональной терапии в постменопаузе, либо высокие дозы гормональных препаратов приводили к увеличению риска БА [176]. В. Matulonga-diakiese с соавт., дополнительно анализируя характер менопаузы (естественная или хирургическая), показали, что после наступления хирургической менопаузы отмечалось повышение риска БА. После же наступления естественной менопаузы риск развития БА не возрастал у пациенток с нормальным весом, но был повышен у участниц с избыточной массой тела и ожирением [115].

Ряд работ был посвящен изучению ответа на лечение у пациентов с БА и ожирением: по мере увеличения ИМТ отмечалось снижение ответа на терапию ИГКС [49, 135]. E.D. Telenga и соавт. представили результаты исследования, включавшего двухнедельное лечение ИГКС: при этом у больных с ожирением был зарегистрирован меньший прирост $ОФВ_1$ по сравнению с пациентами с нормальным весом [172]. По-видимому, при ожирении это связано с гиперпродукцией цитокинов, подавляющих стимуляцию ГКС митоген-активируемой протеинкиназы фосфатазы-1, ответственной за ответ на ГКС [163].

Таким образом, данный вариант заболевания представляет трудности для врачей как в диагностическом, так и лечебном планах и является актуальной проблемой не только для пульмонологов, но и для врачей общей практики. Дальнейшие исследования в области фенотипа БА с ожирением с выделением субфенотипов и выявлением новых особенностей течения заболевания позволят реализовать более персонализированный подход к диагностике и лечению этой категории пациентов.

1.4. Методы оценки содержания висцеральной жировой ткани в организме

Кроме классических мест локализации жировой ткани при ожирении происходит накопление липидных отложений внутри и вокруг многих органов и тканей (эктопический жир) [118]. Висцеральной называется жировая ткань, расположенная внутри брюшной полости. К ней относят сальниковый, мезентериальный, ретро- и экстраперитонеальный жир (с исключением жировой ткани в паренхиматозных органах). Именно с ВЖТ связывают развитие метаболического синдрома, атеросклероза, а также других ассоциированных с ожирением патологий [2]. Следовательно, основную роль в развитии метаболических заболеваний при повышенной массе тела, играет не столько общее ожирение, определяемое при расчете ИМТ, сколько ВО [16]. При этом необходимо различать понятия абдоминальное ожирение и ВО. Первое из указанных характеризуется избыточным отложением жировой ткани в области живота, оно может быть связано с повышенным содержанием как ПЖТ, так и ВЖТ. А второе из названных непосредственно обусловлено избыточным количеством ВЖТ в брюшной полости. При ВО антропометрические показатели могут быть не изменены, а количество ПЖТ не увеличено [26].

Для оценки ожирения у пациентов можно проводить исследование антропометрических параметров, а также использовать визуализирующие методы обследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), МСКТ, магнитно-резонансная томография (МРТ) и др. [2].

1.4.1. Антропометрическое исследование

Наиболее доступным из вышеперечисленных методов диагностики является антропометрическое исследование. При данном методе измеряют рост и вес пациента, рассчитывают ИМТ, с помощью сантиметровой ленты определяют окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), а затем вычисляют коэффициент ОТ/ОБ. Для диагностики общего ожирения используют показатель ИМТ, полученный путем

деления массы тела пациента в килограммах на его рост в метрах, возведенный в квадрат. Величины ИМТ могут быть завышенными у пациентов с хорошо развитой мускулатурой, либо у больных с отеками, а заниженными – у людей пожилого возраста с дефицитом мышечной массы. Значение ИМТ не позволяет разграничить различные депо жировой ткани в организме [31].

Поскольку ВО подразумевает увеличение количества ВЖТ в области брыжейки, большого и малого сальников, ретроперитонеальном и межпетельном пространствах, с целью его выявления применяют показатель ОТ [31]. Следует отметить, что при определении ОТ с помощью сантиметровой ленты возможны погрешности, связанные с различным положением тела пациента во время измерения, объемом и временем употребленной пищи, фазой акта дыхания, конституциональными особенностями больного [5]. По характеру распределения жировой ткани выделяют следующие типы ожирения: абдоминальное ожирение (андроидный тип ожирения), характеризующееся преимущественным отложением жировой ткани в области живота, и глутеофemorальное ожирение (гиноидный тип ожирения) с преобладанием жировой ткани в области ягодиц и бедер [20]. Первый из названных ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа. Учитывая, что абдоминальное ожирение является основным компонентом метаболического синдрома, его значения описывали в различных рекомендациях по данному состоянию, причем величины несколько отличались: для мужчин этот показатель составлял более 94 или 102 см, в то время как для женщин – более 80 или 88 см. По-видимому, это связано с отсутствием общепринятой методики определения ОТ. Основным недостатком показателя ОТ является отражение им не только содержания ВЖТ, но также и толщины ПЖТ передней брюшной стенки и области поясницы, что свидетельствует о невозможности его использования для оценки распределения жира в организме [31].

Более точная диагностика ВО возможна с помощью коэффициента ОТ/ОБ, который позволяет определить преимущественное содержание жировой ткани в абдоминальной области [31]. В норме коэффициент ОТ/ОБ составляет 0,9 и менее

у мужчин и 0,85 и менее у женщин [5]. Если увеличение ОТ на каждый 1 см приводит к росту риска сердечно-сосудистых заболеваний на 2%, то повышение коэффициента ОТ/ОБ на 0,01 – на 5% [65]. В современных рекомендациях по ведению больных с ожирением, принимая в расчет значение коэффициента ОТ/ОБ, были выделены фенотипы ожирения, указывающие на разную степень кардиометаболического риска у пациентов. Так, для оценки последнего названы метаболически здоровый фенотип (МЗФ) и метаболически нездоровый фенотипы (МНЗФ) ожирения. МЗФ ожирения характеризуется как правило отсутствием ассоциированных патологических состояний и диагностируется при коэффициенте ОТ/ОБ, равном или менее 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин. Повышение же данного показателя более указанных значений свидетельствует о МНЗФ ожирения и высоком кардиометаболическом риске [5]. Несмотря на отсутствие общепринятой методики измерения ОБ, как и при ОТ, коэффициент ОТ/ОБ в отличие от параметра ОТ позволяет судить об относительном преобладании ВЖТ над ПЖТ [31].

Проведено большое количество исследований, изучавших связь между показателем ИМТ и риском развития БА. По данным мета-анализа 7 крупных исследований выявлено, что повышенные значения ИМТ характеризуются пропорциональным увеличением риска развития БА [44]. По сравнению с пациентами с нормальным ИМТ риск развития БА в 1,38 раз выше при избыточной массе тела и в 1,92 раза выше при ожирении как у мужчин, так и у женщин. При разделении пациентов на три возрастные группы (3–18 лет, 9–24 лет, 24–39 лет) T. Jartti и соавт. показали, что значения ИМТ ассоциировались с риском развития БА только в старшей из исследуемых групп [90].

Известно, что ожирение является более значимым фактором риска развития БА у женщин. Именно у них отмечается выраженная связь между увеличением массы тела и впервые поставленным диагнозом БА. В исследовании C.S. Farah с соавт. распространенность БА при ИМТ до 31 кг/м² преобладала у женщин, но при повышении данного значения отмечался более выраженный рост ее частоты у мужчин, чем у женщин [72]. Кроме того, большее количество симптомов, ассоциированных с бронхиальной гиперреактивностью, обнаруживалось только у

женщин с повышенным ИМТ по сравнению с пациентками с нормальным весом. У мужчин с различной массой тела такой связи выявлено не было [153]. Сопоставимые данные были получены и в другом исследовании: с увеличением степени ожирения по ИМТ у женщин возрастала и частота бронхиальной гиперреактивности по результатам метахолинового теста [146]. Выявлена и положительная корреляция значения ИМТ с количеством эозинофилов в крови, при этом у пациентов с высокой эозинофилией наблюдалась отрицательная корреляционная взаимосвязь указанных параметров. Все же обнаружение у этой популяции больных генетического полиморфизма rs4713354 позволило высказать предположение о более важной роли в эозинофилии генетической оставляющей у них, нежели значения ИМТ [161]. В опубликованной в 2020 году работе также сообщалось о гендерных различиях распространенности БА в зависимости от значений ИМТ [95]. Однако в отличие вышеизложенных данных повышенный риск БА главным образом был отмечен у мужчин с избыточной массой тела и у женщин с ожирением. Учитывая полученные результаты, необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения механизмов, лежащих в основе коморбидности, а также роли таких факторов как генетическая предрасположенность, раса, социальные и экологические условия и др.

G.C. Forte и соавт. при анализе взаимосвязи между антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ), общим количеством жира при биоимпедансометрии и контролем БА, показали, что только при учете ИМТ частота неконтролируемой БА у пациентов с $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ была выше по сравнению с больными с нормальным весом. В то же время ни один из показателей не ассоциировался со значением ОФВ_1 [73]. С повышением величин ИМТ и ОТ ухудшались часть параметров по качеству жизни больных (согласно опроснику для оценки качества жизни больных БА – AQLQ). Показатель ИМТ умеренно коррелировал со значениями ОТ и общего количества жира. Тем самым авторы заключили о достаточности использования только ИМТ в оценке нутритивного статуса пациентов.

Даже при нормальном показателе ИМТ количество ВЖТ в организме может быть повышено [62]. Действительно, при определении только ИМТ не

учитываются современные представления о наличии разных жировых депо с различной гормональной активностью, в связи с чем данный показатель не позволяет оценить индивидуальный риск развития у больного метаболических заболеваний. Аналогично повышение величины ОТ также не указывает на избыток ВЖТ, а может быть следствием большого количества ПЖТ у пациента. Кроме того, в работе А. Jeong и соавт. выявили более сильную корреляцию симптоматической БА с процентом общего жира, чем со значением ИМТ. Это подтвердило предположение о том, что альтернативные методы измерения состава тела могут являться более чувствительными маркерами эффектов ожирения на БА [91].

Так, несмотря на простоту определения показателей, экономическую эффективность и отсутствие ионизирующего излучения, недостатком антропометрии является низкая точность получаемых результатов. Более достоверные результаты оценки состава тела можно получить при биомпедансометрии, тем не менее, диагностика с ее помощью содержания висцерального жира в организме требует дальнейшего изучения [21]. Для оценки количественного содержания ВЖТ предпочтительно использование более достоверных визуализирующих методов исследования (УЗИ, МРТ, КТ).

1.4.2. Ультразвуковое исследование

В настоящее время имеется несколько методик ультразвуковой оценки ВЖТ различной локализации, при этом определяют такие показатели, как толщина внутрибрюшного жира, толщина подкожного жира, индекс жира брюшной стенки (ИЖБС) и др. В зависимости от значения последнего параметра возможно разделение пациентов на тех, у кого преобладают висцеральные отложения (ИЖБС $>$ 1) и подкожные отложения (ИЖБС $<$ 1) [2]. Основная методика исследования ВЖТ базируется на измерении расстояния между передней брюшной стенкой и передней или задней стенкой аорты на определенном уровне, но точность полученных измерений по данным разных авторов различается [25]. Так, если при расчете расстояния от белой линии живота до задней стенки аорты точность

измерений ВЖТ составляла 64,3%, а ПЖТ – 87,7%, то при определении того же расстояния до передней стенки аорты в связи с лучшей видимостью она равнялась 93,5% и 99,6% для ВЖТ и ПЖТ, соответственно. Кроме стандартного протокола УЗИ для диагностики ВО существует еще одна методика, основанная на определении толщины предбрюшинного жира [171]. К преимуществам метода УЗИ относят доступность, небольшую стоимость, безопасность по сравнению с другими визуализирующими методами оценки содержания ВЖТ при достаточной точности результатов [184]. Таким образом, УЗИ является альтернативным методом для оценки содержания ВЖТ в организме.

В исследовании A.V. Carolo и соавт. оценивали содержание ВЖТ и ПЖТ с помощью метода УЗИ у женщин с БА [56]. В результате была обнаружена отрицательная связь между уровнем контроля БА и значениями ВЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ, а также ВЖТ и спирометрическими параметрами. Кроме того, величины ИМТ и ПЖТ были обратно пропорциональны уровню адипонектина, а содержание ВЖТ ассоциировалось с уровнем ИЛ-6.

1.4.3. Магнитно-резонансная томография

К методам диагностики ВО относят также метод МРТ. В связи с высоким сигналом жировой ткани в T1-взвешенных изображениях их использование позволяет определять объем жировой ткани. Количественные показатели ВЖТ при проведении МРТ аналогичны таковым, получаемым с помощью КТ [25]. При использовании МРТ в отличие от КТ отсутствует ионизирующее излучение, но при этом среди недостатков метода выделяют меньшую доступность, высокую стоимость и большую продолжительность процедуры. Кроме того, имеются сведения о тенденции к переоценке жировых отложений в организме при использовании МРТ [2].

Н.М. Суслева и соавт. в своей работе проводили диагностику ВО с помощью нескольких методов, в том числе и МРТ у больных с метаболическим синдромом [26]. Наряду со значимыми корреляциями между параметрами содержания ВЖТ,

определяемыми при помощи томографических методов и УЗИ, в результатах исследования описана достоверная корреляция показателей ВЖТ по данным УЗИ, КТ, МРТ и параметров углеводного и липидного обменов, таких как гликемия, уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности и др.

1.4.4. Компьютерная томография

В качестве «золотого стандарта» диагностики содержания ВЖТ в организме используют метод КТ [2]. Если изначально его применяли как вспомогательный метод для измерения антропометрических параметров, то позже появилась возможность определения объемных характеристик тканей. Принимая во внимание тот факт, что при ожирении количество ВЖТ повышено во всех висцеральных жировых депо, определение степени ожирения достаточно в одном из них [31]. Так, с помощью метода КТ возможно оценить содержание ВЖТ в периваскулярном, почечном и межмышечном жировых депо. При проведении томографических исследований обычно определяют площадь ВЖТ на одном срезе томограммы. В литературе имеются данные о различных уровнях измерения площади ВЖТ. Первоначально определение площади ВЖТ при КТ проводили на пупочном уровне, что объяснялось большим количеством жировой ткани и лучшим разграничением его от ПЖТ на этом уровне [47]. Но было высказано предположение, что измерения, произведенные на пупочном уровне, не достаточно точны из-за разной локализации пупка относительно позвоночного столба [149]. Учитывая, что даже при небольшом изменении положения тела количество ВЖТ варьирует, необходимым стало определение четкого продольного уровня для проведения измерений. В настоящее время большинство исследователей определяет площадь ВЖТ на уровне L4–L5 позвонков [25]. А диапазон денситометрических показателей жировой ткани составляет от -190 до -30 НУ (единиц Хаунсфилда). Из отрицательных сторон метода КТ можно отметить относительную дороговизну исследования и наличие ионизирующего излучения.

До сих пор не установлены единые данные о пороговых величинах площади ВЖТ, связанные со значительным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Диапазон пограничных значений по данным разных авторов варьирует в пределах от ~ 100 до 130 см^2 [25, 67]. Локализованная же преимущественно в ягодично-бедренной области ПЖТ обладает протективными свойствами в отношении кардиометаболического риска [7, 112].

Ряд исследователей определяли взаимосвязь показателей содержания ВЖТ при УЗИ и КТ. F. Armellini с соавт. обнаружили достоверную корреляцию между измеренным с помощью УЗИ расстоянием от передней брюшной стенкой до аорты и определенной по КТ площадью ВЖТ на уровне L4 [36]. Сходные данные были получены и в дальнейших исследованиях, в которых измерение ВЖТ осуществлялось на уровне L4–L5. Помимо этого В.М. Бондаренко и соавт. показали, что более тесная связь между изучаемыми параметрами регистрировалась в группе мужчин [2]. Важно, что значения площади ВЖТ у мужчин превышали таковые у женщин, а величины площади ПЖТ, напротив, были выше у женщин [16]. Так, большее количество ВЖТ у мужчин позволило объяснить различия по кардиометаболическому риску у полов.

Перераспределение жировой ткани с накоплением ее в подкожно-жировой клетчатке и уменьшением количества ВЖТ связывают с уровнем эстрогенов. Показано, что дефицит эстрогенов способствует повышению содержания жировой ткани с преимущественным накоплением ВЖТ [35]. По-видимому, основная роль в развитии ВО у женщин принадлежит андрогенам, образование которых неизменно в постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов [137]. У мужчин с ВО развитие метаболических нарушений и наличие высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний связывают со сниженным уровнем тестостерона [186].

Кроме абсолютных количественных показателей проводилось изучение и относительного параметра – коэффициента ВЖТ/ПЖТ. В работе Y. Matsuzawa и соавт. продемонстрировали, что в «висцеральной» группе, соответствующей коэффициенту ВЖТ/ПЖТ $\geq 0,4$, метаболические нарушения были более выражены, чем в «подкожной» группе пациентов с коэффициентом ВЖТ/ПЖТ $< 0,4$ [113]. При

этом нарушения липидного и углеводного обменов в «висцеральной» группе имели место независимо от возраста, ИМТ, пола участников.

Количество работ, в которых оценивали содержание ВЖТ и ПЖТ с помощью КТ у больных с бронхиальной гиперреактивностью или доказанной БА, ограничено. Первые опубликованные по данной теме исследования были проведены в Корее. В 2011 году К.М. Kim с соавт. с целью изучения взаимосвязи между распределением жировой ткани и распространенностью гиперреактивности дыхательных путей проводили пациентам КТ на пупочном уровне. При этом авторы заключили, что площади ПЖТ и общая площадь жировой ткани (ОЖТ) ассоциировались с увеличением риска гиперреактивности дыхательных путей, но связи последнего со значением ВЖТ не отмечалось. Так, было выдвинуто предположение о возможной роли ПЖТ в развитии БА в последующем [100]. В другом исследовании, включавшем 994 больных старше 65 лет, БА страдали 5,4% участников, а среднее значение ИМТ у пациентов с БА составляло 25,2 кг/м². Измерение площадей ВЖТ и ПЖТ также осуществлялось на пупочном уровне. В результатах работы сообщалось, что риск БА возрастал с увеличением ИМТ и площадью ПЖТ, но связи с содержанием ВЖТ, сывороточными уровнями адипонектина и витамина D установлено не было [151].

Изучение темы в дальнейшем позволило выдвинуть предположение о большей клинической значимости определения ВЖТ по сравнению со значениями ИМТ, ОТ у пациентов с БА. В 2019 году японские исследователи опубликовали работу, в которой привели результаты оценки связи между площадью ВЖТ и уровнем качества жизни больных БА (по опроснику AQLQ). В исследовании участвовали 206 пациентов (средний возраст 59,4 лет, ИМТ 24,9 кг/м²), из которых 79 больных имели легкую и среднетяжелую БА, а 127 – тяжелую БА. Несмотря на то, что изучаемые показатели (ИМТ, ОТ, площади ПЖТ и ВЖТ) были отрицательно связаны с уровнем качества жизни у женщин, тем не менее, только значения площадей ВЖТ ассоциировались с результатами опросника независимо от пола больных. Вероятно, это объяснялось ассоциацией повышенных значений площади ВЖТ со снижением ОФВ₁, большей частотой ГЭРБ и депрессии [79].

Особый интерес привлекла работа, в которой, помимо КТ на пупочном уровне, пациентам выполнялось КТ грудной клетки с измерением следующих параметров: толщина бронхиальной стенки, диаметр просвета бронха, площадь просвета бронха, площадь бронхиальной стенки, общая площадь бронха (в сегментарном бронхе верхней доли правого легкого). В исследовании участвовали 50 больных БА старше 40 лет, из которых 38% страдали тяжелой БА. Обнаружены значимые отрицательные корреляции площади ВЖТ с диаметром просвета и площадью просвета бронха, а также положительные – площади ПЖТ с площадью стенки и общей площадью бронха. Значение ИМТ >25 кг/м² было зафиксировано у 54% участников, при этом у 92% всех пациентов коэффициент ВЖТ/ПЖТ $\geq 0,4$. Эти пациенты по сравнению с больными БА с коэффициентом ВЖТ/ПЖТ $<0,4$ были старше, с поздно диагностированной БА и более выраженной бронхообструкцией. Различий по атопическому статусу, числу случаев тяжелого течения БА, уровню качества жизни пациентов в исследуемых группах не выявлено. Однако частота обострений превышала в группе пациентов с коэффициентом ВЖТ/ПЖТ $<0,4$. Так, были показаны возможные влияния разных депо жировой ткани на характеристики БА, в том числе у пациентов с нормальным ИМТ [196].

Таким образом, в настоящее время наиболее достоверным методом диагностики содержания ВЖТ в организме является метод КТ. Однако единичные исследования, в которых измеряли площади ВЖТ и ПЖТ с помощью КТ, были выполнены в Корее и Японии. При этом известно, что для представителей азиатской популяции характерны большее содержание ВЖТ в организме по сравнению с популяциями Европы при сходных значениях ИМТ [190].

1.5. Особенности лечения больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела и ожирением

Лечение БА у больных с ожирением должно включать выбор препарата и его дозировки с учетом сниженного ответа на базисную терапию. Хорошо известно преимущество фиксированных комбинаций ИГКС и длительнодействующих

бета2-адреномиметиков (ДДБА) перед монотерапией ИГКС [30]. Принимая во внимание снижение ответа на ИГКС по мере увеличения значений ИМТ и эффективность при этом антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) [12], альтернативой комбинации ИГКС/ДДБА является совместное применение ИГКС и АЛТР или добавление последних к комбинации ИГКС/ДДБА [13, 175]. Одним из возможных подходов при лечении БА в сочетании с ожирением является дополнительное назначение витамина D, которое, по-видимому, позволит улучшить ответ на ИГКС и показатели спирометрии [162].

Предпринимались попытки назначения коморбидным больным лекарственных препаратов, способных модулировать продукцию адипокинов жировой тканью. Одним из них является пиоглитазон из группы тиазолидиндионов, который используют в лечении сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени [41]. Тиазолидиндионы обладают инсулин-сенсбилизирующим действием, а также изменяют экспрессию адипокинов. С учетом этого А.Е. Dixon и соавт. исследовали эффективность пиоглитазона у пациентов с БА и ожирением, однако терапия оказалась неэффективной. Более того, принимавшие пиоглитазон пациенты значительно набрали вес, что, в свою очередь, могло ухудшить контроль БА [68].

Последние годы в литературе появляется все большее число исследований об определяющей роли при сочетании БА и ожирения врожденных лимфоидных клеток, вырабатывающих ИЛ-17, который, в свою очередь, способствует развитию гиперреактивности дыхательных путей [92]. В 2013 году были опубликованы результаты исследования эффективности препарата бродалумаб, представляющего собой моноклональные антитела к рецепторам А-типа ИЛ-17. Несмотря на отсутствие влияния препарата на контроль БА, ОФВ₁, выраженность симптомов заболевания у всех пациентов, все же в подгруппе больных с высокой обратимостью бронхообструкции отмечено улучшение части параметров. При этом авторы не уточняли влияло ли ожирение на ответ на терапию [55]. В недавней экспериментальной работе было показано, что блокада ИЛ-17 приводит к снижению гиперреактивности дыхательных путей и уменьшению величины

отношения лептин/адипонектин при БА и ожирении [106]. В литературе приведены сведения и о других возможных целях для таргетной терапии у пациентов с БА и ожирением. S.A. Shore и соавт. продемонстрировали, что блокирование рецепторов к ИЛ-33 приводит к снижению озон-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей у мышей с БА и ожирением [144]. В связи с этим перспективным направлением является разработка антител к ИЛ-33.

Важную роль у пациентов с БА и ожирением играет и профилактика обострений БА. Показано, что увеличение ИМТ не приводит к повышению риска респираторных инфекций, однако обнаружена ее связь с возрастанием степени тяжести инфекций верхних отделов дыхательного тракта, а также частотой обострений БА, вызванных в том числе предшествующими инфекциями. Так, для улучшения контроля БА пациентам с повышенным ИМТ необходимо проведение мероприятий по профилактике респираторных инфекций [169].

Ведение больных БА с повышенными значениями ИМТ подразумевает также проведение мероприятий по снижению массы тела. К ним относят: коррекция питания, ведение пищевого дневника, выполнение рекомендаций по расширению физической активности, медикаментозная терапия и проведение бариатрических операций при наличии показаний [5]. Нельзя забывать и о психологическом состоянии больного, которое играет важную роль в достижении контроля БА и приверженности к лечению [30].

В отечественной литературе профессором А.Н. Кокосовым предложен метод разгрузочно-диетической терапии у больных БА [19]. В основе противовоспалительного эффекта данной терапии лежит стимуляция глюкокортикоидной функции коры надпочечников. При этом пациентам с сочетанием БА и ожирения рекомендуется «ступенчатое» голодание. В руководстве, содержащем описание данного метода, приводились механизмы положительных эффектов у больных БА, среди которых супрессия аллергического воспаления, повышение бронхиальной проходимости, дезинтоксикация, улучшение неспецифической резистентности организма и др.

Необходимость проведения вышеизложенных мероприятий у больных БА и ожирением подтверждают результаты ряда исследований. В работе В. Stenius-Aarniala с соавт. через год наблюдения после проведения 8-недельной низкокалорийной диеты фиксировали статистически значимый прирост показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ на 7,6% у пациентов основной группы по сравнению с больными из группы контроля. При этом в основной группе снизилась необходимость в использовании препаратов по потребности, регистрировалось меньшее число обострений БА [159]. В исследовании S. Pakhale и соавт. показали достоверное улучшение результатов метахолинового теста, контроля БА и качества жизни при использовании когнитивно-поведенческой терапии у больных БА и ожирением [129]. Положительные влияния коррекции питания на параметры БА были описаны и у больных с ожирением с изначально контролируемой БА. Значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также показатели качества жизни больных при этом зависели от степени снижения веса [128]. В одной из работ был определен минимальный порог снижения массы тела для значимого улучшения клинического течения БА – по крайней мере на 10% от исходного [110]. Важность же добавления физических нагрузок к диете и психологической помощи в достижении контроля БА у больных с ожирением отмечена в работе P.D. Freitas с соавт. [74].

Часть работ посвящена оценке течения БА после проведения бариатрических операций, которые являются наиболее эффективным методом снижения массы тела и ее поддержания. В своем исследовании A. van Huisstede и соавт. показали, что после операции по снижению веса было достигнуто значимое улучшение контроля БА, легочной функции, качества жизни пациентов, что объяснялось в определенной степени снижением показателей системного воспаления (СРБ, лептин), повышением уровня адипонектина [181]. Сопоставимые результаты прослеживались и в более ранних исследованиях [50]. Наблюдая больных в течение года после операции L. Baltieri и соавт. подтвердили часть результатов исследования A. van Huisstede и соавт., продемонстрировав, что снижение веса у пациентов привело к значимому уменьшению уровней ИЛ-8, СРБ, лептина и ФНО- α , повышению концентраций адипонектина в системном кровотоке, снижению

уровня ФНО- α в мокроте, что, в свою очередь, способствовало улучшению контроля БА. Хотя положительной динамики со стороны спирометрических показателей получено не было [38].

Послеоперационный период (12 месяцев) характеризуется двукратным снижением риска госпитализаций по поводу обострений БА [83]. Установлено, что гиперлептинемия, имеющая место при БА, независимо от значения ИМТ ассоциируется с повышением риска респираторных инфекций [179]. Поэтому снижение риска обострений БА отчасти может быть связано не только с изменениями механики дыхания и рядом других известных факторов, но и с уменьшением числа респираторных инфекций, способных спровоцировать развитие обострений БА. Важно, что через 30 дней после бариатрической операции вне зависимости от ее вида значительно снижается количество используемых противоастматических препаратов, причем такой эффект сохраняется в течение трех лет [80]. Более того, положительная динамика по уровню контроля БА и качеству жизни пациентов, достигнутые через год после бариатрической операции, фиксируется и через пять лет [111].

При ведении коморбидных пациентов следует уделять должное внимание лечению не только основного, но и всех сопутствующих заболеваний. Так, ведение пациентов с БА и ожирением, будучи междисциплинарной задачей, требует совместных усилий специалистов разных направлений и использование ими персонализированного подхода при лечении больных.

1.6. Заключение

Значимая распространенность БА, избыточной массы тела и ожирения среди населения, выделенные особенности течения БА у больных с повышенными значениями ИМТ и сложности в ведении данной группы пациентов указывают на высокую актуальность проблемы и диктуют необходимость более полного понимания механизмов взаимосвязи этих состояний. Одним из возможных механизмов взаимовлияния БА и ожирения является теория системного

воспаления, суть которой заключается в развивающемся при ожирении дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов. При этом ключевая роль принадлежит ВЖТ, вырабатывающей большое количество провоспалительных цитокинов.

В литературе приведены многочисленные исследования по изучению клинических особенностей течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Вместе с тем в большинстве из них не учитывается состояние адипокинового статуса у пациентов, а для оценки ожирения используют только показатель ИМТ. В то же время результаты опубликованных работ по исследованию уровней лептина, адипонектина в крови у пациентов с БА с нормальным и повышенным значением ИМТ неоднозначны. Значения же ИМТ не отражают содержание ВЖТ и ПЖТ и становится невозможным оценить возможные влияния жировых депо на параметры БА. Среди способов оценки содержания ВЖТ в организме наиболее достоверным является метод КТ. Проведены единичные исследования с использованием данного метода для оценки содержания жировых депо у пациентов с БА. Определение площадей ВЖТ и ПЖТ при этом выполнялось на пупочном уровне, все же есть сведения о недостаточной точности таких измерений. Кроме того, исследования были проведены в странах Азии, в то время как сходных работ с участием больных европеоидной расы в доступной нам литературе мы не обнаружили.

Таким образом, для выявления особенностей течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением необходимо проведение дальнейших исследований с оценкой адипокинового статуса пациентов, содержания ВЖТ и ПЖТ по данным КТ и анализом взаимосвязи полученных показателей с параметрами БА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено проспективное обсервационное клиническое исследование по изучению особенностей течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением. Работа проводилась на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова (директор клиники – чл.-корр. РАН, проф., д.м.н., Фомин В.В.) в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического Комитета Сеченовского Университета.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- наличие диагноза БА продолжительностью не менее 6 месяцев, подтвержденного результатами клинико-лабораторного обследования;
- $ИМТ \geq 18,5 \text{ кг/м}^2$;
- возраст старше 18 лет;
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследования были:

- иные заболевания дыхательной системы, кроме БА, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом;
- постоянный прием системных глюкокортикостероидов (СГКС) для лечения БА либо других заболеваний;
- вторичное ожирение;
- $ИМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$;
- тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек с развитием печеночной или почечной недостаточности, сахарный диабет, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани;

- беременность и лактация;
- наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма, значимого снижения интеллекта, которые могут ограничивать законность информированного согласия или исказить интерпретацию результатов исследования;
- отказ от подписания добровольного информированного согласия.

Из исследования исключали пациентов в следующих случаях:

- наступление беременности;
- невыполнение протокола исследования;
- отказ от дальнейшего участия в исследовании.

2.1. Дизайн исследования

В исследование включили 78 пациентов с БА, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинической больнице №1 по поводу БА или сопутствующих заболеваний. Всем пациентам представляли подробную информацию о планирующемся исследовании, после ознакомления с которой больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов был начат в октябре 2017 года и продолжен в течение полутора лет.

Согласно общепринятой классификации ВОЗ значения ИМТ в диапазоне 18,5–24,9 кг/м² соответствуют нормальной массе тела, 25–29,9 кг/м² – избыточной массе тела, а величины ИМТ, равные 30 кг/м² и более, свидетельствуют о наличии ожирения. Исходя из этого, все пациенты с БА были распределены на три группы: 1-ю группу составили 25 пациентов с нормальным весом, 2-ю группу – 21 больной с избыточной массой тела, а 32 пациента с ожирением сформировали 3-ю группу.

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 1.

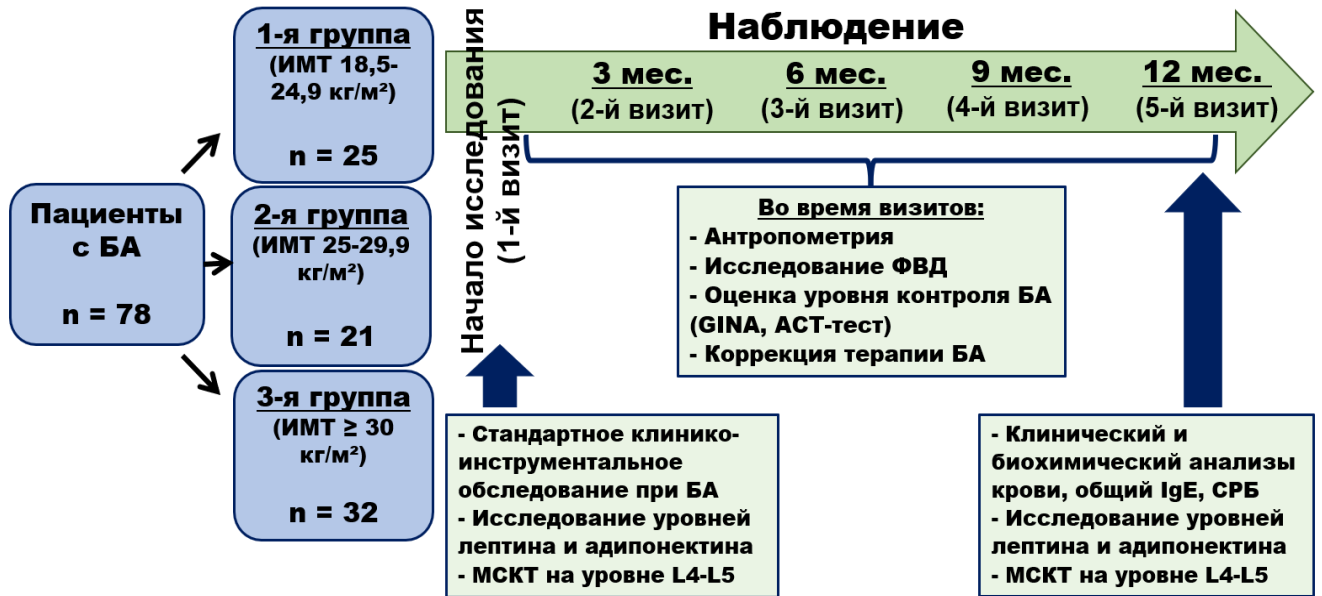


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В начале исследования все пациенты проходили стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование при БА, включавшее в себя тщательный сбор анамнеза и жалоб пациента, физический осмотр, оценку уровня контроля БА (в том числе с помощью теста по контролю над астмой – АСТ-теста), антропометрию, анализы крови (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровней общего IgE и СРБ), общий анализ мокроты (при ее наличии), электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях или КТ органов грудной клетки (при наличии показаний), исследование ФВД с фармакологическими пробами на обратимость бронхиальной обструкции, консультацию оториноларинголога. Из дополнительных методов обследования в начале периода наблюдения исследовали уровни лептина и адипонектина в сыворотке крови и оценивали содержание ВЖТ и ПЖТ в организме с помощью метода МСКТ. Пациенты получали базисную терапию БА в соответствии с рекомендациями GINA (с учетом ежегодных пересмотров доклада GINA).

Период наблюдения в целом составил 12 месяцев с кратностью визитов раз в три месяца. Во время визитов уточняли наличие обострений БА и/или перенесенных острых респираторных инфекций за предыдущие три месяца.

