

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЛОЩАДИ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Гаспарян А.А., Чичкова Н.В., Серова Н.С., Капанадзе Л.Б., Фомин В.В.

Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва, Россия.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь площади висцеральной и подкожной жировой ткани (ВЖТ и ПЖТ), измеренной с помощью метода мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), с клиническими характеристиками БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы. Обследовано 78 больных БА, которые были распределены на группы: 1-я – 25 пациентов (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²), 2-я – 21 больной (ИМТ 25-29,9 кг/м²), 3-я – 32 пациента (ИМТ≥30 кг/м²). Всем пациентам проводили антропометрию и измерение площади ВЖТ и ПЖТ на уровне L4-L5 с помощью МСКТ на компьютерном томографе Aquilion One 640 (Canon, Япония). Период наблюдения составил 1 год.

Результаты. Среди больных БА 2-й и 3-й групп преобладали женщины с поздним дебютом БА, у этих же групп пациентов отмечено более тяжелое течение БА в сравнении с больными 1-й группы ($p=0,016$). С увеличением ИМТ у больных выявлено ухудшение контроля БА в конце года исследования ($p=0,004$), а также отмечена тенденция к увеличению количества пациентов, перенесших обострения БА в течение года ($p=0,075$). Площади ВЖТ и ПЖТ нарастали с увеличением ИМТ ($p<0,05$), а величина коэффициента ВЖТ/ПЖТ в группах была сопоставимой. У пациентов с БА и ИМТ≥25 кг/м² обнаружена прямая взаимосвязь площади ПЖТ и обратная – коэффициента ВЖТ/ПЖТ – с риском неконтролируемого течения БА через год (AUC=0,83 и AUC=0,9, соответственно). У больных БА с ИМТ≥30 кг/м² выявлены прямые взаимосвязи площади ВЖТ с риском более тяжелого течения БА (AUC=0,86), площади ПЖТ с риском обострений БА в течение года (AUC=0,77).

Заключение. Величина площади ПЖТ является прогностически значимой для оценки риска неконтролируемого течения БА (при ИМТ≥25 кг/м²) и риска обострений заболевания (при ИМТ≥30 кг/м²), а площади ВЖТ – для оценки риска более тяжелого течения БА у пациентов с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма (БА), висцеральная жировая ткань (ВЖТ), подкожная жировая ткань (ПЖТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Контактный автор: Гаспарян А.А., email: mina-gasparyan@mail.ru

Для цитирования: Гаспарян А.А., Чичкова Н.В., Серова Н.С., Капанадзе Л.Б., Фомин В.В. Взаимосвязь площади висцеральной и подкожной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии с клиническими характеристиками бронхиальной астмы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. REJR 2021; 11(3):120-131. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-120-131.

Статья получена: 04.03.21

Статья принята: 30.08.21

RELATIONSHIP OF VISCERAL AND SUBCUTANEOUS FAT AREAS BY MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY WITH THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF ASTHMA IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS

Gasparyan A.A., Chichkova N.V., Serova N.S., Kapanadze L.B., Fomin V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia.

Purpose. To evaluate the relationship of the visceral and subcutaneous fat areas (VFA and SFA) measured by multispiral computed tomography (MSCT) and clinical characteristics of asthma in overweight and obese patients.

Material and methods. We examined 78 asthma patients, which were divided into the groups: the 1st – 25 patients (BMI 18,5-24,9 kg/m²), the 2nd – 21 patients (BMI 25-29,9 kg/m²), the 3rd – 32 patients (BMI ≥ 30 kg/m²). All patients underwent anthropometry and MSCT to measure the VFA and SFA at the level L4-L5 by Aquilion One 640 scanner (Canon, Japan). The follow-up was 1 year.

Results. In the 2nd and 3rd groups women with late onset of asthma was prevalent; in the same groups we observed a more severe course of asthma in comparison with the 1st group (p=0.016). With an increase in BMI there were deterioration of asthma control at the end of follow-up (p=0.004) and tendency to an increase in the number of patients with asthma exacerbations during follow-up (p=0.075). The VFA and SFA increased with increasing BMI (p<0.05); the VFA/SFA ratio in the groups was comparable. We found the direct relationship of the SFA and inverse – of the VFA/SFA ratio – with the risk of uncontrolled asthma at the end of the year in asthma patients with BMI ≥ 25 kg/m² (AUC=0.83 and AUC=0.9, respectively). In asthma patients with BMI ≥ 30 kg/m² we revealed the direct relationships of the VFA with the risk of more severe asthma course (AUC=0.86), the SFA with the risk of asthma exacerbations during follow-up (AUC=0.77).

Conclusion. The SFA is prognostically significant for assessing the risk of uncontrolled asthma (BMI ≥ 25 kg/m²) and the risk of asthma exacerbations (BMI ≥ 30 kg/m²), and the VFA – for assessing the risk of more severe course of asthma in obese patients.

Keywords: asthma, visceral fat tissue, subcutaneous fat tissue, multispiral computed tomography (MSCT).

Corresponding author: Gasparyan A.A., email: mina-gasparyan@mail.ru

For citation: Gasparyan A.A., Chichkova N.V., Serova N.S., Kapanadze L.B., Fomin V.V. Relationship of visceral and subcutaneous fat areas by multispiral computed tomography with the clinical characteristics of asthma in overweight and obese patients. REJR 2021; 11(3):120-131. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-120-131.

