

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Быкова Галина Александровна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ
РИСКОВ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор, член-корр. РАН

Хлынова Ольга Витальевна

доктор медицинских наук,

профессор

Туев Александр Васильевич

Пермь - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1.Бронхиальная астма и неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему.....	14
1.2.Патогенетические механизмы ассоциированного течения бронхиальной астмы и неалкогольной жировой болезни печени.....	26
1.3.Возможные кардиоваскулярные риски у лиц с бронхиальной астмой, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетанном течении.....	31
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн исследования.....	38
2.2. Клиническая характеристика групп.....	41
2.3. Общеклинические методы обследования.....	47
2.4. Дополнительные методы диагностики.....	48
2.4.1. Верификация бронхиальной астмы.....	48
2.4.2. Верификация неалкогольной жировой болезни печени.....	52
2.4.3. Методы оценки висцерального жира и инсулинорезистентности.....	54
2.4.4. Диагностика дисфункции эндотелия.....	55
2.4.5. Оценка качества жизни.....	56
2.4.6. Шкалы кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков.....	57
2.5. Методы статистической обработки.....	61
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ У ЛИЦ С СОЧЕТАНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ.....	64
3.1. Особенности клинической картины.....	64

3.2. Особенности гомеостаза.....	69
3.3. Особенности функционального состояния респираторного тракта и степени стеатоза печени.....	77
Глава 4. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОЖИРЕНИЕ, НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ.....	83
4.1. Характеристика кардиоваскулярных, кардиометаболических рисков и качества жизни у лиц с бронхиальной астмой и ожирением.....	83
4.2. Характеристика сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и качества жизни у лиц с жировой болезнью печени без бронхиальной астмы.....	88
4.3. Особенности кардиоваскулярных, кардиометаболических рисков и качества жизни у лиц с сочетанным течением заболеваний.....	92
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	102
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АЛТР - антилейкотриеновые рецепторы

БА - бронхиальная астма

ВЖ - висцеральный жир

ВЭФР - васкуло-эндотелиальный фактор роста

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДБА - длительно действующие бета-2 агонисты

ДЭ - дисфункция эндотелия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВО - индекс висцерального ожирения

ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ - индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

ИСВ - индекс суточной вариабельности

КБД - коэффициент бронходилатации

КДБА - коротко действующие бета-2 агонисты

КМР - кардиометаболический риск

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ - объем талии

ОТ/ОБ - объем талии/ объем бедер

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 сек.

ПСВ - пиковая скорость выдоха

РГА - Российская гастроэнтерологическая ассоциация

РОПИП - Российское общество по изучению печени

РРО - Российское респираторное общество

СГКС - системные глюкокортикостероиды

СД - сахарный диабет

СПГ - спирография

СРП - С-реактивный протеин

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССР - сердечнососудистые заболевания

ТГ - триглицериды

УЗИ ОБП - ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ФВД - функции внешнего дыхания

ФР - факторы риска

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

НОМА-IP - индекс инсулинорезистентности

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время БА и ожирение относятся к числу достаточно распространенных заболеваний, представляющих серьёзную проблему мирового уровня в связи с прогрессирующим ростом заболеваемости, ухудшением качества жизни больных и значительными затратами для общества [21, 84, 170, 173].

Сегодня диагноз БА имеют около 300 млн человек в мире, что составляет от 4 до 8% населения [79, 166]. Общее число больных БА в Российской Федерации составляет 1,3 млн человек, однако, по результатам эпидемиологических исследований, оно значительно больше и достигает 5,9 млн. [73, 79].

Ожирение представляет собой широко распространенное нарушение обмена веществ и наряду с БА признается серьёзной медико-социальной проблемой мирового уровня [72, 169]. По данным ВОЗ, в мире насчитывается 300-475 млн. человек, страдающих ожирением, и 1,7 млрд человек, имеющих избыточную массу тела (30% жителей планеты), среди них количество женщин несколько больше (16,8%), чем мужчин (14,9%) [23, 146]. Россия в настоящее время занимает 19-ое место в мире по количеству больных с ожирением, но последние тенденции к росту этой патологии среди россиян настораживают [46]. Особую тревогу вызывает распространенность этого патологического состояния не только среди взрослого населения, но и в детской популяции [170].

Внимание к клинико-патогенетическим особенностям связи указанных весьма актуальных патологических состояний привело клиницистов к выделению у пациентов нескольких фенотипов БА, включая «БА с ожирением» [78, 79]. В настоящее время уже существует гипотеза формирования и прогностически неблагоприятного течения обсуждаемого фенотипа БА, где ключевую роль играют составляющие системного воспаления, в том числе связанные с нейрогуморальной активностью

висцеральной жировой ткани активно представленной у лиц с ожирением [38, 39, 99, 106, 110].

НАЖБП представляет собой группу связанных с ожирением патологических изменений, сопровождаемых аномальным накоплением липидов в клетках паренхимы печени, имеющих непосредственную связь о степенью висцерального жира и представляющих свои фенотипы, в том числе вариант стеатоза печени [56, 67, 116]. С каждым годом актуальность проблемы НАЖБП приобретает новое значение в виду увеличения числа лиц с ожирением и метаболическим синдромом, ростом заболеваемости НАЖБП и увеличением доли случаев цирроза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита в листе ожидания трансплантации печени [27, 178].

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует. Он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматривают ИР и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) [27, 32, 46, 83, 100, 143, 164, 167]. При этом НАЖБП сегодня признана независимым фактором риска развития ССЗ (ИБС, ХСН, артериальной гипертензии и пр.), коморбидной патологией для ожирения, сахарного диабета 2 типа и дислипидемий [26, 100, 134].

И если такие ассоциации как БА, метаболический синдром и ожирение [4, 38, 39, 51, 52, 55, 99, 173, 183, 188], НАЖБП, метаболические и ССЗ [6, 11, 25, 82], БА и сердечно-сосудистая патология [34, 53, 55, 157, 162, 183, 188], имеют достаточное количество опубликованных и многоплановых работ, то попытки изучить особенности течения фенотипа «БА с ожирением», ассоциированного с НАЖБП еще предпринято не было.

Таким образом, клинический триумвират «БА – ожирение – неалкогольная жировая болезнь печени» в настоящее время является объектом для проспективного изучения с точки зрения раскрытия его патогенетической коморбидности, прогностических рисков течения

заболеваний и определения тактики ведения пациентов с учетом мультидисциплинарного подхода.

В связи с представленными аргументами была сформулирована гипотеза настоящего исследования, определены цели и задачи.

Цель исследования

изучить клинико-лабораторные особенности течения бронхиальной астмы с ожирением и стеатозом печени и их влияние на формирование сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и качество жизни больных.

Основные задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов с бронхиальной астмой и ожирением при наличии и без жировой болезни печени.
2. Провести анализ кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков у лиц бронхиальной астмой и ожирением в сочетании и без жировой болезни печени.
3. Оценить вклад дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, степени стеатоза печени и висцерального жира на развитие кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков для пациентов с изолированным и сочетанным течением патологий.
4. Дать сравнительную оценку качества жизни для лиц бронхиальной астмой и ожирением, для пациентов со стеатозом печени без бронхиальной астмы, а также в случае сочетанного течения заболеваний.

Научная новизна исследования

Полученные результаты позволяют расширить представление об особенностях патогенетических звеньев становления и развития клинического фенотипа «бронхиальная астма с ожирением».

Впервые сформулирована научная гипотеза, согласно которой существующий в клинической практике фенотип «бронхиальная астма с ожирением» имеет свои патогенетические особенности в течении заболевания, ассоциированные в том числе с бессимптомно протекающим стеатозом печени. При этом формируются определенные неблагоприятные гомеостазиологические компоненты, а именно: инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, системное воспаление и избыток висцерального жира, что в свою очередь способствует развитию сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и формированию низкого качества жизни пациентов с обсуждаемым фенотипом заболевания.

Практическая значимость исследования

Для специалистов практического здравоохранения представлены данные о возможности существования в реальной клинической практике особого фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением и стеатозом печени.

При этом доказано, что данная когорта больных требует иного подхода в профилактическом диспансерном наблюдении как по бронхиальной астме, так и по жировой болезни печени.

С целью предупреждения развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа у обсуждаемой категории больных, даже в случае отсутствия у них традиционных кардиоваскулярных и метаболических факторов риска, следует проводить 2 раза в год скрининговое терапевтическое обследование.

Наряду с традиционным диагностическим комплексом для определения тактики ведения больных, необходимо исключать наличие стеатоза печени, дисфункции эндотелия и инсулинрезистентности, способных приводить, в том числе, и к более тяжелому течению бронхиальной астмы.

Положения, выносимые на защиту

1. Бронхиальная астма с ожирением имеет свои отличительные клинико-метаболические особенности, включая ассоциацию с бессимптомно протекающей жировой болезнью печени в варианте стеатоза.
2. Тяжесть бронхиальной астмы и качество жизни у лиц с ожирением зависят не только от наличия инсулинорезистентности и степени висцерального жира, но и степени стеатоза печени и дисфункции эндотелия, выступающих отягощающими компонентами фенотипа «бронхиальная астма с ожирением».
3. Пациенты с бронхиальной астмой, ожирением и стеатозом печени являются кандидатами по развитию у них в перспективе кардиоваскулярных и метаболических расстройств, что требует выделения их в особую группу диспансерного наблюдения.

Степень достоверности результатов

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором вследствие комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования в сочетании с персонализированным анкетированием и рискометрией по шкалам кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков, оценкой качества жизни изучаемой когорты пациентов, свидетельствуют о решении поставленных цели и задач. Высокая степень достоверности и

обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются достаточным объемом материала: 657 пациентов на I этапе и 85 пациентов - на II этапе исследования. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 14.01.04 - внутренние болезни (медицинские науки), пунктам - 1,2, 3.

Апробация работы и публикации

Основные положения и результаты диссертационной работы обсуждены на научной конференции – The scientific symposium in foreign languages with an international participation «Perm medicine in the context of an international communication in science» 20 September 2016 (Пермь, 2016); Средневолжской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Пермь, 2017); 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им.акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2018); XIII Национальном Конгрессе терапевтов, посвященного 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского (Москва, 2018); на 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им.акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России «Молодая наука практическому здравоохранению» (Пермь, 2019).

Результаты работы были представлены на конкурсе молодых ученых, проводимом под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (Екатеринбург, 2016), на конкурсе молодых ученых (XXVIII

Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2018) – постерный доклад.

В рамках проводимого исследования получен грант Фонда содействия инновациям в рамках конкурса УМНИК на тему «Разработка программно-аппаратного комплекса диагностики состояния БА для ежедневного самостоятельного контроля пациентами» (2016-2018 гг.).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них – 3 в рекомендованных ВАК изданиях.

Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол заседания №1/2 от 10.10. 2019 года).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск в отечественных и зарубежных источниках по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены основные критерии включения и невключения. Выбраны лабораторные маркеры для изучения дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, дислипидемии. Учтены современные возможности инструментальной диагностики степени общего и висцерального жира, степени стеатоза печени. Осуществлен дифференцированный подход к применению шкал кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков. У каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка данных, формулировка выводов и заключений проведены лично автором.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный

медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России.
Государственный регистрационный номер 115030310059.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу отделений аллергологии и гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая «Ордена «Знак почета» клиническая больница» и ООО Клиника комплексной медицины «Клиницист».

Материалы диссертации также включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России для студентов старших курсов, врачей ординаторов, аспирантов.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 138 страниц машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, содержащего 191 источник, из которых 104 – отечественных и 87 – зарубежных. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 28 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Бронхиальная астма и неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [134].

Быстрый рост заболеваемости БА произошел в XX веке, в настоящее время около 360 млн. человек в мире. Распространенность БА в различных популяциях колеблется от 1 до 18%, по данным эпидемиологического исследования в Российской Федерации составляет 6,9%. Смертность составляет 250 000 человек в год [34, 79, 134]. По данным прогностических аналитических исследований, показано, что к 2025 году бронхиальная астма дополнительно может развиваться у 100–150 млн. человек. Численность больных БА, по оценкам специалистов, составляет приблизительно 9,915 млн, что как минимум в 5–6 раз превышает данные официальной статистики [73, 78].

В основе развития БА лежат различные патогенетические механизмы. Сочетание клинических, патофизиологических и демографических характеристик принято называть «фенотипами БА». Фенотип БА – это видимые характеристики организма, обусловленные влиянием факторов внешней среды на генетические составляющие организма, обусловленные типом воспаления, что требует проведения специальных методов исследования, пока малодоступных в реальной клинической практике [52, 62]. В GINA-2018 выделено пять фенотипов БА: аллергическая и неаллергическая БА, БА с поздним началом, БА с фиксированным

ограничением скорости воздушного потока и БА на фоне ожирения [138]. Наиболее простым и доступным для верификации является фенотип БА и ожирение, такие пациенты часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением. Особенности диагностики и клинико-функциональные особенности данного фенотипа способствуют его активному изучению в современной клинической и научной среде [79, 138].

Как было показано в проведенных исследованиях, в тех регионах мира, где увеличивается заболеваемость астмой, среди населения наблюдается и прогрессирующий рост числа лиц с избыточной массой тела и ожирением [14, 15]. Более того, установлено, что ожирение повышает риск развития БА у взрослых в 1,82 раза и у детей в 1,98 раза [80]. По сравнению с лицами с нормальной массой тела у лиц с избыточной массой (ИМТ 25—29,9 кг/м²) вероятность риска развития БА повышалась на 38% (oddsratio — OR 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17—1,62), а у лиц с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) вероятность риска увеличивалась на 92% (OR 1,92; 95% ДИ 1,43—2,59) [70, 94, 97].

Еще в 1980-х гг. по результатам эпидемиологических исследований установлено, что ожирение приводит к появлению различных респираторных симптомов [5, 23]. Традиционно влияние БА и ожирения объясняется 4 группами факторов: механическими, генетическими, гормональными и воспалительными [4, 97]. Механические механизмы бронхиальной обструкции изучены недостаточно. Collins L. C. и соавторы полагают, что изменения функции внешнего дыхания у тучных пациентов возникает в связи с изменением механики дыхания из-за избытка жировой ткани в грудной клетке [72, 93, 110, 129]. При отложении жира вокруг ребер увеличивается масса и снижается податливость грудной клетки, что ведет к уменьшению подвижности грудной клетки при дыхании. Отложение жира в средостении же снижает подвижность легких, а в брюшной полости ведет к растяжению и фиксации мышц диафрагмы и, как результат, ограничению ее подвижности

[72, 75]. Дополнительная жировая ткань в состоянии покоя оказывает давление на легкие, что формирует дополнительное сопротивление при дыхании, которое приходится преодолевать, что и приводит к усилению одышки и других симптомов БА. Действительно, в ряде исследований было показано, что при ожирении происходит сокращение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), уменьшаются функциональная остаточная емкость (ФОЕЛ) и другие объемы легких, что ведет к рестриктивным нарушениям функции внешнего дыхания (ФВД). Также установлено, что абдоминальное ожирение ведет к снижению объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Снижение скоростных показателей ФВД может быть обусловлено уменьшением дыхательных объемов в результате динамического уменьшения растяжения гладких мышц [5, 89, 124, 159]. Фиксация гладких мышц приводит к повышению реактивности дыхательных путей и уменьшению обратимости обструкции. Данные изменения усиливаются за счет экспираторного коллапса мелких бронхов, что ведет к формированию воздушных ловушек и ателектазов [5, 152]. Уменьшение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема снижает проходимость дыхательных путей, в результате сокращения гладкой мускулатуры и гиперреактивности бронхов, уменьшения калибра и сужения просвета дыхательных путей [4, 5, 23]. Гиперреактивность бронхов отображает степень выраженности воспалительного процесса [72]. Схожие результаты получены и при изучении сочетания неалкогольного стеатоза и стеатогепатита и бронхиальной астмы, так при данной ассоциации отмечали усиление обструктивных нарушений, в частности снижение ОФВ1, при изолированном течении НАЖБП – рестриктивные нарушения ФВД (снижение ЖЕЛ) [98, 147, 159].

С другой стороны, в исследовании Е.Ф. Глушкова и соавторов при применении нового метода для оценки воздушной проводимости легочной ткани — вибрационное исследование бронхолегочного аппарата (Vibration Response Imaging), с помощью которой визуализировали влияние на процесс дыхания жировой ткани, а именно механическую составляющую. Было

установлено, что на тяжесть течения БА влияет не столько наличие ожирения, сколько возраст — чем старше пациенты, тем тяжесть течения БА выше [21].

Однако в результате анализа больших рандомизированных исследований по генетической предрасположенности к сочетанной патологии БА и ожирения сделан вывод, что имеющиеся генные девиации оказывают плеiotропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы. Так показано, что 8 % генетического компонента ожирения перекликаются с БА. Этим фактом объясняется гетерогенность проявлений БА в ассоциации с ожирением. Генетический дефект, который встречается в большинстве случаев описываемого фенотипа, проявляется в дизрегуляции β 2-адренергических и глюкокортикоидных рецепторов на хромосоме 5q [4, 5, 17, 48].

Активно изучается и хроническое персистирующее воспаление как один из механизмов ассоциации БА и ожирения. Жировой тканью вырабатываются медиаторы воспаления (интерлейкины 1, 6, 18), что ведет, в том числе, и к формированию гиперреактивности дыхательных путей [3, 4, 5]. Обсуждается и роль тромбоцитарного звена гемостаза в формировании персистирующего воспаления в бронхиальном дереве у больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела. В патогенезе воспалительной реакции участвуют как тромбоциты, так и нейтрофилы, активируя перекисное окисление липидов и метаболитов арахидоновой кислоты (простогландины и лейкотриены) [7, 54, 55, 89].

Кроме того, жировая ткань гормонально активна. Основным гормоном является лептин, регулирующий массу тела, а также ряд иммунных и воспалительных процессов [4, 63, 70].

В зависимости от преобладающих патогенетических механизмов, времени дебюта БА и ожирения выделяют 2 основных субпопуляций пациентов:

- с ранним дебютом БА в детстве, атопией, Th2 доминирующим механизмом воспаления, с положительным ответом на терапию иГКС;
- с поздним дебютом, гиперактивностью бронхов, без атопии, с вариабельной связью с атопическими маркерами, Th1–Th17 механизмом воспаления, ответ на терапию иГКС зависит, в том числе, и от массы тела [5, 60, 61, 92].

Однако в настоящее время доказано, что при сочетании БА и ожирения значения концентрации оксида азота, маркера эозинофильного воспаления, в выдыхаемом воздухе не отличаются от таковых у больных БА с нормальной массой тела (МТ) [5, 108, 122]. Абсолютное количество нейтрофилов крови и нейтрофилов в индуцируемой мокроте у пациенток с БА и ожирением выше, чем у пациенток с БА и нормальной МТ, и прямо связано с ИМТ. Кроме того показано, что в группе описываемого фенотипа БА преобладают женщины. Таким образом, при ожирении наиболее распространенным является эндотип с нейтрофильным воспалением, чаще встречается у женщин [4, 5, 131].

Ожирение часто ассоциировано с различными заболеваниями, одним из наиболее распространенных является НАЖБП. НАЖБП описана сравнительно недавно, как самостоятельные нозологические формы «неалкогольную жировую болезнь печени» и «неалкогольный стеатогепатит» стали рассматривать только в 1980 г., когда J. Ludwig и соавт. описали у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах, морфологические изменения в печени, характерные для алкогольного поражения [14, 64, 128].

По данным World J. Gastroenterol, 2017 НАЖБП является наиболее распространенным заболеванием печени в мире. За последние 20 лет заболеваемость НАЖБП удвоилась, среди других хронических заболеваний печени данная тенденция не прослеживается [132].

Таким образом, НАЖБП является распространенным хроническим заболеванием печени, развивающееся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. НАЖБП включает как стеатоз без повреждения гепатоцитов, так и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [162].

Показано, что НАСГ повышает риск развития фиброза, цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Причины перехода от стеатоза (накопления триглицеридов более чем в 5 % гепатоцитов) в НАСГ (стеатоз + воспаление) и цирроза печени активно изучаются [27,31].

Для установления диагноза НАЖБП необходимы два основных критерия: наличие стеатоза, подтвержденного данными визуализационного или гистологического исследования, и отсутствие причин для вторичного накопления жира в гепатоцитах [132].

Причинами развития вторичного стеатоза печени могут быть:

- избыточное потребление алкоголя;
- гепатиты вирусные и аутоиммунный;
- болезнь Вильсона;
- голодание;
- парентеральное питание;
- прием лекарственных препаратов (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды и др.);
- синдром Рейе;
- острая жировая дистрофия печени беременных;
- прием лекарственных препаратов (вальпроат, антиретровирусные препараты);
- врожденные нарушения метаболизма липидов (болезнь Вольмана, дефицит активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы и др.) [38, 39].

Согласно определению, НАЖБП подразумевает развитие патологического процесса в условиях отсутствия злоупотребления алкоголем. Однако точное определение гепатотоксичной дозы до сих пор дискутабельно. В научной литературе, посвященной проблеме НАЖБП, значение гепатотоксичной дозы алкоголя колеблется от 10 до 40 граммов этанола в день [67, 167]. В настоящее время Американская

гастроэнтерологическая ассоциация (American Gastroenterological Association) предлагает в клинической практике считать употребление более 21 алкогольной единицы для мужчин и более 14 единиц для женщин в неделю способствующим развитию алкогольного поражения печени. Одна алкогольная единица содержится примерно в 250 мл пива (крепость 4,8 %), 100 мл сухого вина (12 %), 70 мл крепленого вина (18 %) и в 30 мл крепких напитков (40 %) [67, 132, 135].

О.М. Драпкиной и соавторами были предложены диагностические критерии НАЖБП:

1. Стеатоз печени по данным методов визуализации: ультразвукового исследования органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии, ультразвуковой эластометрии и т.д. или гистологического исследования.

2. Отсутствие в анамнезе употребления алкоголя в гепатотоксических дозах. Диагноз НАЖБП устанавливается по результатам сбора анамнеза и при исключении злоупотребления алкоголем (более 21 порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин) в течение длительного времени (2–летнего периода до гистологического исследования печени).

3. Исключение других этиологических причин, которые могут приводить к развитию стеатоза печени.

4. Отсутствие сопутствующих хронических заболеваний печени (вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные заболевания, α 1-антитрипсиновая недостаточность, болезни накопления, лекарственные поражения печени) [31, 66].

При оценки распространенности НАЖБП необходимо учитывать, что точность диагностики заболевания зависит от метода визуализации стеатоза, оценки употребления алкоголя и критериев злоупотребления алкоголем.