Помимо сбора анамнеза и жалоб проводились осмотр больного, антропометрия, исследование ФВД, оценка уровня контроля БА и эффективности лечения, при необходимости коррекция терапии.

В конце года наблюдения повторно оценивали уровни лептина и адипонектина в сыворотке крови и измеряли площади ВЖТ и ПЖТ на уровне L4–L5 при МСКТ. Вместе с этим осуществлялся контроль показателей клинического и биохимического анализов крови, а также уровней общего IgE и СРБ.

За время наблюдения из исследования было исключено 8 пациентов по следующим причинам: 1 беременность (после 4-го визита); 1 смерть от разрыва аневризмы грудного отдела аорты (после 2-го визита); 6 больных отказались от дальнейшего участия в исследовании. Так, полностью годовое наблюдение было завершено у 70 пациентов. Из них 44 пациента прошли все этапы наблюдения, и только у 26 больных были пропущены один или два промежуточных визита.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование

В рамках клинического обследования проводились тщательный сбор анамнеза и жалоб пациента, оценка уровня контроля БА и физическое обследование с измерением антропометрических параметров.

При сборе анамнеза целенаправленно уточнялись следующие данные: наличие/отсутствие наследственной отягощенности по БА и другим аллергическим заболеваниям, аллергических реакций к основным группам аллергенов (пыльцевым, грибковым, эпидермальным, бытовым, пищевым); непереносимость лекарственных препаратов; возраст дебюта БА и продолжительность заболевания; наследственность по ожирению; гинекологический анамнез пациенток; наличие сопутствующих заболеваний (ГЭРБ, АГ и др.). Были исключены вторичные причины набора веса (церебральные, эндокринные, ятрогенные и др.). Также

оценивался статус курения пациентов с расчетом индекса курящего человека (ИКЧ) по формуле (1):

$$\text{ИКЧ (пачка/лет)} = \frac{\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (в годах)}}{20}. \quad (1)$$

Уровень контроля БА определялся по выраженности клинических признаков заболевания за последний месяц [27, 77]. При этом выясняли частоту дневных симптомов БА в течение недели, наличие ночных пробуждений из-за БА, недельную частоту применения ингаляторов для купирования симптомов заболевания, а также наличие любых ограничений активности вследствие БА. Согласно данным таблицы 1, если пациент отвечал на все вопросы «да», то это указывало на неконтролируемое течение БА. В случае положительного ответа больного на один или два вопроса отмечался частичный контроль над заболеванием. Отсутствие же положительных ответов при расспросе пациента свидетельствовало о хорошо контролируемом течении БА.

Таблица 1 – Определение уровня контроля симптомов БА [27]

За последние 4 недели у пациента отмечались		Уровень контроля		
		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще 2-х раз в неделю	ДА НЕТ	ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	ДА НЕТ			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2-х раз в неделю	ДА НЕТ			
Любое ограничение активности из-за БА	ДА НЕТ			

Также для оценки контроля БА использовали русскоязычную валидизированную версию АСТ-теста (рисунок 2) [27]. Данный опросник позволяет объективизировать субъективное отношение пациента к своему заболеванию. Опросник состоит из 5 вопросов, в которых уточняется за последние 4 недели частота и наличие ограничений из-за БА у пациента при обычном объеме работы, количество дневных и ночных симптомов, потребность в применении ингаляторов скорой помощи, а также предлагается оценить, в какой степени удавалось контролировать БА за последний месяц. За каждый вопрос можно набрать от 1 до 5 баллов в зависимости от выбранного ответа. Пациент самостоятельно заполнял опросник, после этого баллы за каждый выбранный ответ суммировали и получали общий результат. При сумме баллов 25 фиксировали полный контроль БА, 20–24 балла – частичный контроль над заболеванием, 19 баллов и менее – отсутствие контроля БА.

Тест по контролю над астмой (АСТ™)


Этот тест поможет людям, страдающим астмой (пациентам от 12 лет и старше), оценить, насколько им удастся контролировать свое заболевание.

В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, и обведите соответствующую ему цифру. Всего в тесте ПЯТЬ вопросов.

Чтобы подсчитать результат теста по контролю над астмой, сложите все цифры, соответствующие Вашим ответам. Обязательно обсудите результаты с Вашим врачом.

Проверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой



Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

1: В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и впишите её в квадратик справа. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет Вам и Вашему врачу подробно обсудить, как Вы справляетесь с астмой.

Вопрос 1	Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?	Баллы
	Все время 1 Очень часто 2 Иногда 3 Редко 4 Никогда 5	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
Вопрос 2	Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
	Чаще, чем раз в день 1 Раз в день 2 От 3 до 6 раз в неделю 3 Один или два раза в неделю 4 Ни разу 5	
Вопрос 3	Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (самостоящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
	4 ночи в неделю или чаще 1 2-3 ночи в неделю 2 Раз в неделю 3 Один или два раза 4 Ни разу 5	
Вопрос 4	Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саломол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
	3 раза в день или чаще 1 1 или 2 раза в день 2 2 или 3 раза в неделю 3 Один раз в неделю или реже 4 Ни разу 5	
Вопрос 5	Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
	Совсем не удалось контролировать 1 Плохо удалось контролировать 2 В некоторой степени удалось контролировать 3 Хорошо удалось контролировать 4 Полностью удалось контролировать 5	

2: Сложите баллы и запишите полученный результат.

3: Проверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

ИТОГО

Рисунок 2 – АСТ-тест

Степень тяжести БА у пациентов устанавливалась ретроспективно в зависимости от необходимого для контроля симптомов заболевания объема терапии (таблица 2) [27]. Если терапия 1-й или 2-й степени была достаточна для хорошего контроля БА, то у пациента диагностировали легкое течение заболевания. Достижение и сохранение контроля БА при получении терапии 3-й степени указывало на среднетяжелое течение БА. Тяжелую БА регистрировали у пациентов, достигших контроля БА на 4-й и 5-й ступенях терапии или имеющих неконтролируемое течение заболевания несмотря на данный объем лечения. Важно, что оценку степени тяжести можно проводить через несколько месяцев лечения и желательно после осуществления попытки при хорошем контроле БА снизить объем терапии для определения ее минимального объема, который эффективен у данного больного.

Таблица 2 – Классификация БА по степени тяжести у пациентов, получающих лечение [27]

Степень тяжести	Степень терапии	Получаемое лечение
Легкая БА	БА, которая хорошо контролируется терапией степени 1 и 2	Низкие дозы ИГКС-БДБА по потребности или низкие дозы ИГКС или АЛТР
Среднетяжелая БА	БА, которая хорошо контролируется терапией степени 3	Низкие дозы ИГКС/ДДБА
Тяжелая БА	БА, требующая терапии степени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (степень 5)	Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид, таргетная терапия и/или СГКС

Обозначения: БДБА – быстродействующие бета2-адреномиметики; СГКС – системные глюкокортикостероиды.

Учитывая переменное течение БА, оценку уровня контроля БА и степени тяжести заболевания проводили изначально при включении пациентов в исследование, затем через каждые три месяца в течение года наблюдения.

За обострения БА принимали клиническое ухудшение состояния пациента (эпизоды прогрессирующей одышки, свистящих хрипов, кашля, «заложенности в грудной клетке»), требующее изменений режима терапии [27]. Для определения степени тяжести обострений БА (легкие, среднетяжелые, тяжелые) оценивались критерии, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Определение степени тяжести обострений БА [27]

Степень тяжести	Критерии
Легкое обострение БА или обострение средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> - Усиление симптомов - ПСВ ~ 50–75% от лучшего или расчетного результата - Повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзера - Ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение БА	<ul style="list-style-type: none"> - ПСВ ~ 33–50% от лучших значений - Частота дыхания ≥ 25 мин⁻¹ - Пульс ≥ 110 мин⁻¹ - Невозможность произнести фразу на одном выдохе

Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Наиболее простым и доступным методом диагностики избыточной массы тела и ожирения является антропометрическое исследование. У всех пациентов измеряли такие антропометрические параметры, как рост, вес, ОТ и ОБ [5]. Для измерения роста использовали вертикальный ростомер: пациент вставал спиной к стойке ростомера, касаясь ее затылком, лопатками, ягодицами и пятками и держа голову так, чтобы верхние границы наружных слуховых проходов и углы глаз располагались горизонтально на одном уровне, после чего опускали планшетку на голову больного и регистрировали значения в сантиметрах по шкале. Взвешивание больного проводилось в нательном белье на напольных медицинских весах. Обязательными условиями было проведение процедуры утром натощак после посещения туалета.

После получения значений роста и веса больного рассчитывался показатель ИМТ по формуле (2) [5]:

$$I = m/h^2, \quad (2)$$

где I – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), m – масса тела (кг), h – рост (м).

В зависимости от величины ИМТ выделяют нормальный вес ($18,5$ – $24,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$), избыточная масса тела (25 – $29,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$), ожирение I (30 – $34,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$), II (35 – $39,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$) или III (≥ 40 $\text{кг}/\text{м}^2$) степени ожирения. Однако изолированное значение ИМТ не позволяло оценить содержание разных жировых депо в организме.

В дальнейшем для уточнения характера распределения жировой ткани в организме измеряли ОТ у пациентов. Определение ОТ проводилось с помощью сантиметровой ленты на уровне самых высоких частей гребней подвздошных костей в конце выдоха [5]. Значения ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин указывали на абдоминальный тип ожирения (андроидный тип ожирения) с преимущественным отложением жировой ткани в области живота [20].

Однако значение ОТ не позволяет оценить содержание гормонально активной висцеральной жировой ткани в организме. Большую ценность в определении преимущественного содержания жировой ткани в брюшной области представляет показатель отношения ОТ/ОБ. Величину ОБ измеряют по наиболее выступающей части ягодиц, держа сантиметровую ленту горизонтально параллельно полу. Получив значения ОТ и ОБ, вычисляли соотношение ОТ/ОБ, значение которого в норме составляет $\leq 0,9$ у мужчин и $\leq 0,85$ у женщин [5].

2.2.2. Определение уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови

У пациентов натошак в утренние часы осуществляли забор 6 мл крови из локтевой вены в пробирку. После свертывания крови выполнялось центрифугирование со скоростью 2000 об/мин в течение 15 мин для отделения сыворотки крови. Образцы сыворотки хранились при температуре -20°C . Количественное определение уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование уровня

лептина выполнялось с использованием наборов реагентов «Leptin ELISA» (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада), адипонектина – «Human Adiponectin ELISA» (BioVendor, Чехия). Кроме того, дополнительно рассчитывалось отношение лептина к адипонектину (умноженное на 1000) и оценивалось значение индекса Л/А. За норму принимались данные разработчиками тест-систем референсные значения гормонов (таблица 4).

Таблица 4 – Референсные значения уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови

Адипокин		Пол пациента	
		Женский	Мужской
Лептин, нг/мл		3,7–11,1	2,0–5,6
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ < 25 кг/м ²	2,8–24,4	2,9–18,9
	ИМТ 25–30 кг/м ²	0–31,1	0,8–16,8
	ИМТ > 30 кг/м ²	3,8–19,0	2,7–13,9

Исследование сывороточных уровней лептина и адипонектина проведено в межклинической биохимической лаборатории ЦЛДС ЛГК Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (руководитель лаборатории – к.м.н., Гитель Е.П.).

2.2.3. Исследование функции внешнего дыхания

С целью выявления и определения степени тяжести обструктивных нарушений дыхательных путей, а также степени обратимости бронхиальной обструкции всем пациентам проводили спирометрию с бронходилатационной пробой. Исследование ФВД проводилось на аппарате Spirovit SP-10 (Schiller, Швейцария) по стандартной методике [117]. Утром перед процедурой обязательно проверяли калибровку спирометра. Перед началом исследования для автоматического подсчета величин в аппарат вводили данные о пациенте (возраст, пол, рост и вес больного). Спирометрию проводили в утренние часы, натощак,

минимум за 30 мин до исследования исключались значительные физические нагрузки, за 1 час – курение, за 6 часов – отменялся прием короткодействующих бронхолитиков и, соответственно, за 12–24 часа – бронхолитиков длительного действия. Исследование ФВД проводили согласно протоколу.

Результаты спирометрии позволяли интерпретировать значения следующих показателей: ФЖЕЛ, ОФВ₁, модифицированный индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), максимальные объемные скорости выдоха на уровнях 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅); пиковую объемную скорость выдоха (ПОС_{выд}). Все параметры фиксировались в виде абсолютных значений и процентов к автоматически вычисленным спирометром должным величинам.

Определение наличия и выраженности обратимости бронхиальной обструкции у пациентов осуществлялось с помощью бронходилатационного теста [28]. После стандартной процедуры спирометрии больному предлагалось вдохнуть короткодействующий β2-агонист (сальбутамол) в дозе 400 мкг (4 вдоха по 100 мкг препарата с интервалами по 30 сек) или антихолинергический препарат (ипратропия бромид) в дозе 80 мкг. Спустя 15 минут после ингаляции β2-агониста или 30 минут после вдыхания М-холинолитика повторно исследовали отмеченные выше показатели ФВД. Затем производили расчет абсолютного прироста ОФВ₁ (в мл) путем вычитания его исходной величины из постбронходилатационного значения. Оценивали также расчетный показатель – коэффициент бронходилатации (КБД), вычисленный по формуле (3):

$$\text{КБД (\%)} = (\text{ОФВ}_{1\text{после}} - \text{ОФВ}_{1\text{исх}}) / \text{ОФВ}_{1\text{исх}} \times 100\%, \quad (3)$$

где ОФВ_{1после} – значение ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора (мл), ОФВ_{1исх} – значение ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора (мл). Обструкция дыхательных путей считалась обратимой при положительном результате бронходилатационного теста: абсолютный прирост ОФВ₁ ≥ 200 мл, КБД ≥ 12% [28].

Исследование ФВД с фармакологическими пробами выполнялось первоначально во время госпитализации пациентов и в конце периода наблюдения, при этом спирометрия проводилась на визитах через каждые три месяца.

2.2.4. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке содержания висцеральной и подкожной жировой ткани

Во время стационарного обследования всем пациентам ($n = 78$, 100%) проводилась МСКТ с целью оценки количественного содержания ВЖТ и ПЖТ. Исследование выполняли в Российско-Японском центре Сеченовского Университета (на базе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. кафедрой: академик РАН, профессор, д.м.н., Терновой С.К.).

Перед исследованием все пациенты подписывали информированное согласие на проведение диагностической процедуры. Исследование проводили на компьютерном томографе Aquilion One 640 (Canon, Япония) в положении пациента – лежа на спине строго симметрично вдоль средней линии туловища, с поднятыми за голову руками. Параметры съемки: напряжение на трубке 120 кВ, сила тока на трубке 50 мА, толщина срезов 8 мм, уровень исследования L4–L5. МСКТ выполнялась при спокойном неглубоком дыхании больного.

Полученные изображения поперечных срезов на уровне L4–L5 загружались на рабочую станцию томографа в специализированную программу «Fat measurement». После введения данных о возрасте и антропометрических параметрах больного осуществлялись расчет площадей ВЖТ, ПЖТ (в см^2), а также автоматическое цветовое картирование полученных томограмм. Значения плотности жировой ткани задавались в диапазоне от -190 до -30 HU (по шкале Хаунсфилда). Эффективная эквивалентная доза при проведении КТ исследования ВЖТ и ПЖТ составила не более 1,5 мЗв (не превышала допустимые уровни согласно установленным нормам радиационной безопасности).

Пример получаемых в ходе исследования результатов представлен на рисунке 3. В верхней трети рисунка указаны сведения о пациенте, время и дата проведения томографии. Ниже приведены результаты исследования: общая площадь жировой ткани (total fat area) составила 761,6 см^2 , площадь ПЖТ (subcutaneous fat area) – 614,4 см^2 , площадь ВЖТ (visceral fat area) – 147,2 см^2 .

CT Fat Measure

Date : 2018.10.22

1 MGMU Sechenova

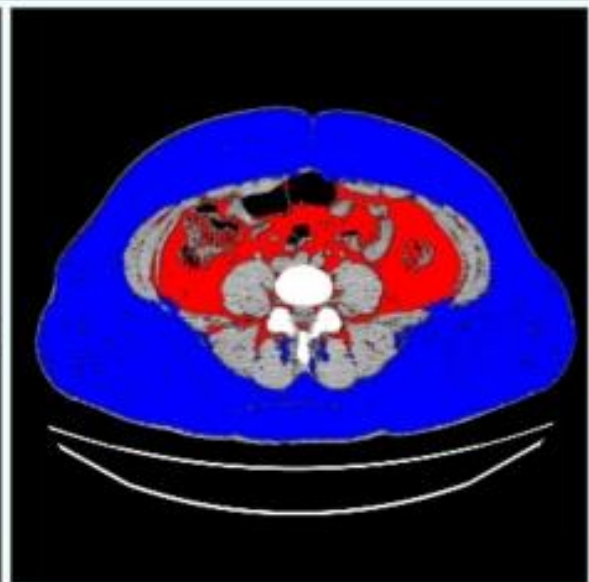
Patient Information

Patient ID : 4853 Comment :
 Patient Name : ██████████ 34Y
 Age / Sex : 34Y / F
 Scan Date : 2018.10.05
 Scan Time : 10:58.35.000
 Referring Physician : *****

Results

Analysis Result	
Height	179.0 cm
Weight	115.1 kg
BMI	35.9
Total Fat Area(TFA)	761.6 cm ²
Subcutaneous Fat Area(SFA)	614.4 cm ²
Visceral Fat Area (VFA)	147.2 cm ²
VFA/TFA	0.19
Threshold	-190 ~ -30 HU

BMI



Reference

(1) WHO 1995, WHO 2000 and WHO 2004

Рисунок 3 – Результаты КТ-исследования висцерального и подкожного депо жировой ткани

На рисунке 3 справа от полученных результатов размещена шкала величин ИМТ с отметкой показателя на значении, рассчитанном автоматически у данного пациента. В нижней трети рисунка продемонстрированы изображения томограмм на уровне L4–L5 слева до, справа после обработки с помощью программы «Fat measurement». При цветовом картировании, как показано на компьютерной томограмме справа, ВЖТ окрашивается в красный цвет, а ПЖТ – в синий.

Повторное исследование МСКТ было выполнено у 70 пациентов (89,7%) через 12 месяцев наблюдения с целью оценки динамики содержания ВЖТ и ПЖТ. В ходе каждого исследования также проводился расчет коэффициента ВЖТ/ПЖТ.

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. При анализе данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Оценка нормальности распределения количественных показателей проверялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные переменные представлялись в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD); при ненормальном распределении – в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль (25%), Q_3 – верхний квартиль (75%).

Для сравнения двух групп по количественным показателям в зависимости от его распределения (нормального или отличного от нормального) использовали t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех групп по количественным переменным при нормальном распределении показателя применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при распределении, отличном от нормального, – критерий Краскела-Уоллиса.

Сравнение групп по категориальным показателям проводилось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При попарных апостериорных сравнениях использовали поправку на множественность сравнений Бонферрони. В качестве

количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей в четырехпольной таблице применялся показатель отношения шансов (ОШ).

Анализ корреляционных взаимосвязей выполнялся с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Теснота корреляционных связей оценивалась по шкале Чеддока.

Для сравнения количественных показателей на двух этапах исследования использовался критерий Вилкоксона, номинальных переменных – тест МакНемара. При сравнении количественных показателей на трех и более этапах наблюдения применялся критерий Фридмана, категориальных переменных – критерий Кохрена.

С целью устранения конфаундинг-эффекта вмешивающегося фактора при сравнении двух групп использовался метод псевдорандомизации, заключающийся в подборе к каждому наблюдению первой группы одной или нескольких пар «ближайших соседей» – наблюдений с наиболее близкими значениями оценок склонности (propensity score) из второй группы.

Для оценки диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной в регрессионной модели, использовался метод анализа ROC-кривых. При этом определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, характеризующееся наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество модели оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой (AUC) и уровня статистической значимости.

Прогнозирование бинарной переменной по исходным значениям нескольких показателей проводилось с использованием метода бинарной логистической регрессии. Отбор предикторов в модели осуществлялся методом пошагового исключения по Вальду. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии, служил коэффициент детерминации Найджелкерка.

Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

2.4. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Всего обследовано 78 больных БА, из них 68 (87,2%) женщин и 10 (12,8%) мужчин. В исследовании наблюдали пациентов в возрасте от 19 до 76 лет, средний возраст пациентов составил $51,96 \pm 13,69$ лет. При этом более 60% пациенток находились в постменопаузальном периоде.

Величина ИМТ у больных находилась в диапазоне от $18,5 \text{ кг/м}^2$ до $46,54 \text{ кг/м}^2$ со средним значением по выборке равным $28,76 \pm 6,03 \text{ кг/м}^2$. На круговой диаграмме на рисунке 4 представлено распределение пациентов в зависимости от величин ИМТ. Так, показатели $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ отмечались у двух третей больных БА (53 пациента, 67,9%), в то время как нормальные значения показателя выявлены у 25 пациентов (32,1%). Среди больных с повышенными величинами ИМТ преобладали пациенты с избыточной массой тела (26,9%) и ожирением I степени (28,2%), а ожирение II и III степени диагностированы лишь в 9,0% и 3,8% случаев, соответственно. По данным антропометрического исследования средние значения ОТ и соотношения ОТ/ОБ были равны $92,48 \pm 15,31 \text{ см}$ и $0,86 \pm 0,1$, соответственно.

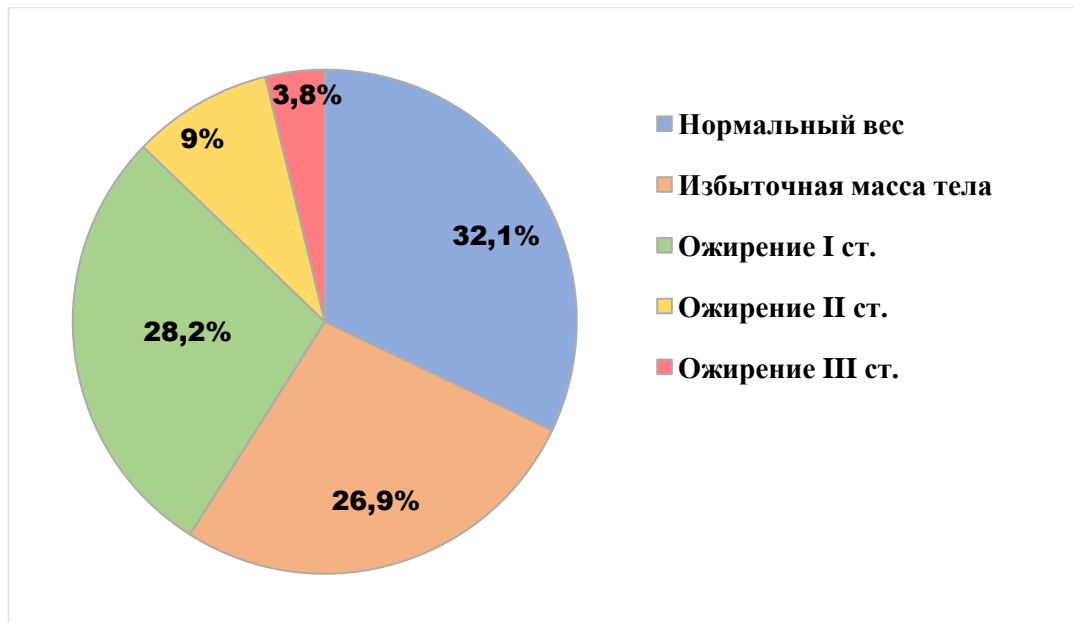


Рисунок 4 – Распределение больных в зависимости от значения ИМТ

Медиана возраста дебюта БА в целом по выборке составила 43,5 [30,0; 55,0] лет. Действительно, более половины пациентов (64,1%) отметили начало заболевания в возрасте 40 лет и старше. При этом наблюдался большой разброс по продолжительности БА у пациентов: длительность заболевания варьировала от 7 месяцев до 57 лет, а медиана показателя равнялась 7 [2; 18] годам. Все пациенты были некурящими, курение в анамнезе упомянуто у 29 больных (37,2%). Значения ИКЧ среди бывших курильщиков не превышали 10 пачка/лет.

При оценке данных аллергологического анамнеза выявлено, что чаще всего у обследованных встречалась сенсibilизация к бытовым аллергенам (74,4%), реже – к пыльцевым (48,7%), грибковым (41%), эпидермальным (37,2%) и пищевым (42,3%) аллергенам. Кроме того, у 42 больных (53,8%) в анамнезе имелись сведения о непереносимости лекарственных препаратов. Так, практически у всех больных (96,2%) была выявлена сенсibilизация к тем или иным аллергенам (в различных комбинациях).

Среди всех обследованных обострение БА было зафиксировано у 67 больных (85,9%), трое из которых (3,8%) поступили в стационар с внебольничной пневмонией. При этом 10 больных (12,8%) имели частично контролируемое течение заболевания, и лишь у одного пациента (1,3%) отмечался полный контроль БА. Среднее количество баллов по АСТ-тесту в целом составило $14,56 \pm 5,2$ баллов, что также указывало на преимущественно неконтролируемое течение БА у пациентов. Необходимо отметить, что неконтролируемое течение БА у больных связывалось с рядом причин: отсутствие необходимого объема терапии до госпитализации, неправильная техника ингаляций, низкая комплаентность и др.

По степени тяжести течения БА преобладали пациенты с легкой и среднетяжелой БА: легкое течение заболевания диагностировано у 29 пациентов (37,2%), среднетяжелое – у 44 больных (56,4%), тяжелое – у 5 пациентов (6,4%).

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были различные патологии ЛОР-органов (89,7%), гиперлипидемия (51,3%), АГ (50,0%), ГЭРБ (26,9%). Среди заболеваний ЛОР-органов чаще всего диагностировали патологии носа и околоносовых пазух: полипозный риносинусит (32,1%), аллергический

ринит или риносинусит (29,5%). Реже у обследованных встречались хронический тонзиллит (10,2%) и хронический фарингит (12,8%). Остальные заболевания ЛОР-органов регистрировались в единичных случаях и протекали в острой форме без последующей хронизации процесса.

Терапия обострений БА и базисное лечение заболевания проводились согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с БА [27, 77]. При этом 18 пациентов (23,1%) в стадии обострения БА получали лечение с помощью небулайзера суспензией будесонида (суспензия Пульмикорта) и раствором для ингаляций ипратропий бромид+фенотерол (Беродуал), а 4 больным (5,1%) при обострении заболевания был проведен короткий курс СГКС и при необходимости кислородная поддержка.

На момент включения в исследование в качестве базисной терапии БА большинство пациентов получали фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА с низкими, средними и высокими дозами ИГКС отдельно или в сочетании с АЛТР либо тиотропиум бромидом. При этом 21 пациент (26,8%) принимали АЛТР, из них около половины больных получали АЛТР до госпитализации, остальным пациентам они были назначены в виде монотерапии или в дополнение к ИГКС/ДДБА. Среди пациентов, получающих АЛТР, большинство больных страдали аллергическим ринитом или полипозным риносинуситом, причем более половины пациентов имели избыточную массу тела или ожирение.

Очевидное несоответствие между объемом назначенной терапии и распределением больных по степени тяжести БА было связано с тем, что большинство пациентов при включении в исследование находились в фазе обострения заболевания.

В дальнейшем контроль эффективности лечения проводили через каждые три месяца и при необходимости осуществляли коррекцию терапии. Снижение объема базисной терапии БА рассматривалось в случае достижения и сохранения хорошего контроля над заболеванием. Важно, что наряду базисной терапией БА пристальное внимание уделялось лечению и сопутствующих заболеваний больных. Среди всех больных около 60% пациентов использовали топические

назальные ГКС по поводу аллергического или полипозного риносинусита. Примерно половина больных получала антигипертензивную терапию, а исходный процент пациентов, принимающих статины, несмотря на высокую распространенность гиперлипидемий оказался значительно ниже. По-видимому, это объясняло уровни общего холестерина более 5 ммоль/л у большинства пациентов. Пациенты с ГЭРБ соблюдали определенные правила при данном заболевании (частое, дробное питание; сон с приподнятым головным концом кровати; исключение из рациона продуктов и лекарств, расслабляющих работу нижнего пищеводного сфинктера и тд.) и курсами получали лечение прокинетиками, антисекреторными и обволакивающими препаратами. Также 6 пациентов (7,7%) с первичным гипотиреозом принимали препараты гормонов щитовидной железы под контролем уровня ТТГ, который при обследовании находился у них в пределах референсных значений. Назначение медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний, коррекция используемых схем лечения, контроль ее эффективности осуществлялись при необходимости под контролем специалистов различных профилей (ЛОР-врачей, гастроэнтерологов, эндокринологов, кардиологов и др.).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинические особенности течения бронхиальной астмы у больных исследуемых групп с учетом данных лабораторно-инструментального обследования

В исследование были включены 78 больных БА. Пациенты были разделены на три группы с учетом значений ИМТ: первую группу составили 25 больных, вторую – 21 пациент, третью – 32 пациента. Среди больных БА со значениями ИМТ \geq 30 кг/м² большинство пациентов страдали ожирением I степени (68,8%), у меньшего числа больных диагностировали ожирение II и III степени (21,9% и 9,4%, соответственно). Исследуемые группы были сопоставимы по **возрасту и полу** больных (таблица 5). Средний возраст пациентов при этом варьировал от 47,8 лет у больных с нормальной массой тела до 54,6 лет у пациентов с ожирением. Подавляющее большинство пациентов во всех группах составляли женщины (более 80%).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика исследуемых групп по возрастному и гендерному составу

Показатель	Исследуемая группа			p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
Возраст, годы (M \pm SD)	47,8 \pm 16,0	52,9 \pm 12,5	54,6 \pm 12,1	0,171
Пол	женский, n (%)	21 (84,0)	17 (81,0)	0,334
	мужской, n (%)	4 (16,0)	4 (19,0)	

Примечание: сравнение групп по возрасту выполнено с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), по полу – критерия хи-квадрат Пирсона.

Медианы **возраста дебюта БА** у больных с избыточной массой тела и ожирением (>40 лет) свидетельствовали о преобладании в данных группах пациентов с поздним дебютом основного заболевания (таблица 6). При этом наибольшая медиана **продолжительности БА** отмечалась среди пациентов с

ожирением и составляла 9,5 лет, хотя различия в группах были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика исследуемых групп по возрасту дебюта БА и продолжительности заболевания

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]	
Возраст дебюта БА, годы	40,0 [27,0; 55,0]	45,0 [32,0; 56,0]	44,0 [39,5; 53,0]	0,392
Продолжительность БА, годы	5 [1; 16]	5 [2; 16]	9,5 [2,0; 19,5]	0,386

Практически у всех пациентов исследуемых групп была выявлена сенсibilизация к различным группам аллергенов. Следует подчеркнуть, что 90% больных с аспирином-индуцированным респираторным заболеванием (БА, полипозный риносинусит, непереносимость нестероидных противовоспалительных средств) имели повышенные значения ИМТ (≥ 25 кг/м²).

Результаты сравнения анамнестических данных у пациентов исследуемых групп приведены в таблице 7. **Наследственность по БА и другим аллергическим заболеваниям** отягощена у 80% пациентов с нормальным весом и более половины пациентов в группах с избыточной массой тела и ожирением ($p > 0,05$).

Отягощенную **наследственность по ожирению** фиксировали более чем в 5 раз чаще среди больных БА и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($p < 0,001$).

По данным **аллергологического анамнеза** пылецевую сенсibilизацию несколько чаще регистрировали у пациентов с избыточной массой тела, грибковую, эпидермальную и пищевую – у больных с нормальным весом, лекарственную непереносимость – у пациентов с ожирением; а сенсibilизация к бытовым аллергенам в группах была практически одинаковой ($p > 0,05$ для всех признаков).

Принимая во внимание преобладание женщин в группах, также проводилась оценка состава групп с учетом **гинекологического анамнеза** пациенток. Более 50% пациенток во всех группах находились в постменопаузальном периоде ($p > 0,05$), однако наибольшее количество женщин в постменопаузе входило в 3-ю группу, что объяснялось возрастным составом групп.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика анамнестических данных в исследуемых группах

Признак		Исследуемая группа			p
		1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Отягощенная наследственность по БА и/или другим аллергическим заболеваниям		20 (80,0)	11 (52,4)	17 (53,1)	0,071
Отягощенная наследственность по ожирению		3 (12,0)	8 (38,1)	21 (65,6)	<0,001* p ₁₋₂ =0,117 p ₂₋₃ =0,147 p ₁₋₃ <0,001*
Наличие сенсibilизации к:	пыльцевым аллергенам	12 (48,0)	13 (61,9)	13 (40,6)	0,316
	грибковым аллергенам	13 (52,0)	5 (23,8)	14 (43,8)	0,141
	эпидермальным аллергенам	12 (48,0)	9 (42,9)	8 (25,0)	0,167
	бытовым аллергенам	19 (76,0)	16 (76,2)	23 (71,9)	0,916
Наличие пищевой аллергии		14 (56,0)	9 (42,9)	10 (31,3)	0,172
Наличие лекарственной непереносимости		12 (48,0)	10 (47,6)	20 (62,5)	0,441
Гинекологический анамнез ¹	репродуктивный возраст	10 (47,6)	6 (35,3)	10 (33,3)	0,563
	постменопауза	11 (52,4)	11 (64,7)	20 (66,7)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы; ¹ – процентная доля, отмеченная в скобках после абсолютных чисел, указана к общему числу женщин в каждой из групп.

Среди клинических характеристик БА у пациентов исследуемых групп оценивали степень тяжести заболевания, уровень контроля БА и фазу течения заболевания.

При оценке **степени тяжести БА** в группах тяжелое течение заболевания диагностировано у 2 (8%) пациентов 1-й группы, у 1 (4,8%) и 2 (6,3%) больных 2-й и 3-й групп, соответственно. Учитывая небольшое количество пациентов с тяжелой БА в исследуемых группах, при сравнительном анализе групп по степени тяжести БА больные со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в каждой из групп были объединены (таблица 8). Легкая степень тяжести БА зарегистрирована у 60% пациентов с нормальным весом и в два раза реже встречалась среди больных с избыточной массой тела и ожирением; напротив, более тяжелое течение заболевания (среднетяжелая и тяжелая БА) почти в два раза чаще фиксировалось среди пациентов с повышенными значениями ИМТ по сравнению с больными БА с нормальной массой тела ($p=0,016$).

Таблица 8 – Сравнение степени тяжести БА в исследуемых группах на 1-м визите

Степень тяжести БА	Исследуемая группа			p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
	n (%)	n (%)	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.

На 1-м визите исследуемые группы были сопоставимы по количеству пациентов, находящихся в фазе **обострения БА** (таблица 9): во всех группах приблизительно 86% больных были госпитализированы в связи с обострением заболевания, остальные пациенты имели контролируемое течение БА и проходили стационарное лечение по поводу сопутствующих заболеваний ($p=0,931$). Полученные данные согласовались с результатами АСТ-теста: 15 [13; 17],

17 [10; 19] и 15 [9; 17,5] баллов в группах БА с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением, соответственно ($p=0,617$).

