

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf642919>

EDN: MYIMTD



Бронхиальная астма и ожирение: особенности системного воспаления в зависимости от времени дебюта астмы

Д.А. Аникин^{1,2}, И.А. Соловьева^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2},
А.Ю. Крапошина^{1,2}

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

² Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Бронхиальная астма (БА) — сложное гетерогенное полиэтиологическое хроническое заболевание. Представляют интерес патофизиологические механизмы взаимодействия БА и ожирения.

Цель. Оценить особенности цитокинового профиля у больных БА в сочетании с ожирением в зависимости от времени дебюта астмы.

Методы. Обследовано 180 человек: 150 больных БА различной степени тяжести, разделённых с учётом индекса массы тела, составили две группы исследования: с индексом массы тела от 18,5 до 25 кг/м² ($n=52$) — «БА»; с индексом массы тела от 30 до 35 кг/м² ($n=98$). Группу контроля составили 30 человек. Далее пациенты с астмой в сочетании с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²) были разделены на две группы в зависимости от времени дебюта астмы: «Ожирение + БА»; «БА + ожирение» (с давностью БА около 10 лет). В процессе исследования оценивали степень тяжести БА с использованием теста по контролю над астмой (АСТ) и опросника по контролю симптомов астмы (АСQ-5), проводили спирографию с бронхолитической пробой, выполняли забор венозной крови для определения показателей цитокинового профиля (фактора некроза опухоли альфа; интерлейкинов — ИЛ-2, 4, 6, 8, 10, 17; интерферона гамма), маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген).

Результаты. Фенотип БА в сочетании с ожирением характеризовался более тяжёлым течением и худшим контролем заболевания, причём в группе «Ожирение + БА» отмечались наиболее выраженные нарушения бронхиальной проходимости. При анализе цитокинового профиля в исследуемых группах был отмечен значимый дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, наиболее выраженным он оказался в группе «Ожирение + БА». Полученные данные подчёркивают важность определения индекса соотношения цитокинов с противоположной активностью (ИЛ-2/ИЛ-4, ИЛ-2/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа/ИЛ-10) для оценки степени выраженности воспалительного процесса и дальнейшей тактики лечения пациентов.

Заключение. Ожирение способствует формированию и поддержанию системного воспаления, усугубляя течение и прогрессирование БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма; ожирение; системное воспаление; цитокины; дебют астмы.

Как цитировать:

Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю. Бронхиальная астма и ожирение: особенности системного воспаления в зависимости от времени дебюта астмы // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 5. С. 444–457. DOI: 10.17816/medjrf642919
EDN: MYIMTD

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf642919>

EDN: MYIMTD

Bronchial Asthma and Obesity: Features of Systemic Inflammation Depending on the Time of Asthma Onset

Dmitry A. Anikin^{1,2}, Irina A. Soloveva^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Natalia V. Gordeeva^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

² Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bronchial asthma (asthma) is a complex, heterogeneous, multifactorial chronic disease. The pathophysiological mechanisms of the interaction between asthma and obesity have attracted considerable attention.

AIM: The work aimed to assess the characteristics of the cytokine profile in patients with asthma and obesity depending on the time of asthma onset.

METHODS: A total of 180 individuals were examined: 150 patients with asthma of varying severity were stratified by body mass index and divided into two study groups: those with a body mass index of 18.5–25 kg/m² ($n = 52$, Asthma group) and those with a body mass index of 30–35 kg/m² ($n = 98$). The control group consisted of 30 individuals. Patients with asthma and obesity (body mass index > 30 kg/m²) were further subdivided into two groups according to the time of asthma onset: Obesity + Asthma and Asthma + Obesity (with asthma duration of approximately 10 years). Asthma severity was assessed using the Asthma Control Test (ACT) and the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Spirometry with bronchodilator testing was performed, and venous blood was collected to determine cytokine profile parameters (tumor necrosis factor- α ; interleukins IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17; interferon- γ) and markers of systemic inflammation (C-reactive protein, fibrinogen).

RESULTS: The asthma–obesity phenotype was characterized by a more severe course and poorer disease control, with the Obesity + Asthma group showing the most pronounced bronchial obstruction. Analysis of the cytokine profile revealed a significant imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, most pronounced in the Obesity + Asthma group. The findings underscore the importance of determining cytokine ratio indices with opposing activities (IL-2/IL-4, IL-2/IL-10, IL-8/IL-10, IL-6/IL-10, tumor necrosis factor- α /IL-10) to assess the severity of the inflammatory process and guide treatment strategies.

CONCLUSION: Obesity contributes to the development and maintenance of systemic inflammation, aggravating the course and progression of asthma.

Keywords: bronchial asthma; obesity; systemic inflammation; cytokines; asthma onset.

To cite this article:

Anikin DA, Soloveva IA, Demko IV, Sobko EA, Gordeeva NV, Kraposhina AY. Bronchial Asthma and Obesity: Features of Systemic Inflammation Depending on the Time of Asthma Onset. *Russian Medicine*. 2025;31(5):444–457. DOI: 10.17816/medjrf642919 EDN: MYIMTD

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — сложное гетерогенное полиэтиологическое хроническое заболевание, в основе патогенеза которого лежат хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей и их гиперреактивность. При этом воспалительный процесс органов дыхания у больных БА неоднороден, поэтому оценка течения заболевания не только по клиническим показателям, но и по биомаркерам как неспецифического, так и специфического воспаления является достаточно актуальной [1–3].

Известно, что в последние несколько десятилетий во всём мире возрастает распространённость как БА, так и ожирения. Доказано, что жировая ткань является метаболически активным органом. Учёные активно исследуют патогенетические механизмы воспаления в жировой ткани. Это воспаление сопровождается клеточной инфильтрацией, нарушением микроциркуляции, фиброзом и дисрегуляцией секреции адипокинов, абсолютным или относительным повышением в крови неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты, цитокины и другие биологически активные вещества [4–6].

Пациенты с астмой и ожирением формируют особый фенотип, ассоциированный с более тяжёлыми клиническими проявлениями и осложнениями БА, такими как тяжёлые нарушения функции лёгких, более частые обострения, низкий уровень контроля заболевания и сниженный ответ на традиционные методы лечения по сравнению с больными астмой, имеющими нормальный вес, что приводит к увеличению объёма медицинской помощи, большим финансовым затратам [7].

Ожирение и БА имеют общие механизмы, ответственные за лежащий в их основе воспалительный процесс. Проводимые исследования подтверждают, что аддитивные или синергические эффекты между воспалительными процессами могут объяснить, например, связь тяжёлой БА с ожирением. В исследованиях влияния ожирения на воспаление в дыхательных путях при БА показано, что ожирение играет важную роль в модуляции иммунного ответа Т-хелперов (Th) и макрофагов, и это приводит к увеличению экспрессии цитокинов клетками Th2 (интерлейкины — ИЛ-4, 5, 9 и 13) и клетками Th17 (ИЛ-17A). Жировая ткань обладает эндокринной активностью и продуцирует провоспалительные цитокины и адипокины, такие как лептин, который может быть ключевым фактором в патогенезе БА при сочетании её с ожирением [8].