По данным World J Gastroenterol (2014), смертность от НАЖБП в общей популяции составляет 0,2%, от стеатогепатита 16-6,8%. У пациентов со стеатозом прогрессиирование в НАСГ наблюдается в 10-20% случаев, переход

в цирроз – 0-4% за 10-20 лет наблюдения. Развитие цирроза у пациентов с НАСГ происходит у 5–8% через 5 лет наблюдения, 3-15% после 10-20 лет. Гепатоцеллюлярная карцинома развивается у 2-5% в год [17, 37, 45].

Среди пациентов с ожирением частота встречаемости НАЖБП составляет 40-90% в общей популяции, в Европе – 20–30%, в западных странах достигает в среднем 20-40%. В Саудовской Аравии НАЖБП диагностирована только у 10% пациентов, подтвержденная данными КТ печени. [109]. По данным ученых, среди жителей Ирана распространенность НАСГ составила 2,9%. Повышенный ИМТ и ожирение, мужской пол были факторами риска развития стеатогепатита[178].

В РФ в 2007 году проводилось открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903 [25, 37].

Так в 208 исследовательских центрах России было обследовано 30787 пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник. За этот период всем пациентам, включенным в исследование, проводились УЗИ печени, клинический и биохимический анализы крови. Были анализированы демографические и антропометрические показатели исследуемых (возраст, пол, социальный статус). Особого внимания уделялось наличию сопутствующих заболеваний, также при опросе уточнялись количество и тип употребляемых алкогольных напитков, количественное содержание в них алкоголя [31, 38, 56].

Таким образом, на основании анамнеза, лабораторных исследований и УЗИ печени диагностировали НАЖБП. Учитывая большое число пациентов, биопсия печени не проводилась. Получены следующие результаты: НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась у 2305/15336 (15%) пациентов; в возрастной группе от 48 лет – у 5638/15095 (37,4%) пациентов [31, 37].

В 2014 году проведено исследование DIREG 2, по результатам которого распространенность НАЖБП в РФ возросла до 37,1 % (прирост 10%). Чаще всего НАЖБП выявляли в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%). Достоверных отличий получено не было [31].

Также по результатам проведенных исследований были установлены факторы риска для НАЖБП, ими оказались: наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, отклонение от нормы холестерина и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ [31, 36].

Анализ результатов исследования показал, что НАЖБП характеризуется высокой распространенностью среди населения РФ, протекающее бессимптомно или малосимптомно. НАЖБП выявляется случайно при УЗИ и/или повышения активности трансаминаз во время обследования пациентов [17, 31, 36].

Ранее, в 2013–2014 гг. в 16 городах РФ было проведено эпидемиологическое наблюдательное одномоментное многоцентровое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена. Тенденция к росту распространенности НАЖБП сохранялась, однако в структуре заболеваемости увеличивается доля с 16,8 до 24,4% [36, 40].

Также в 2014 году были опубликованы результаты популяционного исследования среди 5000 жителей г.Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранных случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». Каждому пациенту проводилось УЗИ органов брюшной полости, исследование антропометрических данных, клинический и биохимический анализ крови, оценка маркеров вирусных гепатитов. Пациенты заполняли пищевой дневник, опросники CAGE и AUDIT. В результате НАЖБП

выявлена у 3520 исследуемых. Путем более строгой оценки с помощью многофакторного анализа были выделены основные факторы риска НАЖБП: возраст от 30 до 59 лет ($p < 0,001$) и гиперхолестеринемия ($p = 0,016$) [36, 44].

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что одним из предрасполагающих факторов НАЖБП является ожирение, в частности его абдоминальная форма. По оценкам экспертов, у 90 % лиц с ожирением диагностируется НАЖБП, при этом у 13–31% выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с характерным повышением уровня аминотрансфераз в биохимическом анализе крови [27, 33, 151].

Как известно, определенную роль в патогенезе НАЖБП отводят оксидантному стрессу [74, 164]. Поэтому недостаточность синтеза ферментов антиоксидантной защиты также может приводить к стеатозу [167].

Инсулинорезистентность (ИР), оксидативный стресс и воспалительный процесс по-прежнему считаются ключевыми патогенетическими механизмами НАЖБП. Для описания патогенеза НАЖБП предложена теория «множественных ударов» (multi-hit). ИР приводит к чрезмерному поглощению гепатоцитами высвобождающихся свободных жирных кислот (ЖК) и формированию стеатоза — «первый удар». На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий между клетками иммунной системы, макрофагами, гепатоцитами, что составляет второй этап — «множественный второй удар», происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени [30, 36, 120, 171, 185].

В основе биохимических изменений лежит ИР. Адипоциты висцеральной жировой ткани имеют большее количество β -адренорецепторов (особенно β_3 -типа), рецепторов к андрогенам, кортикостероидам и обладают низкой плотностью α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Все это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина и высокую — к липолитическому действию катехоламинов [56, 59, 81, 120]. При

нарушении чувствительности к инсулину гормонзависимых тканей формируется дисбаланс липидного обмена. Происходит активация ферментов, расщепляющих триглицериды в жировой ткани, и блокируется бета-окисление ЖК в гепатоцитах, таким образом, ферментная система печени не в состоянии метаболизировать избыток ЖК. Формируются липидные вакуоли — стеатоз печени [36, 120, 184].

Причины и механизмы перехода стеатоза в стеатогепатит до конца не изучены. Возможными механизмами прогрессирования являются комбинированное воздействие оксидантного стресса, повреждение клеток и воспаление. Также предложен новый маркер развития НАЖБП – фактор роста фибробластов 21, который повышается при данном заболевании и коррелирует с уровнем триглицеридов [25, 87].

В литературе активно обсуждается роль гормонов-регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) в формировании ИР и НАЖБП. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальный кровоток, активирует через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [17, 36, 38, 106].

Одним из ключевых факторов, лежащих в основе патогенеза НАЖБП, является наличие системной эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Известно, что эндотелий сосудов представляет гормонально активную ткань, играющую ведущую роль в регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, свертываемости крови, адгезии лейкоцитов и ремоделировании сосудов. В настоящее время активно обсуждаются две гипотезы развития эндотелиопатии при НАЖБП, связанные с ИР тканей [120, 121, 123].

Существует гипотеза, что дисфункция эндотелиальных клеток сосудов является первичным дефектом, лежащим в основе ИР. Это обусловлено тем фактом, что процесс соединения с инсулиновыми рецепторами требует

прохождения инсулина через эндотелиальную выстилку в межклеточный матрикс, следовательно, при ее повреждении транспорт инсулина нарушается, усугубляя проявления ИР [50, 123, 168].

Другое предположение состоит в том, что ЭД является следствием ИР. Так при гипергликемии стимулируются протеинкиназы С в эндотелиоцитах, что повышает проницаемость сосудистой стенки для белков и блокирует нормальную эндотелий-зависимую дилатацию сосудов, также активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ в свою очередь подавляют вазодилатирующую способность эндотелиальной выстилки [50, 56, 123].

По результатам предварительных исследований обнаружена достоверная патогенетическая связь ЭД с развитием фиброза печени (ФП) у больных НАЖБП. В основе этой взаимосвязи лежит несколько механизмов. Так, разобщение печеночного и системного кровотока сопровождается параллельной стимуляцией симпато-адреналовой системы и изменением соотношения гуморально-метаболических факторов с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), роль которой в процессе фиброгенеза является доказанной [50, 56, 128].

Непосредственными факторами управления фиброгенезом являются специфические цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), трансформирующий фактор роста $\beta 1$), хемокины, интегрины, вырабатываемые клетками синусоидального компартмента (гепатоцитами, макрофагами, клетками Ито, эндотелиоцитами) и регулирующие воспалительный ответ на повреждение гепатоцитов. Они способствуют трансформации клеток Ито в миофибробласты и стимулируют синтез ими экстрацеллюлярного коллагенового матрикса, ингибируя его деградацию [50].

1.2. Патогенетические механизмы ассоциированного течения бронхиальной астмы и неалкогольной жировой болезни печени

Сочетание БА и НАЖБП малоизученно. В 2012 году группа авторов изучала функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1) у пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с верифицированным по данным УЗИ диагнозом НАЖБП. У пациентов с НАЖБП уровень ЖЕЛ и ОФВ1 был ниже по сравнению с контрольной группой. Кроме того, выявили связь ЖЕЛ, ОФВ1 и степени ожирения: показатели ФВД постепенно снижаются при нарастании степени ожирения печени. Таким образом, в данном исследовании, НАЖБП была независимо связана с уменьшением функции легких и степень тяжести НАЖБП обратно зависима с функцией легких [145].

В исследовании NHANES III, включавшем 9976 пациентов в возрасте от 20 до 74 лет, также оценивали ФВД у пациентов с НАЖБП. Каждому пациенту проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и спирография. В исследование было получено достоверное снижение показателей ФВД по рестриктивному типу при НАЖБП. Авторы предположили, что данные изменения являются внепеченочными осложнениями НАЖБП [179].

Gordon H. и соавторы обследовали 207 пациентов с тяжелой БА с 2007 по 2011 годы, у 20% пациентов выявлено нарушение печеночных тестов, а у 79% из них при визуализации – признаки НАЖБП [139].

В литературе представлены также данные, что вследствие коморбидности БА и ожирения в последствие формируется НАЖБП, что облигатно приводит к изменению патогенетических звеньев заболеваний. В исследовании, проведенном Л.М. Пасиешвили и соавторами, приняло участие 50 пациентов с БА, у 27 пациентов диагностировано НАЖБП, изучались показатели липидного, углеводного обменов, суммарное значение насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, а также содержание

интерлейкинов -1,-2,-4,-6. У пациентов с НАЖБП были выявлены гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, кроме того регистрировалось изменения в цитокиновом звене иммунитета (признаки латентного воспаления) и в соотношении жирных кислот, что ведет к нестабильности клеточных мембран и образованию эйкозаноидов. Авторы делают вывод, что коморбидность БА, ожирение и НАЖБП формирует хроническое системное воспаление за счет развития эндотелиальной дисфункции, что создает предпосылки к прогрессированию заболеваний и поражению других органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой [68].

При БА достоверно доказано повреждение эндотелия легочных сосудов, что ведет к изменениям легочного кровообращения. Гипоксемия и персистирующее воспаление, наблюдаемые при БА, повреждают эндотелий, нарушая баланс выработки регуляторных субстанций. При дисбалансе регуляции активируются воспалительно-пролиферативные механизмы в интима и адвентиции легочных сосудов, что приводит к изменению сосудистого русла и развитию вторичной хронической вазоконстрикции. Известно, что эндотелин 1 (ЭТ-1) синтезируется в эндотелии легочных сосудов и играет важную роль в патогенезе БА. Повышении концентрации ЭТ-1 в крови наблюдается при прогрессировании гипоксии и способствует прогрессирующему ухудшению эндотелиальной функции [4, 140]. Течение БА у больных с ожирением приводит к активации провоспалительного звена иммунитета (повышается содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6), что сопровождается активным процессом в бронхолегочной системе [139]. Одним из основных маркеров повреждения эндотелия является повышение уровня фактора фон Виллебранда, так называемого реологического клея [88].

При исследовании пациентов с НАЖБП также было выявлено увеличение показателей провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-6) [101, 150]. Также гормон лептин, вырабатываемый в висцеральной жировой ткани, структурно схож с ИЛ-6 и взаимодействует с его рецепторами

активируя и поддерживая воспалительный процесс в бронхолегочной ткани [106, 152].

Кроме того, в висцеральной жировой ткани найдены высокие концентрации фермента ароматазы, преобразующего андрогены в эстрогены, которые способствуют адгезии, миграции, и дегрануляции эозинофилов, а также стимулируют выработку интерлейкина -3 (ИЛ-3) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в моноцитах. Таким образом, формируют иммунный ответ по Th2-пути, в последующем усиливая воспаление дыхательных путей и развитию симптомов БА [5, 55].

Известно, что жировая ткань является гормонально активной. Так адипоцины продуцируют адипокины, которые обладают провоспалительным действием, такие как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , лептин, грелин и др. В ряде исследований у пациентов с БА и ожирением определялось повышение уровня лептина, что послужило основанием для формулирования гипотезы о взаимосвязи БА и ожирения посредством системного воспаления. В экспериментальном исследовании при введении лептина мышам было отмечено увеличение концентрации иммуноглобулина Е в крови, воспаления в дыхательных путях и, как следствие, развитие гиперреактивности бронхов. Также лептин повышает синтез и секрецию лейкотриенов из альвеолярных макрофагов, способствующих гиперреактивности бронхов [39, 52, 110].

Среди гормонов жировой ткани изучается и гормон с противовоспалительными свойствами - адипонектин. Так при высоком уровне адипонектина в сыворотке у мышей было отмечено снижение гиперчувствительности и воспаления дыхательных путей. При дефиците - описано повышение уровня активированных эозинофилов и нейтрофилов в периферической крови [106, 168, 190].

В исследованиях было показано, что и у городских подростков уровень адипонектина в сыворотке обратно связан с обструкцией дыхательных путей, симптомами БА и риском обострения астмы [5, 170]. Известно, что уровень

этого адипонектина снижен у тучных детей, особенно этот эффект значим при ожирении [55, 170]. В исследовании Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) показана взаимосвязь между снижением концентрации общего адипонектина (менее 7 мг/л) и повышением риска развития БА у женщин. В.Н.Минеев и соавторы предполагают, что снижение адипонектина при ожирении может вести к более выраженному системному воспалению. В литературе показано, что низкая концентрация адипонектина ведет к гипертрофии гладкой мускулатуры дыхательных путей (рецепторы к адипонектину Adipo R1 и Adipo R2 экспрессируются в легочной ткани), что способствует гиперреактивности бронхов и бронхообструктивным нарушениям. Кроме того, адипонектин имеет протективный эффект, защищая эндотелий от повреждающих факторов, например, при диабете [176].

Таким образом, адипонектины способствуют формированию как местного, так и системного воспаления, которые усугубляют течение и симптоматику БА.

Формирование резистентности к инсулину является одним из важных метаболических эффектов ожирения. Как следствие ИР наблюдается увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), оказывающего влияние на функции ряда органов и систем, в том числе дыхательную. Инсулин и ИФР-1 стимулируют пролиферацию легочных фибробластов, таким образом ускоряют ремоделирование дыхательных путей, способствуя переходу обратимой бронхиальной обструкции в необратимую. Также было показано, что повышение уровня ИФР-1 снижает эффективность инГКС, блокируя их противоопролиферативную активность [119].

Таким образом, изменения метаболизм инсулина, наблюдаемые при ожирении и НАЖБП, оказывают влияние на дыхательные пути, способствуя бронхоспазму, пролиферации фибробластов и отложению коллагена, нарушению механизмов релаксации и воспалению дыхательных путей. В

исследование было установлено влияние наличия гиперинсулинизма и ИР на повышение частоты обострений БА [187].

В многочисленных работах доказана связь абдоминального ожирения и ИР с целым рядом гормональных и метаболических нарушений, которые являются, в свою очередь, факторами риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД 2 типа [58].

Продолжающееся изучение коморбидности БА и НАЖБП привело к обсуждению нового общего патогенетического механизма - изменение микробиома кишечника. В настоящее время выделено несколько бактерио-кандидатов, при повышении уровня которых в кишечнике и изменения их метаболической активности, происходит активация провоспалительных факторов, лежащих в основе развития НАЖБП и БА [180].

Патогенез БА и НАЖБП активно изучается, группами авторов предложены различные механизмы развития, факторы влияющие на прогрессирование заболеваний, которые можно сгруппировать в 2 основных патогенетических механизма ассоциации: гормональный (ИР и нарушение баланса гормонов жировой ткани) и воспалительный (оксидантный стресс, дисфункция эндотелия). Имеются немногочисленные работы по изучению коморбидности БА и НАЖБП, количество которых прогрессивно увеличивается, что свидетельствует об актуальности данной темы.

1.3. Возможные кардиоваскулярные риски у лиц с бронхиальной астмой, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетанном течении

БА является серьезной медико-социальной проблемой. Активно изучается ее сочетание с другими заболеваниями, в первую очередь с сердечно-сосудистыми (артериальная гипертензия (АГ), ИБС, нарушения ритма сердца). Распространенность АГ у пациентов с БА составляет от 6 до 73%, в среднем около 30% [10].

Ранее в литературе обсуждалось наличие «пульмональной» АГ. В настоящее время большинство исследователей склонны считать повышение артериального давления у пациентов с БА проявлением гипертонической болезни. Так по современным данным, патогенетическими механизмами ассоциации БА и АГ являются наличие гипоксической гипоксии, и как следствие, активация симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также снижение синтеза NO с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [93].

В развитии АГ при БА немаловажную роль играют катехоламины, концентрация которых повышается в момент приступа удушья и продолжают нарастать в течение 6 – 10 суток. Кроме того, выявлена нереспираторная функция легких, заключающаяся в метаболизме ацетилхолина, серотонина, брадикинина, простагландинов и катехоламинов, липопротеидов, за счет липопротеидлипаз. При нарушении данной функции в крови повышается уровень вазоконстрикторных веществ и липопротеидов, что оказывает значительное влияние на состояние системной гемодинамики [93].

При оценке жесткости артериальной стенки, независимого предиктора ССЗ и смертности, была выявлена взаимосвязь между выраженностью бронхообструктивного синдрома и артериальной ригидностью [42].

Таким образом, БА и АГ имеют общие патогенетические механизмы и отягощают течение друг друга. Так при проведении сравнительного анализа функции сердца у пациентов с изолированной БА, АГ и их сочетанием гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция сердца встречались во всех группах, но несколько чаще в группе с сочетанной патологией [65].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - распространенное и тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы. Имеются данные, что ИБС чаще встречается у пациентов с БА по сравнению с общей популяцией [93]. Как основу патогенетической взаимосвязи для данных заболеваний рассматривают хламидийную инфекцию, ведущую к формированию циркулирующих иммунных комплексов, повреждающих эндотелий сосудов и

способствуют отложению липопротеидов, т. е. способствуют развитию атеросклероза. Также атеросклерозу способствует снижением метаболизма липопротеидов в легочной ткани при БА [64, 93].

Еще одним механизмом сочетания БА и ИБС является легочная гипертензия, развивающаяся в ответ на снижение парциального давления кислорода в альвеолярном пространстве. Прекапиллярный (при БА) и посткапиллярный (при ИБС) вазоспазм повышают нагрузку на правые отделы сердца, что влияет и на функциональное состояние левого желудочка, ведущее к развитию хронической сердечной недостаточности [93, 157, 183].

Нарушение ритма сердца при бронхолегочных заболеваниях – это отдельная сложная проблема [93]. У больных БА чаще, чем в общей популяции встречается синусовая тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, при этом частота аритмий увеличивается в период обострения основного заболевания. Причины и механизмы аритмии при БА изучены недостаточно. Предполагается влияние гипоксемии и связанного с ней нарушения кислотно-щелочного и электролитного баланса, а также наличие сопутствующей ИБС. Кроме того, на фоне гипоксемии активируется симпатoadреналовая система, катехоламины [93, 188].

Было отмечено, что пациенты с НАЖБП редко умирают от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а значительно чаще от инсультов, инфарктов и аритмий. В связи с этим активно изучается влияние НАЖБП на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У данных пациентов были выявлены «новые» факторы риска, такие как увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа и др. Атеросклероз у пациентов с НАЖБП развивается в результате дислипидемии и повреждения стенки сосудов продуктами окисления липидов, оксидантного стресса [47].

Возможная связь между НАЖБП и формированием фибрилляции предсердий (ФП) была описана в исследованиях Wang N. и соавторов, которые показали, что увеличение трансаминаз и

гаммаглутамилтранспептидазы повышают риск развития пароксизма фибрилляции предсердия при 10 и 12-летнем периоде наблюдения соответственно. В исследовании, включавшем около 1000 жителей Финляндии средних лет, было показано, что при верифицированной при УЗИ НАЖБП в 2 раза увеличивался риск формирования пароксизмов ФП. Данная ассоциация была независима от возраста, пола, ИМТ, окружности талии, употребления алкоголя и курения, уровня АД, наличия или отсутствия СД, уровня АлАт, уровня натрийуретического пептида, С-реактивного белка и эхокардиографических параметров у пациентов [183].

Определенное значение отводится НАЖБП в возможном формировании атриовентрикулярной (АВ) блокады и блокады ножек пучка Гиса. В исследовании, у молодых мужчин при скрининге общего состояния здоровья, было отмечено, что наличие блокады правой ножки пучка Гиса статистически значимо чаще встречалось у лиц с НАЖБП, однако патофизиологические механизмы данной ассоциации требуют дальнейшего изучения [118, 148].

По литературным данным, НАЖБП ассоциируется с высоким риском удлинения интервала QT. В недавно проведенном исследовании, включавшем 330 пациентов с СД 2, у которых ранее не наблюдалось нарушений ритма сердца и документированных заболеваний печени, проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ. В результате данного исследования было показано, что выявленная по данным сонографии НАЖБП ассоциировалась с почти 3-кратным риском увеличения частоты желудочковых аритмий [118, 148].

Большое внимание в литературе уделяется величине толщины эпикардального жирового слоя. Так было выявлено, что у пациентов с тяжелым стеатозом печени толщина эпикардального жира статистически значимо больше, по сравнению с пациентами с умеренно выраженным стеатозом – $9,7 \pm 0,2$ мм и $8 \pm 0,7$ мм соответственно ($p < 0,01$). Также показано, что толщина эпикардального жира значимо коррелирует с толщиной

висцерального жирового слоя, атеросклерозом коронарных и сонных артерий, а также параметрами жесткости сосудов. В настоящее время считается, что толщина эпикардального жирового слоя является независимым фактором риска развития ССЗ [118, 148].

Как известно, у лиц с избыточной массой тела в адипоцитах сальника и брыжейки происходит усиленный распад ТГ до свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (НЭЖК), усиливающих секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и ухудшают чувствительность периферических тканей к нему, что приводит к прогрессированию гиперинсулинемии. Кроме того, при избыточном поступлении НЭЖК в гепатоциты происходит усиление синтеза ТГ *denovo*, большая часть из которых, связываясь с апопротеинами, выделяется в кровь в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Часть НЭЖК вовлекается в глюконеогенез, синтезированное избыточное количество глюкозы, тормозит захват и разрушение инсулина гепатоцитами. Все это способствует поддержанию гиперинсулинемии и развитию ИР уже на уровне печеночной ткани. Кроме того, НЭЖК запускают синтез провоспалительных субстанций, в частности С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста бета, эндотелина-1. Данные провоспалительные субстанции оказывают доказанное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений и, в частности, аритмий, приводя к формированию ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, повышенной дифференциации фибробластов и развитию фиброза в миокарде, что служит пусковым фактором риска развития различных нарушений ритма у больных НАЖБП. Более того, имеется ряд исследований, показавших, что НАЖБП может приводить и к повышенному риску развития кальцификации клапанов сердца, диастолической дисфункции ЛЖ и гипертрофии миокарда ЛЖ, что может обладать дополнительным риском запуска нарушений ритма через механизм re-entry, а толщина эпикардального жирового слоя может являться независимым фактором

риска развития ССЗ, в т. ч. и нарушений ритма сердца [Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма [6, 158, 186].