Received: 04.03.21

Accepted: 30.08.21

В глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА) (доклад GINA) выделен фенотип БА с ожирением [1], характеризующийся более тяжелым течением БА, плохим уровнем контроля над заболеванием, частыми госпитализациями по поводу обострений БА, резистентностью к базисной терапии и наличием ассоциированных с ожирением заболеваний (артериальная гипертензия (АГ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), гиперлипидемия и др.). В литературе имеются сведения о снижении уровня контроля БА у пациентов с избыточной массой тела [2, 3]. В рамках вза-

имосвязи БА и ожирения рассматривают теорию системного воспаления, согласно которой провоспалительные адипоцитокينات из жировой ткани попадают в системный кровоток, затем через сосудистое русло легких в бронхи, где они способны вызвать или усугубить процесс воспаления. Важную роль при этом отводят метаболически активной висцеральной жировой ткани (ВЖТ), продуцирующей различные адипоцитокины [4, 5]. Основными провоспалительными цитокинами являются лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и др., а противовоспалительными – адипонектин, ИЛ-10.

В большинстве проведенных до настоящего времени работ по изучению взаимосвязи БА и ожирения с целью диагностики ожирения определяли только значение ИМТ, не позволяющее судить о количественном содержании висцерального и подкожного жировых депо. В литературе представлены единичные исследования, в которых у пациентов с БА измеряли площади ВЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ) с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), «золотого» стандарта диагностики содержания жировых депо в организме. Все приведенные работы были проведены на азиатской популяции, а измерение площадей ВЖТ и ПЖТ выполняли на пупочном уровне [6-9]. При этом известно о различиях в содержании ВЖТ у представителей разных рас, а также большей точности определения площади жировых депо на уровне поясничных позвонков L4-L5 [10, 11].

Цель исследования.

Оценить взаимосвязь площади ВЖТ и ПЖТ, измеренной с помощью метода МСКТ, с клиническими характеристиками БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы.

В исследование включили 78 пациентов с БА, из них 68 женщин и 10 мужчин (средний возраст $52 \pm 13,7$ лет). Все пациенты находились на стационарном лечении в Университетской клинической больнице №1 Сеченовского университета по поводу БА или сопутствующих заболеваний. Критериями включения в исследование были: наличие подтвержденного диагноза БА (≥ 6 месяцев); ИМТ $\geq 18,5$ кг/м²; возраст старше 18 лет; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование являлись: заболевания дыхательной системы (помимо БА), сопровождающиеся бронхообструкцией; вторичное ожирение; постоянный прием системных глюкокортикостероидов; тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек с развитием печеночной или почечной недостаточности, диффузные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, онкологические заболевания; беременность и лактация; наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма, значимого снижения интеллекта, способных ограничивать законность информированного согласия или исказить интерпретацию результатов исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании Локального этического комитета Сеченовского Университета (протокол № 11-17 от 06.12.2017г.).

Большинство больных были госпитализированы в стационар по поводу обострения БА (85,9%), остальные пациенты имели частично и хорошо контролируемую БА (12,8% и 1,3%, соответственно). Преобладали пациенты с легким и среднетяжелым течением (37,2% и 56,4%, соответственно), а тяжелая БА была диагностирована лишь у 6,4% больных. Практически у всех пациентов (96,2%) была выявлена сенсibilизация к различным аллергенам.

В зависимости от величин ИМТ все больные были разделены на три группы: 1-я группа – 25 пациентов (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²); 2-я – 21 больной (ИМТ 25-29,9 кг/м²); 3-я – 32 пациента (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В начале исследования все пациенты проходили стандартное обследование при БА – сбор анамнеза и жалоб пациента, осмотр, оценка уровня контроля БА (критерии GINA и АСТ-тест), антропометрия (измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет ИМТ и коэффициента ОТ/ОБ), клинический и биохимический анализы крови, определение уровней общего иммуноглобулина Е (IgE) и С-реактивного белка (СРБ), рентгенография или КТ органов грудной клетки (при наличии показаний), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), консультация ЛОР-врача и др. Дополнительно проводили измерение площадей ВЖТ и ПЖТ с помощью метода МСКТ на компьютерном томографе Aquilion One 640 (Canon, Япония) в Российско-Японском центре Сеченовского Университета. Параметры съемки: толщина срезов 8 мм, уровень исследования L4-L5, напряжение на трубке 120 кВ, сила тока на трубке 50 мА. Полученные изображения загружались в специальную программу Fat measurement, после чего выбирался поперечный срез на уровне L4-L5 и вводились антропометрические показатели пациента. При этом программа рассчитывала значения площадей ВЖТ, ПЖТ и автоматически осуществляла цветовое картирование изображений, окрашивая ВЖТ в красный цвет, а ПЖТ – синий.

Пациентов наблюдали в течение 1 года с визитами 1 раз в 3 месяца. На визитах проводили осмотр, антропометрию, исследование ФВД, оценку уровня контроля БА и коррекцию терапии. Лечение больных БА осуществляли согласно рекомендациям GINA.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Количественные переменные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$) в зависимости от нормальности распределе-

Таблица №1. Основные характеристики пациентов исследуемых групп.

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

Примечание: * - различия показателей статистически значимы.

ния. При сравнении 2 и 3 групп по количественным показателям применяли t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ или U-критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса (в зависимости от нормальности распределения). Для сравнения групп по категориальным показателям использовали критерий χ^2 Пирсона, при апостериорных сравнениях – с поправкой Бонферрони. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей в таблице 2x2 рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ). Сравнение на 2 этапах исследования количественных показателей осуществляли с помощью критерия Вилкоксона, номинальных показателей – теста МакНемара; сравнение на 3 и более этапах наблюдения количественных переменных – критерия Фридмана, номинальных переменных – критерия Кохрена. Анализ корреляций проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Для устранения конфаундинг-

эффекта вмешивающегося фактора при сравнении 2 групп использовали метод псевдорандомизации. С помощью ROC-анализа выполняли оценку диагностической значимости количественных показателей при прогнозировании исхода. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов (таблица 1). Во 2-ой и в 3-й группах преобладали женщины с поздним дебютом БА (старше 40 лет). Анализ степени тяжести течения БА в исследуемых группах показал, что среднетяжелая и тяжелая БА существенно чаще встречалась у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с больными 1-й группы. Подавляющее большинство больных во всех группах были госпитализированы в стационар в связи с обострением БА, что подтверждалось результатами АСТ-теста (Asthma Control Test).

