

Фенотип бронхиальной астмы с ожирением

1 – Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8;

2 – поликлиника № 32: 197022, Санкт-Петербург, Вяземский пер., 3

V.N.Mineev, T.M.Lalaeva, T.S.Vasilyeva, V.I.Trofimov

Phenotype of bronchial asthma with obesity

Key words: bronchial asthma, obesity, adipokines, phenotype.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, адипокины, фенотип.

Как известно, бронхиальная астма (БА) – это "чрезвычайно гетерогенное заболевание, причем эта гетерогенность проявляется не только в различиях между отдельными больными, но и в динамике патологического процесса у каждого больного" [1]. Многообразие, богатство индивидуальных проявлений БА подчеркивали еще клиницисты прошлого: "Астматики часто говорят "моя астма" (*Монкорже*, XIX в.); "У всякой астмы – своя фантазия" (*Труссо*, XIX в.) [2]. Именно гетерогенность заболевания диктует необходимость максимально индивидуализированного лечения. В этом отношении огромную практическую пользу оказала разработанная *Г.Б.Федосеевым* концепция клинико-патогенетических вариантов БА [3], сохраняющая свое приоритетное значение и в настоящее время.

Вопросу гетерогенности заболевания уделено внимание и в рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой пересмотра 2010 г. (GINA) [4]. Здесь рассматривается гетерогенность как клинических проявлений БА, так и их ответа на проводимую терапию. При этом данное явление часто описывают с точки зрения т. н. "фенотипа" и даже "субфенотипа" БА – совокупности характеристик, формирующихся в результате взаимодействия между генетическими свойствами организма и факторами окружающей среды [5, 6].

В настоящее время продолжается поиск характерных патологических и молекулярных особенностей фенотипов БА, которые могут стать основой для разработки индивидуальной терапии и для прогнозирования течения [7]. Ранее при исследовании особенностей лептиновой сигнализации при БА нами был выявлен феномен повышенного уровня лептина в плазме крови, коррелирующий с целым рядом клинических особенностей сопутствующих заболеваний, которые включали, помимо избыточного веса и ожирения, сахарный диабет, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца [8]. Результаты работы позволили предположить, что пациенты с БА и ожирением имеют особый фенотип, проявляющийся не только наличием определенных сопут-

ствующих заболеваний, но и особенностями контроля патологии, в т. ч. глюкокортикостероидами (ГКС). Так, наиболее выраженное повышение уровня лептина у больных БА с тяжелым течением, получающих системные ГКС (включая пациентов с глюкокортикоидной зависимостью) [8], может достаточно прямо указывать на патогенетическую роль ожирения при БА. Известно, что лептин, как и другие цитокины, секретируемые жировой тканью, может способствовать развитию резистентности к терапии ГКС [9], снижая контроль над БА.

Кроме того, интерес аллергологов, пульмонологов, астмологов к указанной проблеме связан с рядом других обстоятельств [10]. Во-первых, лептин, один из хорошо изученных адипокинов, играет значительную роль в нормальном развитии легких, выступая как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта. Во-вторых, показано, что лептин выполняет важную иммуномодуляторную функцию, обладая, в частности, провоспалительным эффектом, – наряду с такими провоспалительными молекулами, как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин 6 (IL-6), трансформирующий фактор роста- β_1 и С-реактивный белок. В-третьих, ингибирование лептиновой сигнализации может стать многообещающей перспективной лечебной стратегией.

В связи с вышеуказанными фактами была поставлена цель проанализировать литературу, касающуюся сочетания ожирения и БА с точки зрения клинициста, занимающегося диагностикой и лечением больных с подобной патологией. Следует отметить, что в последнее 10-летие распространенность БА и ожирения имеет тенденцию к нарастанию. При этом, по данным эпидемиологических исследований, ожирение повышает риск развития характерной БА [11]. Даже при умеренном увеличении веса риск возрастает, что делает необходимой разработку специального терапевтического подхода при лечении больных с особым феноменом "астма-ожирение". В обзоре будет сделан акцент на следующих

2 положениях: 1) клинических особенностях фенотипа заболевания, который формируется при сочетании ожирения и БА; 2) возможных механизмах, ведущих к формированию особого фенотипа.

К настоящему времени наиболее известными клиническими характеристиками фенотипа "астма-ожирение" являются [11]:

- плохой контроль над БА;
- сниженный ответ на стандартную терапию БА;
- наличие у больных БА коморбидных заболеваний, связанных с ожирением;
- наличие метаболических нарушений, связанных с ожирением.