Хотя во многих исследованиях сообщалось, что «ожирение с астмой» чаще связано с путём Th2, включая повышенную концентрацию IgE и эозинофильное воспаление, в других исследованиях документально подтверждено, что ожирение связано с воспалительным состоянием, не обусловленным Th2, но вызванным гипоксией адипоцитов с высвобождением провоспалительного лептина, который способствует трансформации макрофагов

висцерального жира в воспалительный тип — M1. В свою очередь M1 запускают каскад провоспалительных цитокинов, таких как интерферон гамма (ИНФ-γ), ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-1β и моноцитарный хемотаксический пептид 1 [9]. Адипокины и другие цитокины, такие как ИЛ-6, секретируемые жировой тканью, также могут влиять на дыхательные пути посредством системного воспаления и метаболической дисфункции [10].

В зарубежных эпидемиологических исследованиях выделяют два основных фенотипа БА, ассоциированной с ожирением, в зависимости от времени дебюта астмы [11–15]: один (asthma complicated by obesity) с более поздним началом астмы; другой (asthma consequent to obesity) характеризуется более ранним началом заболевания.

Несмотря на достигнутый прогресс, патогенетические взаимосвязи и фенотипические особенности БА при ожирении требуют дальнейшего изучения. Важным в понимании механизмов взаимного влияния БА и ожирения, учитывая многогранность, синергизм/антагонизм и плейотропность эффектов цитокинов, участвующих в различных патологических процессах, представляется детализация вопроса о характере воспалительного процесса с учётом тяжести заболеваний, а также времени дебюта астмы относительно ожирения. Своевременное выявление фенотипа БА в сочетании с ожирением имеет решающее значение для оптимизации лечения, адекватной профилактики обострений и осложнений БА.

ЦЕЛЬ

Оценка особенностей цитокинового профиля у больных БА в сочетании с ожирением в зависимости от времени дебюта астмы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное проспективное наблюдательное когортное исследование.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (на кафедре госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО) и аллергологического отделения Краевой клинической больницы (Красноярск).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- наличие диагноза БА согласно определениям «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (2019) по крайней мере за 1 год до визита 1 планируемого исследования;

- аллергическая БА лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого течения; обратимый характер бронхиальной обструкции по данным спирографии по крайней мере в течение последних 12 мес. до визита 1 планируемого исследования;
- отсутствие обострения по крайней мере за 3 мес. до планируемого момента визита 1;
- возможность правильного использования базисных препаратов;
- адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя);
- отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 нед.;
- наличие письменного информированного согласия.

Независимо от тяжести течения астмы больные при включении в исследование находились в стабильном состоянии (вне обострения заболевания в течение последних 2 мес.) и получали базисную терапию.

Критерии не включения:

- любое обострение на момент визита 1 или на протяжении предыдущих 3 мес.;
- возраст пациентов менее 18 лет и более 60 лет;
- признаки острой респираторной инфекции;
- органические причины ожирения;
- наличие инфаркта миокарда менее чем за год до начала исследования;
- декомпенсированные соматические заболевания;
- наличие симптоматических гипертензий;
- гельминтоз за последние 12 мес.;
- тяжёлая почечная и печёночная недостаточность;
- хроническая обструктивная болезнь лёгких;
- наличие злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, болезней крови;
- психические расстройства, тяжёлые поражения центральной нервной системы в стадии декомпенсации (по данным анамнеза);
- другие заболевания органов дыхания: рак лёгкого, активный туберкулёз, интерстициальные заболевания лёгких, острые и хронические нагноительные заболевания лёгких, муковисцидоз, лёгочная гипертензия;
- приём системных глюкокортикоидов (пероральных или инъекционных);
- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- беременность или лактация.

Подбор участников в группы

Всего обследовано 180 человек, из них 150 больных БА различной степени тяжести и группа контроля — 30 человек. Больные БА были разделены с учётом индекса массы тела (ИМТ) на две группы: с ИМТ от 18,5 до 25 кг/м² ($n=52$) — «БА»; с ИМТ от 30 до 35 кг/м² ($n=98$). В свою очередь пациенты с астмой и ожирением ($n=98$) также были разделены на две группы в зависимости от времени дебюта астмы: группа «Ожирение + БА» ($n=48$), в которой

давность астмы на момент включения составляла в среднем 2 года (у данных пациентов с детского возраста наблюдались нарушения питания, проблемы с массой тела, БА развивалась в возрасте старше 18 лет на фоне ожирения); группа «БА + ожирение» с давностью БА около 10 лет ($n=50$). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводили антропометрию с расчётом избыточного веса и определение степени ожирения в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения на основании определения ИМТ и характера распределения жировой ткани — отношение окружность талии/окружность бёдер (ОТ/ОБ). У всех пациентов с ИМТ выше 30 кг/м² отмечалось абдоминально-висцеральное ожирение: ОТ/ОБ >0,85 у женщин и ОТ/ОБ >1 у мужчин по J.S. Stern и соавт. [16].