Таблица 9 – Количество пациентов с обострением БА, контролируемой БА в исследуемых группах на 1-м визите

Характеристика БА	Исследуемая группа			p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Хороший или частичный контроль БА	4 (16,0)	3 (14,3)	4 (12,5)	0,931
Обострение БА	21 (84,0)	18 (85,7)	28 (87,5)	

В таблице 10 приведены результаты сравнения основных **лабораторных показателей** в исследуемых группах во время стационарного обследования. При сравнении параметров клинического анализа крови получены статистически значимые различия по уровням лейкоцитов и СОЭ: наибольшее количество лейкоцитов в периферической крови отмечено среди пациентов с ожирением ($p=0,031$), главным образом, за счет количества нейтрофилов. Значения СОЭ существенно возрастали по мере увеличения ИМТ ($p=0,003$) и также были максимальными в 3-й группе. В то же время отмечались статистически значимо более высокие концентрации СРБ у больных с ожирением по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной и избыточной массой тела. Обоснованием полученных изменений в определенной степени служит большое количество больных с обострением БА в 3-й группе в начале исследования. Однако отсутствие существенных различий по количеству больных с обострением БА в исследуемых группах, вероятно, позволяет рассматривать более высокие значения острофазовых показателей в рамках теории системного воспаления у пациентов с ожирением.

При поступлении в стационар в биохимическом анализе крови отмечено повышение гликемии у пациентов с увеличением ИМТ ($p=0,046$). Статистически значимых различий по уровням общего холестерина, расчетной СКФ и общего IgE в исследуемых группах не получено ($p>0,05$ для всех показателей).

Таблица 10 – Сравнение основных лабораторных данных в исследуемых группах на 1-м визите

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]	
Лейкоциты в периферической 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* $p_{2-3}=0,027^*$
Нейтрофилы в периферической крови, %	53,1 [48,4; 60,8]	53,2 [50,1; 57,5]	56,6 [50,5; 59,3]	0,604
Нейтрофилы в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$	3,19 [2,95; 4,2]	3,1 [2,74; 3,85]	3,95 [3,1; 4,89]	0,053
Эозинофилы в периферической крови, %	5,7 [2,5; 10,0]	5,2 [2,7; 8,1]	5,75 [3,0; 8,1]	0,958
Эозинофилы в периферической 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
СОЭ, мм/ч	6,0 [4,0; 7,0]	8,0 [7,0; 10,0]	10,0 [7,0; 17,5]	0,003* $p_{1-2}=0,069$ $p_{1-3}=0,003^*$
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,6; 5,2]	5,1 [4,9; 5,4]	5,3 [4,8; 5,7]	0,046* $p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,049^*$
Общий холестерин, ммоль/л	5,82 [4,9; 6,57]	5,71 [4,76; 6,44]	5,71 [5,14; 6,26]	0,990
СКФ, мл/мин	76,0 [61,0; 81,0]	71,0 [62,0; 82,5]	67,0 [60,5; 79,0]	0,358
Общий IgE, МЕ/мл	211,6 [69,7; 434,1]	288,1 [93,2; 699,4]	176,6 [66,4; 403,4]	0,538
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.

При сравнении результатов **исследования ФВД** в группах (таблица 11) были получены статистически значимые различия по величинам ФЖЕЛ (% , л) ($p<0,05$ для обоих показателей): более низкие значения ФЖЕЛ отмечались у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы. Выявлена тенденция к более

низким абсолютным значениям $ОФВ_1$ у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с больными 1-й группы ($p=0,068$). У пациентов с повышенным ИМТ наблюдалось снижение и относительных величин $ОФВ_1$, однако различия в группах были статистически не значимыми ($p>0,05$). Во всех группах зафиксировано снижение проходимости дыхательных путей на уровне средних и мелких бронхов, при этом значимых различий по указанным показателям в группах не отмечено ($p>0,05$ для всех показателей). При проведении бронходилатационного теста существенных различий в исследуемых группах по величинам прироста $ОФВ_1$ (% и мл) не выявлено ($p=0,919$ и $p=0,573$, соответственно). Так, данные ФВД подтверждали распределение больных в исследуемых группах по степени тяжести БА.

Таблица 11 – Сравнение результатов спирометрии в исследуемых группах на 1-м визите

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]	
До ингаляции бронхолитика	ФЖЕЛ, %	103,5 [98,5; 114,9]	96,0 [88,0; 110,0]	94,9 [88,2; 103,5]	0,022* $p_{1-2}=0,078$ $p_{2-3}=0,561$ $p_{1-3}=0,018^*$
	ФЖЕЛ, л	3,7 [2,93; 4,28]	3,13 [2,68; 3,47]	2,86 [2,28; 3,32]	0,01* $p_{1-2}=0,074$ $p_{2-3}=0,378$ $p_{1-3}=0,006^*$
	$ОФВ_1$, %	93,8 [73,1; 102,7]	82,8 [76,0; 90,1]	81,3 [73,6; 93,4]	0,376
	$ОФВ_1$, л	2,64 [1,88; 3,31]	2,25 [1,74; 2,51]	2,1 [1,56; 2,47]	0,068
	$МОС_{25}$, %	84,6 [47,4; 95,1]	62,4 [52,4; 78,5]	66,8 [50,1; 96,3]	0,732
	$МОС_{50}$, %	51,4 [35,3; 75,5]	42,3 [37,5; 59,5]	46,6 [30,8; 70,0]	0,700
	$МОС_{75}$, %	41,6 [30,8; 55,6]	36,2 [30,8; 48,0]	39,0 [25,6; 52,5]	0,696
	$ПОС_{выд}$, %	90,2 [77,8; 95,1]	82,3 [73,0; 98,0]	87,5 [70,2; 101,3]	0,778
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, % (после пробы)		74,9 [70,4; 80,9]	73,1 [69,6; 80,4]	75,7 [71,9; 81,2]	0,531

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

Среди наиболее распространенных **сопутствующих заболеваний** у пациентов выявлены различные заболевания ЛОР-органов, а также АГ,

гиперлипидемия и ГЭРБ (рисунок 5). Из сопутствующих заболеваний ЛОР-органов наиболее часто во всех группах были диагностированы аллергический ринит и полипозный риносинусит ($p=0,945$ и $p=0,76$, соответственно).

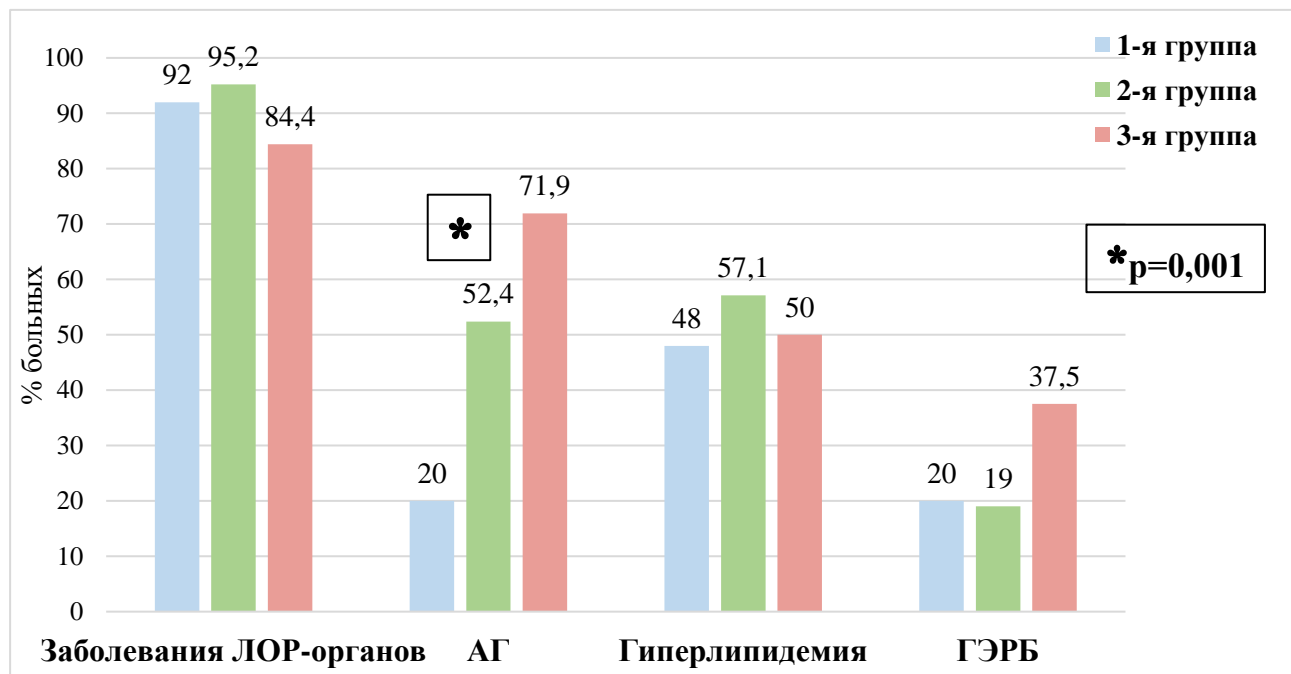


Рисунок 5 – Частота сопутствующих заболеваний у больных исследуемых групп

Последующий анализ спектра сопутствующих заболеваний позволил выявить статистически значимые различия в количестве пациентов с АГ в исследуемых группах. Так, обнаружен существенный рост количества пациентов с сопутствующей АГ по мере увеличения ИМТ ($p=0,001$): заболевание диагностировали у 71,9% больных с ожирением (3-я группа) и у 52,4% пациентов с избыточной массой тела (2-я группа). Более того, выявлены существенные различия при сравнении степени повышения АД у больных в исследуемых группах ($p=0,003$): с повышением ИМТ значительно возрастало количество больных АГ с 2-й и 3-й степенями повышения АД. Большинство пациентов с ожирением и сопутствующей АГ имели 3-ю степень повышения АД. Таким образом, у пациентов с повышенными значениями ИМТ часто диагностировали АГ, причем в 3-й группе преобладали больные с наиболее высокими цифрами систолического и/или диастолического АД.

Распространенность гиперлипидемий в исследуемых группах была сходной и составляла примерно 50% в каждой из групп ($p=0,812$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в группах по частоте ГЭРБ, отмечено, что заболевание почти в два раза чаще встречалось среди пациентов с ожирением в отличие от больных с величинами ИМТ <30 кг/м² ($p=0,213$).

Лечение больных проводили на основании национальных и международных клинических рекомендаций по БА [27, 77]. **Объем противовоспалительной терапии БА** в группах в начале исследования был сопоставим ($p>0,05$). В таблице 12 продемонстрировано, что большинство больных в группах в качестве базисной терапии БА получали средние или высокие дозы фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА отдельно или в сочетании с АЛТР/тиотропием бромидом. Если рассматривать распределение пациентов в группах в зависимости от получаемых ими доз ИГКС, то можно отметить, что ИГКС в низких дозах чаще назначали больным 1-й группы (40%), в то время как наибольший процент ИГКС в средних и высоких дозах получали пациенты 3-й группы (68,8%).

Таблица 12 – Сравнение объема базисной терапии БА в исследуемых группах в начале периода наблюдения

Объем терапии	Исследуемая группа			p
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
	n (%)	n (%)	n (%)	
АЛТР	2 (8,0)	0	1 (3,1)	0,551
Низкие дозы ИГКС	1 (4,0)	2 (9,5)	0	
Низкие дозы ИГКС/ДДБА	9 (36,0)	5 (23,8)	6 (18,8)	
Низкие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с АЛТР	0	1 (4,8)	3 (9,4)	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА	8 (32,0)	7 (33,3)	15 (46,9)	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с АЛТР	4 (16,0)	5 (23,8)	5 (15,6)	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с тиотропием бромидом	1 (4,0)	1 (4,8)	2 (6,3)	

Лечение обострений БА проводили с учетом тяжести обострения и в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями по БА [27, 77]. В фазе обострения БА большинство пациентов во всех группах получали небулайзерную терапию суспензией будесонида и раствором для ингаляций ипратропий бромид+фенотерол ($p=0,642$). Вместе с тем назначение СГКС потребовалось только 4 больным с тяжелыми обострениями БА, из них 3 пациентов страдали ожирением I или II степени.

Проводимая терапия сопутствующих заболеваний у пациентов исследуемых групп после выписки из стационара соотносилась с полученными ранее показателями распространенности той или иной патологии. Так, группы были сопоставимы по частоте применения топических ГКС, наиболее часто назначаемых пациентам в связи с сопутствующей патологией ЛОР-органов, и по объему гиполипидемической терапии ($p=0,37$ и $p=0,75$, соответственно). В то же время количество пациентов, получающих антигипертензивную терапию, превалировало в группах с избыточной массой тела и ожирением ($p<0,001$). Исследуемые группы существенно не различались по частоте приема заместительной гормональной терапии первичного гипотиреоза ($p=0,606$).

Таким образом, среди больных БА с избыточной массой тела и ожирением преобладали женщины с поздним дебютом БА. При этом характерным для данных групп пациентов было более тяжелое течение основного заболевания (по степени тяжести), чем у больных БА с нормальным весом ($p=0,016$). Из частых сопутствующих заболеваний у пациентов с БА с повышенными значениями ИМТ диагностированы такие ассоциированные с ожирением патологии, как АГ, гиперлипидемия и ГЭРБ. Значимый рост количества больных АГ с увеличением ИМТ ($p=0,001$) сопровождался также повышением числа случаев заболевания с 3-й степенью повышения АД ($p=0,003$). Широкий спектр сопутствующих заболеваний свидетельствует о необходимости участия специалистов различного профиля (ЛОР-врачей, кардиологов, гастроэнтерологов и др.) при ведении больных БА с избыточной массой тела и ожирением.

3.2. Результаты динамического наблюдения больных исследуемых групп в течение года

Годичное наблюдение завершили 70 пациентов, из них 23 больных из 1-й группы, 19 и 28 пациентов из 2-й и 3-й групп, соответственно.

Проведена оценка основных клинических характеристик БА в течение года наблюдения. Результаты анализа **уровня контроля БА** в группах на разных визитах представлены в таблице 13, в ней приведено количество больных с контролируемым течением заболевания. Динамика показателей оценивалась по результатам попарных сравнений параметров, наблюдаемых на двух соседних визитах. Также определялась значимость изменений уровня контроля БА на завершающем визите по сравнению с исходными данными.

Таблица 13 – Количество пациентов с контролируемой БА в исследуемых группах на разных визитах

Сравниваемые визиты	Группа	Количество больных с контролируемой БА				p
		Ранний визит		Поздний визит		
		n	%	n	%	
1-й и 2-й	первая	4	16,0	20	95,2	<0,001*
	вторая	3	14,3	17	81,0	<0,001*
	третья	4	12,5	21	72,4	<0,001*
2-й и 3-й	первая	20	95,2	22	91,7	1,0
	вторая	17	81,0	17	85,0	1,0
	третья	21	72,4	24	85,7	0,344
3-й и 4-й	первая	22	91,7	12	80,0	0,25
	вторая	17	85,0	16	88,9	1,0
	третья	24	85,7	16	88,9	0,687
4-й и 5-й	первая	12	80,0	22	95,7	0,25
	вторая	16	88,9	17	89,5	1,0
	третья	16	88,9	17	60,7	0,289
1-й и 5-й	первая	4	16,0	22	95,7	<0,001*
	вторая	3	14,3	17	89,5	<0,001*
	третья	4	12,5	17	60,7	0,004*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

В 1-й группе отмечена статистически значимая положительная динамика уровня контроля БА за год наблюдения ($p < 0,001$), которая была обусловлена улучшением контроля БА на 2-м визите по сравнению с исходными данными. Так, ко 2-му визиту практически все пациенты (95,2%) имели контролируемое течение БА. В дальнейшем существенных изменений уровня контроля над заболеванием в группе выявлено не было. К 3-му визиту у 91,7% пациентов был достигнут контроль БА, а в конце года наблюдения контролируемое течение БА зарегистрировано у 95,7% больных, в то время как неконтролируемая БА была выявлена лишь у одного пациента (4,3%).

Сходные изменения уровня контроля БА зафиксированы у пациентов с БА и избыточной массой тела: положительная динамика уровня контроля БА за год исследования ($p < 0,001$) также связана с существенным улучшением параметра через 3 месяца от начала наблюдения по сравнению с первичным обследованием ($p < 0,001$). На 2-м визите контроль БА был достигнут у 81% пациентов. Статистически значимых изменений уровня контроля БА в последующем не отмечалось, все же к концу периода наблюдения неконтролируемое течение БА было установлено у двух больных (10,5%).

Существенное улучшение уровня контроля БА к концу года наблюдения по сравнению с исходными данными было отмечено и в 3-й группе ($p = 0,004$). Аналогично изменениям параметра в 1-й и во 2-й группах изменения были статистически значимы уже на 2-м визите ($p < 0,001$): 72,4% пациентов имели контролируемое течение заболевания. В дальнейшем существенных изменений параметра выявлено не было. Однако при оценке уровня контроля над заболеванием в конце периода наблюдения контроль БА не был достигнут почти у 11 больных (40%). А при дополнительной оценке значимости изменений показателя между 3 и 5-м визитами наблюдалась тенденция к росту случаев неконтролируемого течения заболевания после 3-го визита к концу периода исследования ($p = 0,07$).

Так, при сравнении уровня контроля БА в исследуемых группах на 5-м визите выявлены статистически значимые различия (рисунок б): в 3-й группе почти 40%

пациентов имели неконтролируемое течение заболевания, что в 10 раз превосходило число больных с отсутствием контроля БА в 1-й группе ($p=0,009$). Следует подчеркнуть, что среди пациентов с избыточной массой тела регистрировалось более чем в 2 раза меньшее число случаев полного контроля БА (26,3%) по сравнению с данными 1-й группы (56,5%, $p=0,049$). А среди больных БА с ожирением полный контроль над заболеванием к концу года был достигнут лишь у 17,9% пациентов. Суммируя, с увеличением значений ИМТ отмечалось ухудшение контроля БА.

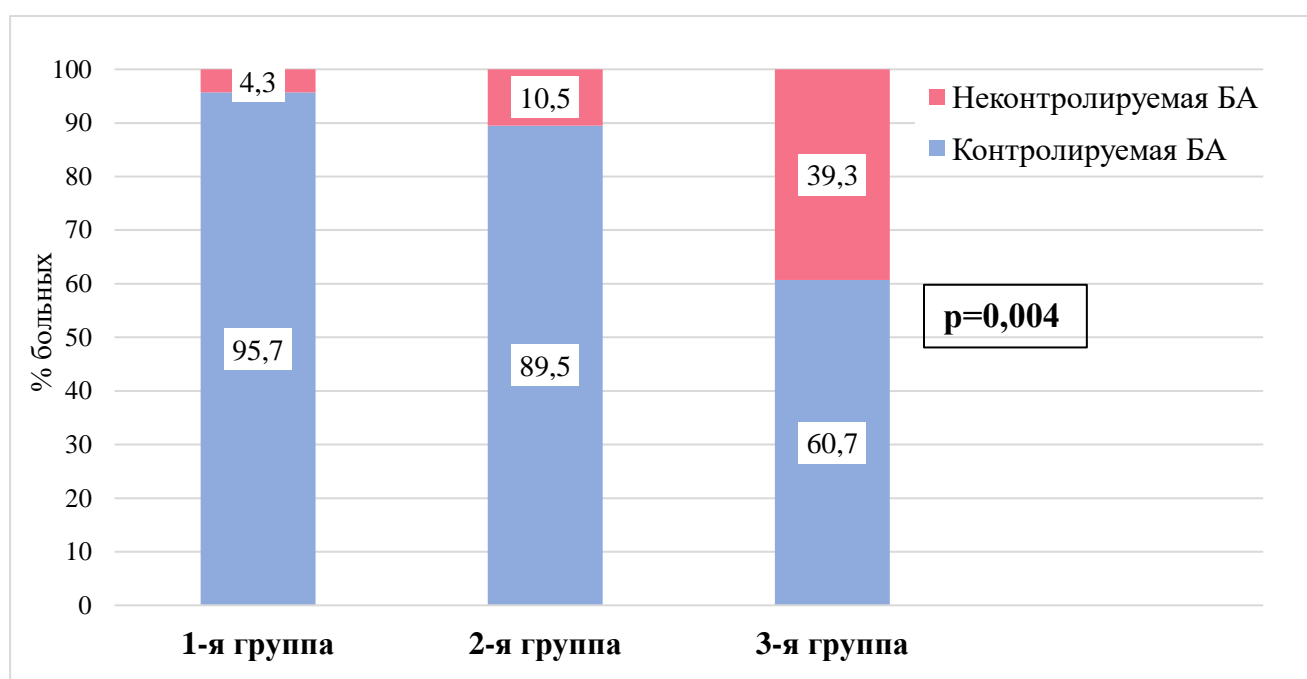


Рисунок 6 – Распределение больных исследуемых групп по уровню контроля БА на 5-м визите

В таблице 14 представлено сравнение результатов АСТ-теста в исследуемых группах на разных визитах. При анализе изменений показателя между исходным и завершающим визитами отмечено статистически значимое увеличение количества баллов по опроснику к концу года исследования во всех группах ($p<0,05$ во всех группах). При этом положительная динамика по результатам АСТ-теста была зафиксирована уже на 2-м визите по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$ для всех групп). Существенных изменений результатов АСТ-теста на

последующих визитах в 1-й и во 2-й исследуемых группах не отмечалось, и медианы параметра к концу периода наблюдения составляли 24 и 22 балла, соответственно. Это свидетельствовало о преобладании пациентов с контролируемым течением БА в обеих группах и подтверждало вышеописанные результаты оценки уровня контроля БА. В группе с ожирением после 2-го визита на следующих двух визитах количество баллов по АСТ-тесту сохранялось примерно в одинаковом диапазоне ($p>0,05$). Хотя в 3-й группе результаты АСТ-теста в конце периода исследования были значительно лучше исходных данных ($p=0,003$), все же обнаружено статистически значимое снижение числа баллов по опроснику на 5-м визите по сравнению с предыдущим визитом ($p=0,009$).

Таблица 14 – Результаты АСТ-теста в исследуемых группах на разных визитах

Сравниваемые визиты	Группа	Количество баллов по АСТ-тесту		p
		Ранний визит	Поздний визит	
		Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
1-й и 2-й	первая	15 [13; 17]	23 [20; 24]	<0,001*
	вторая	17 [10; 19]	22 [21; 25]	<0,001*
	третья	15 [9; 17,5]	20 [19; 23]	<0,001*
2-й и 3-й	первая	23 [20; 24]	24 [20,5; 25]	0,253
	вторая	22 [21; 25]	23 [20; 25]	0,954
	третья	20 [19; 23]	22 [18,5; 23,5]	0,194
3-й и 4-й	первая	24 [20,5; 25]	24 [21; 25]	0,285
	вторая	23 [20; 25]	22,5 [19; 24]	0,681
	третья	22 [18,5; 23,5]	21 [20; 24]	0,130
4-й и 5-й	первая	24 [21; 25]	24 [21,5; 25]	0,088
	вторая	22,5 [19; 24]	22 [20; 24]	0,174
	третья	21 [20; 24]	19,5 [17; 22]	0,009*
1-й и 5-й	первая	15 [13; 17]	24 [21,5; 25]	<0,001*
	вторая	17 [10; 19]	22 [20; 24]	<0,001*
	третья	15 [9; 17,5]	19,5 [17; 22]	0,003*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

В связи с полученными результатами выполнено сравнение количества баллов по опроснику в исследуемых группах на последних двух визитах. Если на 4-м визите исследуемые группы были сопоставимы по результатам АСТ-теста

($p=0,377$), то на 5-м визите количество баллов по опроснику у пациентов с ожирением было существенно ниже, чем у больных 1-й группы ($p<0,001$). Действительно, с увеличением ИМТ наблюдалось снижение количества баллов по АСТ-тесту ($r_s=-0,512$, $p<0,001$) и, соответственно, ухудшение контроля БА.

При анализе динамики **степени тяжести БА** в исследуемых группах в течение года наблюдения существенных изменений параметра ни в одной из исследуемых групп не отмечалось ($p>0,05$ во всех группах). За время наблюдения было зафиксировано несколько случаев изменений тяжести течения заболевания: повышение степени тяжести БА было установлено у трех пациентов 3-й группы и одного больного 2-й группы, снижение степени тяжести заболевания – у двух пациентов 2-й группы. При сравнительном анализе степени тяжести течения БА у пациентов исследуемых групп на завершающем визите, как и при исходном обследовании, среди больных с избыточной массой тела и ожирением существенно чаще фиксировали среднетяжелое и тяжелое течение БА ($p=0,004$).

Сопоставлено количество больных в исследуемых группах, перенесших **обострения БА** в течение года наблюдения, а также проанализировано число обострений заболевания за данный период (таблица 15). Согласно полученным данным, наблюдалась тенденция к увеличению как количества пациентов, перенесших обострения БА, так и числа обострений заболевания за год, при увеличении ИМТ ($p=0,075$ и $p=0,074$, соответственно).

Таблица 15 – Количество больных, перенесших обострения БА в течение года, и число обострений заболевания за год наблюдения

Параметр	Исследуемая группа						p
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		
	n	%	n	%	n	%	
Количество больных, перенесших обострения БА	7	30,4	8	38,1	17	60,7	0,075
Число обострений БА за год:							
- 0	16	69,6	13	61,9	11	39,3	0,074
- 1	7	30,4	5	23,8	10	35,7	
- 2 и более	0	0,0	3	14,3	7	25,0	

На рисунке 7 сопоставлено распределение пациентов исследуемых групп по числу обострений БА за год наблюдения.

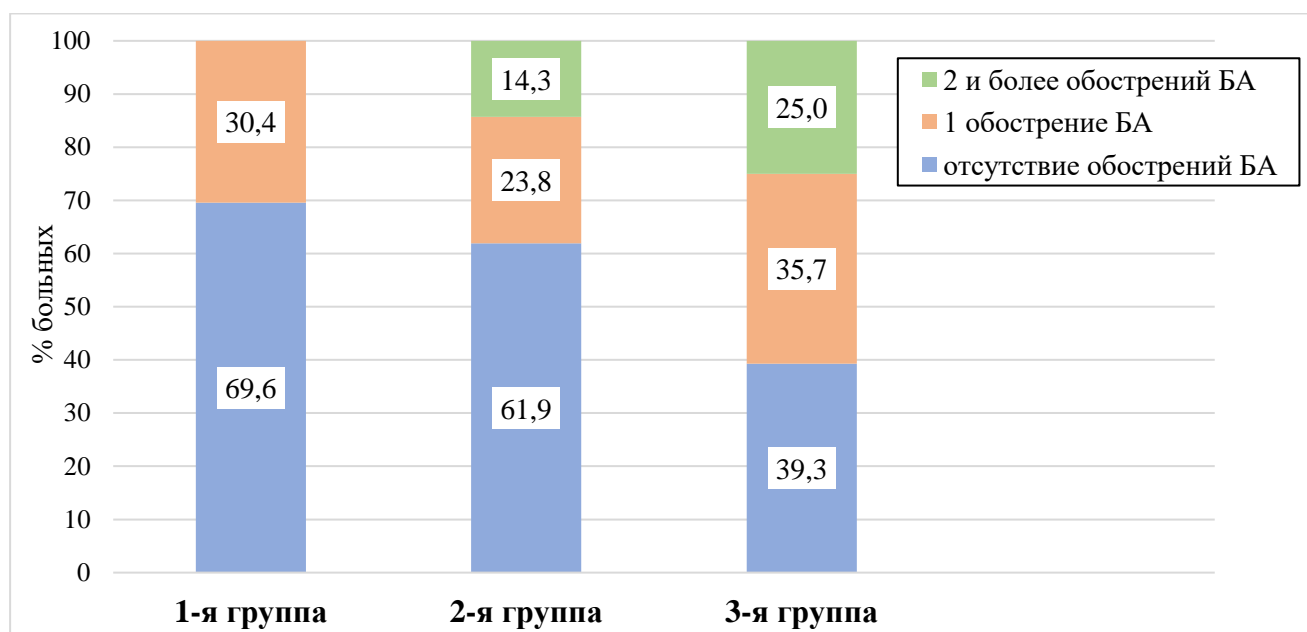


Рисунок 7 – Число обострений БА за год наблюдения у пациентов исследуемых групп

В связи с тем, что количество больных, перенесших обострения БА, в 3-й группе значительно превышало таковое в других группах, выполнено сравнение изучаемых показателей у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² и ИМТ < 30 кг/м² (таблица 16).

Таблица 16 – Количество больных, перенесших обострения БА в течение года, и число обострений заболевания за год в зависимости от наличия ожирения

Параметр	Наличие ожирения				p
	ИМТ < 30 кг/м ² (n = 44)		ИМТ ≥ 30 кг/м ² (n = 28)		
	n	%	n	%	
Количество больных, перенесших обострения БА	15	34,1	17	60,7	0,027*
Число обострений БА за год:					
- 0	29	65,9	11	39,3	0,036*
- 1	12	27,3	10	35,7	
- 2 и более	3	6,8	7	25,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

При анализе полученных данных было выявлено, что количество больных, перенесших обострения БА, с ожирением и без данной патологии значительно различались ($p=0,027$) (таблица 16). Если при наличии ожирения доля пациентов с обострениями БА в течение года составляла 60,7%, то при нормальной или избыточной массе тела показатель был ниже почти в два раза (34,1%). Шансы обострения БА в течение года у пациента с ожирением были в 2,99 раза выше, чем при его отсутствии (ОШ=2,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,12–7,98). Кроме того, выявлены статистически значимые различия по числу обострений БА в течение года в зависимости от наличия ожирения ($p=0,036$): 2 и более обострений БА зарегистрировано у 25% больных с ожирением и только у 6,8% пациентов без данной патологии. Стоит отметить, что преимущественно встречались легкие и среднетяжелые обострения БА. Тяжелые обострения БА были зафиксированы лишь в 3 случаях, причем во всех из них пациенты имели повышенный ИМТ.

Принимая во внимание, что одним из основных триггеров развития обострений БА являлись респираторные инфекции, выполнено сравнение количества больных, перенесших респираторные инфекции в течение года, и оценено число респираторных инфекций за год в исследуемых группах. Согласно полученным данным изучаемые параметры в исследуемых группах были сопоставимы ($p=0,246$ и $p=0,423$, соответственно) (таблица 17).

Таблица 17 – Количество больных, перенесших респираторные инфекции в течение года, и число респираторных инфекций за год наблюдения

Параметр	Исследуемая группа						p
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		
	n	%	n	%	n	%	
Количество больных, перенесших респираторные инфекции	20	87,0	20	95,2	22	78,6	0,246
Число респираторных инфекций за год:							
- 0	3	13,0	1	4,8	6	21,4	0,423
- 1-2	15	65,2	15	71,4	19	67,9	
- 3 и более	5	21,7	5	23,8	3	10,7	

Основные лабораторные показатели у пациентов исследуемых групп оценивались изначально при госпитализации и через год наблюдения. В 1-й группе к концу периода наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня общего IgE ($p=0,003$): медиана показателя снизилась почти в два раза по сравнению с исходной величиной и составила 113 МЕ/мл. Во 2-й группе было зарегистрировано статистически значимое снижение количества эозинофилов в периферической крови ($p=0,022$) и уровня общего IgE ($p=0,001$). В 3-й группе отмечены статистически значимое снижение количества эозинофилов в периферической крови ($p=0,014$), концентраций общего IgE ($p=0,001$) и глюкозы ($p=0,019$) к концу года наблюдения. Существенных изменений содержания СРБ и других острофазовых показателей в динамике ни в одной из групп не отмечено.

При сравнении лабораторных данных на завершающем визите (таблица 18) обнаружены статистически значимые различия концентрации СРБ в исследуемых группах ($p=0,004$): величины показателя нарастают с увеличением ИМТ. Сходные результаты были получены при сравнении показателя в группах в начале исследования. Однако значимых различий по уровням лейкоцитов, СОЭ, глюкозы в исследуемых группах на 5-м визите в отличие от исходных данных не отмечалось.

Таблица 18 – Сравнение основных лабораторных показателей в исследуемых группах на 5-м визите

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 периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$	6,45 [5,86; 7,45]	6,11 [5,5; 6,64]	7,05 [6,1; 7,96]	0,096
Нейтрофилы в периферической крови, %	56,5 [52,7; 60,6]	56,0 [51,5; 63,6]	54,7 [50,9; 61,5]	0,66

Продолжение таблицы 18

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]	
Нейтрофилы в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$	3,55 [3,17; 4,28]	3,65 [2,88; 4,1]	3,76 [3,5; 4,58]	0,579
Эозинофилы в периферической крови, %	3,4 [1,3; 5,4]	3,6 [1,8; 5,0]	3,7 [1,8; 4,8]	0,923
Эозинофилы в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$	0,25 [0,1; 0,34]	0,22 [0,1; 0,37]	0,3 [0,12; 0,37]	0,914
СОЭ, мм/ч	8 [3; 12]	12 [6; 21]	12 [7; 20]	0,164
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,47; 5,42]	5,4 [4,9; 5,64]	5 [4,67; 5,34]	0,160
Общий холестерин, ммоль/л	5,56 [4,8; 6,24]	5,48 [4,73; 6,54]	5,73 [5,22; 6,37]	0,879
СКФ, мл/мин	83,0 [67,5; 94,5]	73,0 [68,0; 84,0]	77,0 [64,0; 91,0]	0,349
Общий IgE, МЕ/мл	113,0 [60,7; 236,0]	186,2 [43,0; 245,1]	82,7 [31,7; 281,0]	0,935
СРБ, мг/л	0,65 [0,39; 2,32]	1,45 [0,5; 2,0]	3,7 [1,4; 6,0]	0,004* p ₂₋₃ =0,033* p ₁₋₃ =0,009*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

В каждой из исследуемых групп проведено сравнение **спирометрических параметров** в начале исследования и через год наблюдения (таблица 19). Анализ основных показателей спирометрии у больных с нормальной массой тела продемонстрировал существенное улучшение значений всех параметров (до и после проведения теста бронходилатации) к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными. Как и у больных с нормальным весом, у пациентов с избыточной массой тела наблюдалось статистически значимое улучшение значений большинства исследуемых показателей спирометрии к концу года исследования. При оценке результатов ФВД у пациентов с ожирением также отмечено статистически значимое улучшение основных спирометрических показателей на 5-м визите.

При исследовании ФВД с фармакологической пробой на 5-м визите медиана КБД в 1-й группе составляла 4,89% и была существенно меньше таковой на 1-м

визите ($p=0,001$). Во 2-й группе медиана КБД на 5-м визите превышала таковую при исходном исследовании, но изменения показателя были статистически не значимыми ($p=0,277$). Важно, что у пациентов 3-й группы, как и у больных 2-й группы, не выявлено существенных различий по КБД в начале исследования и через год наблюдения ($p=0,106$).