Было показано, что НАЖБП приводит к более тяжелому течению хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, при ассоциации ХСН и МС возрастала частота НАЖБП (77%) и выраженного фиброза печени (39%) по сравнению с пациентами с ХСН без МС (3 и 11% соответственно). Наличии НАЖБП сопровождалось более значительными изменениями миокарда и сосудистой стенки, в виде выраженного ремоделирования сердца: достоверно большая толщина эпикардального жира, большее увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большая масса миокарда [47, 182, 191].

НАЖБП может служить независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Hamaguchi риск ССЗ у лиц с НАЖБП выше в 4,12 раз, причем у женщин риск сердечно-сосудистых осложнений в 7,32 раз выше по сравнению с мужчинами [47].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с сочетанным течением БА и НАЖБП малоизучен. В исследованиях представлены данные о тенденции к более высокой распространенности коморбидных состояний с существенным преобладанием сердечно-сосудистой патологии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и ИР [69].

Группой авторов из Эстонии при исследовании генома 52 274 в национальной популяции выделено 2 нуклеотидных полиморфизма, при различных сочетаниях которых повышается риск развития НАЖБП, СД 2 типа и патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов БА [144].

В другом исследовании, как основной механизм взаимосвязи БА, НАЖБП и АГ рассматривали активацию симпатической нервной системы [183, 189].

Резюме. БА, ожирение и НАЖБП – достаточно распространенные заболевания. Заболеваемость данными нозологическими формами неуклонно растет преимущественно в развитых странах. Патогенетические механизмы заболеваний вызывают научный интерес и активно изучаются: выделены фенотипы болезней и их клинико-лабораторные особенности, изучается генетический полиморфизм и т.д. В современной клинической и научной литературе сохраняется актуальным исследование коморбидной патологии. Отмечено наличие нескольких механизмов ассоциации БА, ожирения и НАЖБП, наиболее доказанными являются воспалительная и гормональная теории, также предложены ряд генов кандидатов. При этом недооценивается роль гормональной активности висцеральной жировой ткани, достаточно ярко представленной в случае наличия ожирения и ИР у лиц с любой нозологией. Не определена роль ДЭ при тройственной коморбидности в развитии и прогрессировании отдельно взятых патологий, составляющих данную коморбидность. Продолжается изучение факторов рисков сердечно-сосудистых заболеваний при некардиологических нозологиях, включая фенотипы БА и НАЖБП. При этом насколько меняется прогностический статус больных как кандидатов на ССЗ и/или кардиометаболические нарушения, если это больной с сочетанием БА + ожирение + НАЖБП (стеатоз)? Каков их уровень качества жизни? Корректно ли оценивать сердечно-сосудистые риски у этой категории больных по классическим общепризнанным шкалам? На эти вопросы мы не нашли ответ в современной литературе, что в совокупности и послужило мотивацией для проведения самостоятельного исследования.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Было проведено простое открытое 2-х-этапное сравнительное исследование, дизайн которого представлен на рисунке 1.

I этап (субисследование №1)

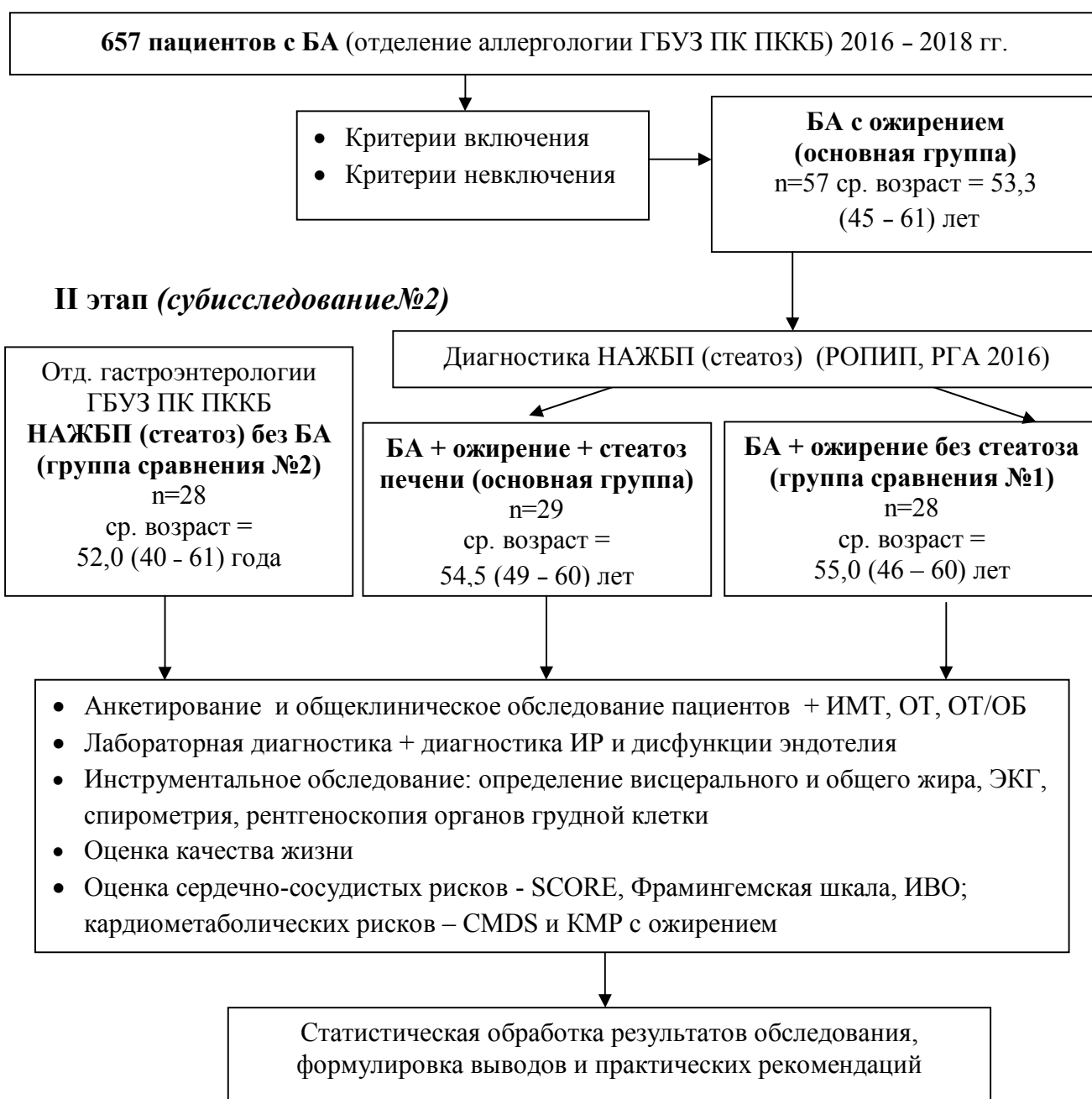


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Работа была выполнена на клинической базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им.акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России - ГБУЗ ПК «Пермская краевая «Ордена «Знак Почета» клиническая больница» (отделение аллергологии и гастроэнтерологии) в период с 2016 по 2018 год. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания от 23.12.2015 г.).

На I этапе (*субисследование №1*) проводился отбор пациентов с БА в отделении аллергологии. Так, критериями включения в исследование были:

- верифицированный диагноз БА (Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества, 2016, GINA-2016);
- ИМТ > 30 кг/м²;
- возраст от 18 до 60 лет;
- подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании (в соответствии с п. 4.6.1 Приказа № 136 (ГОСТ 91500.14.0001 - 2002) Минздрава России, международными этическими требованиями ВОЗ, а также Хельсинской декларацией всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993).

Критерии невключения в исследования были следующими:

- БА аспириновая, с фиксированной бронхиальной обструкцией дыхательных путей;
- острые и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы;
- онкологические заболевания;
- сахарный диабет;
- заболевания системы дыхания за исключением БА;

- острые и хронические заболевания печени за исключением НАЖБП в варианте фенотипа: стеатоз печени;
- беременность и лактация;
- заболевания нервной системы;
- алкоголизм и наркомания;
- прием системных глюкокортикостероидов, НПВП и гепатотропных препаратов;
- несоответствие критериям включения.

При формировании основной группы была учтена величина мощности исследования (репрезентативность выборки) (рис.2).

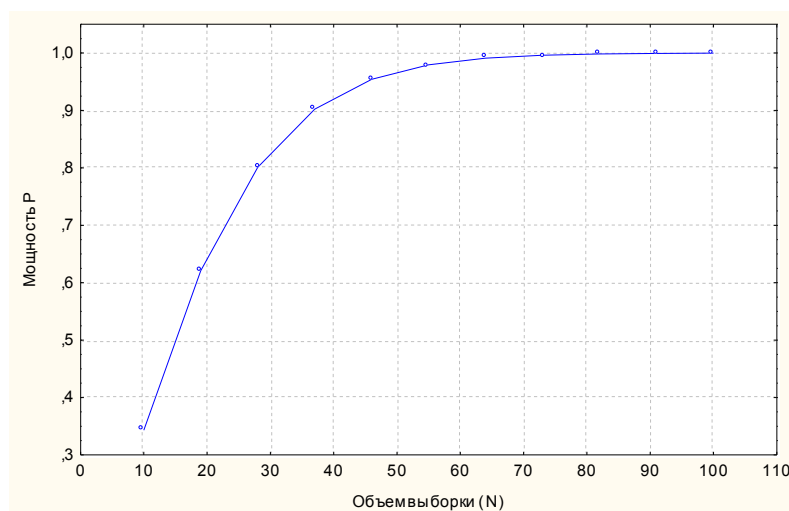


Рисунок 2 - Графический анализ мощности исследования

Для реализации цели работы, в итоге из 657 пациентов с БА, проходивших обследование и лечение в отделении аллергологии в период 2016 - 2018 гг, были отобраны 57 пациентов (основная группа для I этапа): лица с БА и ожирением, как один из существующих фенотипов БА согласно современным классификациям [78, 79, 137, 138].

II этап (*субисследование №2*) заключался в формировании групп сравнения, для этого все 57 пациентов с БА дополнительно прошли оценку на предмет выявления у них НАЖБП в стадии стеатоза (согласно

Российским рекомендациям РОПИП и РГА 2016 г.). В итоге: группа сравнения №1 - лица с БА без НАЖБП (стеатоза), группа №2 (основная группа) - лица с БА и НАЖБП (стеатоз). Группа №3 (группа сравнения №2) - лица с НАЖБП (стеатоз) без БА.

Всем пациентам групп сравнения было проведено анкетирование на предмет верификации и особенностей факторов риска как основного заболевания, так и сердечно-сосудистой патологии, было выполнено комплексное общеклиническое обследование (включая расчет ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), была проведена дополнительная диагностика, включающая оценку углеводного и жирового обменов, оценку функции сосудистого эндотелия, респираторного тракта. Отдельно изучали показатели качества жизни больных в группах сравнения и проводили рискметрию по Шкалам: SCORE, Фрамингемская шкала, расчет кардиометаболических рисков для лиц с ожирением, расчет индекса висцерального ожирения (ИВО).

2.2. Клиническая характеристика групп

Субисследование №1: проведена клиничко-анамнестическая оценка 57 пациентов (основная группа): 19 мужчин (33%) и 38 женщин (67%), средний возраст которых составил 53,3 (45 - 61) лет, что несколько превышает среднестатистический возраст в популяции больных БА.

При оценке длительности БА было установлено, что медиана продолжительности заболевания составляла 12 (7 - 15) лет. Это были пациенты преимущественно со смешанной БА (90%), с аллергической формой - 8,3% и неаллергической - 1,6%.

Степень тяжести БА, у пациентов, включенных в исследование, определялась по ступени проводимой терапии: 8,3% больных - с легкой персистирующей БА, 80% - со средней степенью тяжести и 11,7% - с тяжелой БА. Ингаляционные глюкокортикоиды (инГКС) использовали 6 пациентов по II ступени терапии: ДАИ беклометазон 500 мкг/сут. 46

человек лечились по III степени с назначением комбинированных препаратов в низких и средних дозах инГКС в сочетании с бета-адреномиметиками: будесонид + формотерол 320/9 мкг/сут (23 чел.), 640/18 мкг/сут (15 чел.), 400/24 мкг/сут (2 чел.) и флутиказон + салметерол 500/50 мкг/сут (6 чел.). При тяжелом течении (IV степень) проводилась базисная терапия: будесонид + формотерол 640/18 мкг/сут в сочетании с тиотропия бромидом 5 мкг/сут (2 чел.) и флутиказон + салметерол 1000/100 мкг/сут (3 чел.).

Пациенты основной группы имели контролируемую (56,7%) и частично контролируемую (43,3%) БА.

По антропометрическим данным пациенты распределились следующим образом: 1 степень ожирения (ИМТ=30,0 - 34,9 кг/м²) имели 15 чел. (26%), из них - 7 женщин (47%); 2 степень (ИМТ=35,0 - 39,9кг/м²) была выявлена у 35 чел. (61%), из них 28 женщин (80%); 3 степень (ИМТ= более 39,9 кг/м²) была у 7 чел. (13%), среди них - 3 женщины (42,9%).

Субисследование №2: формирование и обследование пациентов групп сравнения проводили с учетом величины репрезентативности выборки (мощность исследования), которая составила 0,8 при количестве человек в группах 28 и более (рис.3).

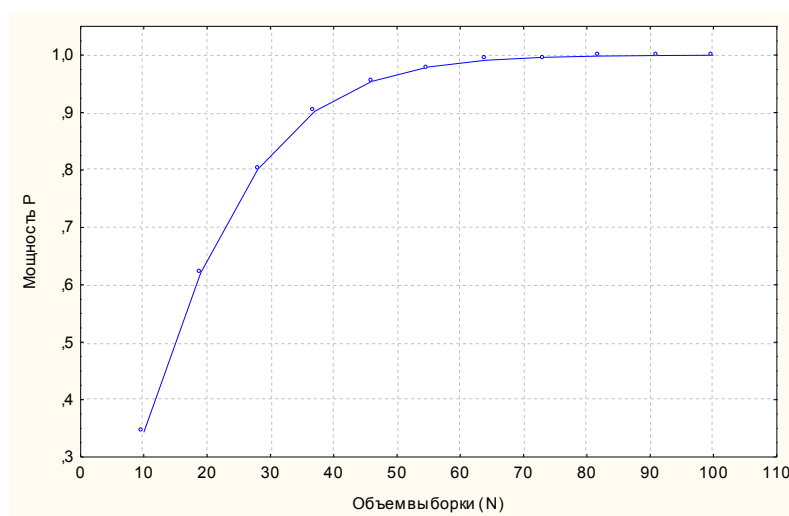


Рисунок 3 - Графический анализ репрезентативности выборки

Так в группу №1 (28 человек) вошли пациенты с БА без НАЖБП, среди них было 10 мужчин (35,7%) и 18 женщин (64,3%), средний возраст: 55 (46 – 60) лет; группа №2 (29 человек) – пациенты с сочетанием двух нозологий – 9 мужчин (31%) и 20 женщин (69%), средний возраст 54,5 (49 – 60) лет; группа №3 (28 человек) – пациенты с НАЖБП без БА, из них 9 мужчин (32,1%) и 19 женщин (67,9%), средний возраст: 52 (40 – 61) года.

Как это следует из Таблицы 1, пациенты всех групп были сопоставимы по половозрастному составу, стажу, степени тяжести и уровня контроля БА.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Параметры	БА n=30	БА+НАЖБП n=30	НАЖБП n=30	p
Возраст, лет	55,0 (46; 60)	54,5 (49;60)	52 (40;61)	*p=0,8
Мужчины /Женщины, абсолютное число	10/18	9/20	9/19	*p=0,8
Стаж БА, лет	13 (8;16)	11 (6;15)	-	p=0,3
Тяжесть течения БА (n):				
• тяжелое течение	3	4		p=0,4
• средней степени	22	22	-	p=1,0
• лёгкое персистирующее	3	3		p=0,4
Уровень контроля (n):				
• контролируемая	16	16		p=0,8
• частично контролируемая	12	13	-	p=0,8

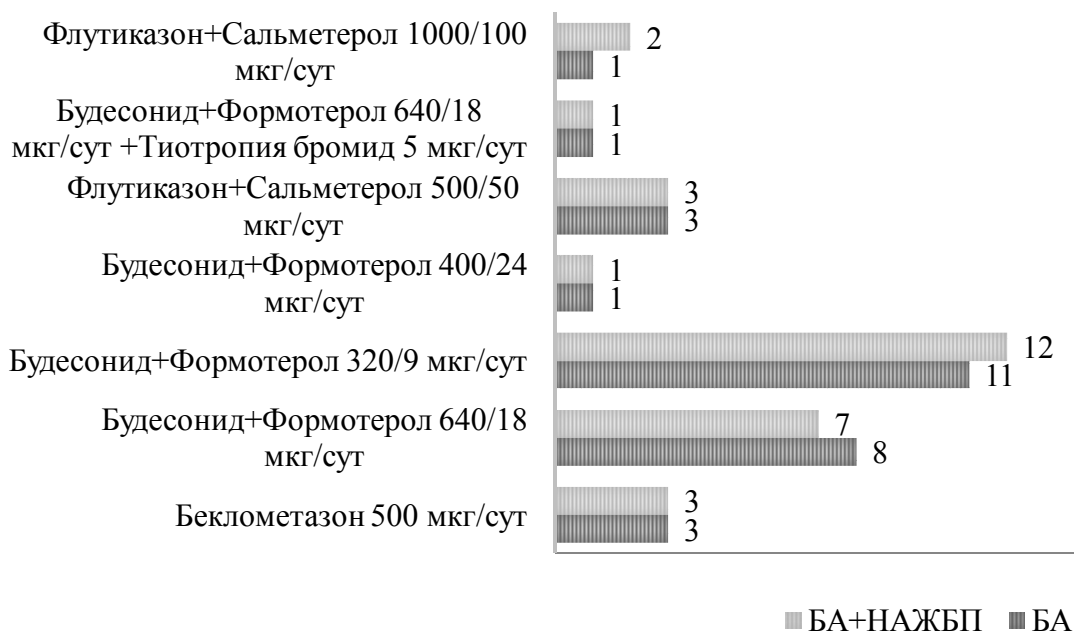
Примечание: *p-достоверность различий между 3-мя группами с поправкой Бонферрони

Структура тяжести БА в группах представлена на Рисунке 4.



Рисунок 4 – Структура степени тяжести БА в группах сравнения

Структура медикаментозной терапии БА в группах представлена на Рисунке 5. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).



Будесонид+Формотерол 640/18 мкг/сут

Рисунок 5 – Структура медикаментозной терапии БА в группах сравнения

При оценке аллергологического анамнеза в группах №1, №2, №3 проявления различных атопий были выявлены у пациентов (86%). Нозологическая структура аллергических заболеваний представлена на Рисунке 6.

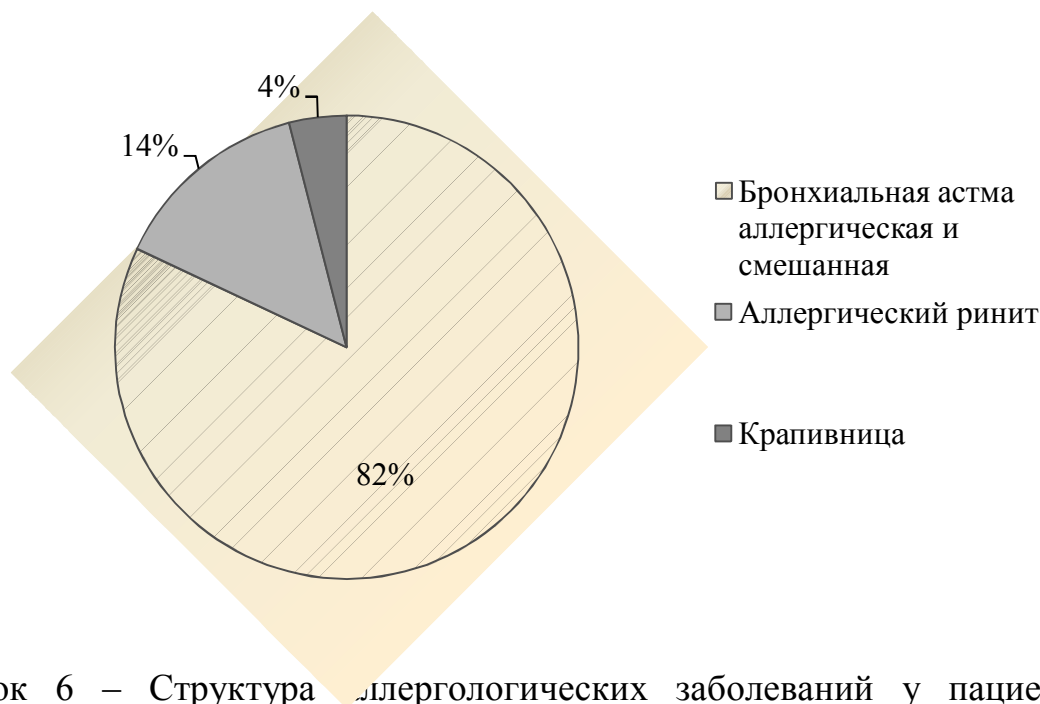


Рисунок 6 – Структура аллергологических заболеваний у пациентов, участвовавших в исследовании

Так, в частности, даже в группе НАЖБП без БА в 11% случаев (3 пациента) наблюдались аллергологические заболевания: хроническая рецидивирующая крапивница. Тогда как в группе с БА атопии наблюдались у 24 чел. (85,7%), а у лиц БА+НАЖБП - у 26 чел. (92,8%).

По данным анкетирования, все пациенты отрицали отягощенную наследственность по НАЖБП. По сердечно-сосудистым заболеваниям у родственников первой линии родства в группах статистически значимых различий выявлено не было, при этом гипертоническая болезнь была наиболее наследуемая патология (у 5 чел. (17,8%) в группе №1, у 7 чел. (24%) в группе №2 и в группе №3 - у 6 чел. (21%). БА и другие атопические заболевания отмечались у 62 пациентов (73%) при сборе наследственного анамнеза (рис. 7).