При сравнительном анализе основных лабораторных показателей у пациентов ис-

Таблица №2. Сравнение антропометрических показателей и параметров МСКТ у пациентов исследуемых групп.

Показатель	Исследуемая группа			p
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 21)	3-я группа (n = 32)	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
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*
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 ₁₋₃ <0,001*
Площадь ВЖТ, см ²	70,7 [39,3; 97,2]	121,0 [92,7; 139,1]	179,3 [128,9; 217,5]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
Площадь ПЖТ, см ²	169,7 [133,9; 226,2]	291,6 [237,8; 334,0]	470,7 [394,4; 549,5]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Коэффициент ВЖТ/ПЖТ	0,39 [0,29; 0,55]	0,36 [0,31; 0,54]	0,36 [0,30; 0,45]	0,675

Примечание: * - различия показателей статистически значимы.

следуемых групп было выявлено, что количество лейкоцитов в крови, концентрации СОЭ, глюкозы, СРБ существенно повышались с увеличением ИМТ (p=0,031, p=0,003, p=0,046, p<0,001, соответственно). Уровень общего IgE в группах был сопоставим (p=0,538). Величины одного из основных спирометрических показателей при БА – ОФВ1 (%) – у больных 2-й и 3-й групп были ниже, чем у пациентов 1-й группы, все же указанные различия были статистически не значимыми.

Сравнительный анализ антропометрических показателей и параметров МСКТ у пациентов исследуемых групп представлен в таблице 2. Параметры антропометрического исследования (ОТ, коэффициент ОТ/ОБ), площади ВЖТ, ПЖТ существенно повышались с возрастанием ИМТ и были максимальными в 3-й группе. Значения же коэффициента ВЖТ/ПЖТ в группах были сопоставимы.

Среди сопутствующих заболеваний,

помимо различной патологии ЛОР-органов (полипозный риносинусит, аллергический ринит и др.), часто диагностировали АГ, гиперлипидемию и ГЭРБ. При этом АГ статистически значимо чаще встречалась у пациентов 2-й и 3-й групп в сопоставлении с больными 1-й группы (p=0,001). Существенных различий по частоте остальных сопутствующих заболеваний не отмечено, тем не менее, ГЭРБ практически в 2 раза чаще регистрировали у пациентов с ожирением по сравнению с больными без данной патологии.

Оценка клинических характеристик БА у пациентов исследуемых проводилась в течение 1 года наблюдения. При этом уровень контроля над заболеванием во всех группах статистически значимо улучшился к концу года исследования (в сравнении с исходными данными, p<0,05 во всех группах), причем существенное повышение уровня контроля БА было выявлено уже через 3 месяца от начала исследования (p<0,05 во всех

Таблица №3. Корреляционный анализ величин ОФВ1 с параметрами антропометрии и МСКТ.

Показатель	Характеристика корреляционной связи с величинами ОФВ1, %					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	rs	p	rs	p	rs	p
ОТ, см	-0,086	0,683	0,157	0,496	-0,103	0,576
ОТ/ОБ	-0,007	0,975	0,046	0,842	-0,225	0,215
Площадь ВЖТ, см ²	-0,069	0,742	0,205	0,372	-0,436	0,013*
Площадь ПЖТ, см ²	0,076	0,718	0,234	0,308	0,065	0,724
Площадь ОЖТ, см ²	0,071	0,737	0,308	0,175	-0,086	0,641
Коэффициент ВЖТ/ПЖТ	-0,088	0,675	0,036	0,876	-0,354	0,047*

Примечание: * - корреляционная связь статистически значима.

группах). При сравнении параметра на завершающем исследовании визите число пациентов с неконтролируемой БА в 3-й группе в 10 раз превышало таковое в 1-й группе и составило почти 40% (p=0,009), что подтверждалось выявленной отрицательной корреляцией между значением ИМТ и количеством баллов по АСТ-тесту (rs=-0,512, p<0,001). Статистически значимых изменений степени тяжести БА во время года наблюдения ни в одной из групп выявлено не было. С возрастанием ИМТ мы обнаружили тенденцию к увеличению количества больных, перенесших обострения БА в течение года (p=0,075), а также к росту числа обострений заболевания за период наблюдения (p=0,074). Шансы обострения БА у больного с ожирением были в 2,99 раза выше, чем у пациента без данной патологии (ОШ=2,99; 95% ДИ: 1,12-7,98).

Необходимо отметить, что существенных изменений веса к концу года исследования в сопоставлении с исходными данными ни в одной из исследуемых групп не обнаружено.