Таблица 19 – Сравнение результатов спирометрии на 1-м и 5-м визитах в исследуемых группах

Показатель		1-й визит	5-й визит	p
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
1-я группа				
До ингаляции бронхолитика	ФЖЕЛ, %	103,5 [98,5; 114,9]	111,5 [105,0; 124,0]	<0,001*
	ОФВ ₁ , %	93,8 [73,1; 102,7]	105,0 [86,0; 117,0]	<0,001*
	МОС ₂₅ , %	84,6 [47,4; 95,1]	90,0 [63,0; 107,0]	<0,001*
	МОС ₅₀ , %	51,4 [35,3; 75,5]	74,0 [40,0; 89,0]	<0,001*
	МОС ₇₅ , %	41,6 [30,8; 55,6]	63,5 [38,0; 79,0]	0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (после пробы)		74,9 [70,4; 80,9]	76,0 [69,5; 81,2]	0,006*
2-я группа				
До ингаляции бронхолитика	ФЖЕЛ, %	96,0 [88,0; 110,0]	98,0 [92,5; 109,1]	0,26
	ОФВ ₁ , %	82,8 [76,0; 90,1]	88,0 [83,0; 98,0]	0,014*
	МОС ₂₅ , %	62,4 [52,4; 78,5]	81,0 [67,0; 89,2]	0,002*
	МОС ₅₀ , %	42,3 [37,5; 59,5]	57,0 [47,0; 74,0]	0,01*
	МОС ₇₅ , %	36,2 [30,8; 48,0]	49,0 [43,5; 59,0]	0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (после пробы)		73,1 [69,6; 80,4]	77,3 [71,3; 81,0]	0,035*
3-я группа				
До ингаляции бронхолитика	ФЖЕЛ, %	94,9 [88,2; 103,5]	100,5 [91,5; 110,0]	0,032*
	ОФВ ₁ , %	81,3 [73,6; 93,4]	89,6 [82,0; 105,5]	0,001*
	МОС ₂₅ , %	66,8 [50,1; 96,3]	83,0 [65,0; 109,2]	0,002*
	МОС ₅₀ , %	46,6 [30,8; 70,0]	70,5 [43,0; 89,5]	<0,001*
	МОС ₇₅ , %	39,0 [25,6; 52,5]	54,5 [36,0; 77,5]	<0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (после пробы)		75,7 [71,9; 81,2]	81,3 [75,0; 83,6]	0,026*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

В конце периода наблюдения проведен сравнительный анализ основных спирометрических параметров в исследуемых группах (таблица 20). Установлены статистически значимые различия по значениям ФЖЕЛ (л, %), а также ОФВ₁ (л) до

проведения теста бронходилатации. Величины ФЖЕЛ (л, %) у больных с избыточной массой тела и ожирением были ниже, чем у пациентов с нормальным весом ($p < 0,05$ для обоих показателей). Сходная картина отмечалась и со значениями ОФВ₁ (л), которые были существенно ниже у больных 2-й и 3-й групп в сравнении с пациентами 1-й группы ($p = 0,013$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по относительным значениям ОФВ₁ в исследуемых группах, более низкие величины показателя отмечались у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в сопоставлении с больными с нормальным весом.

Таблица 20 – Сравнение результатов спирометрии в исследуемых группах на 5-м визите

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]	
До ингаляции бронхолитика	ФЖЕЛ, %	111,5 [105,0; 124,0]	98,0 [92,5; 109,1]	100,5 [91,5; 110,0]	0,013* p ₁₋₂ =0,018* p ₁₋₃ =0,051
	ФЖЕЛ, л	3,89 [3,32; 4,49]	2,92 [2,56; 3,21]	2,97 [2,58; 3,44]	0,001* p ₁₋₂ =0,006* p ₁₋₃ =0,003*
	ОФВ ₁ , %	105,0 [86,0; 117,0]	88,0 [83,0; 98,0]	89,6 [82,0; 105,5]	0,12
	ОФВ ₁ , л	3,2 [2,13; 3,6]	2,07 [1,9; 2,43]	2,33 [1,79; 2,64]	0,013* p ₁₋₂ =0,045* p ₁₋₃ =0,027*
	МОС ₂₅ , %	90,0 [63,0; 107,0]	81,0 [67,0; 89,2]	83,0 [65,0; 109,2]	0,562
	МОС ₅₀ , %	74,0 [40,0; 89,0]	57,0 [47,0; 74,0]	70,5 [43,0; 89,5]	0,407
	МОС ₇₅ , %	63,5 [38,0; 79,0]	49,0 [43,5; 59,0]	54,5 [36,0; 77,5]	0,446
	ПОС _{выд} , %	94,0 [79,1; 101,0]	82,0 [78,0; 99,5]	88,0 [71,0; 99,5]	0,524
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % (после пробы)		76,0 [69,5; 81,2]	77,3 [71,3; 81,0]	81,3 [75,0; 83,6]	0,24

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

При сравнении значений КБД в исследуемых группах на 5-м визите были получены статистически значимые различия ($p=0,037$): величины показателя у пациентов 2-й и 3-й групп были выше, чем у больных 1-й группы.

Динамика изменений одного из основных параметров исследования ФВД – $ОФВ_1$ – представлена на рисунке 8. При оценке значений $ОФВ_1$ (%) были получены статистически значимые различия между величинами показателя в начале исследования и через год наблюдения во всех группах ($p<0,05$). Полученные различия обусловлены значимым улучшением показателя при исследовании ФВД уже через 3 месяца наблюдения (на 2-м визите). На последующих визитах до конца года наблюдения значения $ОФВ_1$ в 1-й и во 2-й группах существенно не менялись. В 3-й группе наблюдалась тенденция к увеличению значений $ОФВ_1$ на 3-м визите ($p=0,061$), после которого изменения величин параметра были статистически не значимыми.

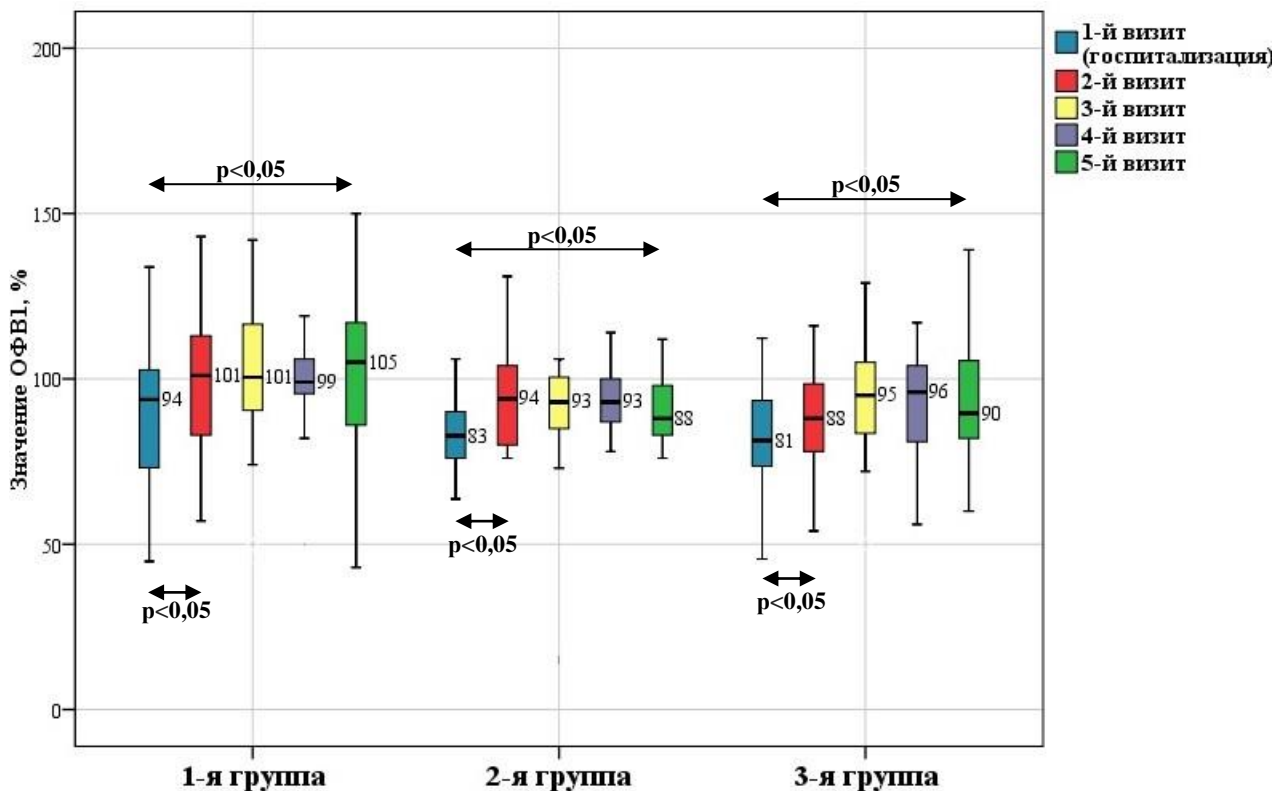


Рисунок 8 – Динамика значений $ОФВ_1$ (%) в течение года наблюдения у пациентов исследуемых групп

Динамика изменений **величин ФЖЕЛ (%)** в 1-й группе была аналогичной таковым при ОФВ₁ (рисунок 9). Существенное улучшение значений показателя объясняется его приростом на 2-м визите исследования ($p=0,002$), после которого значимых изменений показателя не наблюдалось. В группе с избыточной массой тела величины ФЖЕЛ на соседних визитах в течение года существенно не менялись ($p>0,05$). В 3-й же группе за год наблюдения получено статистически значимое улучшение показателя ($p=0,032$), которое было связано с повышением его величин на 3-м визите в сопоставлении с предыдущим визитом ($p=0,017$). Других значимых изменений данного параметра в группе с ожирением не наблюдалось.

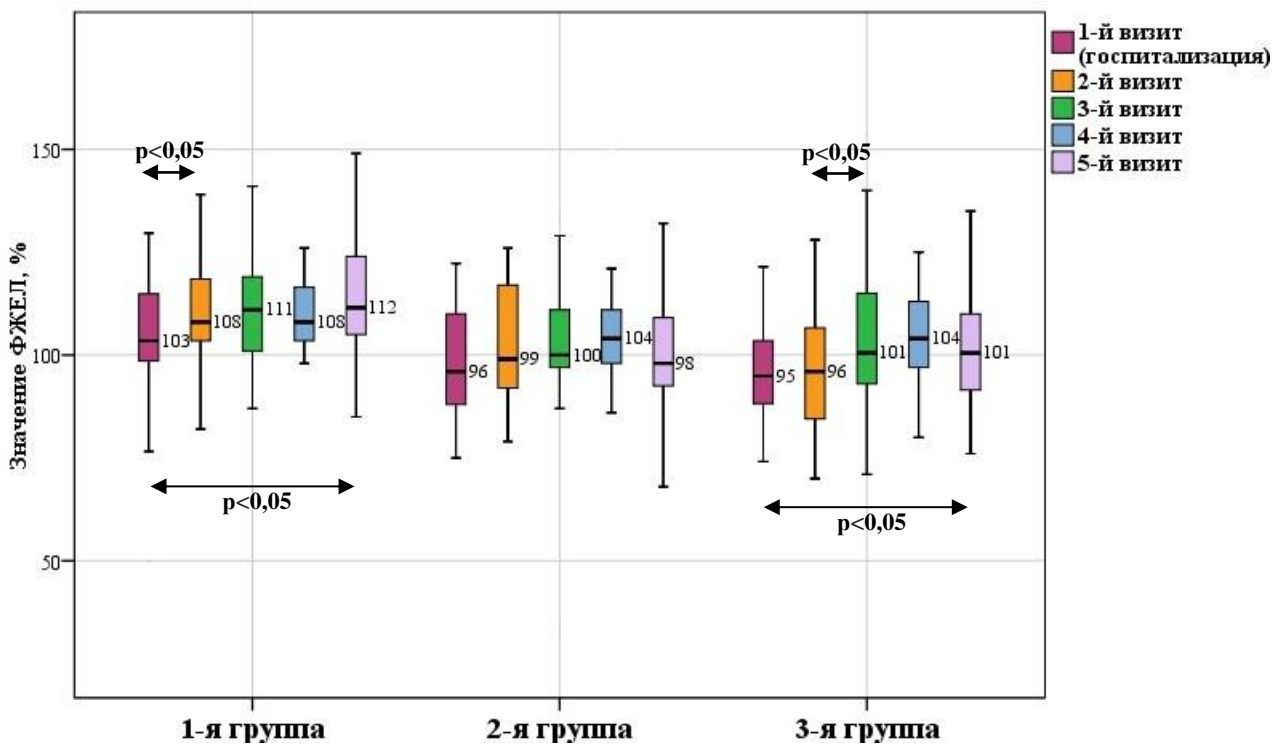


Рисунок 9 – Динамика значений ФЖЕЛ (%) в течение года наблюдения у пациентов исследуемых групп

Целью лекарственной терапии БА явилось достижение контроля над заболеванием и предотвращение развития обострений БА. Схемы лечения больных исследуемых групп на разных визитах приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Лекарственные препараты, применявшиеся для лечения больных БА
в период проспективного наблюдения

Объем базисной терапии БА	Исследуемые группы						p (критерий Краскела- Уоллиса)
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		
	n	%	n	%	n	%	
1-й визит (госпитализация)							
Низкие дозы ИГКС или АЛТР	3	12,0	2	9,5	1	3,1	0,526
Низкие дозы ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с АЛТР	9	36,0	6	28,6	9	28,1	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА	8	32,0	7	33,3	15	46,9	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с АЛТР, либо тиотропиум бромидом	5	20,0	6	28,6	7	21,9	
2-й визит							
Низкие дозы ИГКС-БДБА по потребности	0	0,0	1	4,8	0	0,0	0,153
Низкие дозы ИГКС или АЛТР	6	30,0	3	14,3	4	13,8	
Низкие дозы ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с АЛТР	8	40,0	10	47,6	9	31,0	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА	4	20,0	4	19,0	10	34,5	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с АЛТР, либо тиотропиум бромидом	2	10,0	3	14,3	6	20,7	
3-й визит							
Низкие дозы ИГКС-БДБА по потребности	2	8,3	1	5,3	0	0,0	0,013* p ₁₋₃ =0,01*
Низкие дозы ИГКС или АЛТР	11	45,8	2	10,5	3	11,1	
Низкие дозы ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с АЛТР	6	25,0	12	63,2	13	48,1	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА	3	12,5	2	10,5	7	25,9	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с АЛТР, либо тиотропиум бромидом	2	8,3	2	10,5	4	14,8	
4-й визит							
Низкие дозы ИГКС-БДБА по потребности	2	13,3	2	11,1	0	0,0	0,068
Низкие дозы ИГКС или АЛТР	3	20,0	3	16,7	2	11,1	
Низкие дозы ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с АЛТР	8	53,3	11	61,1	9	50,0	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА	0	0,0	1	5,6	3	16,7	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с АЛТР, либо тиотропиум бромидом	2	13,3	1	5,6	4	22,2	

Продолжение таблицы 21

Объем базисной терапии БА	Исследуемые группы						p
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		
	n	%	n	%	n	%	
5-й визит							
Низкие дозы ИГКС-БДБА по потребности	4	17,4	2	10,5	0	0,0	<0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Низкие дозы ИГКС или АЛТР	10	43,5	3	15,8	3	10,7	
Низкие дозы ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с АЛТР	7	30,4	10	52,6	13	46,4	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА	1	4,3	3	15,8	9	32,1	
Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с АЛТР, либо тиотропиум бромидом	1	4,3	1	5,3	3	10,7	
p (критерий Фридмана)	<0,001*		<0,001*		0,008*		–
p ₁₋₃	0,001*		0,049*		0,083		–
p ₃₋₅	0,299		0,633		0,78		–
p ₁₋₅	<0,001*		0,014*		0,044*		–

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

В начале исследования во всех группах большинство пациентов получали лечение низкими, средними или высокими дозами ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с АЛТР/тиотропиум бромидом ($p=0,526$). При этом в группе с ожирением почти 70% пациентов принимали средние или высокие дозы комбинированных препаратов. Уменьшение объема базисного лечения БА во всех группах наблюдалось уже на втором визите исследования. Тем не менее, если через 3 месяца наблюдения в 1-й и во 2-й группах преобладали пациенты, использующие низкие дозы ИГКС/ДДБА, то в 3-й группе более половины больных все еще получали средние или высокие дозы фиксированных комбинаций препаратов. При сравнении объема лечения на 3-м визите были зарегистрированы статистически значимые различия ($p=0,013$): пациенты с ожирением принимали средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА в два раза чаще, чем больные БА с нормальным весом. Кроме того, пациентам 2-й и 3-й групп значительно чаще, чем больным 1-й группы, назначали низкие дозы фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с АЛТР. В конце периода наблюдения при сравнении объемов терапии в исследуемых группах выявлены существенные различия ($p<0,001$): с увеличением ИМТ возрастало число пациентов, получающих низкие,

средние или высокие дозы фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА в виде монотерапии или в сочетании с другими группами препаратов, в то время как количество больных, использующих терапию по потребности или постоянно принимающих ИГКС в низких дозах или АЛТР, по мере увеличения ИМТ уменьшалось. Так, в группе с ожирением почти 90% больных использовали фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА и лишь 10,7% больных получали низкие дозы ИГКС или АЛТР. В то же время большинство пациентов с нормальной массой тела получали монотерапию АЛТР или низкими дозами ИГКС.

При анализе изменений объема лечения в течение года наблюдения были показаны статистически значимые различия параметра в каждой из групп ($p < 0,05$ во всех группах). Обращало на себя внимание, что снижение объема терапии у пациентов 1-й и 2-й групп было существенным уже к 3-му визиту по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$ и $p = 0,049$, соответственно), в то время как среди больных с ожирением изменения объема терапии были статистически не значимыми ($p = 0,083$). Тем не менее, в конце периода наблюдения зафиксировано существенное снижение объема базисной терапии БА по сравнению с исходными данными во всех группах ($p < 0,05$ во всех группах).

Суммируя вышеизложенное, на фоне проведения базисной терапии БА выявлена положительная динамика уровня контроля над заболеванием уже ко 2-му визиту во всех исследуемых группах ($p < 0,001$). Несмотря на сохранение положительной динамики изучаемого параметра к концу года наблюдения по сравнению с исходными данными во всех группах ($p < 0,05$), на завершающем визите по мере увеличения ИМТ отмечалось ухудшение контроля БА ($p = 0,004$) и уменьшение суммы баллов по АСТ-тесту ($r_s = -0,512$, $p < 0,001$). По мере повышения ИМТ зафиксирована тенденция к увеличению случаев развития обострений БА и их количества в течение года ($p = 0,075$ и $p = 0,074$, соответственно), причем наличие ожирения ассоциировалось с трехкратным повышением риска развития обострений БА в течение года наблюдения (ОШ=2,99; 95% ДИ: 1,12-7,98). У пациентов с избыточной массой тела и ожирением в конце года наблюдения была зафиксирована положительная динамика части лабораторных показателей

(эозинофилы, общий IgE) и большинства спирометрических параметров при сравнении с 1-м визитом исследования. Тем не менее, величины КБД в динамике у пациентов 2-й и 3-й групп значимо не изменялись ($p=0,277$ и $p=0,106$, соответственно) и на завершающем визите превышали таковые у больных с нормальным весом ($p=0,037$), что указывало на сохранение большей бронхиальной гиперреактивности к концу года наблюдения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. При динамическом наблюдении отмечена также необходимость в большем объеме базисной терапии БА у пациентов с увеличением значений ИМТ.

3.3. Сравнительная оценка уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови у больных исследуемых групп

Выполнено сравнение сывороточных концентраций лептина и адипонектина у пациентов исследуемых групп во время первичного обследования в стационаре (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение сывороточных уровней лептина и адипонектина в исследуемых группах на 1-м визите

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*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

При анализе обнаружены статистически значимые различия уровней лептина в исследуемых группах ($p < 0,001$): медианы показателя повышались с увеличением значений ИМТ и составили 13,4 нг/мл, 39,6 нг/мл, 79,8 нг/мл в 1, 2, 3-й группах, соответственно. Исследуемые группы были сопоставимы по уровням адипонектина в сыворотке крови ($p = 0,953$). При сравнении индекса Л/А в исследуемых группах было отмечено, что величины показателя статистически значимо возрастали с увеличением ИМТ и достигали наибольших величин в группе с ожирением ($p < 0,001$).

В каждой из групп было рассчитано количество пациентов, у которых уровни лептина и адипонектина находились в пределах референсных значений или превышали принятые за норму показатели (таблица 23). При этом продемонстрировано, что в группе с нормальным весом повышение уровней лептина зарегистрировано у 52% пациентов, в то время как в группах с избыточной массой тела и ожирением повышенные значения показателя фиксировались практически у всех больных (90,5% во 2-й группе и 100% в 3-й группе). Величины адипонектина у большинства пациентов во всех группах находились в референсном диапазоне, повышение его значений было выявлено лишь у пациента из 1-й группы (4,0%) и 5 больных из 3-й группы (15,6%).

Таблица 23 – Количество пациентов в исследуемых группах с нормальными и повышенными уровнями лептина и адипонектина

Исследуемая группа	Уровни лептина		Уровни адипонектина	
	Норма	Выше нормы	Норма	Выше нормы
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1-я группа	12 (48,0)	13 (52,0)	24 (96,0)	1 (4,0)
2-я группа	2 (9,5)	19 (90,5)	21 (100,0)	0
3-я группа	0	32 (100,0)	27 (84,4)	5 (15,6)

Внутри исследуемых групп средний возраст женщин и мужчин значимо не различался ($p > 0,05$ во всех группах, соответственно). При сравнении уровней лептина и адипонектина у **женщин и мужчин** выявлены существенные различия

по концентрациям обоих показателей ($p < 0,001$, $p = 0,003$, соответственно). В таблице 24 показано, что уровни изучаемых адипокинов у женщин превышали таковые у мужчин. Отсутствие статистически значимых различий по уровню лептина в зависимости от пола в 3-й группе, вероятно, может быть связано с относительной гиперэстрогенией у мужчин при ожирении, оказывающей стимулирующее влияние на выработку лептина.

Таблица 24 – Сравнение сывороточных уровней адипокинов у женщин и мужчин в исследуемых группах на 1-м визите

Адипокин	Группа	Пол пациента		p
		Женский	Мужской	
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Лептин, нг/мл	1-я группа	17,8 [9,2; 34,9]	2,8 [1,45; 4,25]	<0,001*
	2-я группа	43,8 [32,8; 61,1]	8,0 [4,3; 13,0]	0,001*
	3-я группа	82,0 [50,8; 105,5]	34,3 [20,6; 48,0]	0,081
	Итого:	44,8 [24,2; 83,0]	5,5 [2,3; 16,2]	<0,001*
Адипонектин, мкг/мл	1-я группа	13,0 [9,3; 17,0]	9,7 [7,75; 11,5]	0,203
	2-я группа	15,0 [8,9; 19,4]	6,25 [4,4; 8,5]	0,009*
	3-я группа	12,6 [9,2; 16,1]	9,7 [5,3; 14,1]	0,488
	Итого:	13,3 [9,15; 17,1]	8,25 [5,5; 10,0]	0,003*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

Учитывая преобладание женщин в исследуемых группах и гендерные различия значений лептина и адипонектина, были определены уровни данных адипокинов в группах только среди женщин (таблица 25). При этом результаты сравнения показателей были сходными с таковыми при их исследовании среди пациентов обоих полов. Принимая во внимание также сопоставимость групп по гендерному признаку, дальнейшие сравнения уровней гормонов в группах в зависимости от изучаемых параметров проводились без деления на подгруппы женщин и мужчин.

Из анамнестических сведений оценивали наследственность по БА и другим аллергическим заболеваниям, наследственность по ожирению, возраст дебюта БА, данные гинекологического анамнеза пациенток.

Таблица 25 – Сравнение уровней лептина и адипонектина среди женщин в исследуемых группах на 1-м визите

Показатель	Исследуемая группа			p
	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 17)	3-я группа (n = 30)	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Лептин, нг/мл	17,8 [9,2; 34,9]	43,8 [32,8; 61,1]	82,0 [50,8; 105,5]	<0,001* p ₁₋₂ =0,006* p ₂₋₃ =0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Адипонектин, мкг/мл	13,0 [9,3; 17,0]	15,0 [8,9; 19,4]	12,6 [9,2; 16,1]	0,485
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*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

Значимых различий уровней исследуемых адипокинов у пациентов в каждой из групп в зависимости от **наличия или отсутствия БА и других аллергических заболеваний у родственников** не отмечено ($p > 0,05$ во всех группах для обоих адипокинов). При разделении пациентов исследуемых групп с учетом **наличия или отсутствия ожирения у родственников** было установлено статистически значимое различие концентраций лептина в 3-й группе ($p = 0,031$) (рисунок 10). Так, в группе с ожирением наличие отягощенной наследственности по данному заболеванию сопровождалось более высокими значениями лептина у пациентов. Существенных различий уровня адипонектина в зависимости от изучаемого параметра не обнаружено ($p = 0,522$).

При рассмотрении взаимосвязей между уровнями адипокинов и **возрастом дебюта БА** были получены следующие корреляции. Во 2-й группе выявлена положительная корреляционная связь между уровнем лептина и возрастом начала заболевания ($r_s = 0,504$, $p = 0,02$): чем позже отмечался дебют БА у пациентов, тем выше были уровни лептина. При этом значимых ассоциаций возраста дебюта БА с сывороточными концентрациями лептина у больных с ожирением не установлено.

В 1-й и во 2-й исследуемых группах были обнаружены положительные корреляции уровней адипонектина с возрастом дебюта БА ($r_s=0,409$, $p=0,043$ и $r_s=0,478$, $p=0,028$). Это связывалось с наличием прямых связей возраста больных с уровнем адипонектина и возрастом дебюта БА ($r_s=0,475$, $p<0,001$ и $r_s=0,754$, $p<0,001$).

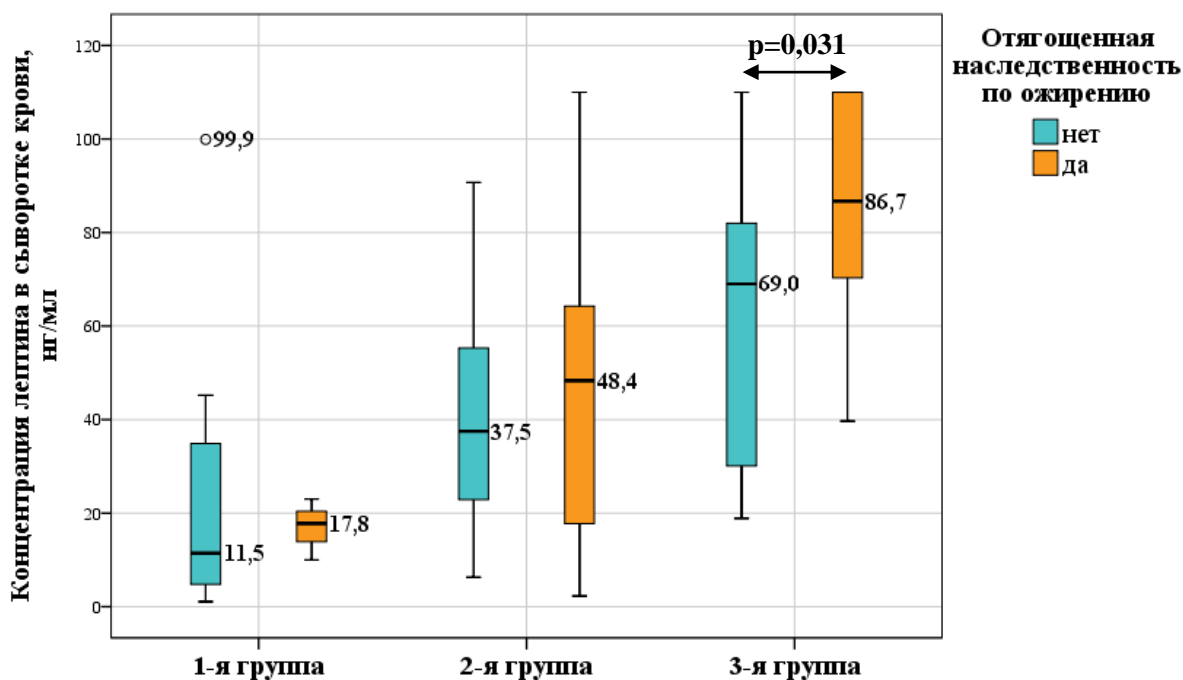


Рисунок 10 – Результаты сравнения концентраций лептина в зависимости от наличия или отсутствия отягощенной наследственности по ожирению в исследуемых группах

При оценке уровней адипокинов также учитывались данные **гинекологического анамнеза** пациенток. Сравнение сывороточных концентраций лептина в зависимости от периода жизни женщин (репродуктивный возраст, постменопауза) не выявило значимых различий показателя ни в одной из исследуемых групп ($p>0,05$) (таблица 26). В то же время обнаружены существенные различия уровней адипонектина во всех группах ($p<0,05$): значения показателя были выше у пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, по сравнению с женщинами фертильного возраста.

Таблица 26 – Сравнение уровней адипокинов в зависимости от гинекологического анамнеза пациенток в исследуемых группах на 1-м визите

Показатель	Группа	Гинекологический анамнез		p
		Репродуктивный период	Постменопауза	
Лептин, нг/мл	1-я группа	24,3 [5,9; 35,9]	17,8 [9,35; 23,3]	0,705
	2-я группа	47,0 [31,7; 90,7]	43,8 [38,6; 58,3]	0,808
	3-я группа	94,5 [48,6; 110,0]	75,8 [59,9; 99,5]	0,307
	Итого:	44,2 [31,7; 90,7]	53,1 [23,5; 78,3]	0,965
Адипонектин, мкг/мл	1-я группа	10,6 [7,8; 14,6]	16,9 [13,0; 18,1]	0,043*
	2-я группа	8,35 [7,8; 8,9]	18,2 [14,3; 19,5]	0,01*
	3-я группа	8,95 [7,1; 12,0]	13,7 [10,6; 16,3]	0,01*
	Итого:	9,0 [7,7; 12,4]	15,2 [11,8; 18,7]	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

В начале исследования в группах оценивали уровни лептина, адипонектина, индекса Л/А у пациентов с разной **степенью тяжести БА**. Существенных различий по концентрации лептина у больных с легкой БА по сравнению с пациентами со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в исследуемых группах получено не было ($p > 0,05$ во всех группах). Тем не менее, в группе с ожирением медиана показателя при среднетяжелой и тяжелой БА (82,8 нг/мл) была выше, чем при легкой БА (69,3 нг/мл). Уровни адипонектина, значения индекса Л/А в группах при легкой БА и при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания были сопоставимы ($p > 0,05$ во всех группах).

Повторное исследование адипокинового статуса у пациентов на 5-м визите позволило провести сравнительный анализ значений адипокинов **в начале исследования и через год наблюдения**. Результаты сравнения представлены в таблице 27. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений уровня лептина к концу периода наблюдения по сравнению с исходными значениями во всех группах ($p > 0,05$), следует отметить, что в 1-й и во 2-й группах медианы уровней лептина на 5-м визите были ниже по сравнению с предыдущими значениями, в то время как медиана показателя в 3-й группе несколько увеличилась. Существенных изменений уровней адипонектина к концу года

наблюдения по сравнению с исходными показателями ни в одной из групп отмечено не было ($p > 0,05$).

Таблица 27 – Сравнение сывороточных уровней лептина и адипонектина на 1-м и 5-м визитах в исследуемых группах

Адипокин	Группа	Этап наблюдения		p
		1-й визит	5-й визит	
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Лептин, нг/мл	1-я группа	13,4 [4,9; 34,7]	7,6 [4,85; 21,7]	0,132
	2-я группа	39,6 [22,9; 59,4]	36,8 [20,1; 47,5]	0,117
	3-я группа	79,8 [48,3; 105,1]	85,7 [52,1; 110,0]	0,584
Адипонектин, мкг/мл	1-я группа	12,9 [9,3; 16,9]	12,5 [9,4; 15,4]	0,513
	2-я группа	11,8 [8,3; 19,1]	13,5 [10,1; 17,1]	0,936
	3-я группа	12,6 [8,65; 15,7]	12,1 [9,7; 17,3]	0,374

При сравнении на 5-м визите уровней лептина, адипонектина, индекса Л/А в исследуемых группах были получены результаты, сопоставимые с исходными данными (при госпитализации). Сохранялись статистически значимые различия по уровням лептина и индексу Л/А ($p < 0,001$ для обоих показателей), значения которых повышались с увеличением ИМТ, в то время как величины адипонектина в исследуемых группах существенно не различались ($p = 0,839$).

Сходные с ранее описанными результатами были зафиксированы на завершающем визите и при сравнении концентраций адипокинов в зависимости от **степени тяжести БА**: несмотря на отсутствие статистически значимых различий уровней лептина у пациентов с разной степенью тяжести БА ($p > 0,05$ во всех группах) медиана показателя в группе с ожирением была выше среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (96,8 нг/мл vs 70,1 нг/мл при легкой БА). Уровни адипонектина у пациентов с легкой БА и среднетяжелым и тяжелым течением заболевания существенно не различались ($p = 0,946$).

В связи с имеющимися в литературе данными о гиперлептинемии в фазу обострения БА выполнено сравнение сывороточных концентраций лептина в **разные фазы заболевания** у пациентов каждой из групп (таблица 28). С этой

целью определяли уровни лептина у пациентов, поступивших в стационар с обострением БА и имеющих ремиссию заболевания в конце года наблюдения. При этом статистически значимых различий уровней лептина у больных БА в зависимости от фазы заболевания обнаружено не было ($p > 0,05$ во всех группах).

Таблица 28 – Сравнение сывороточных уровней лептина в зависимости от фазы БА в исследуемых группах

Исследуемая группа	Фаза заболевания		p
	Обострение БА	Ремиссия БА	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
1-я группа	11,7 [4,8; 34,7]	7,75 [4,9; 22,5]	0,513
2-я группа	38,6 [25,8; 55,3]	39,2 [13,8; 47,1]	0,331
3-я группа	72,9 [44,1; 104,7]	77,1 [18,4; 109,1]	0,532

С помощью корреляционного анализа рассмотрены взаимосвязи между уровнями адипокинов, индекса Л/А и **основными показателями лабораторно-инструментального обследования** у больных БА. В группе с ожирением выявлена умеренная положительная связь индекса Л/А с концентрациями СРБ как при исходном обследовании, так и через год наблюдения ($r_s=0,401$, $p=0,038$; $r_s=0,495$, $p=0,012$, соответственно). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей уровней лептина со значениями глюкозы и общего холестерина во 2-й и в 3-й группах отмечено не было.

При изучении взаимосвязей концентрации лептина с параметрами ФВД значимые корреляции были обнаружены у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. В начале исследования отмечена отрицательная связь средней силы между значениями лептина и ОФВ₁ (л) во 2-й группе ($r_s=-0,481$, $p=0,027$). В таблице 29 показано, что на завершающем визите обнаружены отрицательные связи уровня лептина со значениями ФЖЕЛ (л) и ОФВ₁ (л) во 2-й группе ($r_s=-0,532$, $p=0,019$ и $r_s=-0,498$, $p=0,03$) и в 3-й группе ($r_s=-0,451$, $p=0,016$ и $r_s=-0,412$, $p=0,03$). В группе с ожирением была отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь с постбронходилатационным значением ОФВ₁ (%) ($r_s=-0,401$, $p=0,034$).

Учитывая полученные данные, реализация провоспалительных свойств лептина у пациентов с БА, вероятнее всего, происходит при повышенных значениях ИМТ.