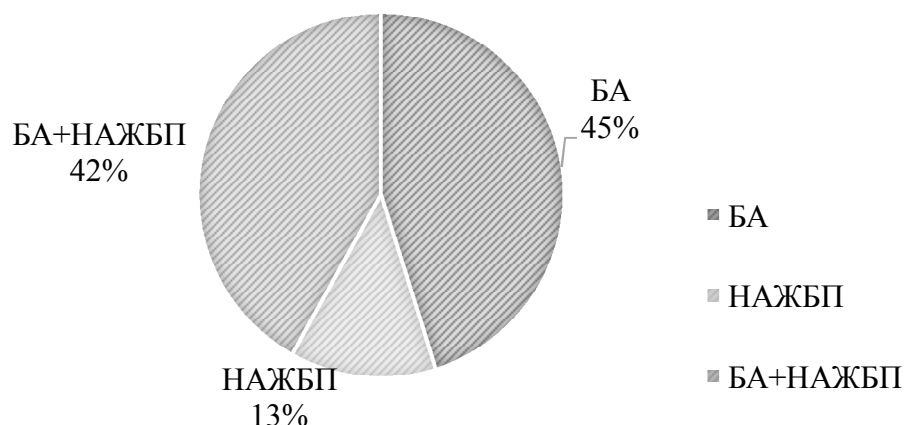


Рисунок 7 – Наличие атопических заболеваний в группах по данным наследственного анамнеза (%)

При сборе анамнеза отдельное внимание было уделено табакокурению, наличию профессиональной вредности (профессиональная БА была критерием невключения в исследование), приему гепатотоксических веществ (алкоголь, лекарственные препараты) с использованием валидизированных опросников (опросник AUDIT, сетка LeGo) [17, 23].

В группах сравнения и контроля пациенты принимали алкоголь в 93% (группа №1) 66,7% (группа №2) и 70,0% случаев (группа №3), соответственно, но это были не гепатотоксические дозы, позволяющие верифицировать алкогольную жировую болезнь печени [80, 84].

Необходимо отметить, что клинически значимой сопутствующей патологии (по данным амбулаторных карт) за исключением БА и/или НАЖБП (стеатоз) пациенты всех групп не имели.

2.3. Общеклинические методы обследования

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводили классическое физикальное обследование. Дополнительно оценивали массу тела по расчетной величине ИМТ (классификация ВОЗ, табл.2).

Таблица 2 - Классификация ожирения по ВОЗ

	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение 1 степени	Ожирение 2 степени	Ожирение 3 степени
Индекс массы тела (ИМТ) кг/м ²	Менее 25,0	25,0 – 29,9	30,0 – 34,9	35,0 – 39,9	Более 40,0

Объективное обследование также включало измерение уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) и частоты пульса при помощи пульсоксиметра Armed YX 300 (Китай) (нормативные значения от 96 до 99%).

Всем пациентам был выполнен общий и биохимический анализ крови, включающий исследование уровня трансаминаз, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, креатинина, С-реактивного протеина, глюкозы плазмы натощак. Оценивали показатели липидного профиля и коагулограммы, уровень инсулина сыворотки крови. Забор крови осуществлялся в день поступления или следующим утром до начала терапии.

Лабораторные исследования проводили в клинической лаборатории ЗАО «Философия красоты и здоровья». Референтные значения некоторых исследуемых показателей представлены в Таблицах 3 и 4.

Таблица 3 – Референтные значения показателей общего анализа крови

Показатель	Единицы измерения	Референтные значения	
		Мужчины	Женщины
Гемоглобин	г/л	130 – 160	120 – 150
Эритроциты	$\times 10^{12}/\text{л}$	4,0 – 5,0	3,9 – 4,7
Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	4,0 – 8,8	4,0 – 8,8
Тромбоциты	$\times 10^9/\text{л}$	180 – 320	180 – 320
СОЭ	мм/час	1 – 10	1–15

Таблица 4 – Референтные значения биохимических показателей

Показатель	Нормальное значение в сыворотке
С-реактивный белок	0 – 5 мг/л
Фибриноген	0 – 4 г/л
Инсулин сыворотки	3 – 26 мкЕд/мл

Серологическое исследование на вирусные гепатиты пациенты проходили амбулаторно по месту жительства до госпитализации.

Для исключения сопутствующей патологии органов грудной клетки всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование в прямой проекции.

2.4. Дополнительные методы диагностики

2.4.1. Верификация бронхиальной астмы

Диагноз БА был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2016) и международными критериями GINA-2016. Верификация заключалась в наличии клинических проявлений БА (одышка, свистящие хрипы, кашель в ночные или ранние утренние часы, провоцируются физической нагрузкой, контактом с причинным аллергеном, данные симптомы переменны по времени) и регистрации ограничения воздушного потока с его обратимым характером [75, 138].

Функцию внешнего дыхания исследовали при помощи спирометрии и пикфлоуметрии. Спирометрия проводилась с использованием спироанализатора Fukuda Sanguo (Япония) и микропроцессорного портативного спирографа СПМ-21/01-«Р-Д» (Россия) с построением графика “петля поток-объем” и дальнейшим расчетом основных объемных и скоростных показателей. Для оценки объема лёгких непосредственно измерялись объем вдыхаемого или выдыхаемого воздуха и время. Скоростные показатели воздушного потока определялись при дифференцировке относительно времени объема выдыхаемого воздуха. Компьютерной программой строился график зависимости объема легких от времени - кривая объем–время (спирограмма). Спирографическое исследование проводилось при спокойном и при форсированном дыхании. При спокойном дыхании определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ). С помощью маневра форсированного выдоха измеряли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и показатели объемной скорости воздушного потока. Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ – ОФВ1. Он относительно независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и

дыхательных путей. ОФВ1 – наиболее воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии [2, 49].

Кроме того, нами оценивался показатель обратимости бронхиальной обструкции, который рассчитывался после теста с бронхолитиком. После проведенного спирографического исследования пациенту проводилась ингаляция дозированным аэрозольным ингалятором сальбутамолом максимальной разовой дозой 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг через 30 сек) с помощью спейсера. Повторную спирографию проводили через 15 минут. Обратимость бронхиальной обструкции определялась по изменению ОФВ1. Согласно последним рекомендациям ERS и ATS (2016, 2018), абсолютное и относительное изменение ОФВ1 (коэффициент бронходилатации - КБД) позволяет достаточно точно определить обратимость обструкции дыхательных путей [2, 49, 137, 138]. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора КБД составляет более 12%, а абсолютный прирост - более 200 мл.

$$\text{КБД} = \frac{\text{показатель после (мл)} - \text{показатель исх. (мл)}}{\text{показатель исх. (мл)}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{Абсолютный прирост} = \text{показатель после (мл)} - \text{показатель исх. (мл)} \quad (2)$$

где, показатель _{после} - значение спирометрического показателя после ингаляции бронходилататора, показатель _{исх} - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора

Методика оценки ФВД и проведения бронхолитического теста соответствовала методическим рекомендациям по использованию метода спирометрии [49].

Пикфлоуметрия проводилась с помощью пикфлоуметра Philips Respironics Personal Best (Великобритания) и измерялась пиковая скорость

выдоха (ПСВ) утром и вечером (сразу после пробуждения и 12 часов спустя). Полученные данные вносились в специальный график, чтобы рассчитать индекс суточной вариабельности (ИСВ).

$$\text{ИСВ} = (\text{ПСВ}_{\text{max}} - \text{ПСВ}_{\text{min}}) / \text{ПСВ}_{\text{max}} \quad (3)$$

где, ИСВ – индекс суточной вариабельности, ПСВ – пиковая скорость выдоха

При показателе ПСВ более 80% от нормы и ИСВ менее 10% базисная терапия считалась оптимальной [2, 75].

Степень тяжести заболевания устанавливали согласно критериям GINA -2016, 2018 и клиническим рекомендациям Российского респираторного общества (2016, 2018г.) [137, 1385], представленным в Таблице 5.

Таблица 5 – Классификация БА по степени тяжести у пациентов, уже получающих лечение

Степень тяжести	Определение (степень терапии)	Получаемое лечение
Легкая БА	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2	КДБА по потребности ± низкие дозы ИГКС или АЛР или кромоны
БА средней степени тяжести	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3	Низкие дозы, средние ИГКС/ДДБА
Тяжелая БА	Астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (степень 5)	Высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид, таргетная терапия и/или СГКС

Оценка контроля симптомов БА проводится на основании клинических признаков за последние 4 недели, указанных в Таблице 6.

Таблица 6 - Определение уровня контроля симптомов БА

За последние 4 недели у пациента отмечались		Уровень контроля		
		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще 2-х раз в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1-2 из перечисленного	3-4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2-х раз в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			

2.4.2. Верификация неалкогольной жировой болезни печени

Диагноз НАЖБП был установлен на основании критериев, предложенных Российским обществом по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциацией [36]: отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин, отсутствие других причин стеатоза печени (прием гепатотоксичных лекарственных препаратов, системных глюкокортикостероидов, вирусных гепатитов).

В обязательном порядке проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) с подробным описанием УЗ-картины структуры печени при помощи прибора MEDISONAY-MNT-15-ТТК (Япония) с конвексным датчиком. Признаками жировой дистрофии печени при УЗИ считаются диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, при этом эхогенность печени превышает эхогенность почек, четкость сосудистого рисунка, длительное затухание эхо-сигнала [28, 31, 128, 163]. Для оценки степени стеатоза учитывали критерии, предложенные Бацковым С.С. (1998) с чувствительностью метода – 87-90% и специфичностью – 89-97% [8]:

1 степень (S1): только умеренное диффузное повышение эхогенности печени;

2 степень (S2): значительно выражено диффузное повышение эхогенности печени + незначительно ухудшена визуализация печеночных вен + невыраженная гепатомегалия;

3 степень (S3): увеличение правой и левой доли печени + ухудшена визуализация печеночных вен + выражено дистальное затухание ЭХО-сигнала + значительно выражена тотальная гиперэхогенность паренхимы печени + затруднена визуализация диафрагмального контура + нарушена ангио-архитектоника печеночных вен;

4 степень (S4) - все критерии S3, представленные максимально.

2.4.3. Методы оценки висцерального жира и инсулинорезистентности

Все пациенты были обследованы при помощи монитора состава тела OMRON BF 508 (Япония). Прибор измеряет процентное содержание жира в организме методом биоэлектрического импеданса. Для определения количества жировой ткани прибор пропускает через тело чрезвычайно слабый электрический ток с частотой 50 кГц и силой менее 500 мкА. При формировании показателей состава тела прибор учитывает полное электрическое сопротивление, а также рост, вес, возраст и пол. Референтные значения процентного содержания жира и уровня висцерального жира приведены в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Интерпретация результатов измерения процентного содержания жира в организме

Пол	Возраст	Низкое	Нормальное	Высокое	Очень высокое
Женщины	20-39	< 21,0%	21,0 – 32,9%	33,0 – 38,9%	> 39,0%
	40-59	<23,0%	23,0 – 33,9%	34,0 – 39,9%	> 40,0%
	60-79	< 24,0%	24,0 – 35,9%	36,0 – 41,9%	> 42,0%
Мужчины	20-39	< 8,0%	8,0 – 19,9%	20,0 – 24,9%	> 25,0%
	40-59	< 11,0%	11,0 – 21,9%	22,0 – 27,9%	> 28,0%
	60-79	< 13,0%	13,0 – 24,9%	25,0 – 29,9%	> 30,0%

Таблица 8 – Интерпретация измерения уровня висцерального жира

Уровня висцерального жира	Классификация уровня
1–9%	Нормальный
10–14%	Высокий
15–30%	Очень высокий

Для выявления инсулинорезистентности (ИР) проводили гомеостатическую модельную оценку индекса НОМА-IR = инсулин плазмы натощак (мкед/мл) x глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5 и индекса Caro – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкед/мл). ИР определяли при значениях НОМА-IR>2,27 и индексе Caro<0,33 [23, 36, 163,184, 185].

2.4.4. Диагностика дисфункции эндотелия

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции оценивали васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФР) и фактор фон Виллебранда (vWF).

Для исследования уровня ВЭФР использовали диагностический набор «Вектор БЕСТ» (г.Новосибирск) с проведением трехстадийного твердофазного иммуноферментного анализа при использовании моно- и поликлональных антител к ВЭФР человека. Диапазон измеряемых концентрации для данного набора составляет 0-2000 пг/мл. Референтные значения ВЭФР в сыворотке здоровых лиц в возрасте 20-50 лет составляли 10-246 пг/мл, среднее значение – 127 пг/мл (Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации ВЭДП в биологических жидкостях человека, «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск) (таб.9).

Таблица 9 – Нормативные значения показателей функции эндотелия

Показатель	Норма
ВЭФР, пг/мл	10–246
Фактор фон Виллебранда, %	70–130

Изучалась активность Фактор фон Виллебранда, содержащегося в исследуемой плазме, методом агглютинации тромбоцитов в присутствии ристомицина. Определение было выполнено на фотоэлектроколориметре. Используя калибровочный график и значение времени образования агглютинатов в исследуемом образце определяли активность vWF. В норме его активность составляет 70-130% (табл.9) [7].

2.4.5. Оценка качества жизни

Для изучения качества жизни больных с БА, НАЖБП и сочетанием двух нозологий применяли общий опросник MOSSF-36 (автор John Ware Cathy Donald Sherboynr), разработанный в Центре изучения медицинских результатов США в 1992 году. Опросник рассчитан на пациентов от 14 лет и старше, состоит из 8 шкал, объединяющих 36 пунктов опросника: физическое функционирование, ролевая деятельность, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье (табл. 10) [9, 24, 63].

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. При помощи данного опросника проводилось широкомасштабное исследование качества жизни пациентов с БА в сравнении со средне популяционными значениями («ИКАР»), в котором SF-36 зарекомендовал себя как надежный механизм оценки субъективных ощущений болезни [16, 48, 57, 84].

Таблица 10 – Критерии качества жизни опросника SF-36

Критерии	Тип критерия
Физическое функционирование	прямой
Боль	обратный
Жизнеспособность	прямой
Социальное функционирование	прямой
Общее здоровье	прямой
Ролевая деятельность	обратный
Эмоциональное состояние	обратный
Психическое здоровье	прямой

2.4.6. Шкалы кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков

Существует несколько моделей оценки сердечно-сосудистых рисков. В нашей работе расчет показателей проводился при помощи Фрамингемской шкалы, шкалы SCORE, рассчитывался интегральный индекс висцерального ожирения (ИВО), оценивали КМР (КМР) для лиц с ожирением.

Фрамингемская шкала прогнозирует смертельные и несмертельные случаи ИБС в ближайшие 10 лет, как у мужчин, так и у женщин. Прогнозируемый риск имеет ряд градаций: низкий (менее 10%), 10-20% - средний, высокий (более 20%) и более 40 % - очень высокий [13, 23].

Европейская модель SCORE прогнозирует 10-летний риск развития смертельных случаев всех заболеваний, связанных с атеросклерозом. Низким считают риск менее 5%, высоким – 5-10%, очень высоким – 10% и более [23, 148].

В шкалах учитывают половозрастные особенности пациента, показатели его липидного спектра, наличие у него вредных привычек и

сопутствующих заболеваний, а также проводимую медикаментозную терапию.

Данные шкалы прошли проверку валидности в европейской популяции, в том числе и в России и применяются для пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Индекс висцерального ожирения (ИВО) – показатель «функционирования висцеральной жировой ткани» и он также отражает ее чувствительность к инсулину.

Мужчины:

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП}) \quad (4)$$

Женщины:

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ}/36,58) + (1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП}) \quad (5)$$

где, ОТ – объем талии, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

Увеличение данного показателя выше возрастных норм ведет к резкому возрастанию КМР (табл.11).

Таблица 11 – Возрастные показатели ИВО

Возраст	Показатель ИВО
До 30 лет	2,52
30 – 42	2,23
42 – 52	1,92
52 - 66	1,93
Старше 66 лет	2,00

Для лиц с избыточной массой тела и ожирением оценивали КМР по шкале CMDS (таб.12) и по критериям, представленным в Таблице 13 [23, 46].

Таблица 12 – Оценка кардиометаболического риска по шкале CMDS

Стадия	Описание	Критерии
0	Метаболически здоровые	Нет факторов риска
1	1 или 2 фактора риска	<p>Один или 2 фактора риска из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ОТ > 112 см у мужчин и > 80 см у женщин; - САД > 130 мм рт. ст. или ДАД > 85 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов; - ЛПВП < 1,0 ммоль/л для мужчин, < 1,3 ммоль/л для женщин или прием гиполипидемических препаратов; - ТГ > 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов
2	Предиабет или метаболические нарушения	<p>Наличие одного из нижеследующих состояний:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Наличие 3 и более факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> - ОТ > 112 см у мужчин и > 80 см у женщин; - САД > 130 мм рт. ст. или ДАД > 85 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов; - ЛПВП < 1,0 ммоль/л для мужчин, < 1,3 ммоль/л для женщин или прием гиполипидемических препаратов; - ТГ > 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов. ✓ Нарушение гликемии натощак ✓ Нарушение толерантности к глюкозе
3	Метаболические нарушения + предиабет	<p>Наличие двух и более из нижеследующих состояний:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Наличие 3 и более факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> - ОТ > 112 см у мужчин и > 80 см у женщин; - САД > 130 мм рт. ст. или ДАД > 85 мм рт. ст.

		<p>или прием гипотензивных препаратов;</p> <p>- ЛПВП < 1,0 ммоль/л для мужчин, < 1,3 ммоль/л для женщин или прием гиполипидемических препаратов;</p> <p>- ТГ > 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов.</p> <p>✓ Нарушение гликемии натощак</p> <p>✓ Нарушение толерантности к глюкозе</p>
4	Сахарный диабет 2-го типа и/или сердечно-сосудистые заболевания	Наличие СД 2-го типа и/или ССЗ (стенокардия, инфаркт миокарда, стентирование в анамнезе, чрескожное коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения, ампутация вследствие заболевания периферических артерий)

Таблица 13 – Кардиометаболический риск при ожирении

КМР	Клиническая картина	Риск развития сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет	15-летний риск развития СД 2-го типа, %
Низкий риск	<p>- ИМТ >25 кг/м²;</p> <p>- нет ассоциированных с ожирением заболеваний;</p> <p>- SCORE < 1%;</p> <p>- CMDS 0-1</p>	< 1%, низкий	< 7%
Средний риск	<p>- ИМТ > 25 кг/м²;</p> <p>- наличие 1 и более ассоциированных с ожирением заболеваний 1-й</p>	>1% - <5%, средний или умеренно повышенный	>7% - < 23%

	степени тяжести; - и/или SCORE > 1% < 5%; - и/или CMDS 2-3		
Высокий риск	- ИМТ > 25 кг/м ² ; - наличие 1 и более ассоциированных с ожирением заболеваний 2-й степени тяжести - и/или SCORE > 5%; - и/или CMDS 4	> 5%, высокий или очень высокий	> 23% или сахарный диабет 2-го типа

2.5. Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере IntelCorei3 с использованием сертифицированной статистической программы с начальным определением характера распределения показателей с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова [86]. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05 при проверке нулевой гипотезы.

Графический анализ мощности исследования представлен на Рисунке 8.

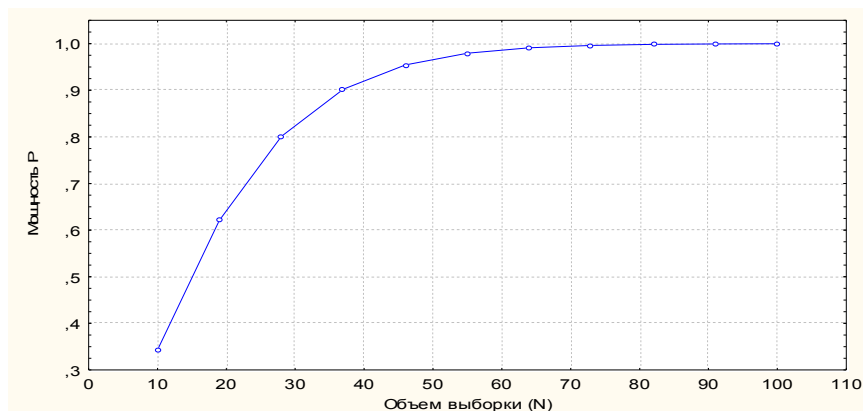


Рисунок 8 - Графический анализ мощности исследования

Минимальный объем выборки, необходимый для получения удовлетворительной мощности исследования – 28 человек.

В связи с тем, что это были группы с малой выборкой и отличным от нормального распределением применялись методы непараметрической статистики, описательная статистика приведена в виде медианы и интерквартильного размаха – Me ; 25%;75%). Сравнительный анализ количественных признаков проводился с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат (произвольная таблица). Для изучения корреляции между двумя переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, тесноту связи определяли по шкале Чеддока (табл.14).

Таблица 14 - Шкала Чеддока

Величина коэффициента корреляции	0,1 – 0,3	0,3 – 0,5	0,5 – 0,7	0,7 – 0,9	0,9 – 1,0
Характеристика силы связи	слабая	умеренная	заметная	высокая	весьма высокая

При сравнении показателей в трех группах статистически значимые различия считались при $p < 0,017$ (с поправкой Бенферрони), при попарном анализе - при $p < 0,05$.

Использовали вариант многомерного дискриминантного анализа (канонический) с оценкой канонической корреляции для автоматического определения некоторых оптимальных комбинации переменных для построения моделей коморбидных профилей пациентов («БА с ожирением», «НАЖБП без БА», «БА с ожирением и НАЖБП»).

Для каждой значимой переменной рассматривали стандартизованные коэффициенты *бета*. Чем больше стандартизованный коэффициент *бета*

(от 1 до 10), тем большим является относительный собственный вклад переменной в дискриминацию, выполняемую соответствующей дискриминантной функцией. Однако при этом пришлось пренебречь неправильным распределением признаков [86] .

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ У ЛИЦ С СОЧЕТАНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

3.1. Особенности клинической картины

Клиническая картина среди пациентов различных групп изучалась при врачебном опросе и по результатам анкетирования. Для БА ведущим клиническим синдромом является бронхо-обструкция, которая проявляется в виде одышки, кашля, свистящего дыхания и вызывается как физической нагрузкой, так и при контакте с аллергенами. Интенсивность бронхо-обструкции, а именно степень тяжести одышки, клинически у пациентов в группах оценивалась по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mrc): от 0 до 4 [1, 8, 78].

Также пациенты в группах имели признаки астенического синдрома (общая слабость, утомляемость), выраженность которого также измерялась в баллах от 0 до 3.

Признаки желудочной и кишечной диспепсии, дискомфорт или абдоминальные боли среди пациентов, преимущественно с НАЖБП, носили кратковременный функциональный характер и зависели от наличия у больных сопутствующей патологии в виде гастрита, дуоденита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дискинезии билиарной системы.

Распространенность основных жалоб в группах представлено на Рисунке 9.

Анализ полученных данных показал, что одышка и абдоминальный синдром встречались чаще в группе с сочетанной патологией, по сравнению с пациентами с изолированными формами заболеваний (БА и НАЖБП) ($p=0,0008$ и $p=0,012$, соответственно).