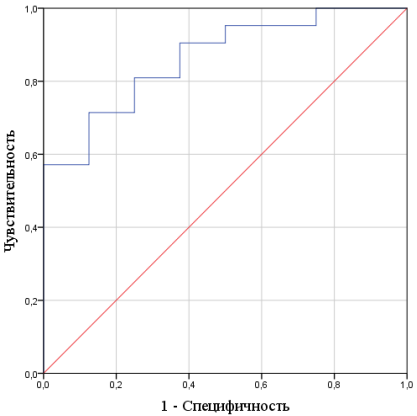
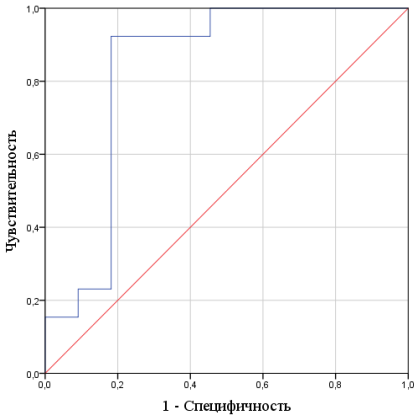
Проанализированы взаимосвязи параметров МСКТ с характеристиками БА у больных с избыточной массой тела и ожирением. Выполнено сравнение площадей ВЖТ и ПЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов с разной степенью тяжести БА (легкая БА vs среднетяжелая и тяжелая БА) в каждой из исследуемых групп. Обнаружено, что среди пациентов с ожирением значения площади ВЖТ при среднетяжелой и тяжелой БА были выше, чем при легкой БА (p=0,003). Кроме того, в 3-й группе была зарегистрирована

тенденция к большим величинам коэффициента ВЖТ/ПЖТ при более тяжелом течении БА (p=0,053). Площади ВЖТ и величины коэффициента ВЖТ/ПЖТ в 1-й и во 2-й группах, площади ПЖТ во всех группах в зависимости от степени тяжести БА были сопоставимы.

При корреляционном анализе значений ОФВ1 с параметрами антропометрии и МСКТ мы зафиксировали статистически значимые корреляции величин ОФВ1 со значениями площади ВЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ в группе с ожирением, что соотносится с полученными данными сравнения параметров МСКТ в зависимости от степени тяжести БА (таблица 3).

Принимая во внимание полученные сведения о взаимосвязи между значениями площади ВЖТ и степенью тяжести БА в 3-й группе, с помощью ROC-анализа проведена оценка прогностической значимости площади ВЖТ для определения риска среднетяжелого и тяжелого течения БА на ближайшем визите (через 3 месяца от начала исследования) у пациентов с ожирением. Площадь под полученной ROC-кривой (AUC) при этом составила 0,86±0,07 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-1,0; p=0,003) (рис. 1). Пороговое значение площади ВЖТ в точке cut-off равнялось 143,9 см²: при величинах площади ВЖТ≥143,9 см² прогнозировался высокий риск более тяжелого течения БА (чувствительность (Se) 81,0%, специфичность (Sp) 75,0%).

С учетом полученных данных о клиническом течении БА в динамике, после пред-

 <p style="text-align: center;">Рис. 1 (Fig. 1)</p>	 <p style="text-align: center;">Рис. 2 (Fig. 2)</p>
<p>Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска среднетяжелого и тяжелого течения БА через 3 месяца наблюдения от значений площади ВЖТ у пациентов с ожирением.</p> <p>Fig. 1. ROC curve characterizing the dependence of the risk of moderate and severe asthma after 3 months of follow-up on the VFA values in obese patients.</p>	<p>Рис. 2. ROC-кривая, демонстрирующая зависимость риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения от значений площади ПЖТ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.</p> <p>Fig. 2. ROC curve showing the dependence of the risk of uncontrolled asthma after 1-year follow-up on the SFA values in overweight and obese patients.</p>

варительной псевдорандомизации по ИМТ с помощью ROC-анализа выполнена оценка прогностической значимости площади ВЖТ, ПЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ для определения риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. В результате были обнаружены две статистически значимые модели, описывающие прямую взаимосвязь площади ПЖТ (1) и обратную – коэффициента ВЖТ/ПЖТ (2) – с риском неконтролируемой БА через год:

1). Площадь под ROC-кривой, характеризующей взаимосвязь величин площади ПЖТ и уровня контроля БА, составила $0,83 \pm 0,1$ (95% ДИ: 0,64-1,0; $p=0,006$) (рис. 2). Значения площади ПЖТ $\geq 378,8$ см² ассоциировались с высоким риском неконтролируемого течения БА (Se=92,3%, Sp=81,8%).

2). Площадь под ROC-кривой, описывающей взаимосвязь значений коэффициента ВЖТ/ПЖТ и уровня контроля БА, составила $0,9 \pm 0,07$ (95% ДИ: 0,77-1,0; $p=0,001$) (рис. 3). Величины коэффициента ВЖТ/ПЖТ $\leq 0,48$ указывали на высокий риск неконтролируемой БА (Se=92,3%, Sp=72,7%).

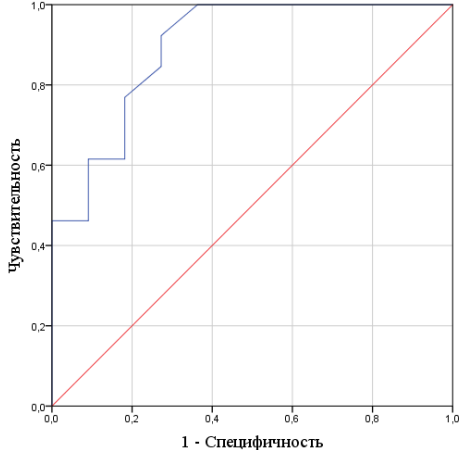
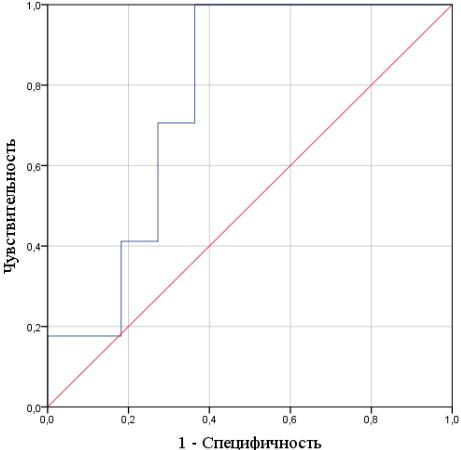
Учитывая полученную в нашем исследовании тенденцию к возрастанию количества пациентов, перенесших обострения БА в течение года, по мере повышения ИМТ, выполнено сравнение значений площади