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что БА у больных с ожирением протекает крайне тяжело [11]. Вначале подобные сообщения носили противоречивый характер, однако по мере накопления данных, полученных на обширном статистическом материале, было подтверждено более тяжелое течение БА и ухудшение контроля над заболеванием при подобной сочетанной патологии, в т. ч. и в отношении повышенного риска госпитализаций [12].

Исходя из этого, вполне естественно было ожидать, что при уменьшении веса будет улучшаться течение заболевания. Действительно, в ряде исследований на течение БА влияла потеря веса, достигнутая посредством как хирургических вмешательств, так и лечебной диеты. В частности, при потере веса было показано улучшение симптоматики и уменьшение потребности в лекарствах [13], причем этот эффект не зависел от возраста, пола больных, а также от страны, в которой проходили исследования.

Примечательно, что влияние ожирения на течение БА и рекомендации по лечению с помощью снижения веса вошли в GINA пересмотра 2010 г. [14]. Аналогичные рекомендации содержатся и в американском руководстве 2009 г. по лечению БА у детей и взрослых [15].

Убедительные данные о положительном влиянии уменьшения веса на течение БА приведены, в частности, в работе *M. Maniscalco et al.*, в которой изучалось влияние потери веса в течение 1 года после соответствующего хирургического вмешательства у больных с тяжелым течением БА и ожирением [16]. После хирургического вмешательства индекс массы тела (ИМТ) снизился с 45 кг / м² до 34 кг / м², при этом при проведении АСТ-теста отмечалось улучшение контроля над БА (количество баллов повысилось с 18 до 22) только в группе оперированных больных.

Аналогичный положительный эффект [17] сохранялся в течение 1 года и при применении энергетически низкой диеты (8-недельная программа): улучшилось качество жизни, снизилась частота обострений, необходимость применения пероральных ГКС, а также наблюдалось улучшение функции внешнего дыхания (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ₁).

Механизмы, с помощью которых потеря веса улучшает контроль БА, до конца не изучены. Вероятно, важны механические факторы, связанные с жи-

рением, но значима и обратимость системного воспаления и оксидативного стресса [18]. По данным литературы, весьма неясным остается и корреляция потери веса с гиперреактивностью бронхов [19].

Пожалуй, представляет большой теоретический и практический интерес материал, приведенный в отечественном руководстве для врачей проф. *А.Н. Кокосовым* – известным специалистом в области разгрузочно-диетической терапии (РДТ) в пульмонологии. В данном документе изложен коллективный опыт отечественных ученых, успешно использующих лечебное голодание, суммированы механизмы положительного эффекта РДТ у больных БА, которые сводятся к следующим [20]:

- подавление аллергического воспаления;
- гипосенсибилизация;
- стимуляция и улучшение функции надпочечников;
- угнетение аутоиммунного компонента патогенеза;
- улучшение бронхиальной проходимости;
- дезинтоксикация;
- повышение неспецифической резистентности организма пациента;
- аутолиз патологически измененных клеток и тканей;
- повышение регенеративных процессов в слизистой оболочке бронхов, по-видимому, путем образования и действия биогенных стимуляторов;
- снижение артериального давления крови в большом и малом круге кровообращения, а также улучшение функции сердечно-сосудистой системы;
- снижение массы тела пациента.

Можно согласиться с проф. *А.Н. Кокосовым* в том, что лечебное голодание оказывает свой противовоспалительный эффект – главным образом, за счет стимулирующего влияния на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников. При этом больным БА с ожирением рекомендуется т. н. "ступенчатое" голодание [20]. В любом случае РДТ является методом, оказывающим разноплановое положительное воздействие на различные проявления БА, а также на сопутствующую патологию [20].

Интересный и практически важный аспект фенотипа БА с ожирением – это измененный (худший) ответ на терапию у таких пациентов, что, в частности, является возможной причиной более тяжелого течения основного заболевания. Именно измененный ответ на лечение является одним из факторов плохого контроля над БА. В целом, у больных БА с ожирением ответ на стандартную терапию менее активный, чем у пациентов без лишнего веса. Измененный ответ на лечение описан во многих исследованиях. В работе *M. Peters-Golden et al.* [21] было обнаружено, что ответ на ингаляционные ГКС (иГКС) снижался по мере повышения ИМТ. Такой же сниженный ответ на иГКС описан *L.P. Boulet* и *E. Franssen* [22], которые проанализировали данные 5 исследований по применению флутиказона и комбинации флутиказона с салметеролом. Причины такого измененного ответа на терапию изучаются.