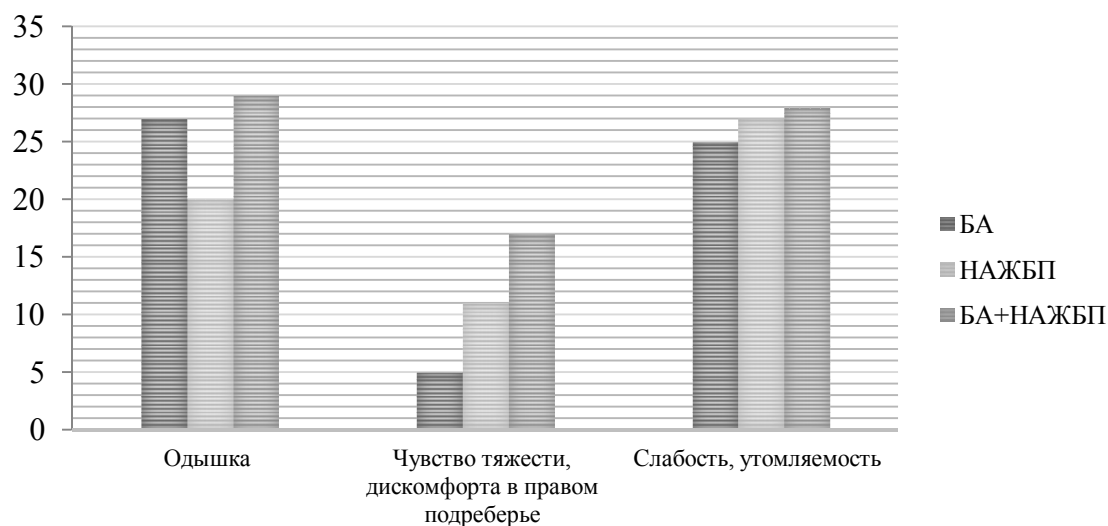


Рисунок 9 – Распространенность основных жалоб в группах пациентов

Частота встречаемости различных степеней одышки представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Распределение степени тяжести одышки в группах

Мрс	БА n=28	НАЖБП n=28	БА+НАЖБП n=29	p
0	4 (14,3%)	10 (35,7%)	-	p=0,0006
1	15 (53,6%)	14 (50%)	11 (38%)	
2	9 (32,1%)	4 (14,3%)	13 (45%)	
3	-	-	5 (17%)	

Примечание: p – достоверность различий между группами с поправкой Бонферрони

Одышка легкой и средней тяжести преобладала в группе БА с ожирением, тогда как при их сочетании с НАЖБП доминирующей степенью была средняя, при этом также в 17% случаев была тяжелая одышка, чего не было среди лиц с БА и ожирением без НАЖБП.

Более того, в группе с сочетанной патологией (БА, ожирение и НАЖБП) в 1,5 раза чаще встречалось сочетание астенического синдрома с одышкой

средней и тяжелой степени, по сравнению с группой БА без НАЖБП ($p=0,017$).

Корреляционный анализ показал, что проявления клинических симптомов в группах имели свои отличия:

Одышка:

1. Группа с БА и ожирением: выраженность напрямую зависит от степени тяжести БА ($r=0,4$, $p=0,021$), величины ОФВ1 ($r=0,6$, $p=0,03$), массы тела пациента ($r=0,5$, $p=0,027$), ИМТ ($r=0,4$, $p=0,03$), возраста больного ($r=0,3$, $p=0,05$), стажа БА ($r=0,5$, $p=0,04$);
2. Группа с НАЖБП, без БА: прямые корреляции с ИМТ ($r=0,4$, $p=0,028$), возрастом больного ($r=0,4$, $p=0,04$), уровнем физической активности пациента ($r=0,4$, $p=0,03$), наличием сопутствующей патологии системы пищеварения ($r=0,3$, $p=0,03$);
3. Группа БА + ожирение + НАЖБП: корреляции со степенью тяжести БА ($r=0,6$, $p=0,01$), величиной ОФВ1 ($r=0,7$, $p=0,02$), ИМТ ($r=0,4$, $p=0,03$), возрастом больного ($r=0,4$, $p=0,05$) и стажем БА ($r=0,6$, $p=0,035$).

Астенический синдром:

1. Группа с БА и ожирением: интенсивность зависит от степени тяжести БА ($r=0,6$, $p=0,02$), ИМТ ($r=0,5$, $p=0,04$), возраста больного ($r=0,3$, $p=0,05$);
2. Группа с НАЖБП, без БА: прямые корреляции с ИМТ ($r=0,6$, $p=0,028$), возрастом больного ($r=0,5$, $p=0,04$) и степенью стеатоза печени ($r=0,4$, $p=0,02$);
3. Группа БА + ожирение + НАЖБП: корреляции со степенью тяжести БА ($r=0,6$, $p=0,01$), ИМТ ($r=0,6$, $p=0,03$), возрастом больного ($r=0,3$, $p=0,05$), женским полом ($r=0,3$, $p=0,05$) и степенью стеатоза печени ($r=0,5$, $p=0,03$).

В группах сравнения не было лиц с нормальной или сниженной массой тела (табл.16).

Таблица 16 – Распределение пациентов в группах в зависимости от величины ИМТ

		БА n=28	НАЖБП n=28	БА+НАЖБП n=29	p
Ожирение	1 степень	9	6	6	0,8
	2 степень	16	18	19	0,7
	3 степень	3	4	4	0,8

Примечание: p – достоверность различий между группами с поправкой Бонферрони

Также у всех пациентов измеряли объемы талии и бедер, рассчитывали их соотношение. У 61 (72%) пациента наблюдался абдоминальный тип ожирения (у мужчин индекс ОТ/ОБ более 1,0, у женщин более 0,85). Распределение в группах представлено на Рисунке 10.

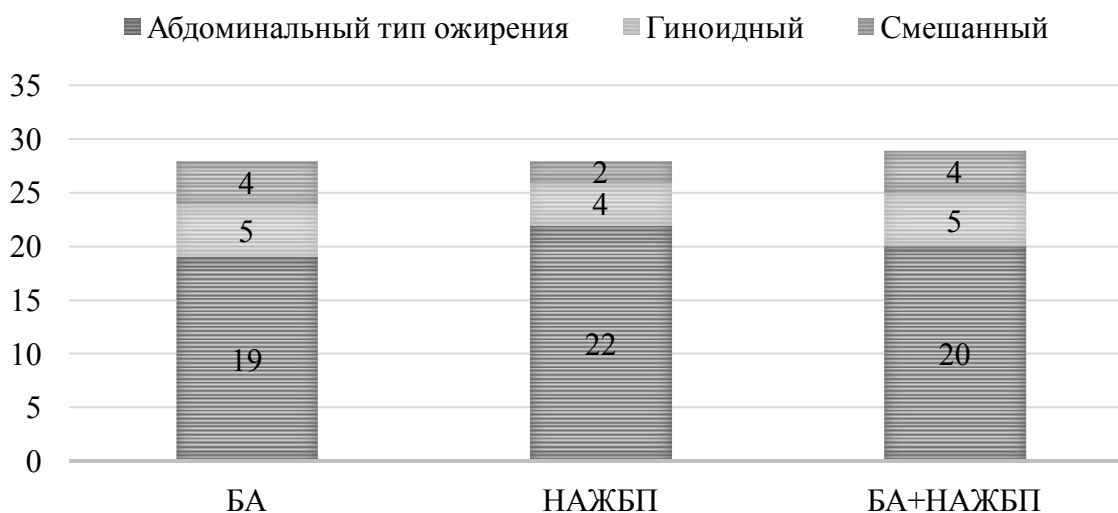


Рисунок 10 – Типы ожирения в группах

При проведении анализа статистически значимых отличий между группами ни по величине ИМТ, ни по показателю ОТ/ОБ не было получено ($p < 0,017$ – достоверность различий между группами с поправкой Бонферрони).

Оценка содержания жировой массы у пациентов в группах показала, что у лиц с сочетанием БА, ожирения и НАЖБП такие показатели как ОТ,

ОТ/ОБ, процентное содержание жира и уровень висцерального жира – были представлены максимально с достоверным уровнем статистической значимости (табл.17), что характеризует данную группу как когорту больных с метаболическим абдоминальным ожирением.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика содержания жировой массы в группах

	БА n=28	НАЖБП n=28	БА+НАЖБП n=29	p
Объем талии, см	93,5 [88,0;100,0]	98,0 [94,0;110,0]	101,0 [99,0;112,0]	p=0,0018
Объем бедер, см	100,0 [98,0;110,0]	106,5 [100,0;112,0]	109,5 [100,0;115,0]	p=0,038
Объем талии/Объем бедер	0,9 [0,88;0,95]	0,93 [0,9;0,93]	0,96 [0,9;0,98]	p=0,09
Жир, %	32,5 [28,0;38,0]	37,0 [33,0;40,0]	42,0 [(33,0;48,9]	p=0,0011
Висцеральный жир, %	10,0 [9,0;12,0]	14,0 [10,0;17,0]	15,0 [12,0;19,0]	p=0,0001

Примечание: p – достоверность различий между группами с поправкой Бонферрони

При этом следует отметить, что значение показателей ОТ/ОБ, процентное содержание жира и степень висцерального жира напрямую коррелируют со степенью тяжести БА ($r=0,5$, $p=0,017$; $r=0,2$, $p=0,03$; $r=0,4$, $p=0,02$, соответственно), степенью стеатоза печени ($r=0,3$, $p=0,04$; $r=0,3$, $p=0,04$; $r=0,4$, $p=0,02$, соответственно), астеническим синдромом ($r=0,6$, $p=0,021$; $r=0,3$, $p=0,045$; $r=0,2$, $p=0,04$, соответственно).

3.2. Особенности гомеостаза

В группах больных оценивались показатели **общего анализа крови**. Как и ожидалось, отклонений в значениях гемограммы от референтных норм у всех обследованных не было выявлено. Также не было получено статистически значимых различий и между группами (табл. 18). Тем не менее, обнаружена тенденция в большем количестве абсолютного числа лейкоцитов, преимущественно за счет относительного и абсолютного числа нейтрофилов в группе БА + ожирение + НАЖБП, по сравнению с группой сравнения БА + ожирение ($p=0,63$).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика показателей гемограммы в группах сравнения

Показатели	БА n=28	НАЖБП n=28	БА и НАЖБП (3) n=29	P_{1-3}
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,69 [4,49;5,2]	4,75 [4,5;5,23]	4,81 [4,5;5,15]	$p=0,85$
Гемоглобин, г/л	144,0 [133,0;151,0]	138,5 [130,0;145,0]	144,0 [132,0;151,0]	$p=0,36$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,35 [6,1;10,8]	7,25 [6,3; 8,2]	8,65 [6,1;10,5]	$p=0,2$
Нейтрофилы, %	59,1 [55,7; 69,0]	59,7 [54,9 – 6,0]	61,2 [54,6;68,0]	$p=0,63$
Нейтрофилы, абс.	4,7 [3,2; 6,9]	4,2 [3,6;5,1]	5,3 [3,75;7,0]	$p=0,24$
Лимфоциты, %	32,5 [25,6; 36,1]	30,5 [25,7;36,7]	27,1 [23,9;32,9]	$p=0,2$
Лимфоциты,	2,8 [1,8; 2,9]	2,3 [1,9; 2,8]	2,4 [1,9; 2,8]	$p=0,6$

абс				
Эозинофилы, %	1,0 (0,8 – 3,0)	2,05 (1,2 – 3,1)	1 [0,7; 2,7]	p=0,14
Эозинофилы, абс.	0,09 [0,06; 0,3]	0,2 [0,1; 0,3]	0,1 [0,04; 0,2]	p=0,14
Моноциты, %	6,9 [5,9; 8,3]	7,4 [7,0; 8,2]	7,35 [6,4; 8,6]	p=0,5
Моноциты, абс.	0,6 (0,4 – 0,7)	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,4; 0,8]	p=0,7
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	212,0 [193,0; 233,0]	212,5 [185,0; 249,5]	223,0 [207,0; 260,5]	p=0,32
СОЭ, мм/час	12,0 [6,0; 18,0]	15,0 [8,0; 19,0]	11,5 [7,0; 19,0]	p=0,63
Нейтр/лимф	1,8 [1,5; 2,6]	1,9 [1,5; 2,6]	2,3 [1,6; 2,8]	p=0,4
Тромб/лимф	81,3 [69,5; 113,4]	94,9 [75,2; 120,6]	92,5 [72,1; 125,4]	p=0,4

Примечание: p – достоверность различий между группами с поправкой Бонферрони

В настоящее время, как маркеры системного воспаления, применяют клеточные индексы, такие как отношению количества нейтрофилов и лимфоцитов (нейтр/лимф) и количества тромбоцитов и лимфоцитов (тромб/лимф). Так вот, индекс нейтр/лимф был максимален в основной группе, несмотря на отсутствие статистически значимого различия с группой БА без НАЖБП.

Показатели **коагулограммы, печеночных функций и показатели очищения крови, величина СРП** в группах не превышали референсных значений и большинство из них не имели статистически значимых межгрупповых различий (табл.21). Исключение составили величины СРП и Г-ГТП, которые были значимо выше в основной группе пациентов (БА + ожирение + НАЖБП) ($p < 0,017$).

Таблица 21. Особенности биохимических показателей в группах

Показатели	БА (1)	НАЖБП (2)	БА + НАЖБП	p
------------	--------	-----------	------------	---

	(n=28)	(n=28)	(3) (n=29)	
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,8; 5,9]	5,3 [5,0; 5,9]	5,7 [5,0; 6,0]	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,027$ $p_{2-3}=0,06$
Креатинин, мкмоль/л	85,3 [69,6; 90,0]	83 [74,4; 98,5]	85,3 [69,6; 90,0]	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,05$
ПВ, с	13,2 [12,7; 13,6]	12,7 [12,4; 13,7]	13,1 [12,7; 13,7]	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,06$
ПИ, %	103,5 [94,0; 112,0]	112,5 [96,5; 119,0]	99,0 [95,0; 110,0]	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,04$
АПТВ, с	33,3 [30,4; 34,9]	35,3 [30,5; 36,7]	32,8 [30,8; 35,5]	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,07$
Фибриноген, г/л	3,8 [3,2; 4,3]	3,7 [3,2; 4,5]	3,8 [3,5; 4,3]	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,9$
РФМК, мг/10 мл	8,3 [4,3; 11,5]	5,3 [4,0; 6,0]	7,5 [4,0; 14,0]	$p_{1-2}=0,045$ $p_{1-3}=0,041$ $p_{2-3}=0,05$
ХЗФ, мин	8,0 [8,0; 10,0]	8,0 [8,0; 8,0]	8,0 [8,0; 12,0]	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=1,0$
СРП, мг/л	1,6 [1; 2,2]	4 [3,2; 4,2]	4,8 [3,9; 5,4]	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,00$ $p_{2-3}=0,05$
АЛТ Ед/л	16,1	21,7	22,7	$p_{1-2}=0,08$

	[11,8; 20,5]	[17,2; 31,2]	[17,5; 28,0]	$p_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}=0,5$
АСТ, Ед/л	18 [15,5; 23,0]	19,7 [16,1; 25,6]	19,4 [16,5; 24,7]	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,9$
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1 [7,8; 14,9]	10,5 [9,1; 16,2]	12,4 [10,0; 18,5]	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,6$
Г-ГТП, Ед/л	17,8 [12,5; 20,1]	64,0 [27,7; 78]	68,0 [22; 77,9]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,05$

Таблица 20 – Сравнительный анализ показателей липидного спектра

Показатели	БА (1) (n=28)	НАЖБП (2) (n=28)	БА + НАЖБП (3) (n=29)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 [4,8; 6,2]	5,6 [4,5; 6,3]	5,9 [5,3; 6,4]	$p_{1-2}=0,34$ $p_{1-3}=0,27$ $p_{2-3}=0,30$
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,2; 1,7]	1,3 [1,1; 1,5]	1,0 [0,9; 1,6]	$p_{1-2}=0,34$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{2-3}=0,30$
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,8; 3,7]	3,3 [2,8; 3,9]	3,8 [3,2; 4,1]	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,27$ $p_{2-3}=0,3$
ТГ, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,4]	1,9 [1,1; 2,0]	1,9 [1,2; 2,0]	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=1,0$

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна – Уитни

При оценке показателей **липидного спектра** и проведении сравнительного анализа было отмечено, что медианы величин ОХ во всех группах превышали референсные значения, но при этом не имели межгрупповых статистически значимых различий (табл. 20).

Не было выявлено различий и по медианам составляющих липидного спектра ($p > 0,017$ с поправкой Бонферрони).

Парные сравнения показателей в группах с помощью критерия Манна-Уитни позволили установить, что пациенты с БА + ожирение + НАЖБП обладали более высокими показателями ТГ и более низкими величинами ЛПВП, по сравнению с группами сравнения (табл.20).

При изучении наличия дислипидемий было отмечено, что в группе БА + ожирение без НАЖБП данный метаболический феномен был выявлен в 61% случаев (у 17 пациентов из 28). Тогда как у лиц с НАЖБП без БА и БА + ожирение + НАЖБП дислипидемия наблюдалась у каждого пациента (в 100% случаев). При этом структура дислипидемий в группах была различной (рис.11, 12, 13). Так в группе БА + ожирение 10 пациентов (58,8%) имели IIa тип (по ВОЗ), 4 пациента (23,5%) – IIб тип и 3 чел. (17,7%) – III тип. В группе НАЖБП без БА типы дислипидемий были отличные: 23 чел. (82,1%) – IV тип (по ВОЗ), 2 пациента (7,2%) – IIб тип и 3 чел. (10,7%) – III тип. В основной группе: 20 чел. (69%) – IV тип (по ВОЗ), 3 пациента (10,3%) – IIб тип и 6 чел. (20,7%) – III тип.

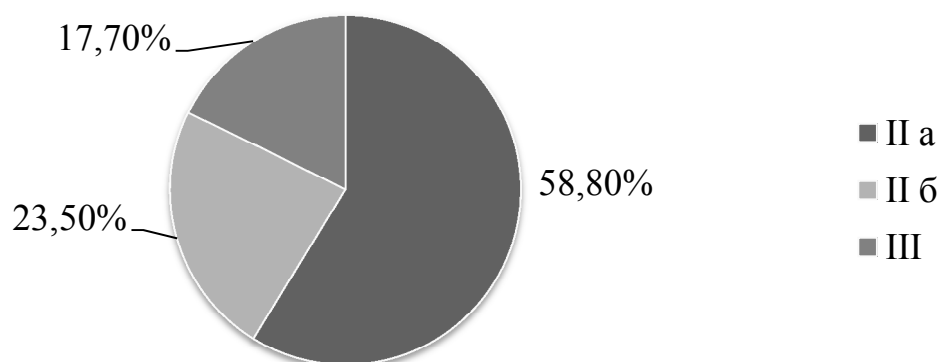


Рисунок 11 – Структура типов дислипидемий в группе БА + ожирение

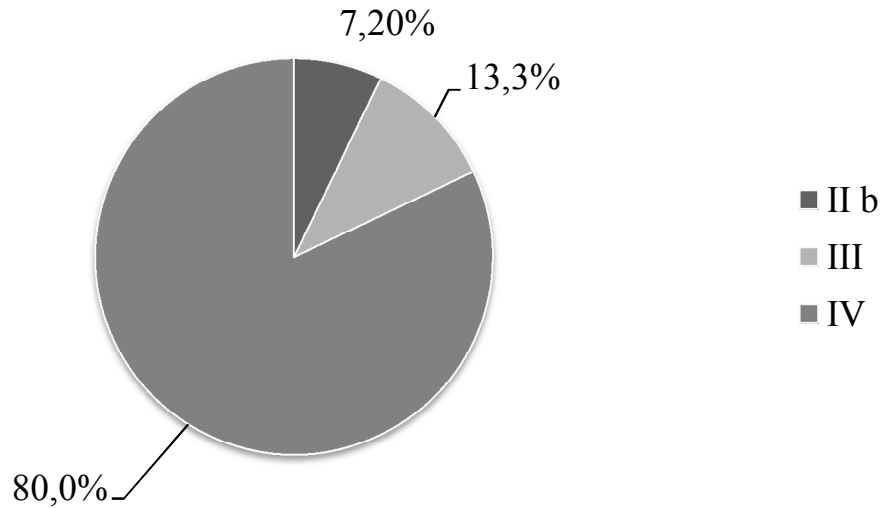


Рисунок 12 – Структура типов дислипидемий в группе НАЖБП без БА

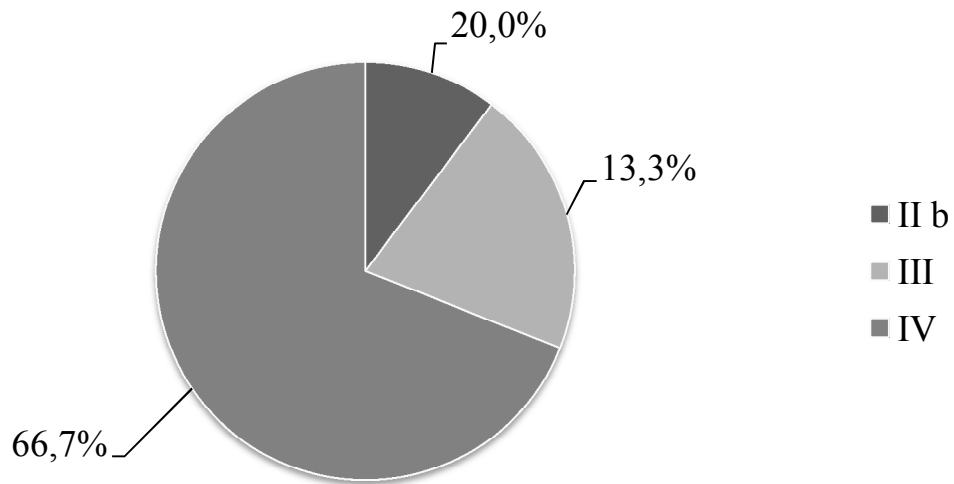


Рисунок 13 – Структура типов дислипидемий в группе БА + ожирение + НАЖБП

Дополнительно следует отметить, что снижение уровня ЛПВП ниже референсного наблюдалось во всех группах, за исключением лиц с БА и ожирением без НАЖБП.

У пациентов всех групп оценивали наличие **инсулинорезистентности (ИР)** (табл.21).

В группах сравнения ИР была выявлена только у пациентов со 2 и 3 степенью ожирения (20 чел. – 71,4% - группа БА + ожирение; 20 чел. – 71,4% - группа НАЖБП без БА; 22 чел. – 75,8% - основная группа).

Таблица 21 – Составляющие инсулинорезистентности в группах

Показатели	БА (1) (n=28)	НАЖБП (2) (n=28)	БА + НАЖБП (3) (n=29)	p
Инсулин мкед/мл	22,6 [7,1; 26,5]	26,5 [13,6; 27,6]	31,8 [10,9; 32,9]	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,05$
НОМА	2,7 [1,9; 3,5]	3,4 [3,1; 4,2]	3,6 [2,7; 5,8]	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,06$

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна – Уитни

Уровень инсулина и расчетного индекса НОМА были выше нормативных значений в группах пациентов с НАЖБП (2) и с сочетанием двух нозологий (3). Медиана уровня сывороточного инсулина и индекса НОМА также были максимальны в группах пациентов с НАЖБП (группы 2 и 3), наименьшее значение наблюдались у пациентов с БА (1), различия статистически значимы (табл.21).