В процессе исследования оценка степени тяжести БА осуществлялась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА [17]. При проведении работы использованы методики спирометрии на аппарате Master Screen Body (Jaeger, Германия). При выполнении спирометрии руководствовались стандартами качества исследований Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, соблюдали общие положения проведения спирометрии. Степень контроля БА оценивали по критериям «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (2019) и с помощью стандартизированных инструментов: теста по контролю над астмой (АСТ) и опросника по контролю симптомов астмы (ACQ-5). Выполняли забор венозной крови из кубитальной вены для определения показателей цитокинового профиля (ФНО- α ; ИЛ-2, 4, 6, 8, 10, 17; ИНФ- γ), СРБ, фибриногена в периферической крови. Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы StatPlus Professional, сборка 5.9.8.5/Core v. 5.9.33 методами непараметрической статистики. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3], где Ме — медиана, [Q1; Q3] — межквартильный размах. Анализ зависимостей между изученными признаками выполнен с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни. Значимость различий качественных признаков оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее для сравнения данных использовали точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатели	Группы				
	Ожирение + бронхиальная астма (n=48)	Бронхиальная астма + ожирение (n=50)	Бронхиальная астма (n=52)	Контроль (n=30)	p
Мужчины, n/%	21/43,75	23/46	22/42,3	12/40	$p_{1-2}=0,352$ $p_{1-3}=0,412$ $p_{1-4}=0,462$ $p_{2-3}=0,56$ $p_{2-4}=0,421$ $p_{3-4}=0,384$
Женщины, n/%	27/56,25	27/54	30/57,7	18/60	$p_{1-2}=0,582$ $p_{1-3}=0,467$ $p_{1-4}=0,369$ $p_{2-3}=0,418$ $p_{2-4}=0,469$ $p_{3-4}=0,38$
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	32 [27; 39]	33 [24; 39]	26 [21; 32]	27 [22; 32]	$p_{1-2}=0,364$ $p_{1-3}=0,514$ $p_{1-4}=0,518$ $p_{2-3}=0,632$ $p_{2-4}=0,313$ $p_{3-4}=0,412$
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	30,8 [30,86; 33,9]	31,1 [30,74; 34,8]	22,4 [19,9; 24,3]	21,3 [19,9; 23,7]	$p_{1-2}=0,512$ $p_{1-3}=0,012$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,022$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,324$
Окружность талии, см, Me [Q1; Q3]	101,5 [95; 112,25]	98 [92,25; 105]	73 [68; 78,5]	64 [61,75; 71,25]	$p_{1-2}=0,525$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,005$
Окружность бёдер, см, Me [Q1; Q3]	115 [110,75; 120]	112 [105,25; 118]	95 [89,50; 99,25]	90 [88,75; 95]	$p_{1-2}=0,304$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,275$
Отношение окружности талии к окружности бёдер, Me [Q1; Q3]	0,89 [0,85; 0,92]	0,89 [0,85; 0,93]	0,78 [0,72; 0,85]	0,71 [0,67; 0,79]	$p_{1-2}=0,852$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,011$
Давность бронхиальной астмы, лет, Me [Q1; Q3]	2 [1,5; 4]	10 [6; 16]	9 [2; 15]	—	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{2-3}=0,291$
Давность ожирения, лет, Me [Q1; Q3]	12 [5; 18]	3 [2,5; 5]	—	—	$p_{1-2}<0,001$
Степень тяжести бронхиальной астмы, n/%:					
• лёгкая	3/6,25	5/10	22/42,3	—	$p_{1-2}=0,343$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
• средняя	16/33,33	33/66	23/44,2	—	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,116$ $p_{2-3}=0,014$
• тяжёлая	29/60,42	12/24	7/13,5	—	$p_{1-2}=0,016$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,362$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фенотип БА в сочетании с ожирением характеризовался более тяжёлым течением заболевания (табл. 2), при этом в группе «Ожирение + БА» тяжёлое течение регистрировалось чаще (33%), уровень контроля БА в данной группе был также значимо ниже, чем у других пациентов с астмой (рис. 1).

Полученные данные согласуются с современными представлениями о том, что ожирение усугубляет течение БА, способствуя более частым обострениям и снижению эффективности стандартной терапии. Вероятно, это связано с комбинацией механических факторов (уменьшение дыхательного объёма из-за абдоминального ожирения) и метаболических нарушений (системное воспаление, инсулинорезистентность). Низкий контроль астмы в группе «Ожирение + БА» может объясняться преобладанием нейтрофильного воспаления, менее чувствительного к ингаляционным кортикостероидам.

При анализе базисной терапии выявлены различия между группами. В группе «Ожирение + БА» (дебют астмы на фоне ожирения) терапию ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС) получали 27 пациентов (56,25%); комбинацию иГКС + длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА) — 21 пациент (43,75%); антилейкотриеновые препараты принимали 11 пациентов (22,9%), при этом 13 (27,1%) нерегулярно использовали базисную терапию.

В группе «БА + ожирение» (длительный анамнез астмы до развития ожирения) иГКС получал 21 пациент (42%); иГКС + ДДБА — 29 пациентов (58%); антилейкотриеновые препараты — 8 (16%); 10 пациентов (20%) нерегулярно придерживались лечения.

В группе «БА» (без ожирения) иГКС использовали 34 пациента (65,4%); иГКС + ДДБА — 18 (34,6%); антилейкотриеновые препараты — 5 (9,6%); при этом 22 пациента (42,3%) нерегулярно принимали базисную терапию.

Полученные данные демонстрируют особенности фармакотерапии БА в зависимости от времени дебюта заболевания и наличия ожирения. Группа «Ожирение + БА» характеризовалась более частым применением монотерапии иГКС, тогда как в группе «БА + ожирение» преобладала

комбинированная терапия (иГКС + ДДБА), что коррелирует с длительностью заболевания и тактикой ступенчатой терапии согласно «Глобальной инициативе по бронхиальной астме» (2019). Нерегулярный приём базисной терапии, особенно в группе «БА», подчёркивает проблему низкой приверженности лечению, что может ухудшать контроль заболевания. Наличие ожирения ассоциировано с дополнительными провоспалительными механизмами, что может влиять на эффективность стандартной терапии астмы. Различия в подходах к лечению между группами могут отражать как особенности патогенеза (например, преобладание нейтрофильного воспаления при ожирении), так и клинические проявления (более выраженная бронхиальная обструкция). Применение антилейкотриеновых препаратов чаще отмечалось в группе «Ожирение + БА» (22,9%), что может быть связано с доказанной ролью лейкотриенов в патогенезе астмы, ассоциированной с ожирением. Несмотря на относительно низкую частоту назначения, эти препараты способны играть важную роль в контроле воспаления, особенно у пациентов с коморбидным ожирением, где традиционная терапия может быть менее эффективной.

По результатам спирометрии во всех группах у пациентов с БА регистрировались нарушения бронхиальной проходимости. Более тяжёлые изменения были зафиксированы у больных в группе «Ожирение + БА» (рис. 2).

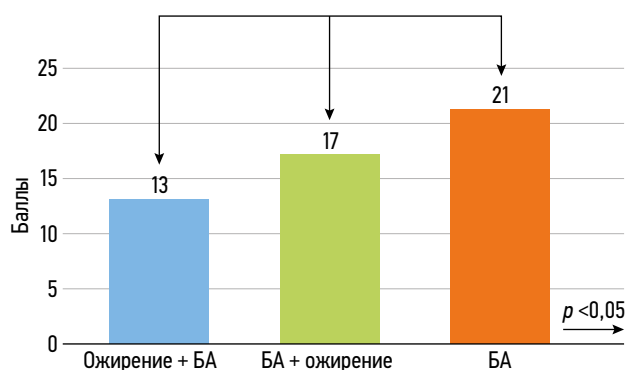


Рис. 1. Уровень контроля бронхиальной астмы (БА) в исследуемых группах по данным АСТ-теста.

Таблица 2. Степень тяжести бронхиальной астмы в исследуемых группах, %

Степень тяжести бронхиальной астмы	Группы			p
	Ожирение + бронхиальная астма (n=48)	Бронхиальная астма + ожирение (n=50)	Бронхиальная астма (n=52)	
Лёгкая	5	9	43	$p_{1-2}=0,124$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Средняя	62	67	44	$p_{1-2}=0,368$ $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,036$
Тяжёлая	33	24	13	$p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,022$