Так, *E.R.Sutherland et al.*, выясняя молекулярные механизмы резистентности к ГКС, выявили *in vitro* стероидную резистентность при исследовании экспрессии фосфатазы-1 MAP-киназы, индуцированной дексаметазоном, в мононуклеарах больных БА с ожирением при изменении ИМТ [23].

Весьма интересны данные *A.E.Dixon et al.*, которые обнаружили плохой контроль над заболеванием (ухудшение течения) у больных БА с ожирением, получавших дополнительно теофиллин [24]. Плохой контроль над БА у таких пациентов, несомненно, связан с теми сопутствующими заболеваниями, которые характерны для ожирения.

Стоит обязательно упомянуть недавнюю работу *F.Holguin et al.* [25], где подчеркивается необходимость оценивать взаимосвязь ожирения и БА с учетом возраста, в котором началась БА (ранее 12-летнего возраста или позднее).

Хорошо известно, что ожирение связано с множественной коморбидностью, включающей в себя артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, обструктивное апноэ во сне, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и депрессию. В частности, ожирение может повышать риск БА посредством таких состояний, как нарушение дыхания во сне и ГЭРБ. Целый ряд авторов предполагает, что ГЭРБ может усугублять проявления БА в популяции больных с ожирением. Так, было показано, что частота ГЭРБ повышается пропорционально ИМТ [26] и ГЭРБ связана с повышенной гиперреактивностью бронхов и затрудненным дыханием [27, 28], что может быть обусловлено стимуляцией блуждающего нерва кислым рефлюксатом в дистальной части пищевода и / или микроаспирацией кислоты в бронхи [29].

В некоторых работах лечение ГЭРБ лекарственными препаратами или хирургическим вмешательством (фундопликация по *Nissen*) приводило к улучшению контроля над БА [30], хотя в недавнем исследовании обнаружено, что это не является неоспоримым фактом для больных с минимальными симптомами ГЭРБ (даже у тех пациентов с ожирением, у которых были выявлены положительные рН-тесты) [31]. Потенциальный вклад ГЭРБ в патогенез БА у лиц с ожирением требует дальнейших исследований, хотя уже сегодня понятно, что он является значительным.

Частота апноэ во время сна выше у больных тяжелой БА по сравнению с пациентами с умеренной БА – при условии сопоставимого ИМТ [32]. Это позволяет предполагать, что апноэ сна может быть связано с тяжестью БА и, следовательно, этим может объясняться плохой контроль над БА у больных с ожирением. Возможные механизмы, с помощью которых нарушения дыхания во сне могут способствовать утяжелению течения БА, включают в себя повышенный тонус блуждающего нерва с развитием бронхоконстрикции, воспаление верхних отделов дыхательных путей (в свою очередь ведет к воспалению нижних дыхательных путей), изменение центрального контроля бронхомоторного тонуса.

Еще одним значимым фактором, обуславливающим связь между ожирением и БА, является влияние адипокинов на воспаление бронхов. Жировая ткань метаболически активна, участвует в энергетическом гомеостазе и иммунных ответах. Она секретирует биологически активные цитокины, включая TNF- α , IL-6 и другие адипокины (лептин, адипонектин и резистин). Возможные механизмы взаимосвязи ожирения и БА с участием адипокинов рассмотрены в обзоре *В.Н.Минеева* и *Т.М.Лалаевой* [10].

У людей ожирение приводит к системному воспалению, которое характеризуется повышенными уровнями провоспалительных адипокинов, хемокинов и острофазовых белков [33]. Экспериментальные исследования, проведенные к настоящему времени, дают основание предполагать, что лептин и адипонектин могут модулировать воспаление бронхов и бронхиальную гиперреактивность [11]. Так, лептин, уровень которого повышается пропорционально ИМТ, оказывает ряд провоспалительных эффектов на клетки, вовлеченные в реакции врожденного и приобретенного иммунитета. Первичные проявления адипонектина – это энергетический метаболизм и антидиабетический. Он также обладает противовоспалительным эффектом, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и в то же время индуцирует выработку противовоспалительного рецепторного антагониста IL-1, а также IL-10 [34, 35]. Обнаружено, что содержание адипонектина в сыворотке крови и уровень IL-10 при ожирении снижаются [36] и повышаются по мере потери веса [37, 38].