Проведенный корреляционный анализ показал, что ИР напрямую зависит от наличия у пациента стеатоза печени ($r=0,6$, $p=0,03$), величины ИМТ ($r=0,5$, $p=0,02$), величины ОТ/ОБ ($r=0,51$, $p=0,04$), уровня натощаковой гликемии ($r=0,5$, $p=0,04$) и уровня инсулина сыворотки крови ($r=0,7$, $p=0,01$), что в целом не противоречит литературным данным.

Оценку наличия **дисфункции эндотелия** проводили при изучении величин фактора фон Виллебранда (vWF) и ВЭФР (табл.22).

Как видно из таблицы 22 у пациентов в каждой группе были выявлены нарушения функции эндотелия по изучаемым показателям. При этом превышение среднестатистических нормативов vWF зафиксировали только в группе БА + ожирение + НАЖБП. Медианы ВЭФР превышали нормативные значения во всех группах, наибольшее значение определено также в основной группе, различия между группами были статистически значимыми

(табл.22). Таким образом, было установлено, что все изучаемые патологии: БА + ожирение, НАЖБП без БА, БА + ожирение + НАЖБП характеризуются облигатной дисфункцией эндотелия, выраженность которой максимальна в основной группе и составляет превышение показателей vWF в 1,3 раза и ВЭФР в 3,0 по сравнению со здоровыми лицами (верхняя граница референсных значений).

Таблица 22 – Показатели функции эндотелия в группах

Показатели	БА (1) (n=28)	НАЖБП (2) (n=28)	БА + НАЖБП (3) (n=29)	p
Фактор фон Виллебранда, (vWF) %	122,0 [111,5; 145,5]	137,0 [108,0; 172,0]	162,0 [113,0; 192,0]	p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ВЭФР, пг/мл	322,6 [124,1; 479,9]	292,3 [162,8; 446,3]	721,0 [605,7; 820,4]	p ₁₋₂ =0,015 p ₁₋₃ =0,0003 p ₂₋₃ =0,0003

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна – Уитни

Таблица 23 – Корреляции показателей ФВД и ВЭФР для пациентов основной группы

	ЖЕЛ		ОФВ1		СОС		ПОС		МОС 25	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ВЭФР	-0,5	0,03	-0,7	0,0005	-0,5	0,01	-0,6	0,004	-0,5	0,02

По данным корреляционного анализа, показатели функции эндотелия в группах не имели связи с полом, возрастом, симптомами заболеваний. Для лиц с БА + ожирение + НАЖБП ВЭФР коррелировал с общим содержанием жира ($r=0,5$, при $p=0,02$), степенью висцерального жира ($r=0,3$, при $p=0,04$) и СРП ($r=0,3$, при $p=0,03$). Также для данных больных были выделены ассоциации ВЭФР показателей ФВД (табл.23).

Подобных корреляций для ВЭФР не было выявлено в группе с изолированным течением БА + ожирение.

3.3. Особенности функционального состояния респираторного тракта и степени стеатоза печени

Сравнительная характеристика **ФВД** представлена в Таблице 24. У всех пациентов исследуемые параметры оценивали, опираясь на их индивидуальную норму, принимаемую за 100%. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), один из основных показателей спирометрии при спокойном дыхании, была в пределах нормативных значений, при статистическом анализе были получены достоверные отличия между группами (табл.24).

Скоростные показатели, характеризующие, в том числе уровень и выраженность бронхиальной обструкции, в группах имели свои особенности. Для лиц без БА все значения изучаемых показателей были в пределах нормы. При этом в основной группе, по сравнению с группой БА + ожирение, медианы обсуждаемых величин были ниже (тенденция), достигая степени статистической значимости при сравнительном анализе лишь для ОФВ1 (табл.24). Его величина была в 1,1 раза ниже, чем в группе БА + ожирение без НАЖБП.

Таблица 24 – Сравнительная характеристика показателей ФВД в группах

Показатели	БА (1) (n=28)	НАЖБП (2) (n=28)	БА + НАЖБП (3) (n=29)	p
ЖЕЛ, % должного	80,0 [70,0; 90,0]	100,0 [91,0; 109,0]	83,5 [66,0; 94,0]	p ₁₋₂ =0,014 p ₁₋₃ =0,05 p ₂₋₃ =0,0012
ОФВ1, % должного	68,5 [51,0; 82,0]	96,0 [82,0; 108,0]	59,0 [48,0; 72,0]	p ₁₋₂ =0,0014 p ₁₋₃ =0,001

				$p_{2-3}=0,0001$
СОС ₂₅₋₇₅ , % должного	50,0 [25,0; 75,0]	100,0 [87,0; 106,0]	37,0 [27,0; 47,0]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$
ПОС, % должного	70,0 [50,0; 101,0]	102,5 [84,0; 134,0]	65,0 [49,0; 92,0]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,001$
Индекс Тиффно	97,5 [80,0; 103,0]	102,0 [97,0; 107,0]	88,0 [81,0; 95,0]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,001$
МОС 25, % должного	62,0 [25,0; 88,0]	91,5 [78,0; 114,0]	45 [33,0; 70,0]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,0001$
МОС 50, % должного	49,0 [26,0; 84,0]	93,0 [77,0; 99,0]	37,5 [25,0; 52,0]	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,0001$
МОС 75, % должного	52,0 [32,0; 70,0]	83,5 [75,0; 100,0]	37,5 [25,0; 52,0]	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,0001$

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна – Уитни

Для оценки выраженности **стеатоза** (степени) оценивали протоколы УЗИ ОБП, в частности описание структурного состояния печени. Данному анализу подвергались пациенты основной группы (БА + ожирение + НАЖБП) и группы сравнения (НАЖБП без БА). Распределение в зависимости от степени стеатоза в группах продемонстрировано на Рисунках 14 и 15.

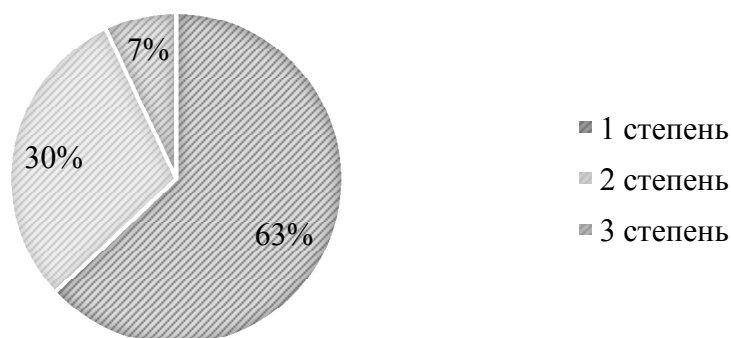


Рисунок 14 – Структура степени стеатоза в группе с НАЖБП

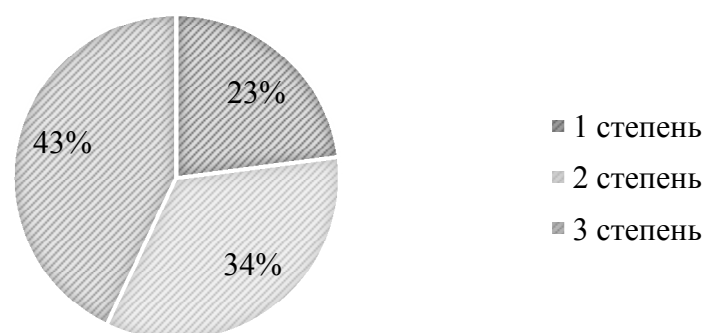


Рисунок 15 – Структура степени стеатоза в группе с БА + ожирение + НАЖБП

При проведении статистического анализа было установлено, что у пациентов с НАЖБП чаще наблюдалась первая степень стеатоза (63%), третья степень, характеризующаяся диффузными изменениями паренхимы печени, гепатомегалией, нарушением ангио-архитектоники встречалась редко (7%). В основной группе 3 степень стеатоза наблюдалась в 43% случаев, тогда как минимальные структурные изменения (1 степень) были лишь у 23% пациентов. Так при ассоциированном течении БА+НАЖБП отмечались более выраженные структурные изменения печени характерные для жировой дистрофии, по сравнению с изолированным течением НАЖБП (Хи-квадрат Пирсона 6,3, $p=0,04$).

Корреляционный анализ позволил отметить, что при НАЖБП без БА степень стеатоза печени зависела от выраженности висцерального ожирения и уровня общего билирубина, связь была прямой умеренной силы в обоих случаях ($r=0,5$, $p=0,0024$ и $r=0,4$, $p=0,01$). В основной группе степень стеатоза печени была ассоциирована с дисфункцией эндотелия ($r=0,47$, $p=0,0082$), степенью висцерального жира ($r=0,72$ $p=0,000008$), с уровнем моноцитов периферической крови ($r=0,4$, $p=0,03$) и величиной ОТ/ОБ ($r=0,6$, $p=0,0004$).

Также для пациентов основной группы, имеющих 1 и 2 степень стеатоза наблюдался высокий уровень висцерального жира, а в случае 3-ей степени - очень высокий, полученные различия были достоверны ($p=0,0005$). При парном сравнении выявили статистически значимые отличия между всеми степенями тяжести: 1 и 2 ($p=0,005$), 1 и 3 ($p=0,001$), 2 и 3 ($p=0,04$). Дополнительно к данным метаболическим феноменам в обсуждаемой группе было отмечено, что по мере увеличения степени стеатоза наблюдался рост величин СРП и ОТ/ОБ (табл.25).

Таблица 25 – Сравнительная характеристика пациентов основной группы в зависимости от степени стеатоза печени

	1 степень (1)	2 степень (2)	3 степень (3)	p
Висцеральный жир, %	11,5 [10,0; 13,0]	15,0 [13,0; 16,0]	17,0 [15,0; 18,0]	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,001$
Объем талии/объему бедер	0,92 [0,8; 0,94]	0,94 [0,9; 0,96]	1,0 [0,98; 1,0]	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,07$
СРБ, мг/л	4,7 [4,1; 5,1]	4,0 [3,3; 4,9]	6,0 [4,9; 6,6]	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{2-3}=0,001$

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна – Уитни

В результате проведенного клинико-лабораторного и целевого инструментального обследования с последующим проведением корреляционного анализа для изучаемых величин были выделены следующие патогенетические и гомеостазиологические особенности для пациентов с фенотипом «астма-ожирение», ассоциированного со стеатозом печени:

1. Пациенты с тройственной коморбидностью в 1,5 раза чаще имели сочетание умеренно выраженного астенического синдрома (2 балла) и одышки средней и тяжелой степени, по сравнению с группой БА + ожирение без НАЖБП. При этом степень тяжести БА коррелировала с процентным содержанием жира у пациента, его степень висцерального жира, степенью стеатоза печени и наличием дисфункции эндотелия.

2. У данного когорты лиц в 100% случаев была выявлена дислипидемия с преобладанием IV и III типов, что ассоциировалось с относительным снижением величины ЛПВП и наличием ИР в случае ожирения 2-3 степени, в том числе, и у лиц с БА без НАЖБП.

3. Скоростные показатели ФВД, и в частности величина ОФВ₁, у лиц с БА взаимосвязаны обратно пропорционально со степенью висцерального жира и наличием ДЭ, что было максимально представлено именно в группе БА + ожирение + НАЖБП.

4. Характерной особенностью обсуждаемой категории больных является наличие НАЖБП (стеатоз) более выраженных степеней. Так, если в группе НАЖБП без БА в 63 % случаев обнаруживали стеатоз печени 1 степени и только в 7% – 3 степени, тогда как в основной группе наблюдения этот феномен был противоположным: 1 степень стеатоза – у 23% больных, 3 степень – у 34%. Кроме того, степень стеатоза была ассоциирована с дисфункцией эндотелия, степенью висцерального жира, с уровнем моноцитов периферической крови и величиной ОТ/ОБ.

Таким образом, клинико-антропометрическая оценка группы больных с БА и ожирением, ассоциированную со стеатозом печени, уже нельзя назвать

метаболически здоровой, что ассоциировано с очень высоким содержанием жира в организме и очень высокой степенью уровня висцерального жира, по сравнению с лицами БА + ожирение без НАЖБП ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОЖИРЕНИЕ, НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

4.1. Характеристика кардиоваскулярных, кардиометаболических рисков и качества жизни у лиц с бронхиальной астмой и ожирением

В нашем исследовании суммарный риск ССЗ определяли по основным широко используемым моделям – Фрамингемская шкала и шкала SCORE. В связи с тем, что в данных шкалах не учитываются такие факторы СС риска как ожирение и избыточная масса тела, дополнительно были использованы шкалы для определения кардиометаболических рисков (КМР).

Пациенты с фенотипом «БА с ожирением» без НАЖБП по шкале SCORE в 64% случаев (18 чел.) имели показатели, укладывающиеся в диапазон 5-10%, что соответствует высокому риску развития ССЗ. По 18% (по 5 чел.) больных имели низкий и высокий риск. Корреляционный анализ показал зависимость риска от индекса нейтрофилы/лимфоциты ($r=0,5$, $p=0,013$) и величины индекса Тиффно ($r=-0,6$, $p=0,0001$), но зависимость при этом была обратная.

При оценке по Фрамингемской шкале 86% пациентов данной группы (24 чел.) имели значения в диапазоне 5-10%, что соответствовало низкому риску развития ССЗ в ближайшие 10 лет. При этом этот риск был выше у женщин, согласно медиане этого показателя (12,0 (11,0-13,0) против 8,0 (5,0-11,0), $p=0,005$).

Таким образом, дополнительными факторами, влияющими на риск ССЗ у данной когорты пациентов являются: наличие выраженности системного воспаления, женский пол и степень бронхиальной обструкции.

Так как все пациенты группы имели избыточный вес, то нами был проведен расчет индекса висцерального ожирения (ИВО) как современного

критерия КМР. При этом ИВО у 87 % пациентов, с учетом возрастных и половых особенностей, был в пределах нормы (рис16). Медиана ИВО у женщин 1,24 (0,84-1,5) была выше по сравнению с мужчинами 0,96 (0,74-1,86), но полученные различия не имели степени статистической значимости ($p=0,6$). Превышение нормальных величин ИВО наблюдалось у 16% женщин и у 9% мужчин данной группы, что представлено на Рисунке 16.

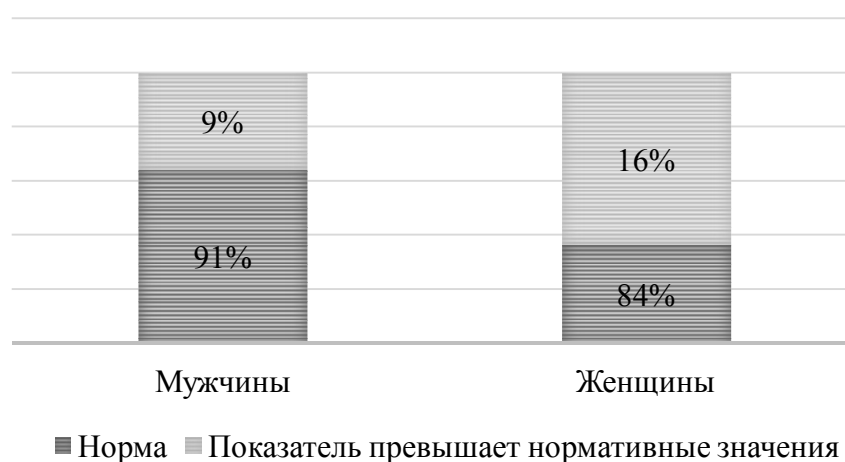


Рисунок 16 – Гендерные особенности ИВО у пациентов с БА и ожирением (%)

Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь величины ИВО с протромбиновым индексом (ПТИ) ($r=0,4$, $p=0,04$) как одним из показателей функционирования печени, с величиной ОТ, который отражает выраженность абдоминального ожирения, как следствие, и висцерального ($r=0,6$, $p=0,0016$) и со значением СОС 25-75, являющимся ранним критерием бронхиальной обструкции ($r=-0,4$, $p=0,04$).

При оценке КМР по шкале CMDS в группе было выявлено доминирование 1 стадии КМР (рис. 17).

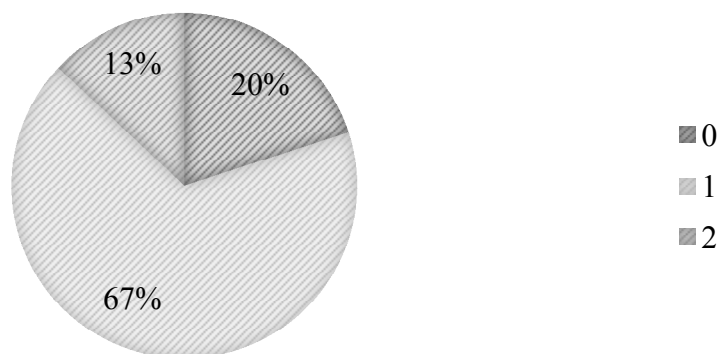


Рисунок 17 – Стадии КМР по шкале CMDS у пациентов (%)

Подобное распределение стадий сохраняется и при проведении анализа в зависимости от пола пациента (рис. 18), однако статистически значимых гендерных различий получено не было ($p=0,2$).

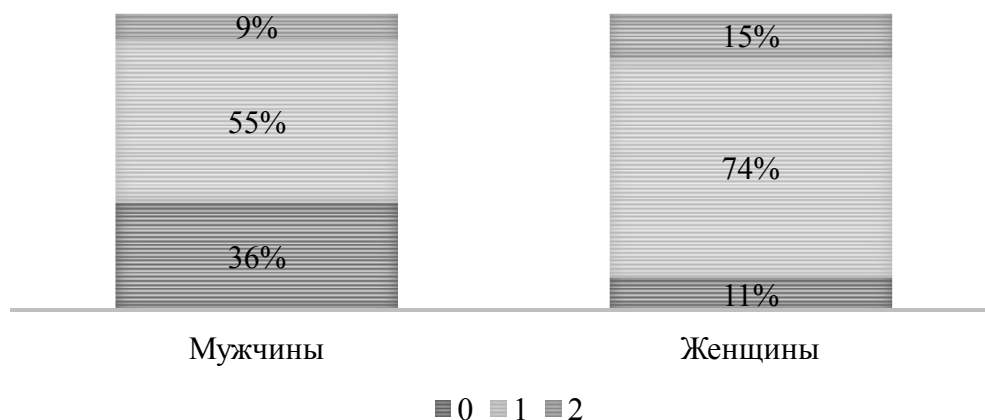


Рисунок 18 – Распределение пациентов по шкале CMDS в зависимости от пола (%)

При проведении корреляционного анализа, как и для величины ИВО, была выявлена умеренной силы связь КМР с ОТ ($r=0,4$, $p=0,04$).

Кроме того, оценивали риск развития ССЗ в ближайшие 10 лет и 15-летний риск развития сахарного диабета 2 типа по шкале КМР при ожирении. Так, в данной группе преобладали низкий (1) и средний (2) риски (рис. 19).

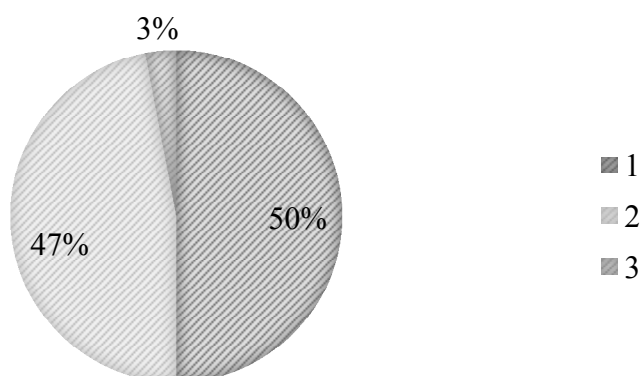


Рисунок 19 – Распределение КМР риска при ожирении у пациентов с БА (%)

Риск развития ССЗ в ближайшие 10 лет более 5% (высокий риск (3) и риск сахарного диабета 2 типа в ближайшие 15 лет - более 23% (3) отмечались только у 5% женщин, высокий риск (3) у мужчин не встречался, однако различия по полу не имели статистической значимости ($p=0,7$). Гендерные особенности представлены на Рисунке 20.

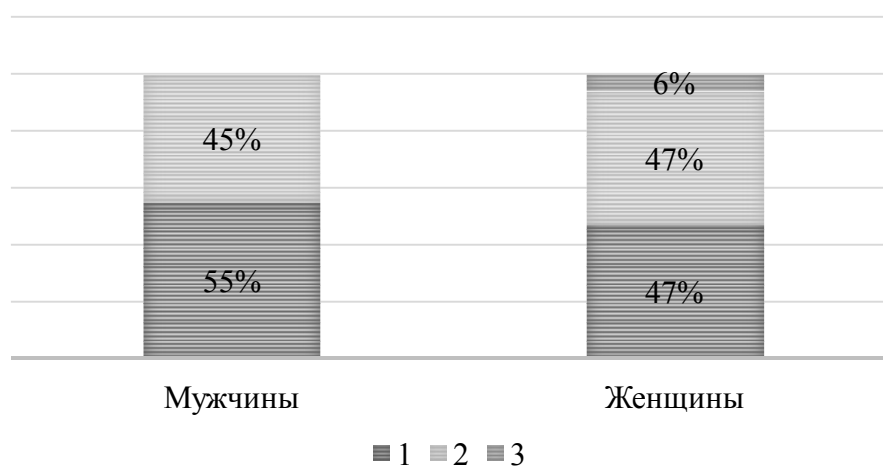


Рисунок 20 – Распределение КМР при ожирении в зависимости от пола в группе (%)

КМР при ожирении зависит от величины показателя фибринолитической активности (Хагеман-зависимый фибринолиз) ($r=0,6$, $p=0,0031$) и СОЭ ($r=0,5$, $p=0,005$).

В итоге, данную группу пациентов можно рассматривать как группу с низким риском ССЗ и умеренным КМР. Значимые факторы, увеличивающие

степени рисков для данной когорты больных: наличие системного воспаления, степень бронхиальной обструкции, степень висцерального жира.

Качество жизни пациентов в группе оценивали по итоговым данным опросника SF -36 (табл. 26).