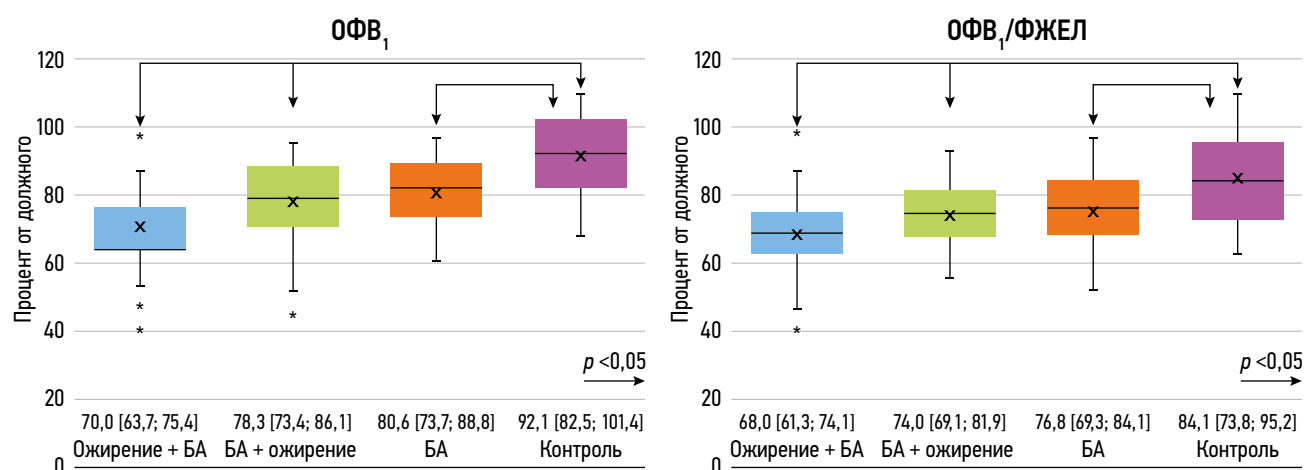


Рис. 2. Показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах по данным спирометрии. БА — бронхиальная астма, ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких.

Преимущественная связь БА с ожирением становится более очевидной, если её подробнее рассмотреть с позиции воспаления. И астма, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. Доказано, что в условиях ожирения большие объёмы жировой ткани становятся постоянным источником значительных количеств провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами. Это приводит к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса, в который немалый вклад вносит персистирующее воспаление при БА.

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, регулирующих межклеточные взаимодействия. Они играют ключевую роль в реализации защитных реакций и поддержании физиологического гомеостаза за счёт сбалансированной активности провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) факторов [18, 19]. Нарушение этого баланса приводит к доминированию провоспалительных эффектов (ФНО-α, ИЛ-6, ИНФ-γ) и развитию системного воспаления. Поэтому анализ цитокинового профиля имеет важное диагностическое и прогностическое значение, позволяя оценить характер воспалительного процесса, прогнозировать течение заболевания, контролировать эффективность терапии.

В нашем исследовании выявлен выраженный дисбаланс цитокиновой регуляции, особенно в группе «Ожирение + БА», где отмечалось значительное преобладание провоспалительных медиаторов (табл. 3).

По результатам нашего исследования в группе «Ожирение + БА» была выявлена концентрация ФНО-α практически в 2 раза выше, чем в группе «БА + ожирение», а также в 4 и 6 раз выше, чем в группах «БА» и контрольной соответственно. ФНО-α — это многофункциональный провоспалительный цитокин, который играет ключевую

роль в патогенезе многих иммуновоспалительных вирусных, бактериальных, аутоиммунных, метаболических заболеваний. Хочется отметить, что ФНО-α помимо воспаления также участвует в липидном, жировом, углеводном, минеральном обмене. Например, он способствует биосинтезу холестерина, атерогенных фракций липидов и апополипротеинов в печени, одновременно уменьшая катаболизм холестерина и его экскрецию в виде желчных кислот, усиливает синтез триглицеридов. В настоящее время доказана его ключевая роль в патогенезе атеросклероза. Кроме того, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия сопровождаются гиперпродукцией ФНО-α и его рецепторов, усилением их экспрессии. Повышение концентрации ФНО-α в группе «Ожирение + БА» говорит, по нашему мнению, как о системном иммунном воспалении в данной группе, так и о высоком кардиоваскулярном риске у этих пациентов [20, 21].

Следующим цитокином, играющим исключительно важную роль в реализации механизмов иммунного ответа, является ИЛ-2. ИЛ-2 занимает центральное место в регуляции иммунных процессов. В нашем исследовании установлено, что концентрация ИЛ-2 в группе «Ожирение + БА» на 7% уступала показателям группы «БА + ожирение», однако превышала значения у пациентов группы «БА» на 30% и контрольной группы — на 32%. Этот цитокин, продуцируемый преимущественно Th1, выполняет двойственную функцию: с одной стороны, он активирует клеточный иммунный ответ, стимулируя пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, а с другой — участвует в поддержании иммунологической толерантности через регуляцию апоптоза Т-клеток и функцию регуляторных Т-лимфоцитов [22]. При аллергической БА, характеризующейся доминированием Th2-ответа, наблюдается закономерное снижение продукции ИЛ-2 на фоне повышенного синтеза ИЛ-4 и ИЛ-5 [4, 5, 13]. Обнаруженное нами относительное повышение концентрации ИЛ-2 у пациентов с сочетанием БА и ожирения может отражать

Таблица 3. Показатели цитокинового профиля в исследуемых группах

Показатели	Группы				<i>p</i>
	Ожирение + бронхиальная астма (<i>n</i> =48)	Бронхиальная астма + ожирение (<i>n</i> =50)	Бронхиальная астма (<i>n</i> =52)	Контроль (<i>n</i> =30)	
ФНО-α, ммоль/л	29,2 [17,5; 44,3]	15,9 [9,7; 21,4]	8,1 [2,3; 12,7]	5,3 [1,5; 7,0]	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,001$
ИЛ-2, ммоль/л	4,6 [6,2; 8,5]	4,8 [3,7; 6,3]	3,2 [2,6; 3,9]	3,1 [2,6; 3,6]	$p_{1-2}=0,029$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,561$
ИЛ-4, ммоль/л	3,3 [5,0; 7,2]	7,1 [3,8; 10,4]	3,5 [1,9; 4,6]	2 [0,6; 3,4]	$p_{1-2}=0,029$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,001$
ИЛ-6, ммоль/л	2,8 [3,9; 7,2]	2,6 [1,8; 3,8]	1,5 [1,3; 2,6]	1,4 [0,6; 1,8]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,022$
ИЛ-8, пг/мл	10,1 [10,9; 16,3]	8,5 [7,4; 13,6]	7,4 [6,2; 8,6]	6,5 [5,3; 7,6]	$p_{1-2}=0,024$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,026$
ИЛ-10, ммоль/л	2 [2,5; 2,9]	3,5 [2,5; 4,4]	3,6 [3,1; 4,5]	4,8 [4,3; 5,4]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,05$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,005$
ИЛ-17, ммоль/л	3,2 [3,8; 4,4]	2,4 [1,6; 2,9]	1,4 [1,3; 1,6]	1,3 [0,9; 1,4]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,037$
ИНФ-γ, ммоль/л	7,5 [8,3; 16,5]	7,3 [6,8; 9,5]	6,4 [4,9; 8,4]	4,3 [3,4; 5,1]	$p_{1-2}=0,035$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
СРБ, мг/л	3 [5,5; 7,4]	3,5 [2,7; 5,2]	1,9 [1,1; 2,6]	1,5 [1,1; 1,7]	$p_{1-2}=0,106$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,025$
Фибриноген, г/л	2,9 [3,8; 4,6]	2,5 [1,8; 3,2]	2,4 [2; 2,7]	2,4 [2; 2,6]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,082$ $p_{2-4}=0,071$ $p_{3-4}=0,077$

Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ИЛ — интерлейкин, ИНФ-γ — интерферон гамма, СРБ — С-реактивный белок.