ПЖТ, коэффициента ВЖТ/ПЖТ в зависимости от наличия или отсутствия обострений БА у пациентов 2-й и 3-й групп. При этом были зафиксированы более высокие величины площадей ПЖТ при наличии обострений БА в группе с ожирением ($p=0,017$). Исходя из этого проанализирована прогностическая значимость площади ПЖТ для определения риска обострений БА в течение года наблюдения в 3-й группе: AUC= $0,77 \pm 0,11$, 95% ДИ: 0,56-0,98, $p=0,018$ (рис. 4). Значения площади ПЖТ ≥ 450 см² свидетельствовали о высоком риске обострений БА в течение года (Se=70,6%, Sp=72,7%).

Приведем два клинических примера пациенток с БА, у которых с помощью полученных нами однофакторных прогностических моделей были оценены риски неблагоприятного течения БА на ближайший год.

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

При антропометрии ИМТ составил 34,2 кг/м² (ожирение I степени), значение ОТ (105,2 см) указывало на абдоминальный тип ожирения, а величина коэффициента ОТ/ОБ

 <p style="text-align: center;">Рис. 3 (Fig. 3)</p>	 <p style="text-align: center;">Рис. 4 (Fig. 4)</p>
<p>Рис. 3. ROC-кривая, показывающая зависимость риска неконтролируемого течения БА через год наблюдения от значений коэффициента ВЖТ/ПЖТ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.</p> <p>Fig. 3. ROC curve showing the dependence of the risk of uncontrolled asthma after 1-year follow-up on the VFA/SFA ratio values in overweight and obese patients.</p>	<p>Рис. 4. ROC-кривая, описывающая зависимость риска обострений БА в течение года от значений площади ПЖТ у пациентов с ожирением.</p> <p>Fig. 4. ROC curve describing the dependence of the risk of asthma exacerbations during 1-year follow-up on the SFA values in obese patients.</p>

(0,9) свидетельствовала в пользу метаболически нездорового фенотипа ожирения. По данным МСКТ получены следующие результаты (рис. 5): площадь ВЖТ – 225,6 см² (>130 см²), площадь ПЖТ – 523,6 см², коэффициент ВЖТ/ПЖТ – 0,43 (>0,4). Так, по результатам антропометрии и МСКТ у больной отмечался высокий кардиометаболический риск. Наличие среди сопутствующих заболеваний гипертонической болезни согласовалось с имеющимся у больной высоким кардиометаболическим риском, все же данных за нарушение углеводного и липидного обмена получено не было.

Проведена оценка полученных величин площадей ВЖТ, ПЖТ, а также коэффициента ВЖТ/ПЖТ в рамках описанных нами однофакторных моделей. Так, площадь ВЖТ превышала пороговое значение 143,9 см², что говорило о высоком риске среднетяжелого/тяжелого течения БА через 3 месяца. Площадь ПЖТ была выше пороговых величин 378,8 см² и 450 см², что указывало на высокий риск неконтролируемого течения БА через год и повышенный риск обострений заболевания в течение года, соответственно. Величина коэффициента ВЖТ/ПЖТ ниже 0,48 также соотносилась с высоким риском неконтролируемого течения БА через год. Действительно, у пациентки наблюдали

среднетяжелое течение заболевания на 2 визите, изменений степени тяжести БА в течение года отмечено не было. Контроль БА у пациентки был достигнут уже ко 2-му визиту исследования и сохранялся практически до конца года наблюдения. Однако после перенесенной респираторной инфекции за 3 недели до завершающего исследование визита было зарегистрировано обострение БА и, соответственно, зафиксировано неконтролируемое течение заболевания. Так, полученные в процессе наблюдения данные соответствовали описанным рискам по изучаемым клиническим характеристикам.

Пациентка А., 64 лет, проходила обследование и лечение в терапевтическом отделении с диагнозом: БА, средней степени тяжести, обострение. АГ 1-й степени повышения АД, риск 2. Гиперлипидемия. Ожирение I степени.

При антропометрии получены следующие данные: ИМТ=33 кг/м² (ожирение I степени), ОТ=98,9 см (абдоминальный тип ожирения), коэффициент ОТ/ОБ=0,98 (метаболический нездоровый фенотип ожирения). По результатам МСКТ площади ВЖТ и ПЖТ составили 224,5 см² (>130 см²) и 349,2 см², а коэффициент ВЖТ/ПЖТ – 0,64 (>0,4) (рис. 6). Так, результаты исследований свидетельствовали о высоком кардиометаболическом

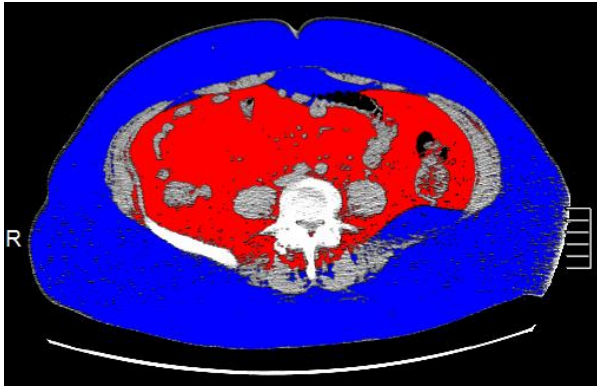


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. МСКТ, аксиальная реконструкция, уровень L4–L5 позвонков.