В целом данные литературы по этой проблеме противоречивы. Подчеркивается, что сила связи между уровнями в сыворотке лептина / адипонектина и наличием БА не всегда достаточна, чтобы объяснить взаимосвязь между БА и ожирением [39, 40]. В этой связи следует отметить, что содержание адипокинов в сыворотке в точности не отражает их концентрацию в легких, и, в частности, по общему уровню адипонектина в сыворотке невозможно судить о содержании биологически активного мультимерного адипонектина [11].

Обсуждая вопрос о значении локальной экспрессии (в эпителии бронхов) этих адипокинов, *A.Bruno et al.* [41] показали, что лептин и лептиновый рецептор экспрессируются эпителием бронхов. Было выявлено снижение экспрессии лептина и лептинового рецептора, коррелирующее с ремоделированием базальной мембраны бронхов, что характеризовало группу больных с тяжелой неконтролируемой БА.

Что касается особенностей воспаления в бронхах у больных с фенотипом "БА с ожирением", то следует отметить, что классически БА характеризуется Th2-аллергическим воспалением и присутствие атопии как фактора риска является общепризнанным (Th2 – Т-хелперы 2-го типа). По данным эпидемиологических исследований, ожирение не является фактором риска для атопии. Так, *A.Loerbroks et al.* показали, что риск развития БА при ожирении не связан с атопическим состоянием [42].

В ряде исследований изучали взаимосвязь между эозинофильным воспалением (как маркером Th2-воспаления) и ИМТ и выясняли, является ли ожирение фактором риска аллергического воспаления в целом и воспаления в бронхах в частности. В работе *E.von Mutius et al.* показано, что ИМТ может быть независимым фактором риска для развития БА у лиц обоих полов и различных этнических групп [43]. Делается вывод о соответствующих стратегиях по снижению веса у детей, которое ведет к снижению частоты БА в детском возрасте. Влияние повышенного ИМТ на БА может быть опосредовано механическими свойствами дыхательной системы при ожирении или скорее повышением активности механизмов воспаления, чем аллергическим эозинофильным воспалением эпителия бронхов [43]. В ряде других исследований показано, что сравнительный риск развития БА выше у больных без аллергии, по сравнению с взрослыми пациентами [44] и детьми [45] с аллергией. На основании этих данных можно предположить, что ожирение не является ни фактором риска для атопии, ни фактором риска для аллергической БА.

Характеристики воспаления бронхов при ожирении изучали с помощью неинвазивных исследований, используя оксид азота (NO), индуцированную мокроту и конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ). Известно, что уровень NO коррелирует с концентрацией эозинофилов в бронхах и используется в клинической практике как маркер воспаления и ответа на лечение. Что касается NO в КВВ, то не выявлено никаких различий в его уровне у больных БА с ожирением или без него [46].

Исследования с использованием индуцированной мокроты показали, что между клеточным воспалением и ИМТ взаимосвязи нет [47] либо наблюдается обратное отношение эозинофилии мокроты к ИМТ у взрослых больных БА [48]. Хотя ожирение, по-видимому, не связано с выраженным эозинофильным воспалением, оно может коррелировать с повышенным уровнем оксидативного стресса в бронхах. Так, *S.Komakula et al.* установили связь между повышенным ИМТ у больных БА и увеличенным содержанием 8-изопростана [49].

Особый характер фенотипа БА с ожирением может объясняться и изменениями легочной механики [50]. Известно, что ожирение может быть ассоциировано со сниженным резервным объемом выдоха (функциональной остаточной емкостью (ФОЕ) и дыхательным объемом [51]. Более того, ожирение у лиц без БА ассоциировано со снижением бронхопротекции глубоким вдохом во время индуцированной бронхоконстрикции [52]. Ожирение также вызывает снижение ОФВ₁, ФОЕ и индекса Тиффно (отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких).

Важны наблюдения, свидетельствующие о том, что потеря веса ассоциирована с существенным уменьшением симптомов БА даже без улучшения бронхиальной реактивности [53].

Интересен еще один аспект исследований, который может объяснить взаимосвязь между ожирением и БА, — это наличие метаболического синдрома

как связующего звена патогенеза ожирения и БА. Как известно, ожирение и, главным образом, центральное ожирение является важным компонентом метаболического синдрома.