нарушение классического Th2-профиля, что имеет важное значение для прогнозирования эффективности стандартной противовоспалительной терапии.

Особый интерес представляют данные о концентрации ИЛ-6, который в группе «Ожирение + БА» превышал показатели других групп на 7–50%. Этот плеiotропный цитокин, синтезируемый различными клетками иммунной системы и стромальными элементами, не только усиливает Th2-опосредованные реакции, но и через активацию Th17-путей способствует формированию нейтрофильного типа воспаления в дыхательных путях [23, 24]. Важно отметить, что хронически повышенная концентрация ИЛ-6, характерная для пациентов с ожирением, ассоциирована не только с более тяжёлым течением БА, но и с развитием инсулинорезистентности и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Эти данные подчёркивают важную роль ИЛ-6 как связующего звена между метаболическими нарушениями и воспалительными процессами при БА.

Не менее значимые изменения обнаружены в отношении ИЛ-8, концентрация которого также была максимально повышена в группе «Ожирение + БА». Будучи мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, ИЛ-8 играет ключевую роль в формировании нейтрофильного воспаления дыхательных путей, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [27, 28]. Полученные нами данные согласуются с представлениями о том, что повышенная продукция ИЛ-8 может объяснять резистентность к терапии ингаляционными кортикостероидами и более тяжёлое течение заболевания у пациентов с сочетанием БА и ожирения.

ИЛ-17 — регуляторный гомодимерный цитокин, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами, который связывается с рецепторами широкого круга клеток, включая покоящиеся Т-клетки, а также стимулирует секрецию ряда цитокинов, пролиферацию Т-клеток, дифференциацию нейтрофилов и активирует макрофаги [29–32]. Th17-субпопуляция и тучные клетки способны секретировать ИЛ-17А и ИЛ-17F, а ИЛ-17E секретируется Th2-лимфоцитами. ИЛ-17А и ИЛ-17F — наиболее близкие гомологи, оказывающие воспалительные эффекты, вызывающие продукцию моноцитарного хемотаксического протеина 1 и макрофагального воспалительного протеина 2. Взаимодействие ИЛ-17 и ИНФ- γ на клетках-мишенях влияет на провоспалительные функции Th17-клеток. ИЛ-17 усиливает адгезию Т-лимфоцитов и Т-клеточную цитотоксичность. В литературе представлены данные об участии ИЛ-17 в регуляции дегрануляции нейтрофилов и усилении эозинофильного воспаления в дыхательных путях, опосредованного Th2. I. Agache и соавт. [33], используя множественный регрессионный анализ, выделили ИЛ-17 как независимый фактор риска тяжёлой астмы. С. Дое и соавт. [34], исследуя экспрессию ИЛ-17А и ИЛ-17F при БА, показали, что концентрация ИЛ-17А в подслизистой основе бронхов повышена у пациентов с лёгкой

и среднетяжёлой астмой. Кроме участия в регуляции воспаления при БА, нельзя не отметить доказанную роль повышения продукции и концентрации ИЛ-17 в развитии сахарного диабета 2-го типа и его осложнений: сердечно-сосудистых, периодонтальных, ожирения и т. д. [35, 36]. Проведённое нами исследование показывает статистически значимо большее повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-17 в группе пациентов «Ожирение + БА», чем в группах «БА + ожирение», «БА» и контрольной, что может служить объяснением более тяжёлого течения БА у пациентов с ожирением, а также повышения риска сердечно-сосудистых катастроф и метаболических нарушений в данной группе.

Плеiotропный цитокин ИНФ- γ обладает большим спектром противовирусного, противопаразитарного и противоопухолевого действия, оказывая необратимый цитотоксический эффект на трансформированные клетки, усиливая цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и НК-клетками. ИНФ- γ подавляет Th2-воспалительный процесс и уменьшает проявления атопии. Он ингибирует эозинофилию и гиперреактивность дыхательных путей — возможно, вследствие индукции ИЛ-10 [37]. Концентрация ИНФ- γ , по данным нашего исследования, в группе «Ожирение + БА» была значимо выше, чем в группах «БА + ожирение», «БА» и контрольной.

В процессах воспаления различного генеза активно участвуют противовоспалительные цитокины, одним из которых является ИЛ-4. Повышение продукции ИЛ-4 служит ключевым фактором развития аллергопатологии. Концентрация ИЛ-4 у пациентов группы «БА + ожирение» была более чем в 2 раза выше, чем в других группах (следует отметить, что давность БА в этой группе составляла в среднем около 10 лет). В группе «Ожирение + БА» значения ИЛ-4 были ниже, чем в группах «БА + ожирение» и «БА». ИЛ-4 принимает участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя таким образом тяжесть повреждения тканей. Вместе с тем повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 выше референсных значений свидетельствует о персистенции аллергического компонента воспалительной реакции, развитии воспаления по Th2-пути. Увеличение концентрации цитокинов на фоне системного воспаления создаёт предпосылки для усиления воспаления в стенке бронхов и при определённых условиях может способствовать ремоделированию дыхательных путей и отягощать течение БА в сочетании с ожирением [38, 39]. Учитывая плеiotропные эффекты ИЛ-4, следует отметить, что в ряде клинических и экспериментальных исследований была показана роль данного цитокина в повышении чувствительности к инсулину. Кроме того, для пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением характерно более выраженное снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-4 [40]. В исследовании М.В. Антонюк и соавт. [41] также была зафиксирована высокая концентрация ИЛ-4 у пациентов

с сочетанной патологией БА и ожирения, однако в нашем исследовании, учитывая разделение групп, в субпопуляции «Ожирение + БА» показатель был ниже, что говорит о низком уровне Th2-воспаления при данной коморбидности.

Потенциальный противовоспалительный медиатор ИЛ-10 продуцируется Th1 и Th2, моноцитами, макрофагами и цитотоксическими клетками и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом: подавляет пролиферацию и активность Т-клеток, продукцию синтеза ряда цитокинов, снижает активность макрофагов и моноцитов. ИЛ-10 снижает активность Th1 в большей степени, чем Th2. ИЛ-10 может также стимулировать синтез IgE. В своём ингибирующем действии на клеточный иммунитет ИЛ-10 синергичен с ИЛ-4. ИЛ-10 является родоначальником семейства цитокинов, в которое входят ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26 и некоторые другие. Основной эффект ИЛ-10 заключается в подавлении синтеза цитокинов Th1-клетками и в снижении активности макрофагов, в том числе продукции воспалительных цитокинов [42]. ИЛ-10 выполняет иммунорегуляторную роль в балансе Th1- и Th2-типов иммунного ответа при формировании воспаления респираторного тракта у пациентов с БА. В проведённом нами исследовании концентрация ИЛ-10 составила 2 [2,5; 2,9] ммоль/л в группе «Ожирение + БА» и была более чем в 2 раза ниже, чем в группах «БА + ожирение», «БА» и контрольной, что может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжёлому течению астмы в данной группе.