Таблица 26 – Характеристики качества жизни по опроснику SF -36 у лиц с БА и ожирением без НАЖБП

	БА n=28
Физическое функционирование, баллы	65,0 [47,0; 70,0]
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы	40,0 [0; 62,0]
Интенсивность боли	36,0 [41,0; 71,0]
Общее состояние здоровья, баллы	47,5 [40,0; 65,0]
Жизненная активность, баллы	52,5 [40,0; 67,5]
Социальное функционирование, баллы	81,3 [62,5;100,0]
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы	66,7 [33,3;100,0]
Психическое здоровье, баллы	62,0 [56,0; 72,0]

Так, основные составляющие качества жизни были выше среднего уровня (более 50 баллов из 100), несмотря на то, что в группе находились пациенты с избыточной массой тела и ожирением. При этом «физическая компонента здоровья» для данной группы по 8 шкалам опросника составила 37,5 (33,4; 39,6) баллов, тогда как «психическая компонента здоровья» - 52,0 (45,1; 53,9), что свидетельствует о сниженной физической активности данных пациентов, которая напрямую зависит от величины ЖЕЛ ($r=0,6$, $p=0,02$) и наличия одышки ($r=-0,7$, $p=0,0016$). Более того, даже не избыточная масса тела, а одышка напрямую влияет на эмоциональное состояние в

повседневной деятельности и «психологическую компоненту здоровья» ($r=0,7$, $p=0,0016$ и $r=-0,6$, $p=0,02$, соответственно).

4.2. Характеристика сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и качества жизни у лиц с жировой болезнью печени без бронхиальной астмы

В настоящее время НАЖБП рассматривается как ранний симптом метаболического синдрома [61] и как самостоятельный и независимый фактор риска ССЗ [18-20]. Однако ни в одной из существующих шкал для оценки риска развития ССЗ и их осложнений, НАЖБП не включена в перечень ФР.

В настоящем исследовании для группы НАЖБП без БА, по данным шкалы SCORE, медиана % риска составила 0,93 [0,21;1,82], что относится к низкому риску, что было характерно для 90% пациентов в группе. При этом риск ССЗ у женщин данной группы шкале SCORE был в 3 раза выше ($p=0,01$), чем у мужчин и составил 3,54 [1,83–4,78] против 1,1 [0,6-2,2].

По Фрамингемской шкале риск развития ССЗ в ближайшие 10 лет для данной когорты больных (83%) также был низкий без гендерных различий ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ значений рисков по классическим шкалам не выявил для данной когорты больных статистически значимых корреляций.

ИВО в группе у пациентов с НАЖБП без БА был в пределах нормы у 63% исследуемых. У женщин данной группы уровень ИВО был 1,9 (1,3–2,2), что превышало аналогичный показатель у мужчин 1,5 (0,9–3,1), но без статистического уровня значимости различий ($p=0,7$). Однако в процентном соотношении гендерные различия по частоте превышения показателя ИВО у женщин были достоверны ($p=0,04$) (рис.21).

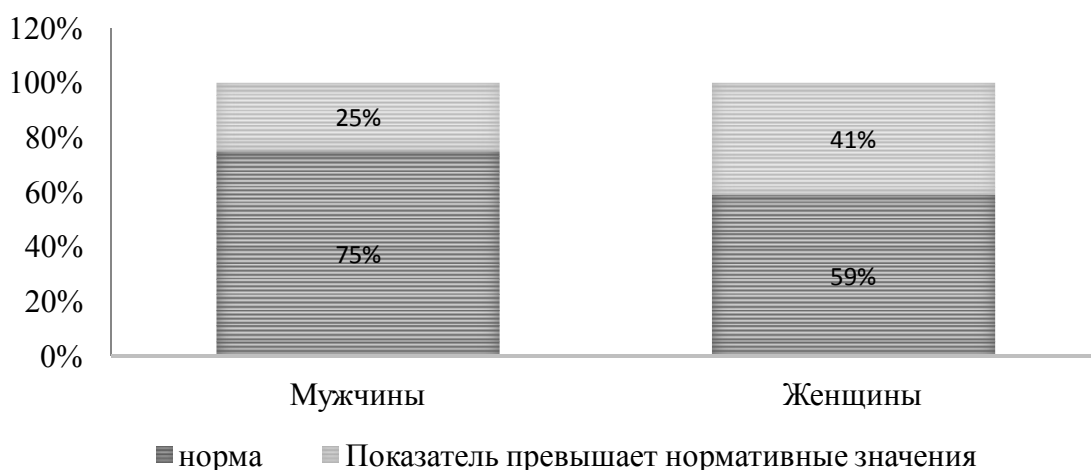


Рисунок 21 – Соотношение величины ИВО в группе в зависимости от пола (%)

Величина ИВО, а значит и риск ССЗ достоверно зависел от величины ОТ ($r=0,4$, $p=0,02$), наличия ДЭ ($r=0,3$, $p=0,001$) и ИР ($r=0,4$, $p=0,025$), степени стеатоза ($r=0,3$, $p=0,017$) и степени висцерального жира ($r=0,6$, $p=0,02$).

При анализе КМР по шкале CMDS в данной группе в целом доминировала 1 стадия риска (78,5% – у 22 человек). При этом у женщин было выявлено 1 и 2 стадии, у мужчин же 0 и 1 стадии КМР. Процентное соотношение представлено на Рисунке 22.

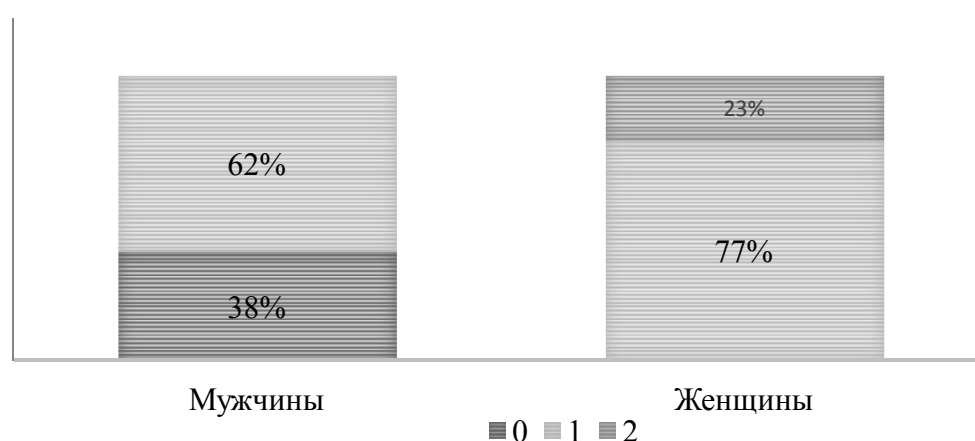


Рисунок 22 – Гендерные особенности распределения КМР в группе по шкале CMDS (%)

Корреляционный анализ показал, что КМР по данной шкале помимо анализируемых классических факторов риска ассоциирован с величиной степени висцерального жира ($r=0,6$, $p=0,001$) и степенью стеатоза печени ($r=0,4$, $p=0,03$).

Оценка рисков по шкале КМР при ожирении в целом в группе была на среднем уровне (71,4% - у 20 человек). При этом женщины имели средний и высокий риски развития сердечно-сосудистых событий и развития сахарного диабета 2 типа, по сравнению с мужчинами, имеющими в основном низкий уровень риска ($p>0,05$) (рис.23).

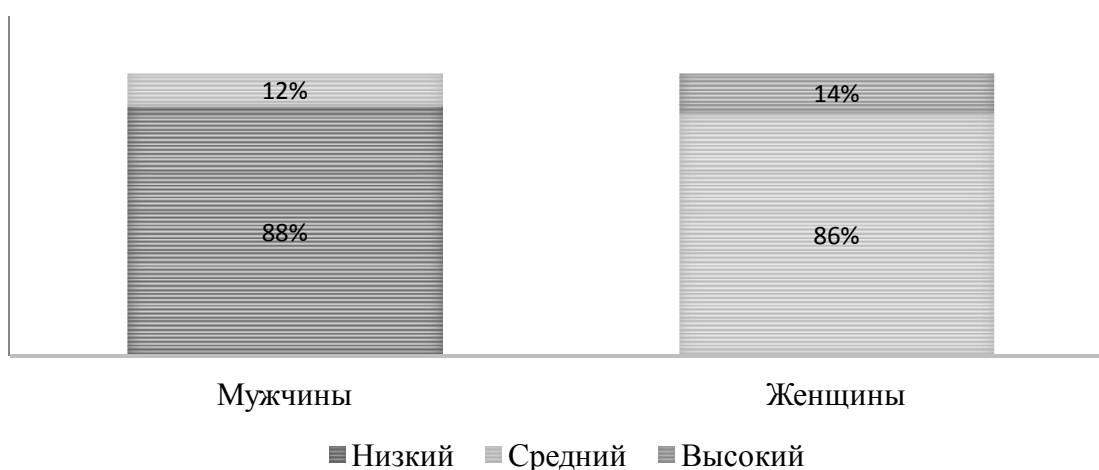


Рисунок 23 – Распределение КМР при ожирении у мужчин и женщин в группе (%)

Также была выявлена абсолютная корреляция между КМР и степенью висцерального жира ($r=0,4$, $p=0,004$), степенью стеатоза печени ($r=0,5$, $p=0,001$), наличием ДЭ ($r=0,6$, $p=0,001$) и ИР ($r=0,5$, $p=0,012$).

Полученные данные позволяют расценивать группу больных с НАЖБП в варианте стеатоза печени как группу потенциального, но низкого риска ССЗ, но при этом умеренного КМР, особенно если речь идет о пациентках женского пола с высокой степенью висцерального жира и стеатоза печени.

Основные характеристик **качества жизни** больных группы с НАЖБП без БА представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Характеристики качества жизни в группе

	НАЖБП n=28
Физическое функционирование, баллы	87,5 [60,0;90,0]
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы	100,0 [50,0;100,0]
Интенсивность боли	73,0 [51,0;80,0]
Общее состояние здоровья, баллы	70,0 [25,0;72,0]
Жизненная активность, баллы	67,5 [50,0;70,0]
Социальное функционирование, баллы	72,2 [50,0;87,5]
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы	100,0 [66,7;100,0]
Психическое здоровье, баллы	72,0 [52,0;88,0]

Как следует из Таблицы 27, основные характеристики качества жизни больных группы НАЖБП без БА находятся на высоком уровне и приближены к 100 баллам, что характеризует данную когорту больных как «здоровую» в отношении психического и физического здоровья. Исключение составляют лица с ожирением 3 степени, для которых избыточный вес в 80% случаев был причиной ограничения физической активности.

Анализируя интегральные показатели здоровья в группе (табл.28), следует отметить, что данная когорта пациентов отличалась равнозначным соотношением физического и психологического здоровья, что характеризует их как цельный объект, не имеющий доминирующих компонент.

Таблица 28 – Интегральные показатели здоровья в группе

	НАЖБП (28 чел.)
Физический компонент здоровья, баллы	48,3 [41,0;51,0]
Психологический компонент здоровья, баллы	46,6 [40,9;51,7]

Корреляционный анализ показал, что с составляющими здоровья, включая психологическую и физическую компоненту, связаны значения ОТ/ОБ ($r=0,4$, $p=0,004$ и $r=-0,5$, $p=0,001$, соответственно), степень жировой массы ($r=0,3$, $p=0,017$ и $r=-0,6$, $p=0,001$, соответственно), тогда как изолировано для висцерального жира и степени стеатоза печени аналогичных корреляций получено не было.

4.3. Особенности кардиоваскулярных, кардиометаболических рисков и качества жизни у лиц с сочетанным течением заболеваний

При анализе сердечно-сосудистых рисков по шкале SCORE 83% пациентов (24 из 29 чел.) основной группы имели низкий риск, по Фрамингемской шкале 93% (27 из 29 чел.) – умеренный. При этом с величиной риска по шкале SCORE коррелировали величины ОТ/ОБ и % висцерального ожирения ($r=0,5$, $p=0,0057$ и $r=0,5$, $p=0,013$, соответственно) и по Фрамингемской шкале эти же величины ($r=0,5$, $p=0,0024$ и $r=0,6$, $p=0,0001$, соответственно). Корреляции со степенью стеатоза риска по Фрамингемской шкале составили $r=0,4$, $p=0,02$, тогда как по шкале SCORE $r=0,6$, $p=0,0004$. Дополнительными факторами по Фрамингемской шкале выступали: наличие системного воспаления СРП ($r=0,5$, $p=0,02$) и дисфункции эндотелия ($r=0,4$, $p=0,03$). Гендерные различия степени риска были получены только по шкале SCORE (табл. 29).

Таблица 29 – Сравнительная характеристика средних величин сердечно-сосудистого риска по шкалам в зависимости от пола пациента

	Мужчины	Женщины	p
SCORE	3,5 [1,8; 4,8]	1,1 [0,6; 2,2]	0,01
Фрамингемская шкала	11,5 [9; 13]	13 [11; 14]	0,23

В результате получено, что в случае наличия сочетаний БА + ожирение + НАЖБП у пациента женского пола, риск ССЗ в ближайшие 10 лет в 3 раза выше, чем у мужской популяции с аналогичной коморбидностью.

У 47% пациентов данной группы ИВО превышал нормативные значения. Гендерных различий по данному показателю получено не было (рис.24).

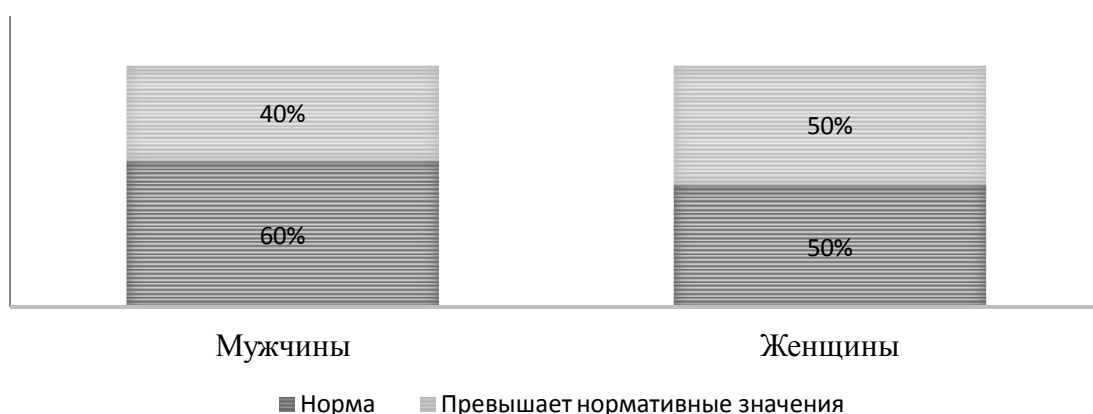


Рисунок 24 – Показатели ИВО в зависимости от нормативных значений у мужчин и женщин (%)

Значения ИВО в группе достоверно зависели от наличия ДЭ ($r=0,3$, $p=0,001$), ИР ($r=0,4$, $p=0,025$), степени стеатоза ($r=0,3$, $p=0,017$).

По шкале CMDS в группе больных с «нулевой» стадией КМР пациентов не было. Доминирующей была 1 стадия (62%, 18 из 29 чел.). 40% больных имели 2 стадию КМР. По гендерным особенностям были отличия: у мужчин в группе преобладала 1 стадия (90%), у женщин – 2 стадия (55%). Дополнительными факторами, повышающими стадию КМР явилась величина % жировой ткани ($r=0,5$, $p=0,01$) и степень стеатоза печени ($r=0,6$, $p=0,001$).

По шкале КМР с ожирением в группе был отмечен средний риск у 57% больных и высокий – у 43% по развитию ССЗ и сахарного диабета 2 типа.

Гендерных особенностей по данной шкале выявлено не было ($p=0,27$) (рис.21).

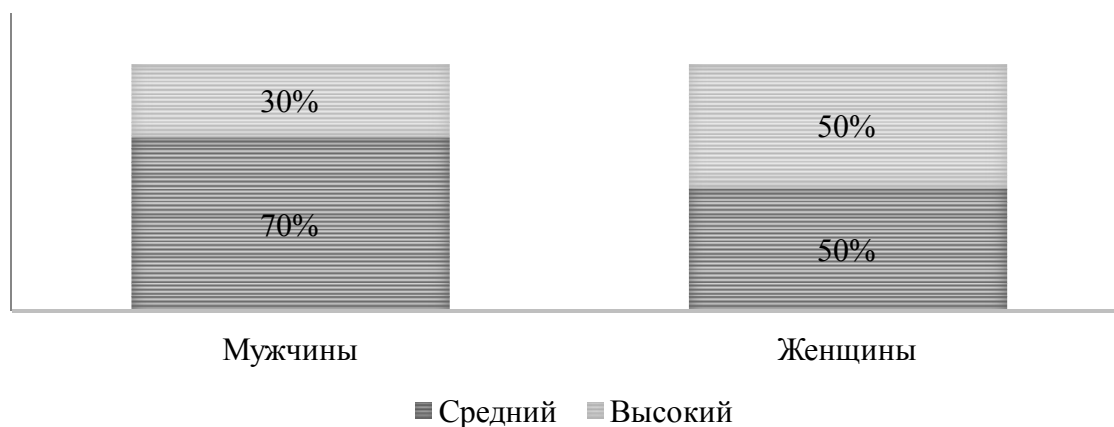


Рисунок 24 – Соотношение КМР при ожирении в группе в зависимости от пола пациента (%)

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить следующие взаимодействия величины КМР со значением ИМТ ($r=0,4$, $p=0,01$), ОТ ($r=0,5$, $p=0,005$), степенью стеатоза печени ($r=0,4$, $p=0,02$).

Для выделения особенностей сердечно-сосудистых рисков и КМР был проведен сравнительный анализ при помощи критерия Краскела-Уоллиса для количественных величин (табл.30).

Таким образом, при использовании классических шкал группы не имели статистически значимых различий по величине медиан. ИВО имел максимальные значения в группах с НАЖБП 1,8 [1,0;2,2] и сочетанием БА и НАЖБП 1,8 [1,2;3,4] по сравнению с БА 1,2 [0,8;1,8] ($p_{1-2}=0,01$, $p_{1-3}=0,01$).

Наиболее интересная картина особенностей рисков в основной группе была представлена после группировки всех данных по используемым шкалам (табл.31).

Таблица 30 – Сравнительная характеристика сердечно-сосудистых рисков в группах

	БА (1) n=28	НАЖБП (2) n=28	БА+НАЖБП (3) n=29	p
SCORE (балл)	1,4 [0,52; 2,37]	0,93 [0,21; 1,82]	1,7 [0,64; 2,5]	p ₁₋₂ =0,059 p ₁₋₃ =0,064 p ₂₋₃ =0,056
Фрамингемская шкала (балл)	11,5 (7-13)	11,5 (5-13)	12,5 (11-14)	p ₁₋₂ =0,91 p ₁₋₃ =0,91 p ₂₋₃ =0,71
ИВО (величина)	1,2 [0,8; 1,8]	1,8 [1,0; 2,2]	1,8 [1,2; 3,4]	p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,9

Примечание: p – статистическая значимость различий при парном сравнении по критерию Манна-Уитни

Таблица 31 – Сравнительная таблица рисков в группах (%)

Шкалы	БА (1) (n=28)	НАЖБП (2) (n=28)	БА+НАЖБП (3) (n=29)
SCORE (%): низкий/ высокий/ очень высокий	20/ 60/ 20	90/ 10/ 0	80/ 20/ 0
Фрамингемская (%): низкий/ средний/ высокий	83/ 8,5/ 8,5	83/ 17/ 0	0/ 90/ 10
ИВО (% норма / превышение)	87/0	63/ 37	53/47
CDMS (% стадия): 0/ 1 /2 /3 /4	20/ 67/ 13	17/ 73/ 0	0/ 60/ 40
КМР при ожирении (% уровень риска): низкий/ средний/высокий	50/ 47/ 3	20/ 66,7/ 13,3	0/ 57/ 43

Исходя из представленных данных можно сделать вывод, что классические шкалы оценки сердечно-сосудистого риска не подходят для лиц, имеющих ожирение, так как распределение по степеням риска противоречивые. Тогда как шкалы КМР позволяют характеризовать группу БА + ожирение + НАЖБП, с максимальной коморбидностью в данном исследовании, как лиц со средним и высоким риском развития как ССЗ в ближайшие 10 лет, так и СД 2 типа в течение последующих 15 лет жизни.

Также для каждой группы были выделены дополнительные факторы, повышающие риски как сердечно-сосудистые, так и метаболические. Это позволило представить нозологические модели коморбидности (полученные при применении дискриминантного анализа) с учетом вклада наиболее значимого фактора в КМР.

Так, для пациентов с БА и ожирением без НАЖБП было выявлено несколько таких показателей: величина индекса Тиффно ($\beta = 6,5$, $r = -0,6$, $p = 0,0001$), ОТ ($\beta = 5,0$, $r = 0,6$, $p = 0,0016$), ИР ($\beta = 7,0$, $r = 0,7$, $p = 0,0016$), степень висцерального жира ($\beta = 8,0$, $r = 0,6$, $p = 0,0016$), женский пол ($\beta = 4,5$, $r = 0,3$, $p = 0,001$), системное воспаление ($\beta = 5,0$, $r = 0,5$, $p = 0,002$). Графически модель представлена на Рисунке 25.

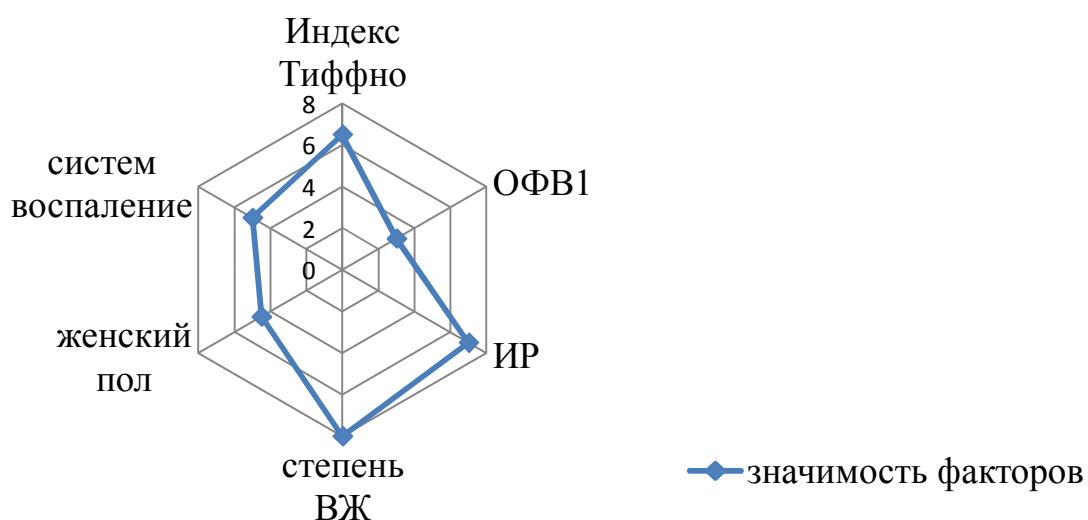


Рисунок 25 – Модель коморбидности БА + ожирение с дополнительными факторами КМР

Для группы НАЖБП без БА: наличие ДЭ ($\beta = 5,0$, $r=0,3$, $p=0,001$), ИР ($\beta = 8,0$, $r=0,4$, $p=0,025$), степень стеатоза ($\beta = 8,0$, $r=0,3$, $p=0,017$), степень висцерального жира ($\beta = 8,0$, $r=0,6$, $p=0,02$), женский пол ($\beta = 3,0$, $r=0,3$, $p=0,01$), IV тип дислипидемии (ДЛ) ($\beta = 4,0$, $r=0,4$, $p=0,03$), ПТИ ($\beta = 3,0$, $r=-0,4$, $p=0,04$). Модель представлена на диаграмме (рис. 26).