D.R.Cottam et al. [54] обнаружили, что манифестация ожирения проявлялась хроническим низкоуровневым воспалением (включая повышение моноцитов и эозинофилов), которое было обратимым в течение 6 мес. после хирургического лечения. С другой стороны, потеря веса с помощью низкокалорийной диеты ассоциировалась с системным воспалением [55]. Полагают, что метаболический синдром может вносить дополнительный вклад в это низкоуровневое системное воспаление.

Обсуждается вопрос о взаимосвязи между нарушением легочной функции и метаболическим синдромом, его связи с симптоматикой БА, о влиянии инсулиновой резистентности и ожирения на риск сенсibilизации аэроаллергенами и развития БА [56]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, является ли метаболический синдром или его отдельные компоненты "недостающим звеном" между ожирением и БА [56]. В целом пока доказательства связи между метаболическим синдромом и БА скудны, главным образом потому, что это относительно новая концепция.

Подводя итог, отметим, что в предыдущих обзорах, касающихся взаимоотношений между ожирением и БА, выдвигаются 5 гипотез, объясняющих подобную взаимосвязь [56].

Первая гипотеза привлекает внимание к диетическим особенностям. Так, люди с ожирением потребляют пищу с меньшим питательным потенциалом, содержащую меньше витаминов и больше жира. При этом учитывается, что высокое количество жира в питании ассоциировано с БА, а дефицит цинка и магния также ассоциированы с БА и бронхиальной гиперреактивностью.

Согласно 2-й гипотезе, ожирение и БА могут иметь одинаковые генетические факторы. Это было, в частности, продемонстрировано в обширном исследовании с участием 1 384 близнецов, где была выявлена связь между БА и ИМТ [57].

В основе 3-й гипотезы — коморбидность (ГЭРБ, синдром обструктивного апноэ), которая является фактором риска для развития БА и ожирения.

По 4-й гипотезе, ожирение может изменять параметры легочной функции.

В соответствии с 5-й гипотезой системное воспаление посредством адипокинов жировой ткани может приводить к БА. Предполагается, что медиаторы воспаления из жировой ткани попадают в системную циркуляцию и затем в легочную паренхиму, где они могут вызывать или интенсифицировать воспаление бронхов. При этом ожирение рассматривается как состояние хронического слабовыраженного воспаления, характеризующегося дисбалансом между про- и противовоспалительными белками жировой ткани. В этом отношении также привлекает внимание связь БА и метаболического синдрома как формы системного воспаления.

Фенотип БА с ожирением может вызывать трудности не только лечебного, но и диагностического характера — с учетом возможности гипердиагностики БА у больных с ожирением [58, 59].