Механизм формирования БА на фоне ожирения, даже при лёгкой степени тяжести, сопровождается развитием цитокинового дисбаланса, характерного для смешанного типа воспаления с преобладанием нейтрофильного. Характерными особенностями цитокинового профиля при БА с ожирением являются значительное увеличение провоспалительных фракций цитокинов и относительное снижение — противовоспалительных. Большие объёмы жировой ткани становятся постоянным источником значительных количеств провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами. Таким образом, ожирение приводит к формированию и поддержанию в организме системного воспаления и является негативным отягощающим фактором развития и прогрессирования БА.

Сохраняется интерес исследователей к изучению концентраций СРБ при различных патологиях, что можно объяснить как доступностью в клинической практике данного маркера, так и его высокой чувствительностью для определения системного воспаления. СРБ — один из центральных компонентов белков острой фазы, общепризнанный «золотой маркер» воспалительных процессов. Концентрация СРБ быстро изменяется при усилении или при уменьшении тяжести воспаления. Именно поэтому измерение концентрации СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии

бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др. [43]. Данные работы [44] показывают наличие корреляции концентрации СРБ с метаболическими нарушениями и степенью бронхиальной обструкции при БА. Концентрация СРБ у пациентов с синтропией БА и ожирения по результатам нашего исследования была статистически значимо выше, чем у пациентов с БА и нормальной массой тела, а также в контрольной группе, что говорит о более выраженном системном воспалении при сочетании этих двух патологий. В исследуемых группах внутри фенотипа значимых различий не выявлено.

Интересными также представляются результаты исследования концентрации фибриногена. Так, в группе «Ожирение + БА» значения 2,9 [3,8; 4,6] г/л были статистически значимо выше — на 14%, чем в группе «БА + ожирение», и на 17% выше, чем в группе «БА» и контрольной. Отмечена связь ожирения, БА и острофазовых показателей (СРБ, фибриноген), которые широко применимы в реальной клинической практике [45]. При этом многими исследователями отмечена высокая прогностическая значимость данных маркеров в оценке кардиоваскулярных рисков [46].

В литературе важное значение отводится определению индекса соотношения различных цитокинов с противоположной (про- и противовоспалительной) активностью (ИЛ-2/ИЛ-4, ИЛ-2/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10) для определения выраженности воспалительного процесса и дальнейшей тактики лечения пациентов (табл. 4). Индекс соотношения ИЛ-2/ИЛ-4 позволяет оценить преобладание клеточного и гуморального иммунного ответа, который регулируется Т-лимфоцитами Th1- и Th2-типа. В исследуемых группах данный показатель был значимо выше в группе «Ожирение + БА» — практически в 1,5 раза, чем у пациентов в группах «БА + ожирение» и «БА».

С помощью индекса соотношения ИЛ-2/ИЛ-10 можно оценить преобладание процесса дифференцировки лимфоцитов над процессом супрессии иммунного ответа. Так, по результатам нашего исследования, данный показатель был выше у пациентов с БА в сочетании с ожирением, при этом наибольшее значение 2,53 [1,69; 3,47] было зафиксировано в группе «Ожирение + БА». Индекс соотношения ИЛ-8/ИЛ-10 позволяет оценить активность воспаления. Наибольшее значение данного показателя было зафиксировано в группе «Ожирение + БА» и составило 4,6 [2,94; 6,87], что было статистически значимо выше, чем в группах «БА + ожирение», «БА» и контрольной. По данным настоящего исследования, соотношение, являющееся статистически значимым для всех изучаемых групп, отмечено у цитокиновых индексов ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10. По данным литературы, данные индексы отражают выраженность системного воспалительного процесса и демонстрируют наличие дисфункции локальной иммунной защиты.

Таблица 4. Значения цитокиновых индексов в исследуемых группах

Показатели	Группы				
	Ожирение + бронхиальная астма (n=48)	Бронхиальная астма + ожирение (n=50)	Бронхиальная астма (n=52)	Контроль (n=30)	p
ИЛ-2/ИЛ-4	1,3 [0,76; 1,88]	0,85 [0,58; 1,06]	0,95 [0,68; 1,21]	1,51 [0,89; 4,54]	$p_{1-2}=0,014$ $p_{1-3}=0,014$ $p_{1-4}=0,033$ $p_{2-3}=0,089$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,002$
ИЛ-2/ИЛ-10	2,53 [1,69; 3,47]	1,47 [0,88; 2,28]	0,82 [0,58; 1,22]	0,6 [0,55; 0,76]	$p_{1-2}=0,024$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,392$
ИЛ-8/ИЛ-10	4,6 [2,94; 6,87]	2,88 [1,96; 4,58]	1,99 [1,42; 2,77]	1,24 [0,95; 1,84]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,162$
ИЛ-6/ИЛ-10	1,65 [1; 2,84]	0,84 [0,42; 1,3]	0,46 [0,27; 0,76]	0,24 [0,11; 0,4]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
ФНО-α/ИЛ-10	11,75 [7,38; 21,9]	4 [2,47; 8,51]	2,22 [0,67; 3,72]	1,02 [0,31; 1,6]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$

Примечание: ФНО — фактор некроза опухоли, ИЛ — интерлейкин.

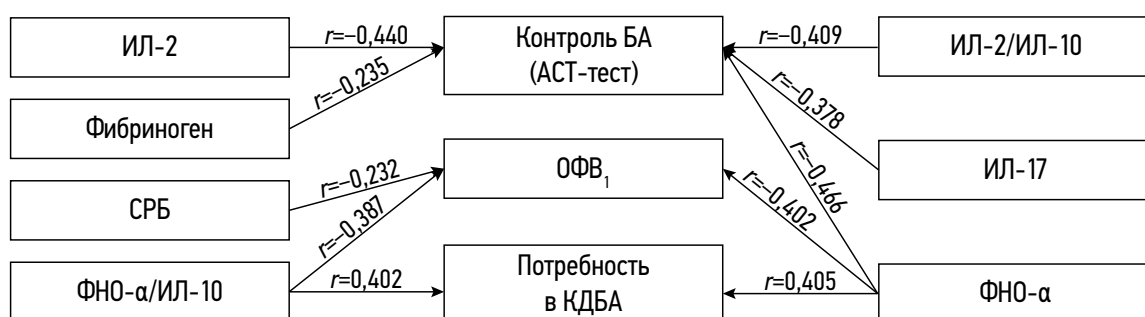


Рис. 3. Статистически значимые корреляционные связи между клиническими данными и концентрациями цитокинов в исследуемых группах. БА — бронхиальная астма, ИЛ — интерлейкин, ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, КДБА — короткодействующие β₂-агонисты, СРБ — С-реактивный белок; $p < 0,01$.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи между концентрациями ИЛ-2, ИЛ-17, ФНО-α, ИЛ-2/ИЛ-10 и фибриногена с уровнем контроля БА; между концентрациями СРБ, ФНО-α и ФНО-α/ИЛ-10 с ОФВ₁, также между концентрациями ФНО-α/ИЛ-10, ФНО-α и потребностью в короткодействующих β₂-агонистах. Это говорит о влиянии системного воспаления на функциональные показатели и уровень контроля БА (рис. 3).