ВЖТ окрашена красным цветом, ПЖТ – синим (величины параметров в тексте).

Fig. 5. MSCT, axial reconstruction, level of the vertebrae L4-L5.

The VFA is colored red, the SFA – blue (parameter values in the text).

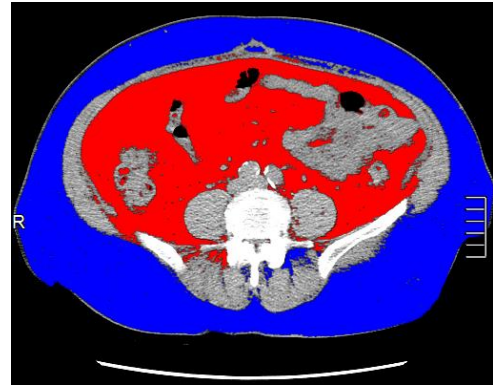


Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. МСКТ, аксиальная реконструкция, уровень L4–L5 позвонков.

Красным цветом окрашена ВЖТ, синим – ПЖТ (значения параметров в тексте).

Fig. 6. MSCT, axial reconstruction, level of the vertebrae L4-L5.

The VFA is colored red, the SFA – blue (parameter values in the text).

риске у пациентки, что соотносилось с имеющимися клиническими данными – наличием у больной АГ и гиперлипидемии.

При оценке рисков неблагоприятного течения БА у пациентки были получены следующие данные: площадь ВЖТ у пациентки превышала пороговое значение 143,9 см², что соотносилось с высоким риском среднетяжелого/тяжелого течения БА на 2-м визите, величина площади ПЖТ ниже установленных пороговых – 378,8 см² и 450 см² – указывала на низкий риск как неконтролируемого течения заболевания через год, так и развития обострений БА в течение года. Значение коэффициента ВЖТ/ПЖТ выше 0,48 также свидетельствовало о низком риске отсутствия контроля БА в отдаленном периоде. При динамическом наблюдении за пациенткой в течение года регистрировали среднетяжелое течение БА. Полный контроль над заболеванием был достигнут уже через 3 месяца от начала исследования и сохранялся в течение всего года наблюдения. Обострений БА зарегистрировано не было. Таким образом, полученные сведения о течении БА согласовались с предполагаемыми нами при исходном обследовании низкими рисками неблагоприятного течения БА у данной пациентки.

Обсуждение.

В нашем исследовании среди больных БА с повышенными значениями ИМТ преобладали женщины с поздним дебютом забо-

левания: более 50% пациентов отметили начало БА после 40-летнего возраста. Действительно, по данным литературы одной их характерных особенностей фенотипа БА в сочетании с ожирением является преобладание женщин [12], а данные о дебюте заболевания согласуются с результатами работ E. Curto с соавт., A. Kaplan с соавт. [13, 14]. При анализе клинической картины мы выявили более тяжелое течение БА у больных с ожирением в сравнении с пациентами с нормальным весом, что прослеживалось на всех этапах наблюдения. Сходные данные были представлены в раннее проведенном исследовании [15]. Следует отметить, что более тяжелое течение БА на протяжении года исследования наблюдали и среди больных с избыточной массой тела, которые напоминали по степени тяжести течения заболевания пациентов с ожирением.

При оценке основного показателя клинического течения БА – уровня контроля над заболеванием – мы отметили положительную динамику параметра к концу года наблюдения в сопоставлении с исходными данными у всех пациентов. Тем не менее, на завершающем визите было отмечено ухудшение контроля БА по мере повышения ИМТ, о чем свидетельствовала выявленная отрицательная корреляция между величинами ИМТ и количеством баллов по АСТ-тесту. Эти данные соотносились с результатами многих исследований [2, 3, 16-18]. При анализе

обострений БА было показано, что шансы обострений заболевания у пациентов с ожирением были значительно выше, чем у больных без данной патологии, что согласовалось с описанными в литературе особенностями клинического течения фенотипа БА с ожирением [1].

В результатах лабораторных исследований в начале периода наблюдения обращало на себя внимание нарастание острофазовых показателей с увеличением значений ИМТ. При этом статистически значимых различий по частоте обострений БА в исследуемых группах выявлено не было, что, по-видимому, позволяло рассматривать большие значения острофазовых показателей в рамках теории системного воспаления.

При анализе взаимосвязи параметров МСКТ со степенью тяжести БА у пациентов исследуемых групп зафиксированы более высокие значения площади ВЖТ при среднетяжелой и тяжелой БА, а также отрицательная корреляция между значениями площади ВЖТ и ОФВ1 у пациентов с ожирением. Обратные корреляционные взаимосвязи площади ВЖТ с ОФВ1 были описаны в исследованиях Н. Goudarzi с соавт., A.V. Capelo с соавт. [8, 19]. Уменьшение диаметра и площади просвета бронха верхней доли правого легкого (по данным КТ) с увеличением площади ВЖТ у пациентов с БА отмечали в своей работе М.С. Yang с соавт. [9].

С учетом полученных ассоциаций и отсутствия существенных изменений степени тяжести БА в динамике, впервые было определено пороговое значение площади ВЖТ у пациентов с ожирением, связанное с более тяжелым течением БА. Полученная величина площади ВЖТ (143,9 см²) была выше указанного в литературе максимального пограничного значения показателя, ассоциированного с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (130 см²) [11]. Таким образом, все пациенты с ожирением, имеющие высокий риск среднетяжелого и тяжелого течения БА, также относились к группе повышенного риска развития кардиологической патологии.