Таблица 29 – Результаты корреляционного анализа уровня лептина со спирометрическими показателями на 5-м визите

Показатель	Характеристика корреляционной связи с уровнем лептина, нг/мл					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
ФЖЕЛ, %	0,096	0,672	0,052	0,833	-0,274	0,158
ФЖЕЛ, л	-0,313	0,156	-0,532	0,019*	-0,451	0,016*
ОФВ ₁ , %	0,144	0,524	0,015	0,952	-0,266	0,171
ОФВ ₁ , л	-0,156	0,487	-0,498	0,03*	-0,412	0,03*
МОС ₂₅ , %	0,230	0,302	-0,255	0,293	-0,272	0,162
МОС ₅₀ , %	0,167	0,457	-0,215	0,377	-0,231	0,237
МОС ₇₅ , %	0,123	0,585	-0,010	0,969	-0,133	0,501
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (после пробы)	0,174	0,437	-0,386	0,103	-0,110	0,578

Примечание: * – корреляционная связь статистически значима.

Результаты оценки взаимосвязей концентраций адипонектина со спирометрическими параметрами у всех пациентов с БА позволили выявить значимые негативные корреляции показателя со значениями ФЖЕЛ (л) и ОФВ₁ (л) ($r_s=-0,399$, $p<0,001$ и $r_s=-0,381$, $p=0,001$, соответственно). Затем был проведен анализ корреляционных взаимосвязей сывороточного уровня адипонектина со спирометрическими параметрами внутри каждой из исследуемых групп. При исходном обследовании были обнаружены отрицательные корреляции концентраций адипонектина со значениями ФЖЕЛ (л), ОФВ₁ (л) в 1-й и во 2-й группах исследования ($r_s=-0,528$, $p=0,007$; $r_s=-0,498$, $p=0,011$ и $r_s=-0,669$, $p=0,001$; $r_s=-0,701$, $p<0,001$, соответственно). В то же время в 3-й группе никаких значимых корреляций уровней адипонектина с показателями исследования ФВД выявлено не было. В таблице 30 показано, что в конце года наблюдения выявлены значимые отрицательные корреляции уровней адипонектина с большинством спирометрических параметров в 1-й группе и со значениями ОФВ₁ во 2-й группе.

Вместе с тем, в группе больных с ожирением никаких корреляций с параметрами ФВД не обнаружено. Полученные результаты могут указывать на наличие провоспалительных свойств у адипонектина у пациентов с БА.

Таблица 30 – Результаты корреляционного анализа уровня адипонектина со спирометрическими показателями на 5-м визите

Показатель	Характеристика корреляционной связи с уровнем адипонектина, мкг/мл					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
ФЖЕЛ, %	-0,117	0,604	0,036	0,882	0,055	0,78
ФЖЕЛ, л	-0,559	0,007*	-0,377	0,112	-0,163	0,407
ОФВ ₁ , %	-0,371	0,089	-0,022	0,930	0,104	0,597
ОФВ ₁ , л	-0,628	0,002*	-0,462	0,047*	-0,15	0,445
МОС ₂₅ , %	-0,433	0,044*	-0,295	0,22	0,006	0,975
МОС ₅₀ , %	-0,534	0,010*	-0,106	0,665	0,080	0,687
МОС ₇₅ , %	-0,529	0,011*	-0,199	0,413	0,113	0,566
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (после пробы)	-0,574	0,005*	-0,230	0,344	0,194	0,324

Примечание: * – корреляционная связь статистически значима.

Обращало на себя внимание, что у больных БА с ожирением результаты АСТ-теста на 5-м визите негативно коррелировали с исходными уровнями лептина ($r_s=-0,411$, $p=0,03$) и значениями индекса Л/А ($r_s=-0,385$, $p=0,043$). Значимых связей количества баллов по АСТ-тесту с величинами адипонектина не наблюдалось.

Принимая во внимание описанную ранее динамику **уровня контроля БА** в течение года у пациентов с повышенными значениями ИМТ, проведена оценка диагностической значимости исходных уровней лептина при прогнозировании уровня контроля БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением через год наблюдения с помощью ROC-анализа. Учитывая статистически значимые различия ИМТ у пациентов в зависимости от уровня контроля БА (доля пациентов с ожирением при контролируемой БА 50%, при неконтролируемой – 84,6%, $p=0,046$), предварительно был произведен отбор пациентов методом псевдорандомизации с выравниванием групп с контролируемой и

неконтролируемой БА по значениям ИМТ. В итоговую совокупность вошли 24 пациента, в том числе 11 – с контролируемой БА, 13 – с неконтролируемой БА. При сравнении ИМТ в полученных совокупностях медианы составили при контролируемой БА 31,64 кг/м² (28,33–33,31 кг/м²), при неконтролируемой – 33,9 кг/м² (30,88–34,25 кг/м²), статистически значимые различия отсутствовали ($p=0,331$), что свидетельствовало о достижении цели псевдорандомизации.

Так, при оценке прогностической значимости исходного уровня лептина для определения риска неконтролируемого течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением через год наблюдения была получена следующая ROC-кривая (рисунок 11). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза уровня контроля БА через год и уровня лептина, составила $0,77 \pm 0,1$ с 95% ДИ: 0,57–0,97. Модель была статистически значимой ($p=0,024$). Пороговое значение уровня лептина в точке cut-off равнялось 58,2 нг/мл. При уровне лептина, равном или выше указанного, прогнозировался высокий риск неконтролируемого течения БА у больных через год (чувствительность 84,6%, специфичность 72,7%).

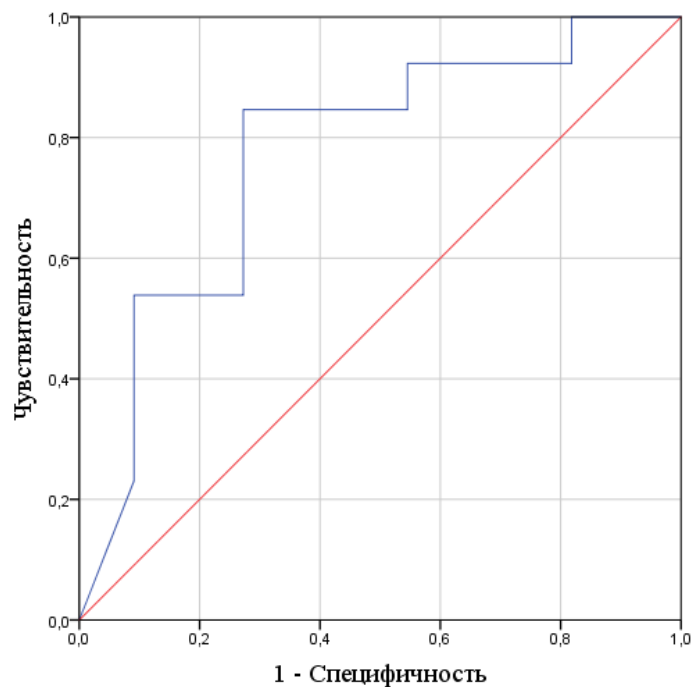


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения от исходного уровня лептина у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Также с помощью ROC-анализа проведена оценка прогностической значимости индекса Л/А для определения риска неконтролируемого течения БА через год у больных со значениями $ИМТ \geq 25$ кг/м² (рисунок 12). Площадь под полученной ROC-кривой при этом составила $0,72 \pm 0,11$ (95% ДИ: 0,52–0,93; $p=0,049$). Пороговая величина индекса Л/А в точке cut-off равнялась 5,1. Так, при значениях индекса Л/А, равных или выше указанного, прогнозировался высокий риск неконтролируемого течения БА у больных через год. Чувствительность метода составила 69,2%, специфичность – 72,7%.

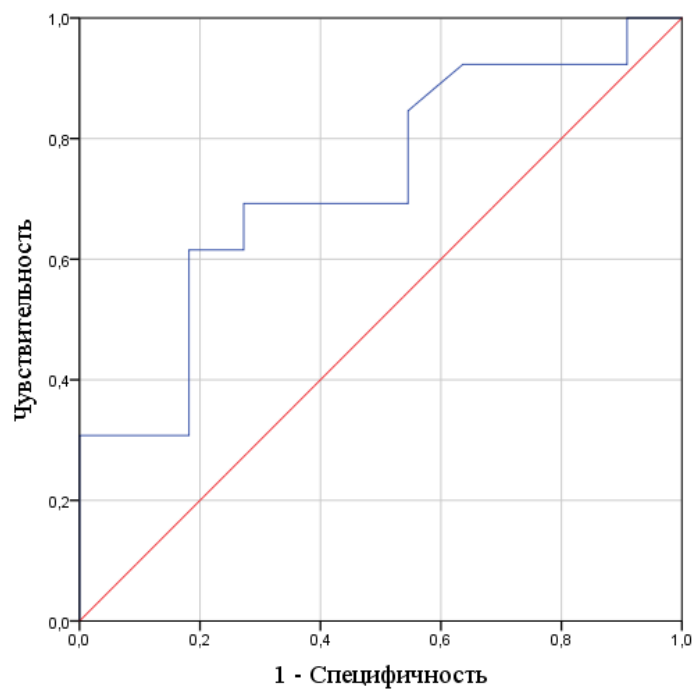


Рисунок 12 – ROC-кривая, демонстрирующая зависимость риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения от исходного индекса Л/А у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

В связи с выявленной ранее тенденцией к большему числу случаев обострений БА в течение года наблюдения по мере увеличения ИМТ ($p=0,075$), было решено сравнить величины уровней лептина, индекса Л/А у пациентов во 2-й и в 3-й исследуемых группах в зависимости от наличия или отсутствия обострений БА за данный период. В результате у пациентов с избыточной массой тела статистически значимых различий уровней лептина и индекса Л/А отмечено

не было ($p=0,414$ и $p=0,697$, соответственно). А в группе больных БА с ожирением обнаружены статистически значимые повышенные исходные уровни лептина ($p=0,048$) и тенденция к более высоким величинам индекса Л/А ($p=0,073$) при наличии обострений БА. Учитывая полученные результаты, выполнена оценка диагностической значимости исходных сывороточных уровней лептина при прогнозировании обострений БА в течение года наблюдения у пациентов с ожирением. В результате была получена следующая ROC-кривая (рисунок 13). Площадь под ROC-кривой составляла $0,72 \pm 0,11$ (95% ДИ: 0,51–0,93). Пороговое значение уровня лептина в точке cut-off равнялось 73,1 нг/мл. Следовательно, при уровне лептина, равном или выше 73,1 нг/мл, пациентов относили к группе высокого риска обострений БА в течение ближайшего года. Чувствительность и специфичность метода составили 70,6% и 72,7%, соответственно.

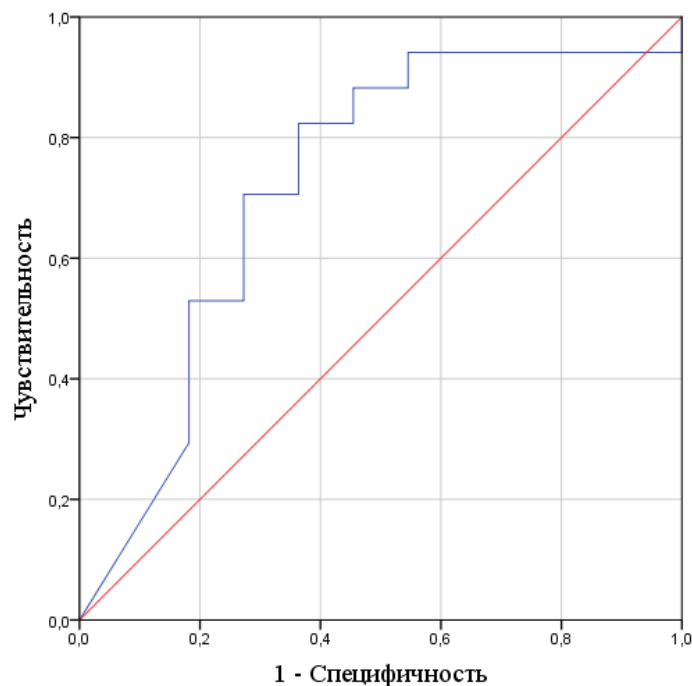


Рисунок 13 – ROC-кривая, показывающая зависимость риска обострений БА в течение года от исходного уровня лептина у пациентов с ожирением

Таким образом, уровни лептина, индекса Л/А у пациентов с БА с избыточной массой тела и ожирением были выше по сравнению со значениями показателей у больных БА с нормальной массой тела ($p < 0,001$ для обоих параметров), в то время

как уровни адипонектина в исследуемых группах значимо не различались ($p=0,953$). Обнаружена прямая взаимосвязь исходных уровней лептина, индекса Л/А с риском неконтролируемого течения БА через год у больных с повышенными значениями ИМТ. При этом пороговые значения уровня лептина и индекса Л/А, выше которых прогнозировался высокий риск неконтролируемого течения заболевания, составили 58,2 нг/мл и 5,1, соответственно (чувствительность и специфичность – 84,6% и 72,7%; 69,2% и 72,7%, соответственно). Более того, у больных БА с ожирением выявлена прямая взаимосвязь исходных уровней лептина с риском обострений заболевания в течение ближайшего года: при значении показателя, равном или выше 73,1 нг/мл, прогнозировался высокий риск обострений БА (чувствительность 70,6%, специфичность 72,7%).

3.4. Оценка количественного содержания висцеральной и подкожной жировой ткани, антропометрических показателей у больных исследуемых групп

Результаты сравнительного анализа основных антропометрических параметров у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 31. При сравнении были получены статистически значимые различия по всем параметрам в исследуемых группах. Показано, что значения ОТ и ОБ возрастали с увеличением ИМТ и достигали наибольших величин в группе пациентов с БА и ожирением ($p<0,001$ для обоих показателей). Исходя из значений ОТ, в каждой из групп были выделены пациенты с абдоминальным типом ожирения. При этом оказалось, что 20 больных из 2-й группы (95,2%) и все пациенты 3-й группы (100,0%) имели абдоминальный тип ожирения ($p=0,639$), что в пять раз превышало частоту такового среди больных 1-й группы ($p<0,001$). Величины коэффициента ОТ/ОБ были сходны среди больных с избыточной массой тела и ожирением ($p=0,138$) и также превосходили значения показателя в 1-й группе. Тем не менее, в исследуемых группах количество пациентов, соответствующих МНЗФ ожирения, значимо различалось ($p<0,001$): максимальное число больных с МНЗФ ожирения

выявлено в 3-й группе (75,0%), в то время как среди пациентов с избыточной массой тела данный фенотип ожирения встречался в два раза реже (38,1%).

Таблица 31 – Сравнение антропометрических параметров, частоты абдоминального типа ожирения и МНЗФ ожирения в исследуемых группах на 1-м визите

Показатель	Исследуемая группа			p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
Вес, кг	62,3 [57,9; 65,3]	71,4 [68,3; 80,1]	89,3 [84,4; 99,1]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
ОТ, см	75,5 [70,2; 82,4]	90,5 [85,4; 93,7]	105,9 [101,3; 113,5]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
ОБ, см	97,3 [94,2; 100,3]	104,7 [102,8; 105,7]	114,7 [111,8; 120,4]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Коэффициент ОТ/ОБ	0,78 [0,75; 0,82]	0,84 [0,81; 0,9]	0,9 [0,86; 0,98]	<0,001* p ₁₋₂ =0,009* p ₂₋₃ =0,138 p ₁₋₃ <0,001*
Абдоминальный тип ожирения	5 (20,0)	20 (95,2)	32 (100,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ =0,213 p ₁₋₃ <0,001*
МНЗФ	2 (8,0)	8 (38,1)	24 (75,0)	<0,001* p ₁₋₂ =0,042* p ₂₋₃ =0,021* p ₁₋₃ <0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы; для сравнения количественных показателей в трех группах использован критерий Краскела-Уоллиса, для попарных сравнений – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; для сравнения категориальных показателей использован критерий хи-квадрат Пирсона, при апостериорных сравнениях групп попарно применялась поправка Бонферрони.

В таблице 32 представлены результаты сравнения площадей ВЖТ, ПЖТ, а также коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов исследуемых групп.

Таблица 32 – Сравнение результатов МКСТ в исследуемых группах на 1-м визите

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]	
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.

При сравнении данных МКСТ показано, что значения площадей ВЖТ и ПЖТ в исследуемых группах существенно различались ($p < 0,001$ для всех показателей). Наименьшие величины указанных параметров были зарегистрированы в 1-й группе, а наибольшие значения – в 3-й группе. Следует отметить, что медиана площади ВЖТ в группе с избыточной массой тела составляла 121 см² и находилась в пограничном диапазоне (100–130 см²), в то время как в группе с ожирением ее значения превышали пороговые показатели, связанные с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Величины коэффициента ВЖТ/ПЖТ в исследуемых группах были сопоставимы ($p = 0,675$). Действительно, у пациентов каждой из групп нарушений углеводного обмена не диагностировали, а частота гиперлипидемий в группах существенно не различалась.

У больных 1-й группы с повышением значений ИМТ наблюдалось увеличение количества ВЖТ ($r_s = 0,672$, $p < 0,001$). В остальных группах статистически значимых ассоциаций ИМТ с содержанием ВЖТ обнаружено не было. Вместе с тем положительные связи площади ВЖТ с величинами ОТ и коэффициентом ОТ/ОБ были выделены во всех группах. Установлены значимые

положительные связи площади ПЖТ с величинами ИМТ, ОТ, ОБ в 1-й и в 3-й группах исследования, коэффициента ВЖТ/ПЖТ со значениями коэффициента ОТ/ОБ во всех группах, величинами ОТ – в первых двух исследуемых группах.

Рассмотрены корреляционные взаимосвязи между показателями МСКТ. Показано, что значения площадей ВЖТ положительно коррелировали с величинами ПЖТ в 1-й группе ($r_s=0,493$, $p=0,012$), в то время как во 2-й и в 3-й группах значимых связей между показателями не наблюдалось. Прямые корреляции площади ВЖТ с площадью ОЖТ наблюдались в 1-й и в 3-й группах исследования ($r_s=0,76$, $p<0,001$; $r_s=0,377$, $p=0,034$, соответственно). И во всех группах были выявлены сильные положительные корреляции площади ПЖТ с площадью ОЖТ.

Проведено сравнение площадей ВЖТ и ПЖТ у **женщин и мужчин** в каждой из исследуемых групп (таблица 33). При этом в 1-й группе площади ВЖТ и ПЖТ у мужчин и женщин были сопоставимы ($p=0,262$ и $p=0,803$, соответственно). Во 2-й и в 3-й группах значения площадей ВЖТ у мужчин были выше, чем у женщин ($p=0,031$ и $p=0,016$, соответственно), а величины площадей ПЖТ, напротив, превышали у женщин ($p=0,001$ и $p=0,004$, соответственно).

Таблица 33 – Сравнение площадей ВЖТ, ПЖТ у женщин и мужчин в исследуемых группах на 1-м визите

Показатель	Группа	Пол пациента		p
		Женский	Мужской	
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Площадь ВЖТ, см ²	1-я группа	70,4 [37,9; 82,0]	97,4 [69,4; 100,2]	0,262
	2-я группа	113,5 [92,4; 131,0]	150,6 [132,3; 193,3]	0,031*
	3-я группа	175,5 [123,5; 210,7]	296,5 [233,9; 359,1]	0,016*
Площадь ПЖТ, см ²	1-я группа	170,5 [133,9; 226,2]	153,6 [123,5; 202,2]	0,803
	2-я группа	303,8 [264,3; 339,9]	204,4 [175,2; 222,2]	0,001*
	3-я группа	480,3 [408,9; 554,6]	277,2 [260,3; 294,1]	0,004*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

Ранее в результате сравнительного анализа площадей ВЖТ в исследуемых группах были продемонстрированы значимые различия между группами с наибольшими величинами ВЖТ в 3-й группе и наименьшими – в 1-й группе. Тем не менее, ИМТ не отражает количественное содержание ВЖТ. Приведем примеры больных БА с ожирением I степени, имеющих по данным МСКТ «висцеральный» и «подкожный» типы ожирения.

На рисунке 14 представлены компьютерные томограммы, полученные при проведении МСКТ больной БА (68 лет) с ожирением I степени (ИМТ=33,74 кг/м²). Площадь ВЖТ, равная 204,2 см², значительно превышала верхние границы пороговых показателей по риску сердечно-сосудистых заболеваний (>130 см²), а величина коэффициента ВЖТ/ПЖТ ($\geq 0,4$) указывала на повышенный кардиометаболический риск у пациентки. Значение коэффициента ОТ/ОБ (0,77), напротив, свидетельствовало в пользу МЗФ ожирения и позволяло предположить низкий кардиометаболический риск. Тем не менее, полученные в ходе обследования пациентки данные согласовались с наличием у нее «висцерального» типа ожирения и высокого кардиометаболического риска: среди сопутствующих заболеваний у пациентки были диагностированы АГ 3-й степени повышения АД и гиперлипидемия.

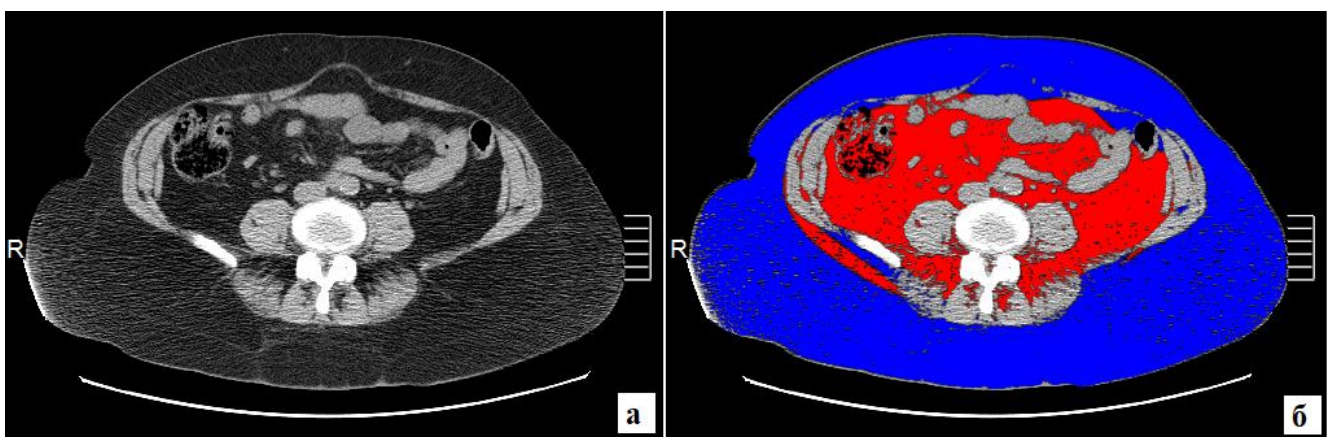


Рисунок 14 – МСКТ, аксиальные реконструкции, уровень L4–L5 позвонков до (а) и после (б) обработки в программе Fat measurement. Площадь ВЖТ (окрашена красным цветом) составила 204,2 см², площадь ПЖТ (выделена синим цветом) – 523,2 см². Коэффициент ВЖТ/ПЖТ равен 0,4.

У другой пациентки, 54 лет, страдающей БА и ожирением I степени (ИМТ=30,08 кг/м²) по данным МСКТ значения площади ВЖТ и коэффициента ВЖТ/ПЖТ составили 82,3 см² и 0,26, соответственно (рисунок 15). При антропометрии определялись повышенные значения ОТ (91,1 см), коэффициента ОТ/ОБ (0,89), что указывало на МНЗФ ожирения. Однако нормальные значения площади ВЖТ (<100 см²), а также преимущественное преобладание ПЖТ над ВЖТ (коэффициент ВЖТ/ПЖТ<0,4, «подкожный» тип ожирения) свидетельствовали о низком кардиометаболическом риске, что и соотносилось с имеющимися клиническими сведениями (отсутствие данных о сердечно-сосудистых заболеваниях, нарушениях углеводного и липидного обмена у пациентки).

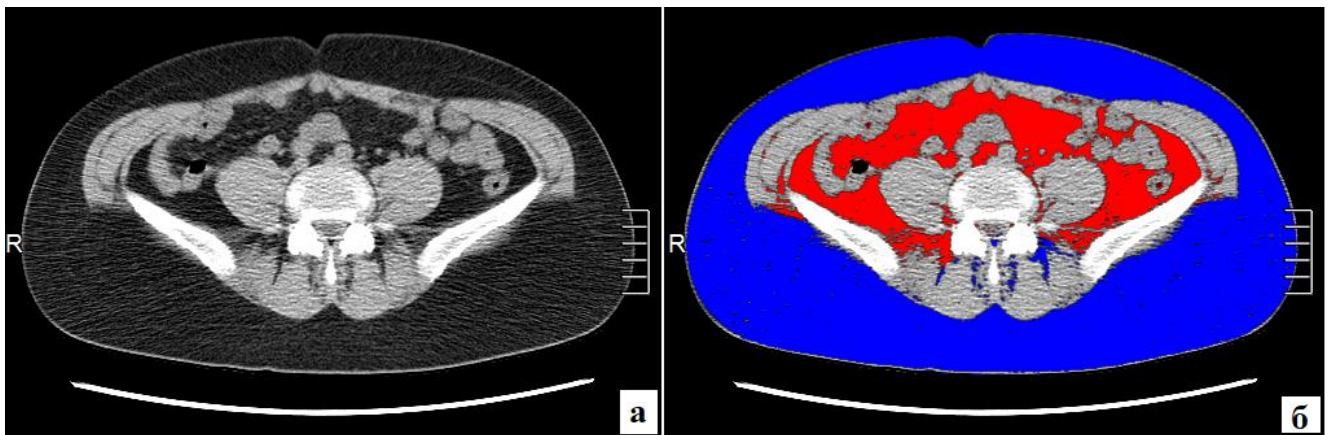


Рисунок 15 – МСКТ, аксиальные реконструкции, уровень L4–L5 позвонков до (а) и после (б) обработки в программе Fat measurement. Площадь ВЖТ составила 82,3 см², площадь ПЖТ – 314,3 см². Коэффициент ВЖТ/ПЖТ составил 0,26.

Проведены оценка динамики основных антропометрических показателей в течение года наблюдения, а также сравнение параметров МСКТ в начале и в конце периода наблюдения.

При анализе **динамики ИМТ** значимых изменений показателя к концу года наблюдения по сравнению с исходными величинами ни в одной из групп отмечено не было ($p=0,715$, $p=0,296$, $p=0,882$ для 1, 2, 3-й групп, соответственно). В 1-й и во 2-й группах существенных изменений показателя при попарных сравнениях между визитами в течение года не выявлено. Однако в 3-й группе было получено

статистически значимое снижение величин ИМТ на 3-м визите по сравнению с его значениями на 2-м визите ($p=0,04$). На последующих визитах величины показателя существенно не менялись. Действительно, на рисунке 16 показано, что в 3-й группе медиана веса больных на 2-м визите составляла 91 кг, затем снизилась к 3-му визиту до 87,9 кг, при этом изменения были статистически значимыми ($p=0,03$).

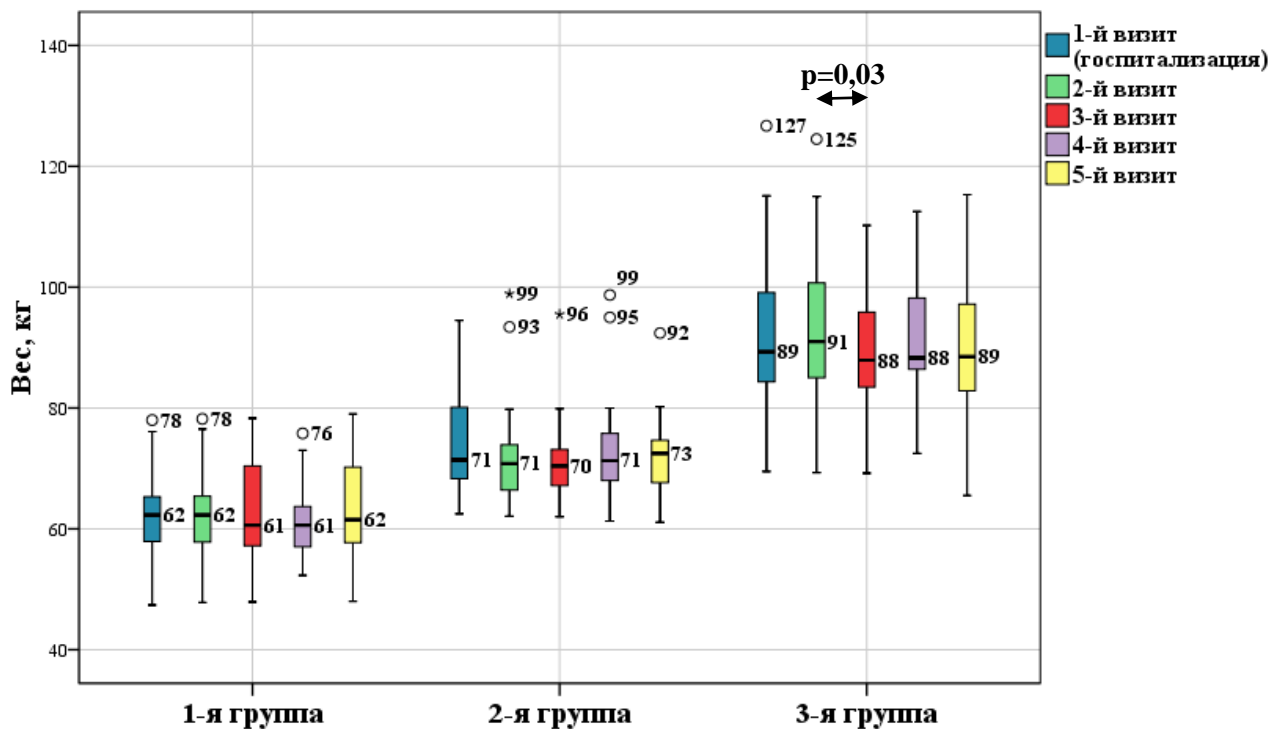


Рисунок 16 – Динамика веса больных в течение года наблюдения

При анализе значений **ОТ**, коэффициента **ОТ/ОБ** на разных визитах значимых различий по величинам данных показателей ни в одной из групп не наблюдалось ($p>0,05$ при сравнении значений обоих показателей между соседними визитами в каждой из исследуемых групп).

После проведения **повторной МСКТ** на 5-м визите при сравнении количественного содержания ВЖТ, ПЖТ и коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов в начале и в конце года исследования существенных различий по указанным показателям в группах не выявлено ($p>0,05$ для всех показателей) (таблица 34). При сравнении параметров МСКТ в исследуемых группах на 5-м визите были получены сопоставимые с исходными данными результаты. Значения площадей ВЖТ, ПЖТ

значимо повышались по мере увеличения ИМТ и достигали максимальных величин в 3-й группе ($p < 0,001$ для всех параметров). А величины коэффициента ВЖТ/ПЖТ в исследуемых группах существенно не различались ($p = 0,779$).

Таблица 34 – Сравнение результатов МСКТ на 1-м и 5-м визитах в исследуемых группах

Показатель	Группа	Этап наблюдения		p
		1-й визит	5-й визит	
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Площадь ВЖТ, см ²	1-я группа	70,7 [39,3; 97,2]	67,8 [44,0; 85,7]	0,843
	2-я группа	121,0 [92,7; 139,1]	116,4 [98,4; 137,9]	0,446
	3-я группа	179,3 [128,9; 217,5]	185,5 [134,7; 211,0]	0,785
Площадь ПЖТ, см ²	1-я группа	169,7 [133,9; 226,2]	190,4 [139,9; 245,4]	0,136
	2-я группа	291,6 [237,8; 334,0]	281,1 [248,1; 317,3]	0,931
	3-я группа	470,7 [394,4; 549,5]	477,2 [373,6; 523,8]	0,820
Коэффициент ВЖТ/ПЖТ	1-я группа	0,39 [0,29; 0,55]	0,38 [0,28; 0,5]	0,369
	2-я группа	0,36 [0,31; 0,54]	0,44 [0,32; 0,49]	0,448
	3-я группа	0,36 [0,30; 0,45]	0,38 [0,32; 0,46]	0,914

На рисунке 17 продемонстрированы результаты сравнения значений площадей ВЖТ у больных с разной степенью тяжести БА (легкой БА, среднетяжелой и тяжелой БА). При этом величины площадей ВЖТ в зависимости от степени тяжести БА среди пациентов с нормальным весом и избыточной массой тела существенно не различались ($p = 0,683$ и $p = 1,0$, соответственно). Но в 3-й группе значения площадей ВЖТ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были значительно выше, чем у больных легкой БА ($p = 0,003$). При сравнении площадей ПЖТ у пациентов с разной степенью тяжести БА статистически значимых различий ни в одной из групп выявлено не было ($p > 0,05$ во всех группах). Сравнение величин коэффициента ВЖТ/ПЖТ в зависимости от изучаемого параметра позволило установить тенденцию к более высоким значениям показателя у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА среди пациентов с ожирением ($p = 0,053$). Обнаруженная тенденция была связана с

существенно большим количеством ВЖТ у больных среднетяжелой и тяжелой БА по сравнению с пациентами с легким течением заболевания.

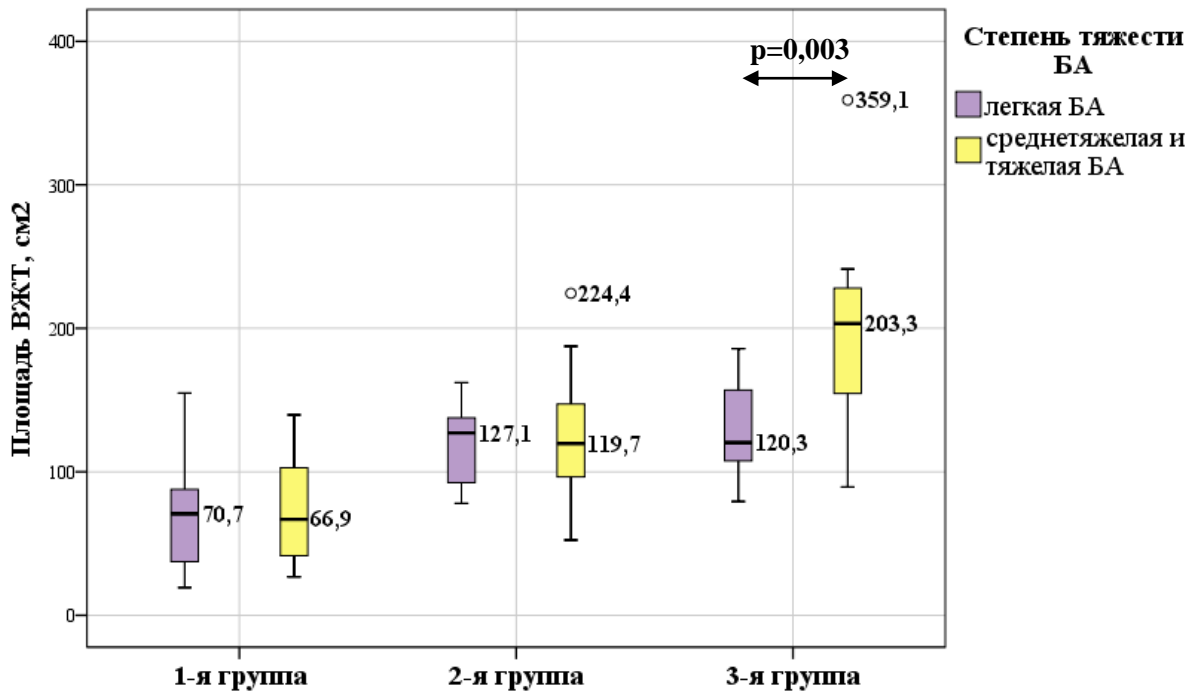


Рисунок 17 – Результаты сравнения значений площадей ВЖТ у пациентов с разной степенью тяжести БА в исследуемых группах

При рассмотрении корреляционных взаимосвязей между антропометрическими параметрами и основными лабораторными показателями в начале исследования у всех больных БА ($n=78$) с увеличением значений ИМТ наблюдалось повышение уровней глюкозы в крови ($r_s=0,312$, $p=0,005$), СОЭ ($r_s=0,442$, $p<0,001$), СРБ ($r_s=0,57$, $p<0,001$), лептина ($r_s=0,752$, $p<0,001$) и индекса Л/А ($r_s=0,716$, $p<0,001$). Однако обращало на себя внимание, что при отдельном анализе корреляций внутри групп значимые положительные связи с уровнями СОЭ были выделены во 2-й и в 3-й группах ($r_s=0,484$, $p=0,026$ и $r_s=0,421$, $p=0,016$), со значениями СРБ ($r_s=0,403$, $p=0,037$), лептина ($r_s=0,634$, $p<0,001$) и индекса Л/А ($r_s=0,525$, $p=0,002$) – в группе с ожирением.