Нежелательные явления

Не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ уровней цитокинов и маркеров системного воспаления предоставляет информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, тяжести и распространённости воспалительного

процесса, соотношении процессов активации клеток-эффекторов, что актуально для диагностики заболеваний и подбора эффективной противовоспалительной терапии.

Выявлены значимые различия в цитокиновом профиле у пациентов с БА и ожирением в зависимости от времени дебюта заболевания. В группе «Ожирение + БА» (дебют астмы на фоне ожирения) отмечалось преобладание провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17) при снижении концентрации противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10), что свидетельствует о более выраженном системном воспалении и нейтрофильном фенотипе астмы.

В группе «БА + ожирение» (длительный анамнез БА до развития ожирения) цитокиновый дисбаланс был менее выражен, однако сохранялась гиперактивация Th2-пути (повышенная концентрация ИЛ-4), что может указывать на персистенцию аллергического компонента.

Установлена связь между ожирением, тяжестью БА и характером воспаления. Группа «Ожирение + БА» характеризовалась наиболее тяжёлым течением астмы (33% случаев БА тяжёлой степени), низким контролем БА и выраженными спирометрическими нарушениями, что коррелировало с высокими концентрациями ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17. Повышенные концентрации ИЛ-6 и ФНО- α ассоциированы не только с бронхиальным воспалением, но и с метаболическими нарушениями (инсулинорезистентность, дислипидемия) и высоким кардиоваскулярным риском.

Определены ключевые иммунопатологические особенности. В группе «Ожирение + БА» выявлены снижение Th2-ответа (низкая концентрация ИЛ-4) и дефицит противовоспалительного ИЛ-10, что способствует персистенции воспаления и снижению эффективности стандартной терапии. Повышенные концентрации ИЛ-8 и ИЛ-17 подтверждают роль нейтрофильного воспаления, что объясняет резистентность к ИГКС и необходимость поиска альтернативных методов лечения.

Цитокиновые индексы (ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10) продемонстрировали наибольший дисбаланс в группе «Ожирение + БА», что может служить маркером тяжести системного воспаления и использоваться для стратификации пациентов.

Полученные данные подчёркивают необходимость индивидуализированного подхода к лечению БА у пациентов с ожирением, учитывая различные фенотипы воспаления в зависимости от времени дебюта астмы. У пациентов группы «Ожирение + БА» целесообразно рассмотреть таргетную терапию, направленную на подавление провоспалительных цитокинов (например, анти-ИЛ-6, анти-ФНО- α). У пациентов с «БА + ожирение» сохраняется значение классической Th2-направленной терапии (анти-IgE, анти-ИЛ-5), но с коррекцией метаболических нарушений.

Немаловажное значение в развитии воспаления при БА в сочетании с ожирением имеет время дебюта БА. Так, отмечено, что более выраженный дисбаланс цитокинов и маркеров системного воспаления был в группе пациентов, где БА развилась на фоне уже имеющегося ожирения.

Показано также, что в данной группе пациентов выше риск не только низкого контроля и утяжеления БА, но также и кардиоваскулярных событий, что требует персонализированной терапии и ранней профилактики осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.А. Аникин — проведение исследования, написание черновика рукописи; И.А. Соловьева — определение концепции, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи; И.В. Демко — определение концепции, руководство исследованием; Е.А. Собко — обеспечение исследования, разработка методологии; Н.В. Гордеева — разработка методологии, пересмотр и редактирование рукописи; А.Ю. Крапошина — разработка методологии, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 79/2017 от 22.11.2021). Все участники и/или законные представители участников исследования подписали форму добровольного информированного согласия до включения в исследование. Протокол исследования не публиковался.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные) не использовались.