Литература

1. Федосеев Г.Б. Частная аллергология. СПб.: Нордмед-Издат; 2001; т. 2.
2. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмед-Издат; 2006.
3. Федосеев Г.Б. Современные представления о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: Актовая речь. Л.; 1982.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, updated 2010; www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010
5. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin. Pulm. Med.* 2004; 10:44–50.
6. Bradding P., Green R.H. Subclinical phenotypes of asthma. *Curr Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10 (1): 54–59.
7. Nirav B.R., Prescott W.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232.
8. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Берестовская В.С. и др. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме. *Клин. мед.* 2009; 7: 33–37.
9. Webster J.C., Oakley R.H., Jewell C.M. et al. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 6865–6870.
10. Минеев В.Н., Лалаева Т.М. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины. *Врач* 2011; 4: 53–56.
11. Lugogo N.L., Kraft M., Dixon A.E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol.* 2010; 108: 729–734.
12. Mosen D.M., Schatz M., Magid D.J., Camargo C.A. Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 507–511.
13. Eneli I.U., Skybo T., Camargo C.A. Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63: 671–676.
14. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), updated 2010; <http://www.ginasthma.org>
15. Clinical Practice Guideline for the Management of Asthma in Children and Adults. VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Department of Veterans Affairs. Department of Defense. Version 2.0; 2009; <http://www.healthquality.va.gov/asthma>
16. Maniscalco M., Zedda A., Faraone S. et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 102–108.
17. Stenius-Aarniala B., Poussa T., Kvarnstrom J. et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *Br. Med. J.* 2000; 320: 827–832.
18. Johnson J.B., Sumner W., Cutler R.G. et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42: 665–674.
19. Aaron S.D., Fergusson D., Dent R. et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046–2052.
20. Кокосов А.Н. (ред.). Разгрузочно-диетическая терапия: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2007.
21. 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; 27: 495–503.
22. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 2240–2247.
23. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M. et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 682–687.
24. Dixon A.E., Shade D.M., Cohen R.I. et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *Asthma* 2006; 43: 553–558.
25. Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1486–1493.
26. Friedenberг F.K., Xanthopoulos M., Foster G.D., Richter J.E. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2111–2122.
27. Bagnato G.F., Gulli S., Giacobbe O. et al. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration* 2000; 67: 507–509.
28. Hancox R.J., Poulton R., Taylor D.R. et al. Associations between respiratory symptoms, lung function and gastroesophageal reflux symptoms in a population-based birth cohort. *Respir. Res.* 2006; 7: 142.
29. Stein M.R. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am. J. Med.* 2003; 115 (Suppl. 3A): 55S–59S.
30. Kiljander T.O., Salomaa E.R., Hietanen E.K. et al. Gastroesophageal reflux and bronchial responsiveness: correlation and the effect of fundoplication. *Respiration* 2002; 69: 434–439.
31. Mastronarde J.G., Anthonisen N.R., Castro M. et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1487–1499.
32. 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; 124: 371–376.
33. Straczkowski M., Dzieńis-Straczkowska S., Stepień A. et al. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *J. Clin. Endocrinol.* 2002; 87: 4602–4606.
34. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046–2049.
35. Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 323: 630–635.
36. Hotta K., Funahashi T., Bodkin N.L. et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133.
37. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K. et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942–947.
38. Jung S.H., Park H.S., Kim K.S. et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19: 371–375.
39. Sood A., Cui X., Qualls C. et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax* 2008; 63: 877–882.

40. Sood A., Ford E.S., Camargo C.A. Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300–305.
41. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 230–237.
42. Loerbroks A., Apfelbacher C.J., Amelang M., Sturmer T. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever. *Ann. Epidemiol.* 2008; 18: 283–289.
43. von Mutius E., Schwartz J., Neas L.M. et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56:835–838.
44. Chen Y., Dales R., Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest* 2006; 130: 890–895.
45. von Kries R., Hermann M., Grunert V.P., von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 2001; 56: 318–322.
46. Kazaks A., Uriu-Adams J.Y., Stern J.S., Albertson T.E. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 929–930.
47. Sutherland T.J., Cowan J.O., Young S. et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 469–475.
48. van Veen I.H., Ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008; 63: 570–574.
49. Komakula S., Khatri S., Mermis J. et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir. Res.* 2007; 8: 32.
50. Lessard A., Turcotte H., Cormier Y., Boulet L.-Ph. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 2008; 134: 317–323.
51. Parameswaran K., Todd D.C., Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can. Respir. J.* 2006; 13: 203–210.
52. Boulet L.P., Turcotte H., Boulet G. et al. Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: influence of body mass index. *Can. Respir. J.* 2005; 12: 371–376.
53. Bustos P., Amigo H., Oyarzun M. et al. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. *Int. J. Obes. (Lond)* 2005; 29: 804–809.
54. Cottam D.R., Schaefer P.A., Shaftan G.W. et al. Effect of surgically-induced weight loss on leukocyte indicators of chronic inflammation in morbid obesity. *Obes. Surg.* 2002; 12: 335–342.
55. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *J.A.M.A.* 2003; 289: 1799–1804.
56. van Huisstede A., Braunstahl G.J. Obesity and asthma: comorbidity or causal relationship? *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2010; 73 (3): 116–123.
57. 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; 116: 1235–1241.
58. Pakhale S., Doucette S., Vandemheen K. et al. A comparison of obese and nonobese asthmatics: Exploring an asthma-obesity interaction. *Chest* 2010; 137: 1316–1323.
59. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Boulet L.P. et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *Can. Med. Assoc. J.* 2008; 179: 1121–1131.

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н. проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Лалаева Татьяна Михайловна – к. м. н., очный докторант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кандидат медицинских наук; тел.: (812) 234-24-75; e-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Васильева Татьяна Сергеевна – заочный аспирант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-24-75; e-mail: tosa14@rambler.ru

Трофимов Василий Иванович – проф., д. м. н., зав. кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-24-54; e-mail: trofvi@mail.ru

Поступила 08.09.11
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.248-06:616-056