Также в 3-й группе были выявлены значимые положительные связи ОТ с уровнями СРБ ($r_s=0,409$, $p=0,034$) и лептина ($r_s=0,472$, $p=0,006$). В той же группе значимые прямые связи были зафиксированы между показателями ОБ и

величинами лептина, а также индекса Л/А ($r_s=0,418$, $p=0,017$; $r_s=0,395$, $p=0,025$, соответственно). Более того, в конце года наблюдения лишь в 3-й группе наблюдались положительные корреляции коэффициента ОТ/ОБ со значениями СОЭ ($r_s=0,452$, $p=0,018$). Таким образом, у больных БА с ожирением повышение величин ИМТ, ОТ, ОБ, коэффициента ОТ/ОБ сопровождалось существенным увеличением уровней острофазовых показателей и лептина, способствующих развитию и поддержанию системного слабовыраженного воспаления.

Зафиксированы положительные ассоциации площади ПЖТ с уровнями СОЭ ($r_s=0,43$, $p=0,014$) и СРБ ($r_s=0,426$, $p=0,027$) в 3-й группе. Кроме того, при увеличении общей площади жировой ткани наблюдалось повышение уровней СОЭ и СРБ у пациентов как с избыточной массой тела, так и с ожирением ($r_s=0,496$, $p=0,022$ и $r_s=0,498$, $p=0,042$ во 2-й группе; $r_s=0,385$, $p=0,03$ и $r_s=0,536$, $p=0,004$ в 3-й группе, соответственно). Все же на 5-м визите корреляций между данными параметрами и острофазовыми показателями обнаружено не было.

Среди лабораторных показателей значимые умеренные положительные связи площади ВЖТ были обнаружены с уровнем общего холестерина ($r_s=0,5$, $p=0,011$) в 1-й группе. Из значимых корреляционных взаимосвязей площади ПЖТ с лабораторными показателями отмечены положительные ассоциации изучаемого параметра с уровнем лептина во всех группах ($r_s=0,583$, $p=0,002$; $r_s=0,603$, $p=0,004$; $r_s=0,474$, $p=0,006$ в 1, 2, 3-й группах, соответственно). Это связано с тем, что адипоциты ПЖТ вырабатывают большое количество лептина, поступающего в системный кровоток. При этом статистически значимых взаимосвязей уровней лептина с площадью ВЖТ в группах обнаружено не было. Также не отмечалось ассоциаций концентраций адипонектина с площадями ВЖТ и ПЖТ.

При оценке корреляционных взаимосвязей показателей антропометрии с основными **спирометрическими параметрами** в начале исследования обнаружены значимые отрицательные корреляции величин ИМТ со значениями ФЖЕЛ и ОФВ₁ (таблица 35). Сходные взаимосвязи между ИМТ и указанными спирометрическими показателями сохранялись и через год наблюдения. При этом

внутри каждой из групп статистически значимых корреляций ИМТ с показателями ФВД не отмечалось.

Таблица 35 – Корреляционные связи ИМТ со спирометрическими показателями у больных на 1-м и 5-м визитах

Показатель	Характеристика корреляционной связи со значениями ИМТ, кг/м ²			
	1-й визит (n=78)		5-й визит (n=70)	
	r _s	p	r _s	p
ФЖЕЛ, %	-0,317	0,005*	-0,342	0,004*
ФЖЕЛ, л	-0,354	0,001*	-0,455	<0,001*
ОФВ ₁ , %	-0,139	0,224	-0,228	0,059
ОФВ ₁ , л	-0,261	0,021*	-0,346	0,004*
МОС ₂₅ , %	-0,056	0,625	-0,059	0,631
МОС ₅₀ , %	-0,062	0,588	-0,059	0,628
МОС ₇₅ , %	-0,050	0,665	-0,080	0,512

Примечание: * – корреляционная связь статистически значима.

В рамках анализа взаимосвязей площади ВЖТ со спирометрическими параметрами были выявлены значимые отрицательные связи показателя с величинами ОФВ₁, ФЖЕЛ, а также МОС₂₅ (%) и МОС₅₀ (%) в 3-й группе (таблица 36). В то же время в группах с нормальным весом и избыточной массой тела значимых корреляций площади ВЖТ с параметрами ФВД не отмечалось. Сходная картина корреляционных взаимосвязей площади ВЖТ с показателями спирометрии во всех группах прослеживалась и в конце периода исследования. Таким образом, повышенное содержание ВЖТ ассоциировалось с ухудшением показателей ФВД у больных БА с ИМТ \geq 30 кг/м². Полученные данные согласуются с результатами сравнения площадей ВЖТ у пациентов с разной степенью тяжести БА: именно у больных с ожирением значения площадей ВЖТ были значительно выше при среднетяжелом и тяжелом течении БА, чем при легкой БА.

Следует подчеркнуть, что при рассмотрении взаимосвязей площади ПЖТ, а также площади ОЖТ со спирометрическими параметрами значимых корреляций ни в одной из исследуемых групп выявлено не было.

Таблица 36 – Результаты корреляционного анализа значений площади ВЖТ со спирометрическими показателями на 1-м визите

Показатель	Характеристика корреляционной связи со значениями площади ВЖТ, см ²					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p
ФЖЕЛ, %	-0,14	0,504	-0,069	0,767	-0,556	0,001*
ФЖЕЛ, л	-0,352	0,084	0,012	0,958	-0,404	0,022*
ОФВ ₁ , %	-0,069	0,742	0,205	0,372	-0,436	0,013*
ОФВ ₁ , л	-0,393	0,052	0,165	0,475	-0,453	0,009*
МОС ₂₅ , %	-0,098	0,642	0,282	0,216	-0,456	0,009*
МОС ₅₀ , %	-0,152	0,468	0,2	0,385	-0,405	0,021*
МОС ₇₅ , %	-0,170	0,417	0,430	0,052	-0,311	0,083

Примечание: * – корреляционная связь статистически значима.

При оценке взаимосвязей коэффициента ВЖТ/ПЖТ со спирометрическими показателями (таблица 37) обнаружены значимые отрицательные корреляции параметра с величинами ФЖЕЛ и ОФВ₁ в 3-й группе ($r_s = -0,375$, $p = 0,034$ и $r_s = -0,354$, $p = 0,047$, соответственно). В группе с избыточной массой тела значимых корреляций изучаемого параметра с показателями ФВД не наблюдалось.

Таблица 37 – Результаты корреляционного анализа значений коэффициента ВЖТ/ПЖТ со спирометрическими показателями на 1-м визите

Показатель	Характеристика корреляционной связи со значениями коэффициента ВЖТ/ПЖТ					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p
ФЖЕЛ, %	-0,077	0,716	-0,185	0,422	-0,375	0,034*
ФЖЕЛ, л	-0,314	0,126	0,034	0,884	-0,274	0,129
ОФВ ₁ , %	-0,088	0,675	0,036	0,876	-0,354	0,047*
ОФВ ₁ , л	-0,419	0,037*	0,158	0,494	-0,338	0,058
МОС ₂₅ , %	-0,153	0,467	0,143	0,536	-0,303	0,092
МОС ₅₀ , %	-0,272	0,189	0,047	0,84	-0,310	0,084
МОС ₇₅ , %	-0,301	0,143	0,237	0,302	-0,335	0,061

Примечание: * – корреляционная связь статистически значима.

В сводной таблице 38 представлены корреляционные взаимосвязи значений $ОФВ_1$ с антропометрическими параметрами и данными МСКТ. Продемонстрировано, что величины $ОФВ_1$ значимо негативно коррелировали с показателями площади ВЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ в 3-й группе. Важно, что полученные связи были выявлены только у больных БА с ожирением; статистически значимых корреляций $ОФВ_1$ с величинами ОТ, коэффициента ОТ/ОБ, площадей ПЖТ, ОЖТ ни в одной из групп не отмечалось.

Таблица 38 – Результаты корреляционного анализа значений $ОФВ_1$ с антропометрическими показателями и данными МСКТ на 1-м визите

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
Коэффициент 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.

С помощью парной линейной регрессии проведена оценка зависимости $ОФВ_1$ от площади ВЖТ у больных БА с ожирением. Корреляционная взаимосвязь между изучаемыми показателями – обратная, умеренная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($p=0,013$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4):

$$Y_{ОФВ_1} = 103,9 - 0,12 * X_{ВЖТ}, \quad (4)$$

где $Y_{ОФВ_1}$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, %; $X_{ВЖТ}$ – площадь висцеральной жировой ткани, см². Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , в полученной модели учтены 19,0% факторов, определяющих изменения $ОФВ_1$. Так, у больных БА с ожирением при увеличении площади ВЖТ

на 1 см² следует ожидать снижение ОФВ₁ на 0,12%. Графическое представление зависимости исследуемых показателей приведено на рисунке 18.

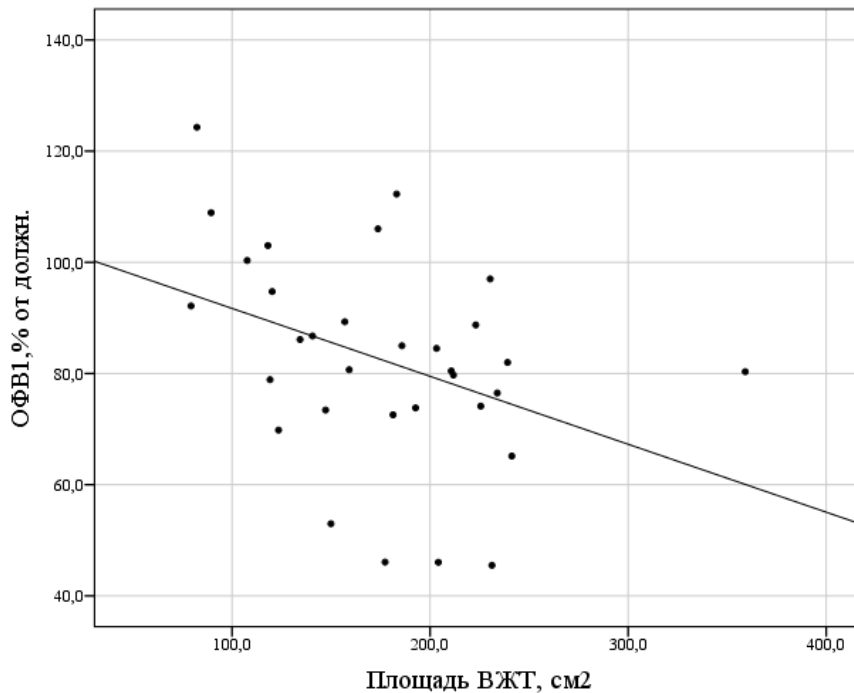


Рисунок 18 – Линейная зависимость значений ОФВ₁ от площади ВЖТ у больных БА с ожирением

Принимая во внимание полученные результаты о взаимосвязи площади ВЖТ со степенью тяжести БА в 3-й группе, а также отсутствие в ней динамики степени тяжести БА в течение года наблюдения ($p=0,406$), проведена оценка прогностической значимости исходных величин площади ВЖТ для определения риска среднетяжелого и тяжелого течения БА через 3 месяца от начала наблюдения у пациентов с ожирением (рисунок 19). Площадь под ROC-кривой составила $0,86 \pm 0,07$ (95% ДИ: 0,73–1,0; $p=0,003$). Пороговое значение площади ВЖТ в точке cut-off равнялось 143,9 см². Таким образом, у больных БА с ожирением при значениях площади ВЖТ $\geq 143,9$ см² прогнозировался высокий риск среднетяжелого и тяжелого течения БА через 3 месяца. Чувствительность и специфичность метода составили 81,0% и 75,0%, соответственно.

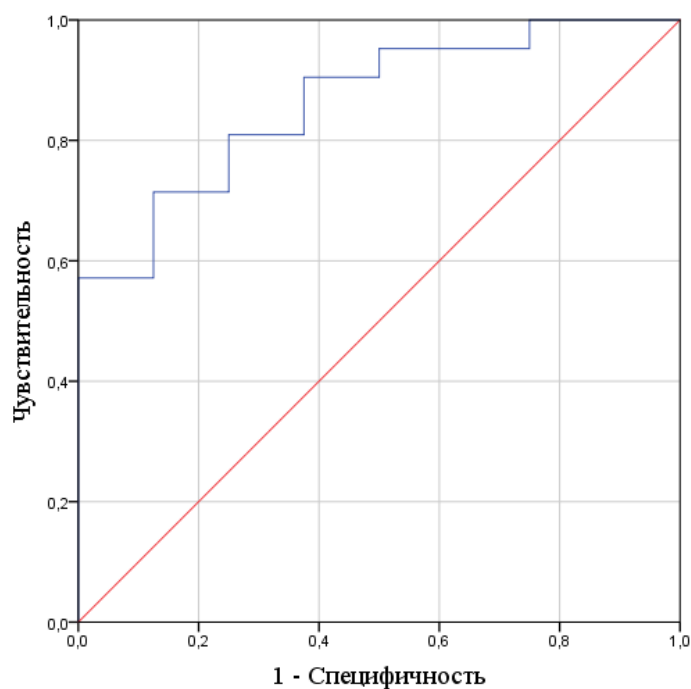


Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая зависимость риска среднетяжелого и тяжелого течения БА через 3 месяца наблюдения от исходных значений площади ВЖТ у пациентов с ожирением

Проведен анализ взаимосвязей параметров МСКТ с **уровнем контроля БА** в динамике у пациентов исследуемых групп. Через 3 месяца от начала наблюдения выполнено сравнение исходных значений площадей ВЖТ, ПЖТ, а также коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением заболевания в каждой из групп. В результате показано, что площади ПЖТ у больных с неконтролируемой БА были существенно выше, чем у пациентов с контролируемым течением заболевания в 3-й группе. Более того, у больных БА с ожирением количество баллов по АСТ-тесту статистически значимо коррелировало со значениями площади ПЖТ ($r_s = -0,396$, $p = 0,033$). В то же время значимых связей результатов АСТ-теста со значениями площади ВЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ ни в одной из групп не отмечалось.

Учитывая полученные ранее результаты исследования уровня контроля БА в конце года наблюдения, проведена оценка диагностической значимости показателей ВЖТ, ПЖТ и коэффициента ВЖТ/ПЖТ при прогнозировании характера течения БА через год (контролируемое/неконтролируемое) у пациентов

с избыточной массой тела и ожирением (после предварительной псевдорандомизации по ИМТ). В результате были получены две статистически значимые модели: характеризующие зависимость уровня контроля БА через год от площади ПЖТ и от коэффициента ВЖТ/ПЖТ.

ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи уровня контроля БА с площадью ПЖТ у пациентов с $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ представлена на рисунке 20. Площадь под ROC-кривой составила $0,83 \pm 0,1$ (95% ДИ: 0,64–1,0, $p=0,006$). Пороговое значение площади ПЖТ в точке cut-off равнялось $378,8 \text{ см}^2$. При площади ПЖТ, равной или выше указанной, прогнозировался высокий риск неконтролируемого течения БА через год у больных с избыточной массой тела и ожирением (чувствительность – 92,3%, специфичность – 81,8%).

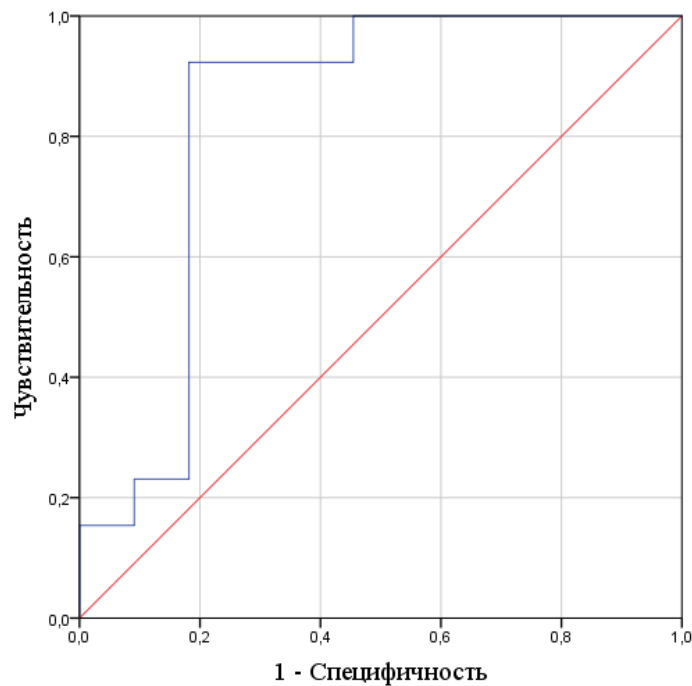


Рисунок 20 – ROC-кривая, демонстрирующая зависимость риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения от исходных значений площади ПЖТ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

При оценке прогностической значимости коэффициента ВЖТ/ПЖТ для определения риска неконтролируемого течения БА в конце периода наблюдения была получена другая ROC-кривая (рисунок 21). Площадь под представленной

ROC-кривой составляла $0,9 \pm 0,07$ (95% ДИ: $0,77-1,0$; $p=0,001$). Пороговая величина коэффициента ВЖТ/ПЖТ в точке cut-off равнялась $0,48$. Таким образом, пациентов со значениями коэффициента ВЖТ/ПЖТ, равными или ниже указанного, относили к группе высокого риска неконтролируемого течения БА через год. При этом чувствительность метода составила $92,3\%$, специфичность – $72,7\%$.

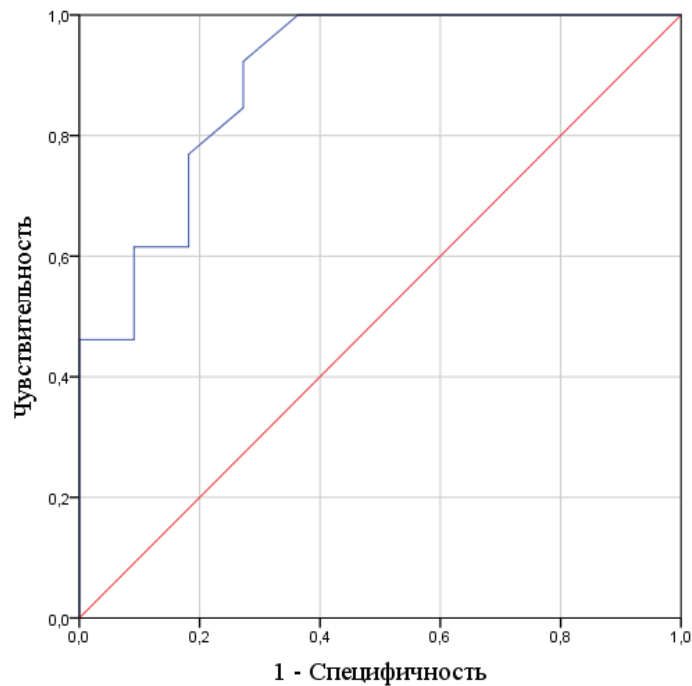


Рисунок 21 – ROC-кривая, показывающая зависимость риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения от исходных значений коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Принимая во внимание выявленную ранее тенденцию к большему числу случаев обострений БА в течение года при увеличении ИМТ ($p=0,075$), было выполнено сравнение площадей ПЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов во 2-й и в 3-й исследуемых группах в зависимости от наличия или отсутствия обострений БА за данный период. При этом во 2-й группе существенных различий площадей ПЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ у больных с наличием или отсутствием обострений БА не наблюдалось ($p=0,336$ и $p=0,374$). Обнаружено, что в 3-й группе исходные значения площадей ПЖТ у больных с обострениями БА в течение года были существенно выше, чем у пациентов без обострений заболевания ($p=0,017$).

Значения коэффициента ВЖТ/ПЖТ у больных БА с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия обострения БА существенно не различались ($p=0,285$).

При оценке прогностической значимости площади ПЖТ для определения риска обострений БА у больных с ожирением в течение года получена ROC-кривая, представленная на рисунке 22. При этом площадь под ROC-кривой составила $0,77 \pm 0,11$ (95% ДИ: 0,56–0,98). Модель была статистически значимой ($p=0,018$). Пороговое значение площади ПЖТ в точке cut-off равнялось 450 см^2 . Следовательно, значения площади ПЖТ $\geq 450 \text{ см}^2$ позволяли отнести пациента к группе высокого риска обострений БА в течение ближайшего года, а величины площади ПЖТ $< 450 \text{ см}^2$, напротив, свидетельствовали о низком риске обострений заболевания за указанный период времени (чувствительность и специфичность метода – 70,6% и 72,7%, соответственно).

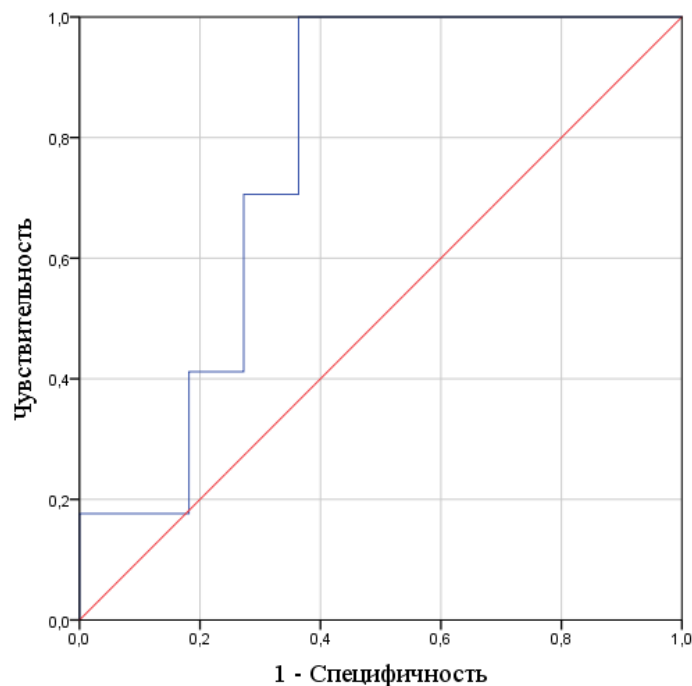


Рисунок 22 – ROC-кривая, описывающая зависимость риска обострений БА в течение года от исходных значений площади ПЖТ у пациентов с ожирением

Подводя итоги, необходимо сказать о различном влиянии разных жировых депо на характеристики БА в динамике у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Так, установлена прямая взаимосвязь исходных величин площади

ВЖТ у пациентов, страдающих ожирением, с риском более тяжелого течения БА через 3 месяца от начала наблюдения: среднетяжелое и тяжелое течение заболевания прогнозировалось при значениях площади ВЖТ $\geq 143,9$ см² (чувствительность 81%, специфичность 75%). У больных БА с повышенными величинами ИМТ обнаружена прямая взаимосвязь исходных значений площади ПЖТ и обратная – коэффициента ВЖТ/ПЖТ – с риском неконтролируемого течения БА через год. Пороговые величины площади ПЖТ и коэффициента ВЖТ/ПЖТ при этом составляли 378,8 см² и 0,48 (чувствительность 92,3%, специфичность 81,8%; чувствительность 92,3%, специфичность 72,7%, соответственно). Кроме того, отмечена прямая взаимосвязь площади ПЖТ с риском обострений БА в течение года у больных с ожирением: при исходных значениях площади ПЖТ ≥ 450 см² предполагался высокий риск обострений БА в течение ближайшего года (чувствительность 70,6%, специфичность 72,7%).

3.5. Прогностические модели для оценки риска неблагоприятного течения бронхиальной астмы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Учитывая выявленные клинические особенности течения БА, результаты оценки прогностической значимости изученных факторов при определении рисков неблагоприятного течения БА, с помощью метода бинарной логистической регрессии разработаны прогностические модели для определения рисков неконтролируемого течения БА через год у больных БА с ИМТ ≥ 25 кг/м² и обострений заболевания в течение года у больных БА с ИМТ ≥ 30 кг/м².

1). Прогностическая формула для расчета риска неконтролируемого течения БА через год у больных с избыточной массой тела и ожирением выглядит следующим образом (5):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (5)$$

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

где P – логистическая функция, соответствующая риску неконтролируемого течения БА через год;

$X_{\text{лепт}}$ – уровень лептина в сыворотке крови, нг/мл;

$X_{\text{эоз}}$ – количество эозинофилов в периферической крови (%);

$X_{\text{ожир}}$ – наличие ожирения (0 – избыточная масса тела; 1 – ожирение);

$X_{\text{АР}}$ – наличие аллергического ринита (0 – нет; 1 – да);

$X_{\text{ПРС}}$ – наличие полипозного риносинусита (0 – нет; 1 – да).

Согласно значениям коэффициентов регрессии, факторы – уровень лептина, количество эозинофилов в периферической крови, аллергический ринит, полипозный риносинусит – имеют прямую связь с риском неконтролируемого течения БА через год. Увеличение уровня лептина на 1 нг/мл повышает шансы неконтролируемого течения БА в 1,03 раза (95% ДИ: 1,0–1,06), увеличение количества эозинофилов в периферической крови на 1% – в 1,24 раза (95% ДИ: 1,0–1,59). Наличие аллергического ринита увеличивает шансы неконтролируемого течения БА в 17,4 раза (95% ДИ: 1,73–175,9), полипозного риносинусита – в 8,2 раза (95% ДИ: 1,0–73,8), а ожирения – в 8,5 раз (95% ДИ: 1,02–70,7).

Полученная прогностическая модель являлась статистически значимой ($p=0,003$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 46,1% факторов, определяющих вероятность неконтролируемого течения БА через год.

Разделяющее значение регрессионной функции P установлено с помощью ROC-анализа (рисунок 23). Площадь под ROC-кривой составила $0,871 \pm 0,053$ с 95% ДИ: 0,77–0,98. Пороговое значение функции P в точке cut-off равнялось 0,29. Так, при значениях функции, равных или превышающих данную величину, прогнозировался высокий риск неконтролируемого течения БА через год, а величины P менее 0,29 соответствовали низкому риску отсутствия контроля БА к концу периода исследования. Модель обладала 84,6% чувствительностью и 79,4% специфичностью.

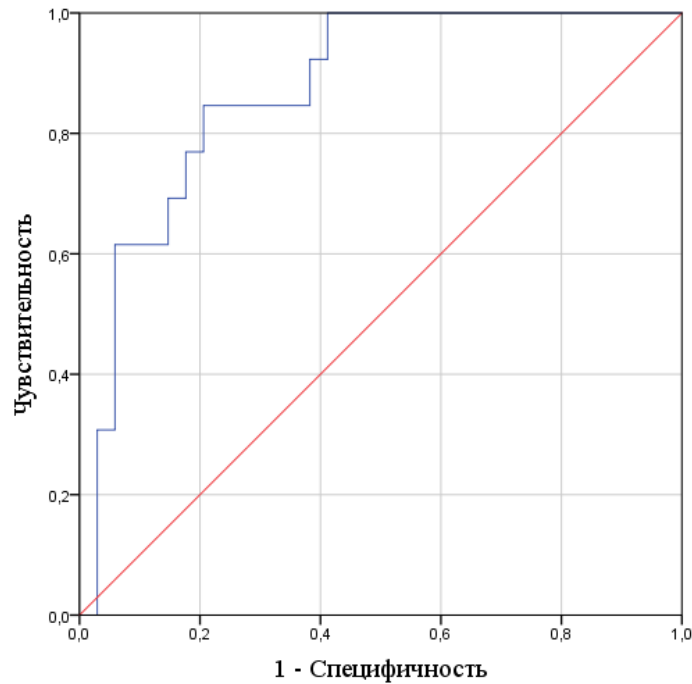


Рисунок 23 – ROC-кривая, характеризующая зависимость риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения от значения регрессионной функции у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

2). Прогностическая модель для расчета риска обострений БА в течение ближайшего года у пациентов с ожирением представлена в виде формулы (6):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (6)$$

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

где P – логистическая функция, соответствующая риску развития обострений БА в течение года;

$X_{\text{лепг}}$ – концентрация лептина в сыворотке крови, нг/мл;

$X_{\text{эоз}}$ – количество эозинофилов в периферической крови (%);

$X_{\text{насл}}$ – наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям (0 – нет; 1 – да).

Исходя из значений коэффициентов регрессии, факторы – сывороточная концентрация лептина, количество эозинофилов в периферической крови, наследственность по аллергическим заболеваниям – имеют прямую связь с риском обострений БА в течение года. Увеличение уровня лептина на 1 нг/мл повышает шансы обострений БА в 1,06 раза (95% ДИ: 1,01–1,12), а повышение количества

эозинофилов в периферической крови на 1% – в 1,37 раза (95% ДИ: 1,0–1,88). Наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям увеличивает шансы обострений БА в 10,6 раза (95% ДИ: 1,0–182,7).

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 (рисунок 24). Площадь под полученной ROC-кривой равнялась $0,9\pm 0,08$ (95% ДИ: 0,75–1,0). Пороговое значение функции P в точке cut-off составляло 0,46. Значения функции, равные или выше данной величины, свидетельствовали о высоком риске обострений БА, а менее – о низком риске обострений заболевания в течение ближайшего года. Чувствительность метода составила 93,3%, а специфичность – 80,0%.

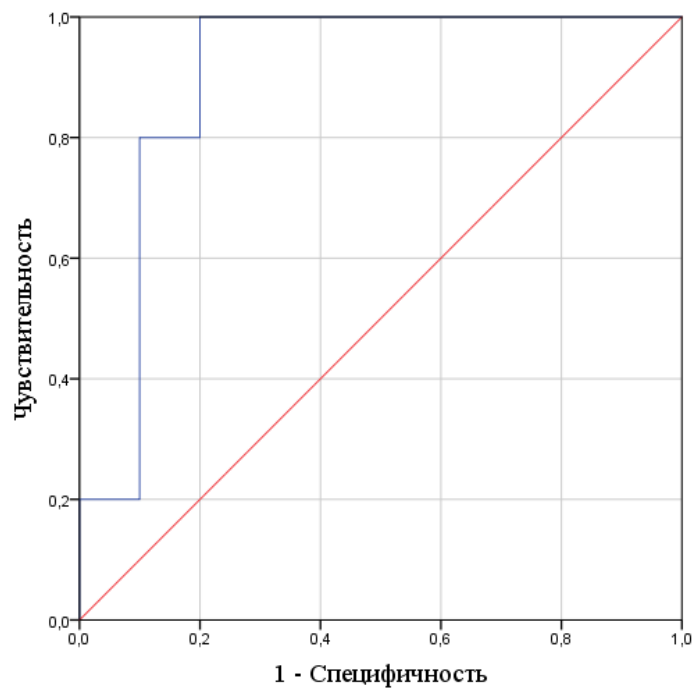


Рисунок 24 – ROC-кривая, демонстрирующая зависимость риска обострений БА в течение года от значения регрессионной функции у пациентов с ожирением

Таким образом, разработаны прогностические модели для определения риска неблагоприятного течения БА в динамике у больных с избыточной массой тела и ожирением. В каждой из моделей необходимо учитывать разный набор факторов,

включающий в себя клинико-anamnestические сведения и данные лабораторного обследования пациентов. Предложенные формулы рекомендуется использовать в клинической практике с целью усовершенствования плана ведения пациентов с БА, имеющих избыточную массу тела и ожирение.

3.6. Клинические примеры

Представленные клинические наблюдения демонстрируют применение на практике разработанных прогностических формул.

Пациентка Л., 49 лет, была госпитализирована в отделение терапии Университетской клинической больницы №1 по поводу обострения БА. Клинический диагноз по результатам обследования в стационаре был сформулирован следующим образом: Бронхиальная астма, средней степени тяжести, обострение. Аллергический риносинусит. Искривление носовой перегородки.

Из анамнеза известно, что диагноз БА пациентке поставлен 2 года назад – в 47 лет (поздний дебют заболевания). Обострения БА возникали в сезон цветения и после респираторных инфекций, во время которых больная самостоятельно проводила ингаляции будесонида и ипратропий бромид+фенотерола через небулайзер. Вне обострений заболевания пациентка использовала низкие дозы ИГКС/ДДБА. При аллергообследовании выявлена сенсibilизация к пыльцевым и бытовым аллергенам. Кроме того, у больной наблюдалась пищевая аллергия на клубнику и орехи. Больная не курит(ла), по данным гинекологического анамнеза – в последнее время отмечала нерегулярный менструальный цикл.

В результатах лабораторных анализов обращали на себя внимание увеличение количества эозинофилов в периферической крови до 10%, общего IgE до 279,9 МЕ/мл. При исследовании уровней адипокинов зарегистрированы повышенная концентрация лептина (90,7 нг/мл) и нормальное значение адипонектина (19,5 мкг/мл) в сыворотке крови.

По данным исследования ФВД: $ОФВ_1=79,3\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ=81,1$, $МОС_{25}=67\%$, $МОС_{50}=42\%$, $МОС_{75}=39\%$, проба с бета2-адреномиметиком положительная. При рентгенографии органов грудной клетки и на электрокардиограмме (ЭКГ) – без патологии. Проведена конусно-лучевая компьютерная томография околоносовых пазух, при которой обнаружены признаки хронического двустороннего верхнечелюстного синусита, этмоидита, ринита, искривление перегородки носа. Больная проконсультирована ЛОР-врачом, диагностирован аллергический риносинусит, назначены интраназальные топические ГКС.

По результатам антропометрии зафиксированы избыточная масса тела ($ИМТ=27,5 \text{ кг/м}^2$), повышенные показатели ОТ (93,7 см) и коэффициента ОТ/ОБ (0,9), указывающие на высокий кардиометаболический риск. При МСКТ (рисунок 25) определена пограничная для риска сердечно-сосудистых заболеваний величина площади ВЖТ ($100,1 \text{ см}^2$), а также рассчитано ассоциированное с низким риском метаболических нарушений значение коэффициента $ВЖТ/ПЖТ 0,26 (<0,4)$. Площадь ПЖТ равнялась $382,4 \text{ см}^2$. Отсутствие данных за кардиологическую патологию, нарушения углеводного и липидного обмена у пациентки при обследовании соответствовали полученным при МСКТ результатам.