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящей работе, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей работы технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали член редакционной коллегии, член редакционного совета и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: D.A. Anikin: investigation, writing—original draft; I.A. Soloveva: conceptualization, supervision, writing—review & editing; I.V. Demko: conceptualization, supervision; E.A. Sobko: resources, methodology; N.V. Gordeeva: methodology, writing—review & editing; A.Yu. Kraposhina: methodology, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University (Minutes No. 79/2017, dated November 22, 2021). All study participants and/or their legal representatives provided written informed consent to participate in the study. The study protocol was not published.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in the present study are available in the article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved a member of the Editorial Board, a member of the Editorial Council, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lambrech BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of asthma. *Immunity*. 2019;50(4):975–991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018 EDN: WYRTMS
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021;184(6):1469–1485. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.016 EDN: MJKFQL
- Bantulà M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, Picado C. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J Clin Med*. 2021;10(2):169. doi: 10.3390/jcm10020169 EDN: RHHCYB
- Pavlova ZSh, Golodnikov II. Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men? *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):6–23. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23 EDN: QSCYCR
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'i H, et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928
- Karczewski J, Śledzińska E, Batur A, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018;29(3):83–94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415 EDN: AWODXK
- Maffeis L, Agostoni CV, Marafon DP, et al. Cytokines profile and lung function in children with obesity and asthma: a case control study. *Children (Basel)*. 2022;9(10):1462. doi: 10.3390/children9101462 EDN: TPKSGI
- Sánchez-Ortega H, Jiménez-Cortegana C, Novalbos-Ruiz JP, et al. Role of leptin as a link between asthma and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):546. doi: 10.3390/ijms24010546 EDN: BHVIGD
- De A, Rastogi D. Association of pediatric obesity and asthma, pulmonary physiology, metabolic dysregulation, and atopy; and the role of weight management. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(5):335–349. doi: 10.1080/17446651.2019.1635007
- Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, et al. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;200:110691. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110691
- Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity: pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(5):601–608. doi: 10.1165/rcmb.2016-0017PS
- Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):508–15.e152. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.009
- Holguin F, Bleeker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1486–93.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036
- Sutherland ER, Goleva E, King TS, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One*. 2012;7(5):e36631. doi: 10.1371/journal.pone.0036631
- Holguin F, Comhair SA, Hazen SL, et al. An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):153–159. doi: 10.1164/rccm.201207-12700C
- Stern JS, Hirsch J, Blair SN, et al. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. *Obes Res*. 1995;3(6):591–604.
- Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 EDN: HZEHSI
- Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764. doi: 10.3390/cells11172764 EDN: IGVJXT
- Haque TT, Frischmeyer-Guerrero PA. The role of TGFβ and other cytokines in regulating mast cell functions in allergic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10864. doi: 10.3390/ijms231810864 EDN: EOCATR
- Tereshchenko IV, Kayushev PE. Tumor necrosis factor α and its role in pathologies *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):523–527. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527 EDN: CMHVKK
- Rolski F, Błyszczuk P. Complexity of TNF-α signaling in heart disease. *J Clin Med*. 2020;9(10):3267. doi: 10.3390/jcm9103267 EDN: HPFMEQ
- Kozlov VK, editor. *Cytokine therapy: pathogenetic focus in infectious diseases and clinical effectiveness: Guide for doctors of St. Petersburg*. Saint Petersburg: Al'ter Jego; 2010. 148 p. (In Russ.) EDN: OVELWQ
- Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity*. 2019;50(4):812–831. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.027 EDN: NPACYD
- Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Namakanova OA, et al. Non-redundant functions of IL-6 produced by macrophages and dendritic cells in allergic airway inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:2718. doi: 10.3389/fimmu.2018.02718 EDN: KSCIEK
- Topolyanskaya SV. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *The Clinician*. 2020;14(3-4):10–17. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633 EDN: DNEUQQ
- Osadchuk MA, Solodenkova KS. Mediators of inflammation: the role in development of vascular lesions and cardiovascular risk evaluation. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2016;9(4):63–72. doi: 10.17116/kardio20169463-72 EDN: WHRFHV
- Trushina EY, Kostina EM, Baranova NI, Tipikin VA. The cytokines role as inflammation molecular markers in non-allergic bronchial asthma. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(4):179. EDN: YMHAHB
- Pirogov AB, Prikhodko AG, Perelman JM. Interleukin 8 and bronchial eosinophils in patients with asthma and cold airway hyperresponsiveness. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022;(83):8–14. doi: 10.36604/1998-5029-2022-83-8-14 EDN: AMNBAM
- Prosekova EV, Turyanskaya AI, Sabynych VA. Assessment of interleukin-17 system in children with allergic bronchial asthma. *Pacific Medical Journal*. 2018;(4):37–40. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.37-40 EDN: YNHLNR
- Ritzmann F, Lunding LP, Bals R, et al. IL-17 cytokines and chronic lung diseases. *Cells*. 2022;11(14):2132. doi: 10.3390/cells11142132 EDN: IANKXR
- Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. *Respir Res*. 2010;11(1):78. doi: 10.1186/1465-9921-11-78 EDN: ILQKIH
- Smolnikova MV, Tereshchenko SY, Konopleva OS, Smirnova SV. IL17A genetic/F polymorphism in bronchial asthma pathogenesis in children. *Siberian Medical Review*. 2019;(1):54–62. doi: 10.20333/2500136-2019-1-54-62 EDN: ZINPVJ
- Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med*. 2010;104(8):1131–1137. doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.018
- Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*. 2010;138(5):1140–1147. doi: 10.1378/chest.09-3058
- Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J Clin Med*. 2017;6(7):68. doi: 10.3390/jcm6070068
- Miranda TS, Heluy SL, Cruz DF, et al. The ratios of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines in the serum of chronic periodontitis patients with and without type 2 diabetes and/or smoking habit. *Clin Oral Invest*. 2019;23(2):641–650. doi: 10.1007/s00784-018-2471-5 EDN: BRNTVP
- Finotto S, Jartti T, Johnston SL. Editorial: type i and type iii interferon immune responses in asthma. *Front Immunol*. 2022;12:826363. doi: 10.3389/fimmu.2021.826363 EDN: CFBSPJ
- Nenasheva NM. Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options. *Medical Council*. 2019;(15):50–61. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61 EDN: HLZMLB
- Boytsova EA, Azimurodova GO, Kosenkova TV. Interleukin 4: biological functions and clinical importance in allergies development (review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2020;(2):70–79. EDN: QKROFE
- Chao R, Li D, Yue Z, et al. Interleukin-4 restores insulin sensitivity in insulin-resistant osteoblasts by increasing the expression of insulin receptor substrate 1. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(3):334–343. doi: 10.1134/S0006297920030098 EDN: PBGKQG

41. Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodtseva TP, et al. Features of cytokine profile in patients with bronchial asthma combined with obesity. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):913–920. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-913-920 EDN: TIOOKE
42. Gurina OP, Varlamova ON, Mukhitova LF. Interleukin-10. Biological role and clinical significance. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(4):66–74. EDN: TIOOKE
43. Zhu X, Zhou L, Li Q, et al. Combined score of C-reactive protein level and neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel marker in distinguishing children with exacerbated asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211040641. doi: 10.1177/20587384211040641 EDN: JTCAYC

44. Nasser HA, Ezz NZA, Abdel-Mageed HM, Radwan RA. Body mass index and c-reactive protein are potential predictors of asthma development in Egyptian polycystic ovary syndrome patients. *J Med Biochem*. 2019;38(4):427–436. doi: 10.2478/jomb-2019-0012
45. Huang F, del-Río-Navarro BE, Alcántara ST, et al. Plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and lung function in adolescents with asthma and obesity. *Endocr Res*. 2012;37(3):135–144. doi: 10.3109/07435800.2012.654555
46. Hsieh CT, Chien KL, Hsu HC, et al. Associations between fibrinogen levels and the risk of cardiovascular disease and all-cause death: a cohort study from the Chin-Shan community in Taiwan. *BMJ Open*. 2022;12(4):e054638. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054638 EDN: EDOEPU

ОБ АВТОРАХ

* Аникин Дмитрий Александрович;

адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;
ORCID: 0000-0002-1598-436X;
eLibrary SPIN: 3045-8493;
e-mail: anikin27111994@mail.ru

Соловьева Ирина Анатольевна, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-1999-9534;
eLibrary SPIN: 8713-5470;
e-mail: acad-prorector@krasgmu.ru

Демко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-8982-5292;
eLibrary SPIN: 6520-3233;
e-mail: demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-9377-5213;
eLibrary SPIN: 9132-6756;
e-mail: sobko29@mail.ru

Гордеева Наталья Владимировна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-0586-8349;
eLibrary SPIN: 7914-7630;
e-mail: natagorday@yandex.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, канд. мед. наук,

доцент;
ORCID: 0000-0001-6896-877X;
eLibrary SPIN: 8829-9240;
e-mail: angelina-maria@inbox.ru

AUTHORS' INFO

* Dmitry A. Anikin, MD;

address: 1 Partizana Zeleznyak st, Krasnoyarsk, Russia, 660022;
ORCID: 0000-0002-1598-436X;
eLibrary SPIN: 3045-8493;
e-mail: anikin27111994@mail.ru

Irina A. Soloveva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-1999-9534;
eLibrary SPIN: 8713-5470;
e-mail: acad-prorector@krasgmu.ru

Irina V. Demko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-8982-5292;
eLibrary SPIN: 6520-3233;
e-mail: demko64@mail.ru

Elena A. Sobko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-8982-5292;
eLibrary SPIN: 9132-6756;
e-mail: sobko29@mail.ru

Natalia V. Gordееva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-0586-8349;
eLibrary SPIN: 7914-7630;
e-mail: natagorday@yandex.ru

Angelina Yu. Kraposhina, MD, Cand. Sci. (Medicine),

Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-6896-877X;
eLibrary SPIN: 8829-9240;
e-mail: angelina-maria@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author