Мы установили прямую взаимосвязь площади ПЖТ, а также обратную – коэффициента ВЖТ/ПЖТ – с риском неконтролируемого течения БА в конце года наблюдения у больных с избыточной массой тела и ожирением. Однако в работах X. Zhang с соавт., A.V. Capelo с соавт. отмечены отрицательные ассоциации между уровнем контроля над заболеванием и площадью ВЖТ [18, 19]. В первой из отмеченных работ авторы не упоминали о количестве ПЖТ у больных БА, во

второй – исследователи высказали предположение о протективном действии ПЖТ в отношении уровня контроля БА. Тем не менее, в данных исследованиях определение количественного содержания жировых депо проводили с помощью биоимпедансометрии и УЗИ (менее точных методов оценки содержания жировой ткани в сравнении с КТ). Также различались основные характеристики исследуемых пациентов: в работе X. Zhang с соавт. почти 50% составляли мужчины, средний возраст пациентов был ниже, чем в нашем исследовании, а в работе A.V. Capelo с соавт. участвовали только женщины. Кроме того, оба исследования были поперечными (одномоментными), что не позволяло оценить влияния ВЖТ и ПЖТ на течение БА в динамике.

В литературе представлены сведения о повышенном риске гиперреактивности дыхательных путей, ассоциированном с увеличением площади ПЖТ, описаны прямые корреляции площади ПЖТ с площадью стенки сегментарного бронха верхней доли правого легкого (по данным КТ) у пациентов с БА [6, 9]. Учитывая, что утолщение стенки бронха может указывать на воспалительный процесс в воздухоносных путях, М.С. Yang и соавт. предположили влияние ПЖТ на воспаление в бронхах (путем выработки адипокинов), которое, в свою очередь, препятствует достижению контроля БА. Более того, известно, что подкожное жировое депо секретирует значительно большие количества провоспалительного лептина, чем висцеральное. Суммируя, избыточное количество ПЖТ, по-видимому, может иметь большее значение, чем ВЖТ в развитии и поддержании воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Так, приведенные данные явились предпосылками полученных нами результатов.

Выдвинутая изначально гипотеза о большей роли в развитии обострений БА ВЖТ, чем ПЖТ в нашем исследовании не подтвердилась. Установлена прямая взаимосвязь площади ПЖТ с риском обострений БА за время наблюдения у пациентов с ожирением. М.С. Yang и соавт. продемонстрировали, что обострения заболевания чаще фиксировали у больных с коэффициентом ВЖТ/ПЖТ < 0,4 в сопоставлении с пациентами с коэффициентом ВЖТ/ПЖТ ≥ 0,4 [9]. Таким образом, с повышением площади ПЖТ увеличивался риск обострений БА, что согласовалось с результатами нашей работы.

Заключение.

Для пациентов с БА и избыточной массой тела и ожирением характерны поздний дебют БА, более тяжелое течение БА, высо-

кая частота ассоциированных с ожирением заболеваний (АГ, гиперлипидемия, ГЭРБ). Помимо этого, с увеличением ИМТ у пациентов с БА наблюдается снижение уровня контроля БА и тенденция к увеличению числа обострений БА. Выявленные особенности течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением подчеркивают важность понимания патогенетических механизмов взаимосвязи БА и ожирения. Так, в рамках нашей работы проведено измерение площадей ВЖТ и ПЖТ с помощью МКСТ и оценены их взаимосвязи с клиническими характеристиками БА. В результате величина площади ПЖТ оказалась прогностически значимой для оценки риска неконтролируемого течения БА (при ИМТ \geq 25 кг/м²) и риска обострений заболевания (при ИМТ \geq 30 кг/м²), а площади ВЖТ – для оценки риска среднетяжелого и тяжелого течения БА у

больных БА с сопутствующим ожирением. Суммируя, следует подчеркнуть, что определенный вклад в особенности клинического течения БА у пациентов с повышенным ИМТ вносит как ВЖТ, так и ПЖТ, при этом их роль в отношении влияния на разные клинические характеристики БА, по-видимому, различается. Дальнейшее изучение вопроса позволит расширить понимание механизмов формирования фенотипа БА с ожирением и усовершенствовать алгоритмы диагностики и лечения данной коморбидности.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2020*. Доступно на: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf (дата обращения: 05.05.21]
2. Irani C., Adib S., Halaby G., Sibai A. *Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study*. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 769. DOI: 10.1186/s12889-019-7116-3
3. Forte G.C., Almeida J.C., da Silva D.T.R., Hennemann M.L., Dalcin P.T.R. *Association between anthropometric markers and asthma control, quality of life and pulmonary function in adults with asthma*. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2019; 32 (1): 80-85. DOI: 10.1111/jhn.12584
4. Dixon A.E. *Adipokines and asthma*. *Chest*. 2009; 135 (2): 255-256. DOI: 10.1378/chest.08-2263
5. Радченко Е.М., Слаба О.Р. *Бронхиальная астма на фоне ожирения и лептин крови*. В кн.: *Материалы международной научно-практической конференции: «Современная медицина: тенденции развития»*. Новосибирск: СибАК. 2013: 31-36.
6. Kim K.M., Kim S.S., Kwon J.W., Jung J.W., Kim T.W., Lee S.H. et al. *Association between subcutaneous abdominal fat and airway hyperresponsiveness*. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2011; 32 (1): 68-73. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3407
7. Song W.J., Kim S.H., Lim S., Park Y.J., Kim M.H., Lee S.M. et al. *Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2012; 109 (4): 243-248. DOI: 10.1016/j.anai.2012.07.017
8. Goudarzi H., Konno S., Kimura H., Makita H., Matsumoto M., Takei N. et al. *Impact of abdominal visceral adiposity on adult asthma symptoms*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7 (4): 1222-1229.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.11.014
9. 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 & Immunology Research*. 2018; 10 (5): 503-515. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.5.503
10. WHO Expert Consultation. *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies*. *The Lancet*. 2004; 363 (9403): 157-163. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3
11. Суляева Н.М. *Возможности лучевых методов исследования в диагностике висцерального ожирения*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010; 5: 121-128.
12. Hsiao H.P., Lin M.C., Wu C.C., Wang C.C., Wang T.N. *Sex-specific asthma phenotypes, inflammatory patterns, and asthma control in a cluster analysis*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7 (2): 556-567.e15. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.008
13. Curto E., Crespo-Lessmann A., Gonzalez-Gutierrez M.V., Bardagi S., Canete C., Pellicer C. 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; 5 (1): 2. DOI: 10.1186/s40733-019-0049-x
14. Kaplan A., Hardjojo A., Yu S., Price D. *Asthma across age: insights from primary care*. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; 7: 162. DOI: 10.3389/fped.2019.00162
15. Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Erzurum S.C. et al. *Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127 (6): 1486-1493.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036
16. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. *Фенотип бронхиальной астмы с ожирением*. *Пульмонология*. 2012; 2: 102-107. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107
17. Cohen R.I., Ye X., Ramdeo R., Liu S.F. *The number and function of T regulatory cells in obese atopic female asthmatic*