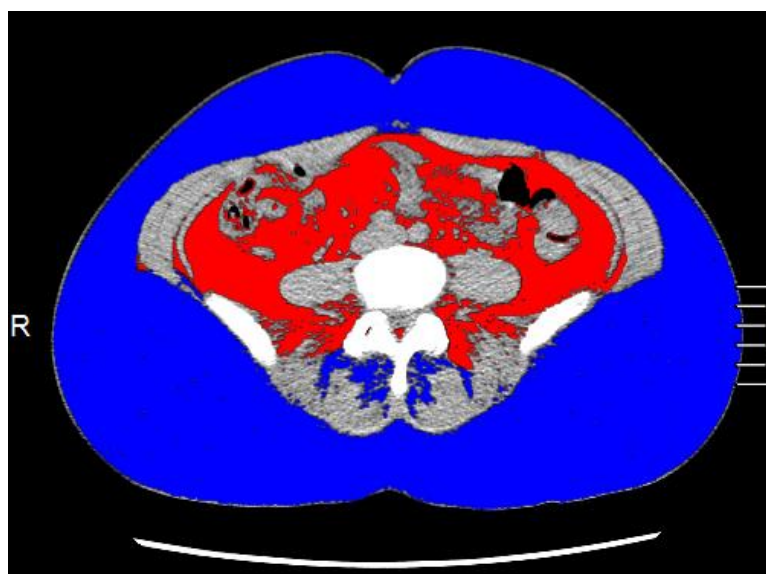


Рисунок 25 – МСКТ, аксиальная реконструкция, уровень L4–L5 позвонков. ВЖТ окрашена в красный цвет, ПЖТ – в синий (значения параметров в тексте)

Учитывая результаты обследования, проведена оценка риска неконтролируемого течения БА через год у пациентки с помощью разработанной нами прогностической формулы:

$$P = 1 / (1 + e^{-(7,41 + 0,03*90,7 + 0,21*10 + 2,14*0 + 2,86*1 + 2,11*0)}) = 0,57$$

Рассчитанная величина P более 0,29 указывала на высокий риск неконтролируемого течения БА через год.

Следует отметить, что значения ПЖТ выше пороговых – 378,8 см² – и коэффициента ВЖТ/ПЖТ ниже пограничных – 0,48 – также позволяли отнести пациентку к группе высокого риска неконтролируемого течения БА через год.

После выписки из стационара в качестве базисной терапии БА пациентка получала низкие дозы ИГКС/ДДБА, также были даны рекомендации по снижению массы тела. На 2-м визите (через 3 месяца от начала наблюдения) несмотря на проводимую терапию контроль БА достигнут не был (17 баллов по АСТ-тесту), что связывалось с развившимся обострением БА легкой степени после респираторной инфекции. В течение последующих 6 месяцев обострений БА не отмечено, сохранялся контроль над заболеванием. За месяц до завершения периода наблюдения в сезон цветения после респираторной инфекции было зарегистрировано обострение БА и, соответственно, контроль над заболеванием к концу году исследования достигнут не был. Таким образом, полученные клинические данные соответствовали спрогнозированному при первичном обследовании высокому риску неблагоприятного течения заболевания в отдаленном периоде.

Пациентка З., 63 лет, находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении с диагнозом: Бронхиальная астма среднетяжелого течения в фазе обострения. Гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени повышения АД, риск 4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эндоскопически негативная форма, кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Ожирение I степени.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка страдала БА с 61-летнего возраста (поздний дебют БА), в качестве базисной терапии постоянно использовала

будесонид в средних дозах, ипратропий бромид+фенотерол по потребности. Наследственность по ожирению и аллергическим заболеваниям отягощена: у матери морбидное ожирение, отец и брат страдают БА, у сына аллергический ринит. При аллергообследовании у пациентки отмечена сенсibilизация к пыльцевым, эпидермальным, бытовым аллергенам. Также известно о пищевой аллергии, лекарственной непереносимости (бисептол, мовалис) и курении в анамнезе (ИКЧ = 5 пачка/лет). По данным гинекологического анамнеза пациентка находится в постменопаузе.

В анализах крови при поступлении в стационар обращали на себя внимание эозинофилия до 8%, повышение уровней общего IgE до 126,73 МЕ/мл, а также увеличение острофазовых показателей (СОЭ до 17 мм/ч и СРБ до 13,2 мг/л). При исследовании адипокинов в сыворотке зафиксированы повышенные значения лептина (95 нг/мл) и нормальные концентрации адипонектина (13,4 мкг/мл). Цитологическое исследование мокроты выявило признаки выраженного воспаления в дыхательных путях преимущественно аллергического характера (эозинофилы сплошь в поле зрения, спирали Куршмана 1 в препарате, много альвеолярных макрофагов, 35-40 лейкоцитов в поле зрения).

При исследовании ФВД отмечено снижение ОФВ₁ до 74,1%, а также уменьшение проходимости на уровне средних и мелких бронхов (МОС₅₀=32% и МОС₇₅=36%, соответственно), остальные параметры в пределах нормы. Проба с бета2-адреномиметиком положительная (КБД 13,5%, прирост ОФВ₁ 210 мл). По результатам рентгенографии органов грудной клетки, проведенной месяцем ранее, а также на ЭКГ при поступлении в стационар – без патологии.

Проведена консультация ЛОР-врача, данных за заболевания ЛОР-органов не получено.

При антропометрическом исследовании ИМТ составил 34,21 кг/м², что соответствовало ожирению I степени, значение ОТ (105,2 см) свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения, а величина коэффициента ОТ/ОБ (0,9) указывала на МНЗФ ожирения. По результатам МСКТ получены следующие данные (рисунок 26): площадь ВЖТ составила 225,6 см² (>130 см²), площадь ПЖТ – 523,6 см²,

коэффициент ВЖТ/ПЖТ – 0,43 (>0,4). Следовательно, как по данным антропометрии, так и по результатам МСКТ у пациентки отмечался высокий кардиометаболический риск. Наличие среди сопутствующих заболеваний гипертонической болезни соотносилось с имеющимся у больной высоким кардиометаболическим риском, тем не менее, данных за нарушение углеводного или липидного обмена получено не было.

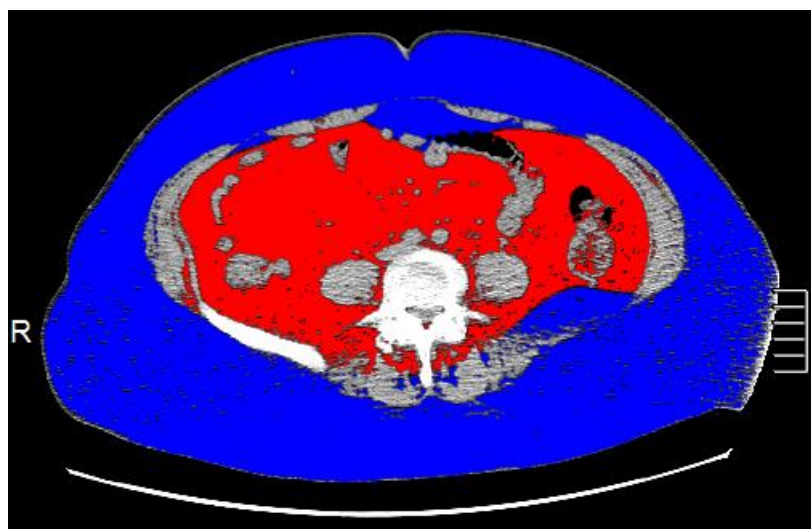


Рисунок 26 – МСКТ, аксиальная реконструкция, уровень L4–L5 позвонков. ВЖТ выделена красным цветом, ПЖТ – синим (значения параметров в тексте)

После купирования обострения БА в качестве базисной терапии пациентка получала средние дозы ИГКС/ДДБА с последующим снижением доз ИГКС в фиксированной комбинации до низких. Больная была проконсультирована кардиологом и гастроэнтерологом, назначено соответствующее лечение сопутствующих заболеваний (антигипертензивная, прокинетическая и антисекреторная терапия). После выписки из стационара пациентка была направлена на осмотр к эндокринологу, рекомендована консультация диетолога.

При определении с помощью разработанных нами прогностических моделей предполагаемые риски неконтролируемого течения БА через год (1) и обострений заболевания в течение ближайшего года (2) выявлено:

$$1). P = 1 / (1 + e^{-(7,41 + 0,03*95 + 0,21*8 + 2,14*1 + 2,86*0 + 2,11*0)}) = 0,32$$

Значение логистической функции выше 0,29 свидетельствовало о высоком риске неконтролируемого течения БА в конце года наблюдения.

$$2). P = 1 / (1 + e^{-(6,61 + 0,06*95 + 0,31*8 + 2,36*1)}) = 0,98$$

Величина P более 0,46 указывала на повышенный риск развития обострений БА в течение ближайшего года.

Учитывая наличие результатов МСКТ у пациентки, проведена оценка исходных величин площадей ВЖТ, ПЖТ, а также коэффициента ВЖТ/ПЖТ в рамках описанных ранее однофакторных моделей. Так, площадь ВЖТ, равная 225,6 см², превышала пороговое значение 143,9 см², что указывало на высокий риск среднетяжелого и тяжелого течения БА через 3 месяца. Площадь ПЖТ была выше пороговых величин 378,8 см² и 450 см², что говорило о повышенных рисках неконтролируемого течения БА через год и развития обострений заболевания в течение ближайшего года, соответственно. Значение коэффициента ВЖТ/ПЖТ менее 0,48 также соотносилось с высоким риском отсутствия контроля над заболеванием в конце периода наблюдения.

Действительно, в течение года наблюдения не было отмечено изменений степени тяжести БА (на 2-м визите зафиксировано среднетяжелое течение заболевания). Уже ко 2-му визиту был достигнут контроль БА (23 балла по АСТ-тесту), который сохранялся практически до конца периода исследования. Тем не менее, после перенесенной респираторной инфекции за 3 недели до завершающего визита было зарегистрировано обострение БА и, соответственно, отмечено неконтролируемое течение заболевания. Таким образом, полученные в процессе дальнейшего наблюдения за пациенткой данные соответствовали исходно описанным рискам по изучаемым клиническим параметрам.

Пациентка Л., 64 лет, проходила обследование и лечение в отделении терапии Университетской клинической больницы №1 с диагнозом: Бронхиальная астма, средней степени тяжести, обострение. Гиперлипидемия. АГ 1-й степени повышения АД, риск 2. Ожирение I степени.

При сборе анамнеза отмечено, что дебют БА был в возрасте 45 лет. С этого времени пациентка нерегулярно использовала низкие дозы ИГКС/ДДБА, приступы

удушья возникали после употребления в пищу арахиса, меда, а также на фоне простудных заболеваний. Наследственность по ожирению и аллергическим заболеваниям не отягощена. Пыльцевой, грибковой, эпидермальной, бытовой сенсibilизации при аллергообследовании обнаружено не было. Пациентка курила в течение 15 лет ~ 5 сигарет в день (ИКЧ = 3,75 пачка/лет). С 50-летнего возраста больная находится в постменопаузе.

В рамках лабораторного обследования зафиксированы повышение уровней эозинофилов до 7,7%, общего холестерина до 6,71 ммоль/л; остальные показатели клинического и биохимического анализов крови находились в пределах референсных значений. При оценке адипокинового статуса отмечены гиперлептинемия (35,3 нг/мл), нормальная концентрация адипонектина (10,5 мкг/мл).

По данным инструментального обследования выявлены уплотнение стенок бронхов (рентгенография органов грудной клетки), снижение ОФВ₁ до 61,3%, МОС₂₅ до 46%, МОС₅₀ до 34%, МОС₇₅ до 27%, положительная проба с бронхолитиком (исследование ФВД). Параметры ЭКГ в пределах нормы.

Пациентка проконсультирована ЛОР-врачом, патологии околоносовых пазух не выявлено.

По результатам антропометрии: ИМТ=33,04 кг/м² (ожирение I степени), ОТ=98,9 см (абдоминальный тип ожирения), коэффициент ОТ/ОБ=0,98 (МНЗФ ожирения). При МСКТ площади ВЖТ и ПЖТ составили 224,5 см² (>130 см²) и 349,2 см², а коэффициент ВЖТ/ПЖТ – 0,64 (>0,4) (рисунок 27). Таким образом, результаты исследований указывали на высокий кардиометаболический риск у пациентки, что согласовалось с имеющимися клиническими данными – наличием среди сопутствующих заболеваний гиперлипидемии и АГ.

После выписки из стационара в рамках базисной терапии БА больная регулярно получала средние дозы ИГКС/ДДБА, а затем после достижения контроля БА – низкие дозы ИГКС/ДДБА. По согласованию с кардиологом проводилась гиполипидемическая и антигипертензивная терапия. Пациентке было

рекомендовано обратиться за консультациями к эндокринологу, диетологу, а также повторно пройти осмотр ЛОР-врача после прохождения аудиометрии.

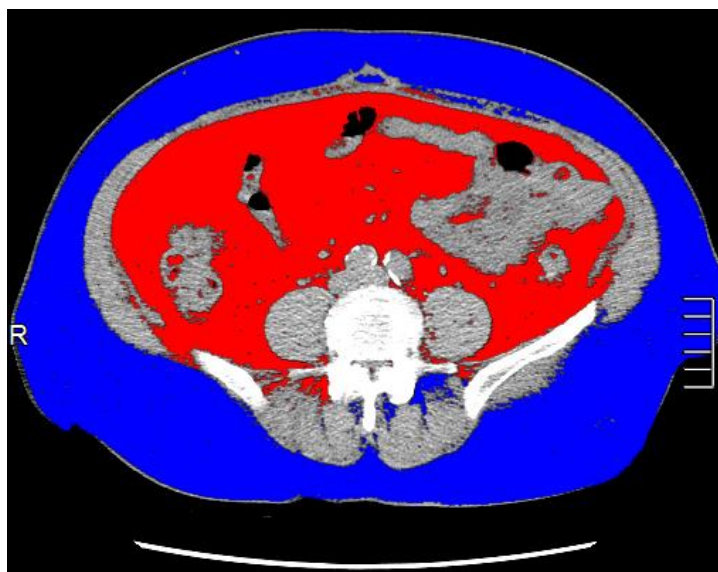


Рисунок 27 – МСКТ, аксиальная реконструкция, уровень L4–L5 позвонков. Красным цветом окрашена ВЖТ, синим – ПЖТ (значения параметров в тексте)

При расчете рисков неконтролируемого течения БА через год (1) и обострений заболевания в течение ближайшего года (2) с помощью предложенных нами прогностических формул получены следующие данные:

$$1). P = 1 / (1 + e^{-(7,41 + 0,03*35,3 + 0,21*7,7 + 2,14*1 + 2,86*0 + 2,11*0)}) = 0,07$$

Значение P менее 0,29 свидетельствовало о низком риске отсутствия контроля БА при обследовании через год.

$$2). P = 1 / (1 + e^{-(6,61 + 0,06*35,3 + 0,31*7,7 + 2,36*0)}) = 0,11$$

Полученное значение логистической функции (<0,46) позволяло отнести пациентку к группе низкого риска обострений БА в течение ближайшего года.

Дополнительно оценены риски неблагоприятного течения БА в динамике по исходным значениям параметров МСКТ. Площадь ВЖТ у пациентки была выше порогового показателя 143,9 см², что говорило о высоком риске среднетяжелого и тяжелого течения БА на 2-м визите. Величина площади ПЖТ ниже установленных пороговых – 378,8 см² и 450 см² – свидетельствовала в пользу низкого риска как неконтролируемого течения БА через год, так и развития обострений заболевания

в течение года. А значение коэффициента ВЖТ/ПЖТ более 0,48 также указывало на низкий риск отсутствия контроля БА в отдаленном периоде.

При динамическом наблюдении за больной в течение года на 2-м визите, как и на последующих осмотрах, отмечалось среднетяжелое течение БА. Также на 2-м визите уже был зарегистрирован полный контроль над заболеванием (25 баллов по АСТ-тесту). В дальнейшем на фоне проведения базисной терапии БА уровень контроля над заболеванием не изменялся, количество баллов по опроснику АСТ было максимальным. В целом за год наблюдения пациентка перенесла 2 респираторные инфекции, тем не менее, обострений БА зафиксировано не было. Так, полученные сведения о течении заболевания соотносились с рассчитанными нами при исходном обследовании низкими рисками неблагоприятного течения БА в отдаленном периоде у данной больной.

В описанных клинических наблюдениях прослеживаются основные особенности течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением. Несмотря на изначально сходные характеристики БА (среднетяжелое течение БА, обострение заболевания) пациенты при расчете риска неблагоприятного течения заболевания были отнесены к разным группам (с высоким или низким риском), что впоследствии и подтвердилось собранными в динамике клиническими данными.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Последние годы отмечается рост распространенности БА и ожирения среди населения. Более того, растет и количество больных с избыточной массой тела [3, 4]. Результаты недавно проведенного исследования показали, что распространенность БА и вероятность тяжелого течения заболевания увеличивается у пациентов как с ожирением, так и с избыточной массой тела [39]. В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА выделен фенотип БА в сочетании с ожирением, основными характеристиками которого являются тяжелое течение БА, плохой контроль над заболеванием, резистентность к базисной терапии, частые госпитализации и наличие ассоциированных с ожирением патологий (ГЭРБ, СОАС, АГ и др.) [77]. Известно также и об ухудшении контроля БА у больных с избыточной массой тела [73, 89].

Учитывая сложности ведения пациентов с БА и ожирением, особое внимание уделяется изучению гипотез о взаимосвязи данных заболеваний. При этом в качестве одного из возможных механизмов взаимосвязи указанных заболеваний рассматривают теорию системного воспаления, согласно которой при ожирении формируется слабовыраженное системное воспаление, способствующее, в свою очередь, развитию или усилению воспалительного процесса в бронхиальном дереве [18]. Основную роль при этом играет ВЖТ, которая вырабатывает большое количество провоспалительных адипоцитокинов [69]. К провоспалительным цитокинам относят лептин, ИЛ-6, ФНО- α и др., а к противовоспалительным – адипонектин, ИЛ-10.

В настоящее время результаты проведенных исследований, в которых у пациентов с БА определяли уровни лептина, адипонектина в сыворотке крови, неоднозначны [11, 17, 23, 59, 99]. При этом в части работ показатели адипокинового статуса изучали только у больных с ожирением, не включая в исследование пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, при изучении особенностей клинического течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением не учитывали показатели адипокинового статуса. Для диагностики

ожирения при этом использовали значение ИМТ, которое не отражает в полной мере количественное содержание ВЖТ и ПЖТ. Единичные работы, в которых авторы измеряли площади ВЖТ и ПЖТ у пациентов с БА с помощью наиболее точного метода диагностики – КТ – были проведены на азиатской популяции, а исследование при этом выполняли на пупочном уровне [79, 100, 151, 196]. Однако есть данные о расовых различиях содержания ВЖТ и большей точности измерений жировых депо методом КТ на уровне поясничных позвонков L4–L5 [25, 190].

В представленном исследовании выполнена оценка клинических, лабораторно-инструментальных особенностей течения БА с учетом уровней лептина, адипонектина в сыворотке крови, количественного содержания ВЖТ и ПЖТ на уровне L4–L5 по данным МСКТ у пациентов европеоидной расы, страдающих БА и имеющих повышенные значения ИМТ.

В исследование было включено 78 пациентов, которые были распределены на три группы в зависимости от значений ИМТ: 1-я – 25 больных (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²), 2-я – 21 пациент (ИМТ 25-29,9 кг/м²), 3-я – 32 больных (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Среди пациентов с БА и ожирением преобладали больные с I степенью ожирения (почти 70%). Значительно реже в 3-й группе у пациентов диагностировали II (21,9%) и III (9,4%) степени ожирения. Анализируя указанное распределение пациентов с БА в зависимости от значений ИМТ, необходимо отметить, что полученные результаты отражают наблюдающуюся в рутинной клинической практике картину и позволяют, таким образом, оценить особенности течения БА у больных с повышенным ИМТ. Высокая частота избыточной массы тела среди взрослых в РФ (59,2%) [5], имеющиеся в литературе сведения о сниженном контроле БА у больных с избыточной массой тела [73, 89], а также неинформативность показателя ИМТ для оценки содержания висцеральных и подкожных жировых депо являлись для нас основными причинами при выделении отдельной группы больных БА со значениями ИМТ 25–29,9 кг/м².

В начале исследования все пациенты проходили стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование при БА. Дополнительно исследовали уровни лептина и адипонектина в сыворотке крови, проводили

антропометрию и измеряли количественное содержание ВЖТ и ПЖТ на уровне L4-L5 с помощью метода МСКТ. Больные получали базисную терапию БА согласно рекомендациям GINA. Период наблюдения составил 1 год с периодичностью визитов один раз в три месяца. Во время визитов помимо осмотра проводили антропометрию, исследование ФВД, оценку уровня контроля БА, в том числе с помощью АСТ-теста, коррекцию терапии. В конце периода исследования повторно оценивали адипокиновый статус и содержание разных жировых депо (МСКТ), а также осуществляли контроль показателей клинического и биохимического анализов крови, уровней общего IgE и СРБ. За время исследования было исключено 8 пациентов по разным причинам (беременность, смерть от разрыва аневризмы грудного отдела аорты, отказ от дальнейшего участия в исследовании), в результате 70 пациентов завершили год наблюдения.

Одной из характерных особенностей фенотипа БА в сочетании с ожирением является преобладание женщин [87]. В нашем исследовании в группе БА с ожирением количество женщин более чем в 15 раз превосходило число мужчин (93,8% vs 6,2%). Среди больных БА с нормальным весом и избыточной массой тела также большинство пациентов составляли женщины (>80% в обеих группах; исследуемые группы были сопоставимы по полу). Это связано с тем, что при отборе больных у мужчин с ожирением среди сопутствующих заболеваний часто диагностировали СОАС, а у мужчин с нормальным весом и избыточной массой тела – хронический бронхит курильщика, хроническую обструктивную болезнь легких. А наличие бронхообструктивного синдрома, не связанного с БА, являлось основным критерием невключения в исследование.

Несмотря на сопоставимость исследуемых групп по возрастному составу в нашем исследовании, следует отметить, что средний возраст пациентов с БА с величинами ИМТ \geq 25 кг/м² превышал соответствующий показатель у пациентов с нормальным весом. Это объяснялось большим процентом пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, среди больных с избыточной массой тела и ожирением. У пациентов с повышенными значениями ИМТ наблюдался поздний дебют БА: более 50% больных отметили начало заболевания после 40-летнего

возраста. Эти данные согласовались со сведениями, приведенными в работах E. Curto с соавт., A. Kaplan и соавт. [63, 96].

Анализ клинической картины выявил более тяжелое течение БА у пациентов с ожирением в отличие от больных с нормальным весом. Следует подчеркнуть, что данные различия были отмечены как при исходной оценке степени тяжести заболевания, так и через год наблюдения. Эти сведения согласовались с результатами ранее проведенных исследований [85]. В то же время более тяжелое течение заболевания исходно было зафиксировано и у пациентов с избыточной массой тела. На фоне лечения через год наблюдения данная тенденция сохранялась. Так, по распределению по степени тяжести течения заболевания больные с избыточной массой тела в большей степени напоминали пациентов с БА и ожирением. Данное утверждение подкреплялось полученными в конце периода наблюдения результатами сравнения основных спирометрических параметров, при котором величины $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением были сопоставимы между собой, но оказались значительно ниже, чем в группе с нормальным весом.

Оценка уровня контроля БА выявила отчетливую положительную динамику по сравнению с 1-м визитом на фоне лечения у всех наблюдавшихся пациентов. Однако у больных с ожирением отмечены колебания уровня контроля над заболеванием. Так, на завершающем визите (через 12 месяцев) выявлена тенденция к снижению уровня контроля по отношению к достигнутому через 6 месяцев лечения. Плохой уровень контроля БА у больных с ожирением является одной из основных характеристик изучаемого фенотипа и описан во многих литературных источниках [10, 60, 89]. Хотя у пациентов с избыточной массой тела в конце периода наблюдения неконтролируемое течение БА регистрировали в единичных случаях, все же полный контроль над заболеванием был достигнут лишь у 27,8% больных (в два раза реже по сравнению с больными БА с нормальным весом), остальные пациенты имели частично контролируемое течение БА. Снижение количества баллов по АСТ-тесту с увеличением ИМТ подтверждало указанные результаты. Полученные нами данные согласуются с результатами недавно

опубликованных исследований об ухудшении контроля БА у пациентов с избыточной массой тела [73, 89, 198].

Ухудшение контроля БА у пациентов с увеличением ИМТ согласовалось с обнаруженными тенденциями к большему количеству больных, перенесших обострения БА, и числа обострений заболевания за год наблюдения во 2-й и в 3-й группах. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что уровень контроля БА при этом мы оценивали на завершающем визите, когда были зафиксированы статистически значимые различия между группами, а наличие или отсутствие обострений БА и их число регистрировали на протяжении всего года наблюдения. Основным триггером при развитии обострений БА являлись респираторные вирусные инфекции, при этом их число за год наблюдения в исследуемых группах существенно не различалось. Это позволяло предположить меньшую устойчивость к возбудителям вирусных инфекций в отношении развития вирус-индуцированных обострений БА у пациентов со значениями $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$. Среди причин частых обострений БА у больных с ожирением следует выделить и сопутствующую ГЭРБ, которая почти в два раза чаще встречалась при величинах $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (37,5% vs 19–20% при $\text{ИМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$).

Необходимо подчеркнуть, что практически все пациенты с аспирииндуцированным респираторным заболеванием имели избыточную массу тела или страдали ожирением. Известно, что для аспириновой БА характерно персистирующее течение заболевания, частые обострения БА, в том числе вирус-индуцированные. В определенной степени это также объясняло более тяжелое течение БА, снижение уровня контроля над заболеванием и большее число обострений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в нашей работе.

Большой объем базисной терапии и медленные темпы его снижения в течение года наблюдения у больных БА с ожирением согласовались с данными литературы [10, 49]. Кроме того, у пациентов с избыточной массой тела объем базисной терапии БА несколько превышал таковой у больных с нормальным весом. Обоснованием этому служили более тяжелое течение БА и выявленная тенденция

к ухудшению контроля над заболеванием у пациентов со значениями ИМТ в пределах 25,0–29,9 кг/м².

Таким образом, принимая во внимание выявленные в нашей работе особенности течения БА с увеличением значений ИМТ, при ведении больных БА целесообразно учитывать не только наличие или отсутствие ожирения, но и избыточной массы тела. Это позволит расширить представления об особенностях течения БА у пациентов, не оставаясь только в рамках понятия «астма-ожирение», что, в свою очередь, будет способствовать реализации персонализированного подхода к ведению больных.

При изучении патогенетических механизмов, лежащих в основе указанных особенностей течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, мы обнаружили повышение уровней провоспалительного цитокина – лептина – с увеличением значений ИМТ. Это согласовалось с результатами многих исследований, в которых сообщалось о повышенных значениях лептина у больных БА с ожирением по сравнению с пациентами, страдающими БА и имеющими нормальный вес [17, 23, 59, 99].

В нашей работе у половины больных БА (52%) с нормальным весом значения лептина в сыворотке крови были выше референсных показателей. Результаты опубликованных до настоящего времени исследований, в которых сравнивали уровни лептина у больных БА и здоровых людей, неоднозначны [11, 23]. При этом известно, что повышенные уровни лептина могут быть зарегистрированы при различных заболеваниях, в частности при атеросклерозе, АГ [8]. А в нашем исследовании гиперлипидемия и АГ у пациентов 1-й группы встречались в 48% и 20% случаев, соответственно.

Мы не отметили статистически значимых различий уровней лептина в зависимости от степени тяжести течения заболевания ни при первичном обследовании, ни в конце периода наблюдения. В своей работе В.Н. Минеев с соавт., напротив, показали значимое увеличение уровня лептина по мере повышения степени тяжести БА [11]. Однако в исследование были включены пациенты, принимающие пероральные ГКС, что являлось одним из критериев

невключения в нашей работе. При этом у больных БА, постоянно применяющих СГКС, регистрировали наиболее высокие значения лептина. Вместе с тем, как и в данной работе, мы обнаружили отрицательные корреляции лептина с основными спирометрическими параметрами (ОФВ₁, ФЖЕЛ, л) в группах как с избыточной массой тела, так и с ожирением. Сходные корреляционные взаимосвязи были описаны и в более ранних исследованиях Е.А. Собко с соавт., R. Nasiri Kalmarzi с соавт. [23, 123]. Тем не менее, в отличие от результатов работы А. Tsaroucha с соавт., корреляций с ОФВ₁/ФЖЕЛ и МОС₂₅₋₇₅ обнаружено не было [178].

В нашем исследовании уровни лептина в фазу обострения БА были сопоставимы со значениями адипокина в период ремиссии заболевания. В вышеуказанной работе В.Н. Минеева с соавт. были приведены данные о гиперлептинемии в период обострения БА [11]. Однако кроме ранее упомянутых различий в критериях включения в исследование, количество пациентов в группах было небольшим, что также могло повлиять на полученные результаты. Есть сведения о колебаниях уровня лептина в зависимости от фазы менструального цикла: уровни адипокина в лютеиновую фазу выше, чем в фолликулиновую фазу [22]. Принимая во внимание преобладание женщин в нашем исследовании, часть из которых находилась в репродуктивном возрасте, данный факт также мог отразиться на результатах исследования.

В результатах нашего исследования уровни адипонектина в сыворотке крови у пациентов с избыточной массой тела, ожирением существенно не отличались от таковых у больных БА с нормальной массой тела. Отсутствие различий по концентрациям адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ожирением и без данной патологии также сообщалось в работах Е.А. Собко с соавт., X. Zhang с соавт. [23, 198]. С учетом преобладания женщин в нашей выборке предполагалось возможное уменьшение значений адипонектина по мере увеличения степени тяжести БА, однако, как и в работе R. Nasiri Kalmarzi и соавт., взаимосвязи между уровнями адипонектина и степенью тяжести БА не отмечалось [123].

Мы обнаружили отрицательные корреляционные взаимосвязи уровней адипонектина со спирометрическими показателями (ОФВ₁ и ФЖЕЛ, л) во всей

выборке и при отдельном анализе среди больных БА с нормальной и избыточной массой тела. Сходные данные были представлены в исследовании R. de Lima Azambuja с соавт., которые описали негативные корреляции между уровнями адипонектина в сыворотке крови и абсолютными значениями ОФВ₁, ФЖЕЛ [66]. В этом исследовании преобладали женщины (72%) и средний возраст пациентов был близок к таковому в нашей работе и составлял 53,9 лет. Авторы предполагали, что ослабление Th1-воспаления (при котором известны противовоспалительные свойства адипонектина) сопровождается увеличением количества Т-хелперов, дифференцирующихся в Th2-лимфоциты, тем самым, усиливается аллергическое воспаление и отмечается большая гиперреактивность дыхательных путей со снижением ОФВ₁. Учитывая результаты работы S.A. Shore с соавт., которые при введении адипонектина мышам отметили ослабление аллергического воспаления и снижение гиперреактивности дыхательных путей [145], допускалась и возможность гиперэкспрессии адипонектина у больных БА с целью ослабить воспаление в бронхиальном дереве. Кроме того, есть сведения о способности адипонектина к индукции NF-κB в моноцитарных клеточных линиях, тем самым, приводя к экспрессии провоспалительных цитокинов [84]. Однако в ранее указанных исследованиях, в которых были представлены корреляции уровней лептина с показателями ФВД, статистически значимых взаимосвязей адипонектина со спирометрическими параметрами не наблюдалось.

Следует подчеркнуть, что отсутствие значимых различий концентраций лептина, адипонектина в зависимости от степени тяжести БА было отмечено при определении адипокинов на системном уровне, в то же время величины адипокинов в ткани легких могут значительно отличаться от таковых в крови. Возможно, что оценка содержания адипокинов на местном уровне (в дыхательных путях) позволила бы выявить ожидаемые различия при разных степенях тяжести БА, а также проследить дополнительные значимые корреляционные взаимосвязи адипокинов со спирометрическими показателями.

В нашей работе была выявлена прямая взаимосвязь исходных значений лептина с риском неконтролируемого течения БА в конце года наблюдения у

пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Именно в конце периода наблюдения были зафиксированы статистически значимые различия по уровню контроля БА между исследуемыми группами. Это соотносилось с результатами недавно проведенного поперечного исследования X. Zhang и соавт., которые продемонстрировали взаимосвязь между уровнем контроля БА (по опроснику для оценки контроля БА – ACQ6) и значениями ИМТ, содержанием ВЖТ, при этом отметив, что лептин наряду с другими цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-13 и др.) опосредует ассоциацию между ВЖТ и уровнем контроля над заболеванием [198]. Так, гиперлептинемия являлась одним из патогенетических механизмов снижения уровня контроля БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Проведение лабораторных исследований исходно и повторно в конце периода наблюдения позволило оценить результаты изначально, когда большинство пациентов с БА находились в фазе обострения заболевания, и через год, когда, напротив, в исследуемых группах преобладали пациенты с контролируемой БА. При первичном обследовании с увеличением ИМТ нарастали значения СОЭ и СРБ, через год наблюдения (на 5-м визите) сохранялись обнаруженные различия концентрации СРБ в исследуемых группах, но уровни СОЭ у пациентов значимо не различались. Так, наиболее высокие значения СРБ на 5-м визите у больных с ожирением и преимущественно контролируемым течением БА, вероятно, являлись отражением системного слабовыраженного воспаления. В то же время наибольшие значения индекса Л/А и положительная корреляционная взаимосвязь между его величинами и концентрациями СРБ у больных с ожирением соответствовали имеющимся представлениям об индексе Л/А, как о показателе, отражающем баланс про- и противовоспалительных свойств гормонов, и соотносились с полученными в исследовании M.J. Coffey с соавт. результатами [59]. Вместе с тем индекс Л/А в нашей работе обладал прогностической ценностью в отношении риска неконтролируемого течения БА через год у больных с ИМТ \geq 25 кг/м².

Для оценки количественного содержания ВЖТ и ПЖТ мы использовали наиболее достоверный метод – МСКТ. Анализ полученных результатов выявил

прямую взаимосвязь между содержанием ВЖТ и более тяжелым течением БА у пациентов со значениями ИМТ, равными или более 30 кг/м². Наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи между значениями ОФВ₁ и площади ВЖТ лишь у больных БА с ожирением подтверждало выявленную ассоциацию. Кроме того, мы не отметили значимых ассоциаций основного спирометрического показателя со значениями ОТ, коэффициента ОТ/ОБ и площади ПЖТ. Это согласовалось с результатами исследования Н. Goudarzi и соавт., которые показали отрицательную взаимосвязь постбронходилатационных величин ОФВ₁ с площадью ВЖТ и отсутствие значимых связей с ОТ, площадью ПЖТ [79]. Наблюдаемое с увеличением площади ВЖТ уменьшение диаметра и площади просвета сегментарного бронха верхней доли правого легкого у больных БА в работе M.S. Yang и соавт. также соотносилось с полученным нами данными [196]. Кроме того, негативные ассоциации значений ОФВ₁, ФЖЕЛ с содержанием ВЖТ были отмечены и в исследовании A.V. Carelo с соавт., применявшими для оценки количества ВЖТ метод УЗИ [56].

В настоящее время в литературе по данным разных авторов приведены возможные пороговые значения площади ВЖТ, связанные с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Однако нет сведений о том, превышение каких значений площади ВЖТ ассоциируется с более тяжелым течением БА. На основании полученных результатов и с учетом отсутствия статистически значимых изменений степени тяжести БА в течение года наблюдения, впервые нами было определено пороговое значение площади ВЖТ у больных БА с ожирением, которое позволяло спрогнозировать среднетяжелое и тяжелое течение заболевания на ближайшем визите (через 3 месяца от начала наблюдения). Полученная пороговая величина при этом (143,9 см²) несколько превышала известные максимальные пограничные значения площади ВЖТ для риска сердечно-сосудистых заболеваний (130 см²). Следовательно, все больные БА с ожирением, относящиеся к группе высокого риска более тяжелого течения БА, одновременно имели повышенный риск в отношении развития кардиологической патологии.

При рассмотрении вопроса о возможном влиянии разных жировых депо на уровень контроля БА мы зафиксировали взаимосвязь между исходными значениями площади ПЖТ и уровнем контроля над заболеванием через год. Впервые нами были описаны пороговые значения площади ПЖТ, ассоциированные с повышенным риском неконтролируемого течения БА у пациентов со значениями ИМТ ≥ 25 кг/м². Статистически значимая прогностическая модель для оценки вероятности неконтролируемого течения заболевания была получена и с исходными значениями коэффициента ВЖТ/ПЖТ. Однако в проведенных ранее исследованиях X. Zhang и соавт., A.V. Capelo с соавт. были показаны отрицательные ассоциации между уровнем контроля БА (по опроснику ACQ6/критериям GINA) и содержанием ВЖТ (по данным биоимпедансометрии/УЗИ) [56, 198]. При этом авторы первой из указанных работ не упоминали о количестве ПЖТ у пациентов с БА, а второй – предполагали протективное действие ПЖТ в отношении уровня контроля над заболеванием. В отличие от нашего исследования в обеих работах измерение количества ВЖТ проводилось с помощью менее точных методов диагностики по сравнению с КТ. Кроме того, в работе X. Zhang с соавт. уровень контроля БА оценивали с помощью опросника ACQ, количество мужчин в группах составляло почти 50%, а средний возраст больных БА был ниже, чем в нашем исследовании. Так, неоднозначные результаты могут быть отчасти связаны с различными способами оценки уровня контроля БА, используемыми в рамках проводимых исследований. Определение уровня контроля БА с помощью опросника ACQ не эквивалентно таковому при использовании критериев GINA: в первом случае отмечается в основном интенсивность симптомов и их влияние на больного, в то время как во втором – частота симптомов БА [1]. В исследовании A.V. Capelo с соавт. участвовали только женщины [56]. Еще одним важным отличием двух вышеуказанных исследований от нашей работы являлся кросс-секционный дизайн, при котором нет возможности оценить изменения изучаемых параметров в различные временные периоды с последующим анализом влияния разных жировых депо на течение БА в динамике.

Так, до сих пор нет сведений о возможном влиянии количества ПЖТ, измеренного при МСКТ, на уровень контроля БА. Все же, как упоминалось ранее, в литературе приведены данные о повышенном риске гиперреактивности дыхательных путей, связанном с увеличением площади ПЖТ, а также описаны положительные корреляции между площадью ПЖТ и площадью стенки сегментарного бронха верхней доли правого легкого, его общей площадью у больных БА [100, 196]. С учетом того, что утолщение бронхиальной стенки при КТ может отражать воспаление в дыхательных путях, M.S. Yang с соавт. высказали предположение о возможном влиянии ПЖТ на воспалительный процесс в бронхиальном дереве посредством вырабатываемых ею адипокинов. А персистирующее воспаление в дыхательных путях является одним из основных факторов, препятствующих достижению контроля БА. Согласно нашим данным, повышение исходных уровней лептина ассоциировалось со снижением уровня контроля БА через год у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. При этом известно, что ПЖТ синтезирует намного большие количества лептина, чем ВЖТ. Таким образом, результаты нашего исследования согласовались с данными приведенной работы, и за счет оценки адипокинового статуса подтверждали предположение авторов. Следовательно, несмотря на доказанную значимость содержания ВЖТ при таких заболеваниях, как сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени и др., при БА избыток ПЖТ, вероятно, может играть большую роль, чем ВЖТ в развитии воспалительного процесса в дыхательных путях.

При анализе риска обострений БА в течение года наблюдения изначально предполагалась значимая роль метаболически активной ВЖТ, однако гипотеза не подтвердилась. Мы обнаружили прямую взаимосвязь между исходными значениями площади ПЖТ, уровней лептина и риском обострений БА в течение года наблюдения у больных с ожирением. В своей работе M.S. Yang с соавт. обострения БА чаще регистрировали у пациентов со значениями коэффициента ВЖТ/ПЖТ менее 0,4 по сравнению с больными БА, имеющими величины

показателя более или равные 0,4 [196]. Так, с увеличением площади ПЖТ возрастал риск обострений заболевания, что соотносилось и с нашими данными.

Полученные результаты позволили разработать прогностические модели для оценки риска неконтролируемого течения БА через год у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также для определения риска обострений заболевания в течение года у больных с ожирением. При проведении бинарного логистического регрессионного анализа (с использованием метода пошагового исключения по Вальду) в статистическую программу в обоих случаях были введены практически все факторы, которые могли влиять на уровень контроля БА и развитие обострений заболевания, в результате были получены представленные прогностические формулы. Исключение при этом составили только параметры, измеренные при МСКТ, поскольку проведение данного метода исследования в клинической практике не всегда доступно, зачастую затруднено большой стоимостью процедуры и наличием ионизирующего излучения. Действительно, включение площади ПЖТ в качестве одного из факторов, влияющего на уровень контроля БА и развитие обострений заболевания, значительно бы ограничило использование предложенных прогностических формул в практической деятельности врачей.

Говоря о перспективных направлениях при изучении вопроса влияния жировой ткани на характеристики БА, стоит упомянуть недавно проведенное исследование, в котором у больных БА с повышенными значениями ИМТ выявили аккумуляцию жировой ткани в стенке дыхательных путей (исследование *post mortem*). При этом содержание жировой ткани коррелировало с толщиной стенки бронхов и уровнем воспаления в бронхиальном дереве. Данная находка позволила предположить определенный вклад (посредством механических, воспалительных влияний или др.) жировой ткани дыхательных путей в ухудшение респираторной функции у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [70]. Вопрос возможного влияния жировой ткани дыхательных путей на характеристики БА у пациентов с повышенными значениями ИМТ, как и другие вышеизложенные механизмы взаимосвязи БА и избыточной массы тела и ожирения, требует тщательного изучения.

В завершение следует отметить, что мы выявили определенные клинические особенности течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (более тяжелое течение БА, тенденция к снижению уровня контроля над заболеванием и большему числу обострений БА). Наряду с этим у данных групп больных отмечалась высокая частота ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как АГ, гиперлипидемия и др. В рамках взаимосвязи БА и ожирения значимую роль отводят слабовыраженному системному воспалению, которое развивается при ожирении: уровни СРБ и лептина нарастали с увеличением ИМТ как в начале исследования, так и через год наблюдения. Повышение уровней лептина сопровождалось увеличением риска неконтролируемого течения БА в конце периода наблюдения у больных с $ИМТ \geq 25$ кг/м² и повышением риска обострений заболевания в течение года у пациентов с ожирением. С учетом этого мы разработали формулы для определения риска неконтролируемого течения БА через год у пациентов с повышенными значениями ИМТ и оценки риска обострений заболевания в течение ближайшего года у больных с ожирением. Благодаря проведению МСКТ, «золотого стандарта» оценки содержания ВЖТ, выполнено измерение площадей разных жировых депо (висцерального, подкожного) и определены различные их влияния на характеристики БА в динамике.

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 $ИМТ \geq 25$ $кг/м^2$ (AUC=0,77; 95% ДИ: 0,57–0,97 и 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 (AUC=0,72; 95% ДИ: 0,51–0,93).

5. У пациентов с БА и $ИМТ \geq 25$ $кг/м^2$ отмечена прямая взаимосвязь величин площади ПЖТ и обратная – коэффициента ВЖТ/ПЖТ – с риском

неконтролируемого течения БА через год ($AUC=0,83$; 95% ДИ 0,64–1,0 и $AUC=0,9$; 95% ДИ 0,77–1,0, соответственно). У больных с ожирением установлены прямые взаимосвязи значений площади ВЖТ с риском более тяжелого течения БА ($AUC=0,86$; 95% ДИ 0,73–1,0) и величин площади ПЖТ с риском обострений БА в течение года ($AUC=0,77$; 95% ДИ 0,56–0,98).

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

АГ – артериальная гипертензия

АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

АСТ-тест – тест по контролю над астмой

БА – бронхиальная астма

БДБА – быстродействующие бета2-адреномиметики

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

ВО – висцеральное ожирение

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДБА – длительнодействующие бета2-адреномиметики

ДИ – доверительный интервал

ДО – дыхательный объем

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЖБС – индекс жира брюшной стенки

ИКЧ – индекс курящего человека

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФН- γ – интерферон- γ

КБД – коэффициент бронходилатации

МЗФ – метаболически здоровый фенотип

МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип

МОС₂₅ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких

МОС₅₀ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% форсированной жизненной емкости легких

МОС₇₅ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОБ – окружность бедер

ОЕЛ – общая емкость легких

ОЖТ – общая площадь жировой ткани

ОТ – окружность талии

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов

ПЖТ – подкожная жировая ткань

ПОС_{выд} – пиковая объемная скорость выдоха

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

ЭКГ – электрокардиограмма

АСQ6 – Asthma Control Questionnaire 6 (опросник для оценки контроля бронхиальной астмы)

AdipoR1, AdipoR2 – рецепторы адипонектина 1-го и 2-го типа

АМПК – AMP activated protein kinase (АМФ-активируемая протеинкиназа)

AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire (опросник для оценки качества жизни больных бронхиальной астмой)

CCL2 – C-C motif chemokine ligand 2 (СС-хемокиновый лиганд 2)

GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме)

ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа)

IgE – иммуноглобулины класса E

M – среднее арифметическое значение

Me – медиана

NF-κB – nuclear factor kappa B (ядерный фактор каппа B)

NO – оксид азота

Ob-R – рецептор лептина

p – значимость различий

Q₁ – нижний квартиль

Q₃ – верхний квартиль

r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

SD – стандартное отклонение

STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3 (сигнальный белок и активатор транскрипции 3)

XBP1 – X-box binding protein 1 (X-бокс связывающий белок 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 93–99.
2. Бондаренко В.М., Марчук В.П., Пиманов С.И., и др. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 31–38.
3. Всемирная организация здравоохранения. Астма. Информационный бюллетень. – 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
4. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. – 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
5. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации). Российское кардиологическое общество. Российской научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. – СПб., 2017. – 164 с.
6. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клиничко-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25017>.
7. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 3–10.

8. Кучер А.Г., Смирнов А.В., Каюков И.Г., и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 9–19.
9. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 34–40.
10. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 102–107.
11. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Нестерович И.И. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 5–19.
12. Ненартович И.А., Жерносек В.Ф. Бронхиальная астма и ожирение // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2014. – № 1. – С. 27–32.
13. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2–11.
14. Огородова Л.М., Куликов Е.С., Тимошина Е.Л. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) // Терапевтический архив. – 2007. – № 10. – С. 32–34.
15. Передереева Е.В., Лушникова А.А., Фрыкин А.Д., Пароконная А.А. Гормон лептин и проблемы репродукции // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 35–39.
16. Пиманов С.И., Бондаренко В.М., Марчук В.П., и др. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 4. – С. 59–72.
17. Приступа Л.Н., Фадеева А.А. Исследование провоспалительного действия лептина при ассоциации бронхиальной астмы и висцерального ожирения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 112–117.

18. Радченко Е.М., Слаба О.Р. Бронхиальная астма на фоне ожирения и лептин крови // Материалы международной заочной научно-практической конференции «Современная медицина: тенденции развития». – 2013. – С. 31–36.
19. Разгрузочно-диетическая терапия: руководство для врачей / Под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 320 с.
20. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (Клинические рекомендации). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. – 2013. – 43 с.
21. Русакова Д.С., Щербакова М.Ю., Гаппарова К.М., и др. Современные методы оценки состава тела // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 71–81.
22. Рязанцева Е.М. Лептин и репродуктивная система женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 5. – С. 96–103.
23. Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., и др. Уровень адипокинов в периферической крови у лиц молодого возраста с бронхиальной астмой // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4. – С. 29–33.
24. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., и др. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 116–120.
25. Сусяева Н.М. Возможности лучевых методов исследования в диагностике висцерального ожирения // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 121–128.
26. Сусяева Н.М., Завадовская В.Д., Шульга О.С., и др. Алгоритм дифференциальной диагностики абдоминального и висцерального ожирения у пациентов с избыточной массой тела // Лучевая диагностика и терапия. – 2014. – № 3. – С. 61–66.
27. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА. Российское респираторное общество. – 2019. – URL: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
28. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. Российское респираторное общество. – 2013.

29. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. – Л.: 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова, 1982. – 28 с.
30. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 94–102.
31. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 89–96.
32. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // Allergy. – 2012. – Vol. 67(7). – P. 835–846.
33. Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2011. – Vol. 44(3). – P. 270–275.
34. Ahangari F., Sood A., Ma B., et al. Chitinase 3-like-1 regulates both visceral fat accumulation and asthma-like Th2 inflammation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191(7). – P. 746–757.
35. Al-Qahtani S.M., Bryzgalova G., Valladolid-Acebes I., et al. 17 β -Estradiol suppresses visceral adipogenesis and activates brown adipose tissue-specific gene expression // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2017. – Vol. 29(1). – P. 13–26.
36. Armellini F., Zamboni M., Rigo L., et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat // J. Clin. Ultrasound. – 1990. – Vol. 18(7). – P. 563–567.
37. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P., et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity // JAMA Pediatr. – 2014. – Vol. 168(11). – P. 1063–1069.
38. Baltieri L., Cazzo E., de Souza A.L., et al. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: One-year follow-up // Respir. Med. – 2018. – Vol. 145. – P. 48–56.

39. Barros R., Moreira P., Padrão P., et al. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36(4). – P. 1068–1074.
40. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17(1). – P. 4–12.
41. Belfort R., Harrison S.A., Brown K., et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355(22). – P. 2297–2307.
42. Bennett W.D., Ivins S., Alexis N.E., et al. Effect of obesity on acute ozone-induced changes in airway function, reactivity, and inflammation in adult females // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(8). – P. e0160030.
43. Berry A., Busse W.W. Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment? // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137(5). – P. 1317–1324.
44. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175(7). – P. 661–666.
45. Bianco A., Mazzeo G., Turchiarelli V., et al. Adiponectin: an attractive marker for metabolic disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5(10). – P. 4115–4125.
46. Bianco A., Nigro E., Monaco M.L., et al. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 43. – P. 20–25.
47. Borkan G.A., Gerzof S.G., Robbins A.H., et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1982. – Vol. 36(1). – P. 172–177.
48. Boulet L.P. Asthma and obesity // *Clin. Exp. Allergy.* – 2013. – Vol. 43(1). – P. 8–21.
49. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101(11). – P. 2240–2247.

50. Boulet L.P., Turcotte H., Martin J., Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106(5). – P. 651–660.
51. Boyle V.T., Thorstensen E.B., Thompson J.M.D., et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2017. – Vol. 41(12). – P. 1755–1760.
52. Britton J., Pavord I., Richards K., et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyper-reactivity in a random adult population sample // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344(8919). – P. 357–362.
53. Brumpton B.M., Camargo C.A. Jr., Romundstad P.R., et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42(6). – P. 1495–1502.
54. Bruno A., Pace E., Chanez P., et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124(2). – P. 230–237.e1–4.
55. Busse W.W., Holgate S., Kerwin E., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188(11). – P. 1294–1302.
56. Capelo A.V., da Fonseca V.M., Peixoto M.V.M., et al. Visceral adiposity is associated with cytokines and decrease in lung function in women with persistent asthma // *Rev. Port. Pneumol.* – 2016. – Vol. 22(5). – P. 255–261.
57. Chong L., Liu L., Zhu L., et al. Expression levels of predominant adipokines and activations of STAT3, STAT6 in an experimental mice model of obese asthma // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 18(1). – P. 62–71.
58. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 963–974.

59. Coffey M.J., Torretti B., Mancuso P. Adipokines and cysteinyl leukotrienes in the pathogenesis of asthma // *J. Allergy (Cairo)*. – 2015. – Vol. 2015. – URL: <https://doi.org/10.1155/2015/157919>.
60. Cohen R.I., Ye X., Ramdeo R., Liu S.F. The number and function of T regulatory cells in obese atopic female asthmatics // *J. Asthma*. – 2019. – Vol. 56(3). – P. 303–310.
61. Corley D.A., Kubo A., Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms // *Gut*. – 2007. – Vol. 56(6). – P. 756–762.
62. Cornier M.A., Despres J.P., Davis N., et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124(18). – P. 1996–2019.
63. Curto E., Crespo-Lessmann A., Gonzalez-Gutierrez M.V., et al. Is asthma in the elderly different? Functional and clinical characteristics of asthma in individuals aged 65 years and older // *Asthma Research and Practice*. – 2019. – Vol. 5(1). – URL: <https://doi.org/10.1186/s40733-019-0049-x>.
64. Daniele A., Cammarata R., Pasanisi F., et al. Molecular analysis of the adiponectin gene in severely obese patients from southern Italy // *Ann. Nutr. Metab.* – 2008. – Vol. 53(3–4). – P. 155–161.
65. de Koning L., Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28(7). – P. 850–856.
66. de Lima Azambuja R., da Costa Santos Azambuja L.S., Costa C., Rufino R. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? // *Lung*. – 2015. – Vol. 193(5). – P. 749–755.
67. Després J.P., Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease // *Nutr. Res. Rev.* – 1993. – Vol. 6(1). – P. 137–159.
68. Dixon A.E., Subramanian M., DeSarno M., et al. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity // *Respir. Res.* – 2015. – Vol. 16. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610598/>.

69. Dixon A.E. Adipokines and asthma // *Chest.* – 2009. – Vol. 135(2). – P. 255–256.
70. Elliot J.G., Donovan G.M., Wang K.C.W., et al. Fatty airways: implications for obstructive disease // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54(6). – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.00857-2019>.
71. Everaere L., Ait Yahia S., Boute M., et al. Innate lymphoid cells at the interface between obesity and asthma // *Immunology.* – 2018. – Vol. 153(1). – P. 21–30.
72. Farah C.S., Salome C.M. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17(3). – P. 412–421.
73. Forte G.C., Almeida J.C., da Silva D.T.R., et al. Association between anthropometric markers and asthma control, quality of life and pulmonary function in adults with asthma // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2019. – Vol. 32(1). – P. 80–85.
74. Freitas P.D., Ferreira P.G., Silva A.G., et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A randomized controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195(1). – P. 32–42.
75. FriedenberG F.K., Xanthopoulos M., Foster G.D., Richter J.E. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103(8). – P. 2111–2122.
76. Galgani M., De Rosa V., La Cava A., Matarese G. Role of metabolism in the immunobiology of regulatory T cells // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 197(7). – P. 2567–2575.
77. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2020. – URL: www.ginasthma.org.
78. Gonzalez-Barcala F.J., Nieto-Fontarigo J.J., Lourido-Cebreiro T., et al. Obesity does not increase the risk of asthma readmissions // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(1). – URL: <https://europepmc.org/article/med/31947560>.
79. Goudarzi H., Konno S., Kimura H., et al. Impact of abdominal visceral adiposity on adult asthma symptoms // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7(4). – P. 1222–1229.e5.

80. Gueron A.D., Ortega C.B., Lee H.J., et al. Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery // *Surg. Endosc.* – 2019. – Vol. 33(6). – P. 1967–1975.
81. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E., et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178(3). – P. 218–224.
82. Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M., et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116(6). – P. 1235–1241.
83. Hasegawa K., Tsugawa Y., Chang Y., Camargo Jr. C.A. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136(2). – P. 288–294.e8.
84. Haugen F., Drevon C.A. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148(11). – P. 5478–5486.
85. Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W., et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127(6). – P. 1486–1493.e2.
86. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders // *Nature.* – 2006. – Vol. 444(7121). – P. 860–867.
87. Hsiao H.P., Lin M.C., Wu C.C., et al. Sex-specific asthma phenotypes, inflammatory patterns, and asthma control in a cluster analysis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7(2). – P. 556–567.e15.
88. Hug C., Wang J., Ahmad N.S., et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101(28). – P. 10308–10313.
89. Irani C., Adib S., Halaby G., Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19(1). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31208379/>.
90. Jartti T., Saarikoski L., Jartti L., et al. Obesity, adipokines and asthma // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64(5). – P. 770–777.

91. Jeong A., Imboden M., Hansen S., et al. Heterogeneity of obesity-asthma association disentangled by latent class analysis, the SAPALDIA cohort // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 125. – P. 25–32.
92. Jonckheere A.C., Bullens D.M.A., Seys S.F. Innate lymphoid cells in asthma: pathophysiological insights from murine models to human asthma phenotypes // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 53–60.
93. Julien J.Y., Martin J.G., Ernst P., et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124(2). – P. 371–376.
94. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26(3). – P. 439–451.
95. Kang M., Sohn S.J., Shin M.H. Association between body mass index and prevalence of asthma in Korean adults // *Chonnam Med. J.* – 2020. – Vol. 56(1). – P. 62–67.
96. Kaplan A., Hardjojo A., Yu S., Price D. Asthma across age: insights from primary care // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00162>.
97. Kasteleyn M.J., Bonten T.N., de Mutsert R., et al. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study // *Respir. Res.* – 2017. – Vol. 18(1). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212496/>.
98. Kato H., Ueki S., Kamada R., et al. Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 155(4). – P. 335–344.
99. Kilic H., Oguzulgen I.K., Bakir F., Turktas H. Asthma in obese women: outcomes and factors involved // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 21(4). – P. 290–296.
100. Kim K.M., Kim S.S., Kwon J.W., et al. Association between subcutaneous abdominal fat and airway hyperresponsiveness // *Allergy Asthma Proc.* – 2011. – Vol. 32(1). – P. 68–73.

101. Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there a link between obesity and asthma? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 6(3). – P. 189–195.
102. Krishnan V., Diette G.B., Rand C.S., et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174(6). – P. 633–638.
103. Laerum B.N., Wentzel-Larsen T., Gulsvik A., et al. Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007. – Vol. 37(11). – P. 1616–1623.
104. Lang J.E., Mougey E.B., Hossain M.J., et al. Fish oil supplementation in overweight/obese patients with uncontrolled asthma. A randomized trial // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2019. – Vol. 16(5). – P. 554–562.
105. Le Jemtel T.H., Samson R., Milligan G., et al. Visceral adipose tissue accumulation and residual cardiovascular risk // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – Vol. 20(9). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29992362/>.
106. Liang L., Hur J., Kang J.Y., et al. Effect of the anti-IL-17 antibody on allergic inflammation in an obesity-related asthma model // *Korean J. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 33(6). – P. 1210–1223.
107. Liu J., Divoux A., Sun J., et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15(8). – P. 940–945.
108. Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121(6). – P. 2111–2117.
109. Luo Y., Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity // *J. Mol. Cell Biol.* – 2016. – Vol. 8(2). – P. 120–128.
110. Ma J., Strub P., Xiao L., et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12(1). – P. 1–11.
111. Maniscalco M., Zamparelli A.S., Vitale D.F., et al. Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of

life in asthmatic patients with severe obesity: a pilot study // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 130. – P. 69–74.

112. Manolopoulos K.N., Karpe F., Frayn K.N. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health // *Int. J. Obes.* – 2010. – Vol. 34(6). – P. 949–959.

113. Matsuzawa Y., Nakamura T., Shimomura I., Kotani K. Visceral fat accumulation and cardiovascular disease // *Obes. Res.* – 1995. – Vol. 3(Suppl. 5). – P. 645S–647S.

114. Mattioli B., Straface E., Quaranta M.G., et al. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174(11). – P. 6820–6828.

115. Matulonga-Diakiese B., Courbon D., Fournier A., et al. Risk of asthma onset after natural and surgical menopause: results from the French E3N cohort // *Maturitas.* – 2018. – Vol. 118. – P. 44–50.

116. Medoff B.D., Okamoto Y., Leyton P., et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 41(4). – P. 397–406.

117. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26(2). – P. 319–338.

118. Montani J.P., Carroll J.F., Dwyer T.M., et al. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28(Suppl 4). – P.S58–S65.

119. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181(4). – P. 315–323.

120. Morgan C.I., Ledford J.R., Zhou P., Page K. Zinc supplementation alters airway inflammation and airway hyperresponsiveness to a common allergen // *J. Inflamm.* – 2011. – Vol. 8. – URL: <http://www.journal-inflammation.com/content/8/1/36>.

121. Murano I., Barbatelli G., Parisani V., et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49(7). – P. 1562–1568.

122. Nagel G., Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59(1). – P. 8–15.
123. Nasiri Kalmarzi R., Ataee P., Mansori M., et al. Serum levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma severity, lung function and BMI // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2017. – Vol. 45(3). – P. 258–264.
124. Neffen H., Chahuan M., Hernandez D.D., et al. Key factors associated with uncontrolled asthma – the asthma control in Latin America Study // *J. Asthma.* – 2020. – Vol. 57(2). – P. 113–122.
125. Nigro E., Scudiero O., Sarnataro D., et al. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TNF α and IL-1 β toxicity through AdipoR1 // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2013. – Vol. 45(6). – P. 1145–1153.
126. Ohashi K., Parker J.L., Ouchi N., et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285(9). – P. 6153–6160.
127. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100(25). – P. 2473–2476.
128. Özbey Ü., Balaban S., Sözüner Z.Ç., et al. The effects of diet-induced weight loss on asthma control and quality of life in obese adults with asthma: a randomized controlled trial // *J. Asthma.* – 2020. – Vol. 57(6). – P. 618–626.
129. Pakhale S., Baron J., Dent R., et al. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? // *Chest.* – 2015. – Vol. 147(6). – P. 1582–1590.
130. Periyalil H.A., Wood L.G., Scott H.A., et al. Macrophage activation, age and sex effects of immunometabolism in obese asthma // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45(2). – P. 388–395.
131. Periyalil H.A., Wood L.G., Wright T.A., et al. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation // *Clin. Exp. Allergy.* – 2018. – Vol. 48(6). – P. 641–649.

132. Peters M.C., McGrath K.W., Hawkins G.A., et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4(7). – P. 574–584.
133. Peters M.C., Mekonnen Z.K., Yuan S., et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133(2). – P. 388–394.
134. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141(4). – P. 1169–1179.
135. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27(3). – P. 495–503.
136. Pfeffer P.E., Lu H., Mann E.H., et al. Effects of vitamin D on inflammatory and oxidative stress responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13(8). – P. e0200040.
137. Phillips G.B., Jing T., Heymsfield S.B. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57(6). – P. 838–844.
138. Pitter G., Ludvigsson J.F., Romor P., et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children // *Eur. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 31(1). – P. 85–94.
139. Price D., Wilson A.M., Chisholm A., et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice // *J. Asthma Allergy.* – 2016. – Vol. 9. – P. 1–12.
140. Ronmark E., Andersson C., Nystrom L., et al. Obesity increases the risk of incident asthma among adults // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25(2). – P. 282–288.
141. Rosenbaum M., Leibel R.L. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84(6). – P. 1784–1789.
142. Scherzer R., Grayson M.H. Heterogeneity and the origins of asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121(4). – P. 200–405.

143. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., et al. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71(7). – P. 1037–1047.
144. Shore S.A. Mechanistic basis for obesity-related increases in ozone-induced airway hyperresponsiveness in mice // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14(Suppl. 5). – P. S357–S362.
145. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L., et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118(2). – P. 389–395.
146. Shoshtari M.H., Malayeri H.T., Bejestani H.S. The relationship between body mass index and increased airway reactivity based on methacholine challenge test results // *Adv. Dermatol. Allergol.* – 2017. – Vol. 34(6). – P. 580–586.
147. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E., et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186(7). – P. 598–605.
148. Sismanopoulos N., Delivanis D.A., Mavrommati D., et al. Do mast cells link obesity and asthma? // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68(1). – P. 8–15.
149. Sjöström L., Kvist H., Cederblad A., Tylén U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K and tritium // *Am. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 250. – P. E736–E745.
150. Skaaby T., Taylor A.E., Thuesen B.H., et al. Estimating the causal effect of body mass index on hay fever, asthma and lung function using Mendelian randomization // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73(1). – P. 153–164.
151. Song W.J., Kim S.H., Lim S., et al. Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 109(4). – P. 243–248.
152. Sood A., Cui X., Qualls C., et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63(10). – P. 877–882.
153. Sood A., Dawson B.K., Eid W., et al. Obesity is associated with bronchial hyper-responsiveness in women // *J. Asthma*. – 2005. – Vol. 42(10). – P. 847–852.

154. Sood A., Dominic E., Qualls C., et al. Serum adiponectin is associated with adverse outcomes of asthma in men but not in women // *Front. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186942/>.
155. Sood A., Qualls C., Schuyler M., et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186(1). – P. 41–47.
156. Sood A., Seagrave J., Herbert G., et al. High sputum total adiponectin is associated with low odds for asthma // *J. Asthma.* – 2014. – Vol. 51(5). – P 459–466.
157. Soutar A., Seaton A., Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants // *Thorax.* – 1997. – Vol. 52(2). – P. 166–170.
158. Stein M.R. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115(Suppl. 3A). – P. 55S–59S.
159. Stenius-Aarniala B., Poussa T., Kvarnström J., et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320(7238). – P. 827–832.
160. Strom K., Janzon L., Mattisson I., et al. Asthma but not smoking-related airflow limitation is associated with a high fat diet in men: results from the population study «Men Born in 1914», Malmo, Sweden // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 1996. – Vol. 51(1). – P. 16–21.
161. Sunadome H., Matsumoto H., Izuhara Y., et al. Correlation between eosinophil count, its genetic background and body mass index: The Nagahama Study // *Allergol. Int.* – 2020. – Vol. 69(1). – P. 46–52.
162. Sutherland E.R., Goleva E., Jackson L.P., et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181(7). – P. 699–704.
163. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M., et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178(7). – P. 682–687.
164. Sutherland T.J.T., Sears M.R., McLachlan C.R., et al. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2009. – Vol. 103(2). – P. 101–107.

165. Suzukawa M., Koketsu R., Baba S., et al. Leptin enhances ICAM-1 expression, induces migration and cytokine synthesis, and prolongs survival of human airway epithelial cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2015. – Vol. 309(8). – P. L801–L811.
166. Taideman J., Pérez-Novo C.A., Rottiers I., et al. Human mast cells express leptin and leptin receptors // *Histochem. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 131(6). – P. 703–711.
167. Takeuchi T., Misaki A., Fujita J., et al. T-cadherin (CDH13, H-cadherin) expression downregulated surfactant protein D in bronchioloalveolar cells // *Virchows Arch.* – 2001. – Vol. 438(4). – P. 370–375.
168. Taleb S., Herbin O., Ait-Oufella H., et al. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27(12). – P. 2691–2698.
169. Tang M., Henderson R.J., Holbrook J.T., et al. Does obesity increase respiratory tract infections in patients with asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7(3). – P. 954–961.e6.
170. Tashiro H., Cho Y., Kasahara D.I., et al. Microbiota contribute to obesity-related increases in the pulmonary response to ozone // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 61(6). – P. 702–712.
171. Tayama K., Inukai T., Shimomura Y. Preperitoneal fat deposition estimated by ultrasonography in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1999. – Vol. 43(1). – P. 49–58.
172. Telenga E.D., Tideman S.W., Kerstjens H.A.M., et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67(8). – P. 1060–1068.
173. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6(10). – P. 772–783.
174. Triebner K., Johannessen A., Puggini L., et al. Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137(1). – P. 50–57.e6.

175. Trinh H.K.T.; Ban G.Y.; Lee J.H.; Park H.S. Leukotriene receptor antagonists for the treatment of asthma in elderly patients // *Drugs Aging*. – 2016. – Vol. 33(10). – P. 699–710.
176. Troisi R.J., Speizer F.E., Willett W.C., et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1183–1188.
177. Tsao T.S. Assembly of adiponectin oligomers // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2014. – Vol. 15(2). – P. 125–136.
178. Tsaroucha A., Daniil Z., Malli F., et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods // *J. Asthma*. – 2013. – Vol. 50(2). – P. 188–197.
179. Ubags N.D.J., Stapleton R.D., Vernooij J.H.J., et al. Hyperleptinemia is associated with impaired pulmonary host defense // *JCI Insight*. – 2016. – Vol. 1(8). – P. e82101.
180. Van Harmelen V., Reynisdottir S., Eriksson P., et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47(6). – P. 913–917.
181. van Huisstede A., Rudolphus A., Castro Cabezas M., et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70(7). – P. 659–667.
182. Van Sinderen M.L., Steinberg G.R., Jørgensen S.B., et al. Effects of estrogens on adipokines and glucose homeostasis in female aromatase knockout mice // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(8). – P. e0136143.
183. Veugelers P.J., Porter G.A., Guernsey D.L., Casson A.G. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma // *Dis. Esophagus*. – 2006. – Vol. 19(5). – P. 321–328.
184. Vlachos I.S., Hatzioannou A., Perelas A., Perrea D.N. Sonographic assessment of regional adiposity // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol. 189(6). – P. 1545–1553.

185. Vortmann M., Eisner M.D. BMI and health status among adults with asthma // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16(1). – P. 146–152.
186. Wang C., Jackson G., Jones T.H., et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34(7). – P. 1669–1675.
187. Wang L., Murk W., DeWan A.T. Genome-wide gene by environment interaction analysis identifies common SNPs at 17q21.2 that are associated with increased body mass index only among asthmatics // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10(12). – P. e0144114.
188. Watanabe K., Suzukawa M., Arakawa S., et al. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor // *Allergol. Int.* – 2019. – Vol. 68S. – P. S3–S8.
189. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112(12). – P. 1796–1808.
190. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363(9403). – P. 157–163.
191. Williams A.S., Kasahara D.I., Verbut N.G., et al. Role of the adiponectin binding protein, T-cadherin (Cdh13), in allergic airways responses in mice // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(7). – P. e41088.
192. Wood L.G., Garg M.L., Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127(5). – P. 1133–1140.
193. Woods R.K., Raven J.M., Walters E.H., et al. Fatty acid levels and risk of asthma in young adults // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59(2). – P. 105–110.
194. Yamamoto R., Ueki S., Moritoki Y., et al. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implications in allergic inflammation // *J. Asthma*. – 2013. – Vol. 50(8). – P. 828–835.

195. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13(3). – P. 332–339.
196. Yang M.S., Choi S., Choi Y., Jin K.N. Association between airway parameters and abdominal fat measured via computed tomography in asthmatic patients // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2018. – Vol. 10(5). – P. 503–515.
197. Yuan T., Li J., Zhao W.G., et al. Effects of estrogen on insulin sensitivity and adipokines in mice // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2015. – Vol. 37(3). – P. 269–273.
198. Zhang X., Zheng J., Zhang L., et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control // *Allergy Asthma Proc.* – 2018. – Vol. 39(1). – P. 43–50.
199. Zheng H., Wu D., Wu X., et al. Leptin promotes allergic airway inflammation through targeting the unfolded protein response pathway // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – P. 1–12.
200. Zhu L., Chen X., Chong L., et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway // *Int. Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 67. – P. 396–407.
201. Zhu Z., Guo Y., Shi H., et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145(2). – P. 537–549.