ics. *Journal of Asthma*. 2019; 56 (3): 303-310. DOI: 10.1080/02770903.2018.1452935

18. Zhang X., Zheng J., Zhang L., Liu Y., Chen G.P., Zhang H.P. et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2018; 39 (1): 43-50. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4096

References:

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf (accessed 5 May 2021)
2. Irani C., Adib S., Halaby G., Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 769. DOI: 10.1186/s12889-019-7116-3
3. Forte G.C., Almeida J.C., da Silva D.T.R., Hennemann M.L., Dalcin P.T.R. Association between anthropometric markers and asthma control, quality of life and pulmonary function in adults with asthma. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2019; 32 (1): 80-85. DOI: 10.1111/jhn.12584
4. Dixon A.E. Adipokines and asthma. *Chest*. 2009; 135 (2): 255-256. DOI: 10.1378/chest.08-2263
5. Radchenko E.M., Slaba O.R. Asthma on a background of obesity and leptin of blood. In: *Proceedings of the International Research-to-Practice Conference: «Modern medicine: topical issues»*. Novosibirsk: SibAK. 2013: 31-36 (in Russian).
6. Kim K.M., Kim S.S., Kwon J.W., Jung J.W., Kim T.W., Lee S.H. et al. Association between subcutaneous abdominal fat and airway hyperresponsiveness. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2011; 32 (1): 68-73. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3407
7. Song W.J., Kim S.H., Lim S., Park Y.J., Kim M.H., Lee S.M. et al. Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2012; 109 (4): 243-248. DOI: 10.1016/j.anai.2012.07.017
8. Goudarzi H., Konno S., Kimura H., Makita H., Matsumoto M., Takei N. et al. Impact of abdominal visceral adiposity on adult asthma symptoms. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7 (4): 1222-1229.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.11.014
9. 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 & Immunology Research*. 2018; 10 (5): 503-515. DOI: 10.4168/aa.2018.10.5.503
10. WHO Expert Consultation. *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies*. *The Lancet*. 2004; 363 (9403): 157-163.

19. Capelo A.V., da Fonseca V.M., Peixoto M.V.M., de Carvalho S.R., Azevedo C.M., Elsas M.I.G. et al. Visceral adiposity is associated with cytokines and decrease in lung function in women with persistent asthma. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2016; 22 (5): 255-261. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.02.005.

DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3

11. Suslyayeva N.M. Possibility radiological methods in diagnostics of visceral adiposity. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2010; 5: 121-128 (in Russian).
12. Hsiao H.P., Lin M.C., Wu C.C., Wang C.C., Wang T.N. Sex-specific asthma phenotypes, inflammatory patterns, and asthma control in a cluster analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7 (2): 556-567.e15. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.008
13. Curto E., Crespo-Lessmann A., Gonzalez-Gutierrez M.V., Bardagi S., Canete C., Pellicer C. 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; 5 (1): 2. DOI: 10.1186/s40733-019-0049-x
14. Kaplan A., Hardjojo A., Yu S., Price D. Asthma across age: insights from primary care. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; 7: 162. DOI: 10.3389/fped.2019.00162
15. Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Erzurum S.C. et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127 (6): 1486-1493.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036
16. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Trofimov V.I. Phenotype of asthma with obesity. *Pul'monologiya*. 2012; 2: 102-107. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107 (in Russian).
17. Cohen R.I., Ye X., Ramdeo R., Liu S.F. The number and function of T regulatory cells in obese atopic female asthmatics. *Journal of Asthma*. 2019; 56 (3): 303-310. DOI: 10.1080/02770903.2018.1452935
18. Zhang X., Zheng J., Zhang L., Liu Y., Chen G.P., Zhang H.P. et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2018; 39 (1): 43-50. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4096
19. Capelo A.V., da Fonseca V.M., Peixoto M.V.M., de Carvalho S.R., Azevedo C.M., Elsas M.I.G. et al. Visceral adiposity is associated with cytokines and decrease in lung function in women with persistent asthma. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2016; 22 (5): 255-261. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.02.005.