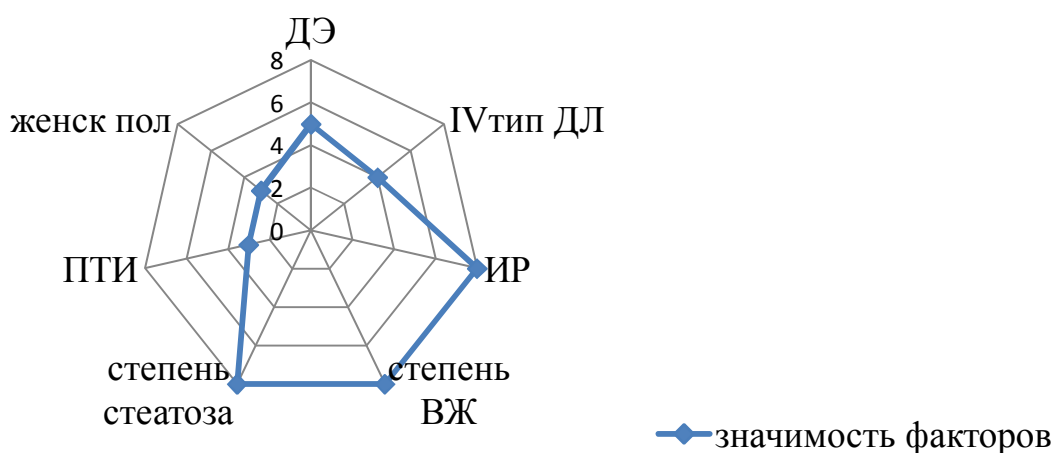


Рисунок 26 – Модель коморбидности НАЖБП без БА с дополнительными факторами КМР

В основной группе это были: величина индекса Тиффно ($\beta = 5,0$, $r=0,3$, $p=0,001$), наличие ДЭ ($\beta = 5,0$, $r=0,3$, $p=0,001$), ИР ($\beta = 8,0$, $r=0,4$, $p=0,025$), степень стеатоза ($\beta = 8,0$, $r=0,3$, $p=0,017$), степень висцерального жира ($\beta = 8,0$, $r=0,6$, $p=0,02$), женский пол ($\beta = 3,0$, $r=0,3$, $p=0,01$), III тип дислипидемии (ДЛ) ($\beta = 4,0$, $r=0,4$, $p=0,03$).

Модель представлена в виде диаграммы (рис. 27).

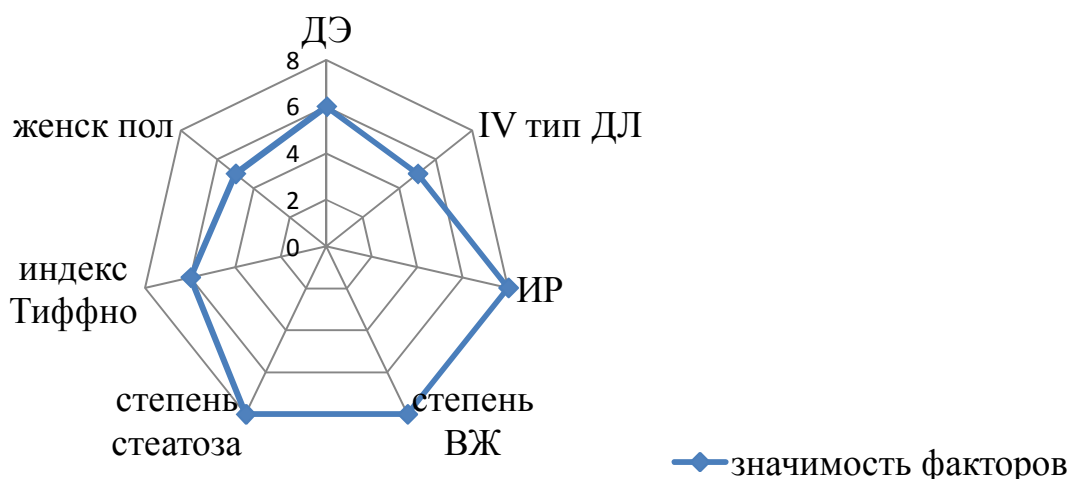


Рисунок 27 – Модель коморбидности БА+ ожирение + НАЖБП с дополнительными факторами КМР

Таким образом, в очередной раз, была подчеркнута и доказана связь висцерального ожирения и его клинико-параклинических составляющих с риском развития ССЗ и метаболических нарушений в прогностическом плане, что в настоящее время уже представлено в опубликованных ранее работах отечественных и зарубежных исследователей (Г.Л. Игнатова с соавт., 2016; S.M. Francque, 2016; Н.А. Кароли, 2017). Но в данной работе это представлено для совершенно иной клинической ситуации: БА + ожирение + НАЖБП. В связи с этими обстоятельствами мы предлагаем следующий алгоритм оптимального профилактического наблюдения для данной категории больных (рис.28).



Рисунок 28 – Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с клиническим фенотипом «бронхиальная астма с ожирением»

Особенности **качества жизни** для лиц с сочетанием БА + ожирение + НАЖБП, также можно выделить, анализируя итоговые данные опросника SF-36 (табл.32).

При этом сравнительный анализ показал, что основная группа наблюдения (БА + ожирение + НАЖБП) обладает самым низким количеством баллов, характеризующим как физическое, так и социальное здоровье пациента с уровнем статистической значимости отличий по сравнению с пациентам групп сравнения.

Аналогичное заключение можно сделать при оценке результатов Таблицы 33, подтверждающие отличительно низкие компоненты здоровья в группе с максимальной коморбидностью заболеваний.

Таблица 32 – Характеристики качества жизни в группах

	БА (1) n=28	НАЖБП (2) n=28	БА+ НАЖБП (3) n=29	p
Физическое функционирование, баллы	65,0 [47,0;70,0]	87,5 [60,0;90,0]	15,0 [15,0;45,0]	$p_{1-3} = 0,00001$
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы	40,0 [0; 62,0]	100,0 [50,0;100,0]	25,0 [0;25,0]	$p_{1-3} = 0,018$
Интенсивность боли	36,0 [41,0; 71,0]	73,0 [51,0;80,0]	41,0 [41,0;62,0]	$p_{1-3} = 0,09$
Общее состояние здоровья, баллы	47,5 [40,0; 65,0]	70,0 [25,0;72,0]	40,0 [25,0;45,0]	$p_{1-3} = 0,23$
Жизненная активность, баллы	52,5 [40,0; 67,5]	67,5 [50,0;70,0]	35,0 [25,0;50,0]	$p_{1-3} = 0,015$
Социальное функционирование, баллы	81,3 [62,5;100,0]	72,2 [50,0;87,5]	50,0 [50,0;62,5]	$p_{1-3} = 0,04$
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы	66,7 [33,3;100,0]	100,0 [66,7;100,0]	0 [0;33,3]	$p_{1-3} = 0,0017$
Психическое здоровье, баллы	62,0 [56,0; 72,0]	72,0 [52,0;88,0]	44,0 [40,0;52,0]	$p_{1-3} = 0,0105$

Примечание: p – достоверность различий при попарном сравнении Манна-Уитни

Таблица 33 – Интегральные показатели здоровья в группах

	БА (1) n=28	НАЖБП (2) n=28	БА+НАЖБП (3) n=29	p
Физический компонент здоровья, баллы	37,5 [33,4; 39,6]	48,3 [41; 51]	31,3 [26,4; 37,1]	$p_{1-2}=0,0025$ $p_{1-3}=0,051$ $p_{2-3}=0,001$
Психологический компонент здоровья, баллы	52 [45,1; 53,9]	46,6 [40,9; 51,7]	36,9 [31,5; 43,1]	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,0025$

Примечание: p – достоверность различий при попарном сравнении Манна-Уитни

Корреляционный анализ позволил установить наличие ряда взаимосвязей статистически значимых только для основной группы пациентов. Как физический, так и психологический компонент здоровья у данной категории больных коррелируют только с ОТ ($r=0,5$, $p=0,001$ и $r=0,2$, $p=0,04$, соответственно) и степенью тяжести БА ($r=0,7$, $p=0,0001$ и $r=0,4$, $p=0,029$, соответственно).

Таким образом, пациенты с различными фенотипами изучаемых заболеваний имеют относительно низкие степени риска развития ССЗ при рискометрии их по классическим шкалам, но при этом нужно иметь в виду, что наличие избыточной массы тела, наличие НАЖБП и патологии системы дыхания, за исключением факта курения, в этих шкалах не учитывается. Именно поэтому, в настоящее время является оптимальным оценивать именно КМР для этих групп пациентов по специальным предложенным для лиц с ожирением шкалам. Более того, следует принимать во внимание, что существуют и дополнительные ФР, влияющие на КМР у обсуждаемых когорт больных.

Следует также иметь в виду, что качество жизни больных, особенно основной группы является значимо низким, по сравнению с другими

группами, что предопределено как величиной коморбидности, так и рядом клинико-параклинических показателей её составляющими.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние десятилетия наблюдается значимое увеличение количества больных БА. Так в настоящее время уже около 235 млн человек страдает данным заболеванием, при этом прогрессивно растет среди них число больных, имеющих избыточную массу тела или ожирение. Исследование, проведенное Barros R. et al. (2017) с участием 30 тыс. человек, продемонстрировало, что ожирение в 4 раза увеличивает частоту развития БА. По данным мета-анализа 7 многоцентровых исследований показано, что риск БА в 1,92 раза выше при ожирении, а при избыточном весе - в 1,38 раза и более, причем как у мужчин, так и у женщин [80, 152].

Ожирение уже давно перестало быть лишь проблемой избыточного веса или визуальной негативной оценки окружающих. Сегодня это одна из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий, включая ассоциацию с фатальными и нефатальными заболеваниями внутренних органов [23, 170]. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50% среди взрослых и детей [22, 23, 146]. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [23]. Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий КМР, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [23, 46].

Выделение клинических вариантов БА, в том числе «БА с ожирением» является требованием времени и суть фенотипизации в медицине - это оптимизация диагностики, лечения и профилактики [61, 78, 79, 92]. Уже в Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA) отмечено, что

фенотип «астма - ожирение» характеризуется более тяжелым течением, низким уровнем контроля над заболеванием, резистентностью к базисной терапии, частыми госпитализациями при обострении, наличием у больных коморбидной патологии: ГЭРБ, АГ, синдром обструктивного апноэ сна и др. [5, 51, 62, 78, 138].

В настоящее время уже существует гипотеза формирования и прогностически неблагоприятного течения обсуждаемого фенотипа БА, где ключевую роль играют составляющие системного воспаления. При этом адипонектины, продуцируемые жировой тканью, способны поступать в системный кровоток, распространяясь и сосуды малого круга кровообращения, достигая при этом респираторного тракта, что способствует потенцированию и/ или прогрессированию воспалительного процесса в бронхиальном дереве [106, 110]. Висцеральная жировая ткань - это продуцент гормонально активных веществ - адипокинов (лептин, адипонектин, цитокины: фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и др.). Они, в том числе, принимают активную роль в регуляции углеводного и жирового обмена, реакции воспаления и иммунитета [99].

Следует отметить, что еще одной нозологией, ассоциированной с ожирением, является НАЖБП, распространенность которой также прогрессивно растет в мире и Российская Федерация не является при этом исключением [38, 156]. Сведения о распространенности НАЖБП в Российской Федерации основаны на результатах популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. Так частота выявления НАЖБП в России в 2007 г. составила 27,0%, а в 2014 г. - 37,1% (прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени - 71,6% [27, 36, 37]. Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует. Он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматривают ИР и изменение профиля гормонов - регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) [27, 46, 100, 164, 167]. При этом НАЖБП сегодня признана независимым

фактором риска развития ССЗ (ИБС, ХСН, артериальной гипертензии и пр.), коморбидной патологией для ожирения, СД 2 типа и дислипидемий [6, 27, 29, 100, 134].

И если такие ассоциации как БА, метаболический синдром и ожирение [33, 38, 39, 52, 55, 99, 173, 183, 188], НАЖБП, метаболические и ССЗ [6, 11, 25, 82], БА и сердечно-сосудистая патология [40, 55, 93, 157, 162, 183], имеют достаточное количество опубликованных и многоплановых работ, то попытки изучить особенности течения фенотипа «БА с ожирением», ассоциированного с НАЖБП еще предпринято не было.

Таким образом, клинический феномен «БА – ожирение – НАЖБП» в настоящее время является объектом для проспективного изучения с точки зрения раскрытия его патогенетической коморбидности, прогностических рисков течения заболеваний и определения тактики ведения пациентов с учетом мультидисциплинарного подхода.

Более того, если рассматривать данную когорту пациентов с позиции КВР, то возникают сомнения о возможности использования для них классических наиболее популярных шкал по рискметрии, так как в них не учитывается наличие у этих больных ни наличие ожирения, ни стеатоза печени, что априори уже являются общепризнанными ФР кардиометаболических расстройств.

В связи с представленными аргументами была сформулирована гипотеза настоящего исследования: существующий в клинической практике фенотип «БА с ожирением» имеет свои патогенетические особенности в течении заболевания, ассоциированные в том числе с бессимптомно протекающим стеатозом печени. При этом формируются определенные неблагоприятные гомеостазиологические компоненты, а именно: ИР, ДЭ, системное воспаление и избыток висцерального жира, что в свою очередь способствует развитию сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и формированию низкого качества жизни пациентов с обсуждаемым фенотипом заболевания.

Цель исследования была сформулирована как изучение клинико-лабораторных особенностей течения БА с ожирением и стеатозом печени и их влияние на формирование сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и качество жизни больных. Для реализации цели был использован дизайн простого открытого 2-х-этапного (два субисследования) сравнительного исследования с определенными и обоснованными критериями включения и невключения в исследование.

В итоге из 657 пациентов с БА, проходивших обследование и лечение в отделении аллергологии в период 2016 - 2018 гг, были отобраны 57 (1/10 часть из всех обследованных) пациентов (основная группа для I этапа): лица с БА и ожирением, как один из существующих фенотипов БА согласно современным классификациям [92]. В группе преобладали женщины (65%), средний возраст больных которых составил 53,3 лет, что несколько превышает среднестатистический возраст в популяции больных БА [138]. Медиана продолжительности заболевания составляла 12 лет. Это были пациенты преимущественно со смешанной БА (90%), со средней, определяемой по ступени проводимой терапии, степенью тяжести (80%). Каждый второй имел контролируемую (56,7%) и частично контролируемую (43,3%) БА. По степени ожирения пациенты распределились следующим образом: 1 степень ожирения была у 15 чел. (26%), из них - 7 женщин (47%); 2 степень - у 35 чел. (61%), из них 28 женщин (80%) и 3 степень была у 7 чел. (11,7%), среди них - 3 женщины (42,9%).

Таким образом, полученные данные по распространенности и гендерно-антропометрическим особенностям когорты пациентов фенотипа «БА с ожирением» не было получено отличий от имеющихся данных в опубликованных современных исследованиях [99, 152] и «пермская популяция» аналогичной когорты больных является среднестатистической.

II этап (*субисследование №2*) заключался в формировании групп сравнения, для этого все 57 пациентов с БА дополнительно прошли оценку на предмет выявления у них НАЖБП в стадии стеатоза [36]. Для исключения

влияния на планируемые для изучения показатели: ИР, ДЭ, системное воспаление и пр., наличие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с БА или без таковой являлось критерием невключения в исследование. Всем пациентам групп сравнения было проведено анкетирование на предмет верификации и особенностей ФР как основного заболевания, так и кардиоваскулярной патологии, было выполнено комплексное общеклиническое обследование (включая расчет ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), была проведена дополнительная диагностика, включающая оценку углеводного и жирового обменов, оценку функции сосудистого эндотелия, респираторного тракта. Отдельно изучали показатели качества жизни больных в группах сравнения и проводили рискометрию по Шкалам: SCORE, Фрамингемская шкала, расчет КМР и ИВО.

Так, в каждой группе оказалось по 28-29 чел. (объем выборки был репрезентативный по критерию мощности исследования, которая составила 0,8-0,82). Это была группа №1 (БА + ожирение без НАЖБП), группа №2 (НАЖБП без БА) и группа №3 (основная): БА + ожирение + НАЖБП (стеатоз печени). Пациенты всех групп были сопоставимы по половозрастному составу, стажу, степени тяжести и уровня контроля БА, в случае её наличия. По данным анкетирования, все пациенты отрицали отягощенную наследственность по НАЖБП. По ССЗ у родственников первой линии родства в группах статистически значимых различий выявлено не было, при этом АГ была наиболее «наследуемая» патология (у 5 чел. (16,7%) в группе №1, у 7 чел. (23,3%) в группе №2 и в группе №3 - у 6 чел. (20%). Таким образом, это еще раз подчеркивало «жесткость» отбора пациентов в исследование с максимальным исключением клинически значимых и наследуемых кардиологических и метаболических заболеваний.

Сравнительный анализ жалоб у больных в группах показал, что при наличии коморбидности БА +ожирение +НАЖБП частота и выраженность одышки ($p=0,0008$), абдоминального дискомфорта ($p=0,012$), астенического синдрома ($p=0,017$) были выше, чем в группах сравнения по ведущим

клиническим проявлениям заболеваний. Более того, пациенты основной группы в 1,5 раза чаще имели сочетание умеренно выраженного астенического синдрома (2 балла) и одышки средней и тяжелой степени, по сравнению с группой БА + ожирение без НАЖБП. При этом степень тяжести БА коррелировала с процентным содержанием жира у пациента, его степень висцерального жира, степенью стеатоза печени и наличием дисфункции эндотелия.

С одной стороны эти закономерности предсказуемы и основаны на патогенезе обсуждаемых патологий [46, 52], но с другой стороны - пациенты в группах – это лица с коморбидностью (2 и 3 нозологии), что дает им право иметь отличительные черты в развитии и течении болезней [58, 64].

Обще признано, что ожирение и метаболический синдром – это априори ассоциация с нарушением жирового обмена у пациента, включая клинически значимые и субклинические проявления данных изменений [27, 176].

Было установлено, что все изучаемые патологии: БА + ожирение, НАЖБП без БА, БА + ожирение + НАЖБП характеризуются облигатной дисфункцией эндотелия [140], выраженность которой была максимальной в основной группе и представляла превышение показателей vWF в 1,3 раза и ВЭФР в 3,0 по сравнению со здоровыми лицами (референсные значения).

Кроме того, у лиц основной группы исследования в 100% случаев была выявлена дислипидемия с преваленсом IV типа (66,7%), что ассоциировалось с относительным снижением величины ЛПВП и наличием ИР в случае ожирения 2-3 степени, в том числе и у лиц с БА без НАЖБП. БА имела при этом более тяжелое течение.

Подтверждением ранее опубликованных фактов [70, 92, 99, 154, 183] явилось то, что величина ОФВ₁, у лиц с БА взаимосвязана обратно пропорционально со степенью висцерального жира и наличием ДЭ, что было максимально представлено именно в группе БА + ожирение + НАЖБП.

Еще одной характерной особенностью для лиц основной группы стало наличие НАЖБП (стеатоз) более выраженных степеней. Так, если в группе

НАЖБП без БА в 63 % случаев обнаруживали стеатоз печени 1 степени и только в 7% – 3 степени, тогда как в основной группе наблюдения этот феномен был противоположным: 1 степень стеатоза – у 23% больных, 3 степень – у 34%. Кроме того, степень стеатоза была ассоциирована с ДЭ, степенью висцерального жира, с уровнем моноцитов периферической крови и величиной ОТ/ОБ (при $p < 0,05$ для всех представляемых корреляций).

Таким образом, обсуждаемый фрагмент исследования позволяет говорить, что поставленная в работе задача «изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов с БА и ожирением при наличии и без жировой болезни печени», решена. При этом найдены и обоснованы патогенетические особенности течения БА с ожирением и гепатостеатозом, что существенно расширяет представление о возможно новых фенотипах БА, ассоциированных с патологией печени, что, вероятно, в будущем потребует проведения мероприятий по оптимизации лечебно-профилактических мер для данной когорты больных.

В настоящее время приоритентным направлением в медицине являются вопросы профилактики развития заболеваний и их прогрессирования. Более того, данный тренд находится во внимании президента Российской Федерации. Именно поэтому актуальными являются работы, направленные на изучение не только распространенных ССЗ как потенциально неблагоприятных в прогностическом плане, включая заболеваемость и смертность, но и некардиологических нозологий, имеющих идентичные с ССЗ факторы кардиоваскулярного риска.

Так существует точка зрения, согласно которой БА не является ФР развития патологии ССЗ [65, 88]. Однако, в ряде работ представлено противоположное мнение о наличии или возможности формирования взаимоотношающихся патогенетических звеньев между кардиоваскулярной и дыхательной системами [40, 41, 53, 55], особенно если это происходит при наличии у пациента метаболического синдрома [70, 90, 93, 169].

В случае фенотипа «БА с ожирением» ряд авторов демонстрируют и обосновывают значимое увеличение риска как ССЗ, так и метаболических нарушений у данной когорты пациентов, что преимущественно связано с облигатным системным воспалением, в котором центральную роль играет нейрогормональная активность висцеральной жировой ткани [93, 95, 99, 140, 154].

НАЖБП в настоящее время официально признана независимым фактором риска развития ССЗ (ИБС, ХСН, артериальной гипертензии и пр.) и коморбидной патологией для ожирения, сахарного диабета 2 типа и дислипидемий [25-30, 100]. Особенно это касается НАСГ как одного из фенотипов НАЖБП, где ключевыми патогенетическими факторами СС рисков являются оксидативный стресс, ДЭ, дислипидемия и ИР [6, 29, 81, 100].

При этом насколько меняется прогностический статус больных как кандидатов на ССЗ и/или кардиометаболические нарушения, если это больной с сочетанием БА + ожирение + НАЖБП (стеатоз)? Корректно ли оценивать сердечно-сосудистые риски у этой категории больных по классическим общепризнанным шкалам? На эти вопросы мы не нашли ответ в современной литературе, что и послужило формулировкой отдельных задач настоящего исследования.

В нашей работе суммарный риск ССЗ определяли по основным широко применяемым моделям – Фрамингемская шкала и шкала SCORE. Выбор был ограничен данными шкалами, так как именно они позволяют оценить риск развития ССЗ у лиц без клинических проявлений ИБС и других ССЗ. Однако, в данных шкалах не учитываются такие прогностически неблагоприятные факторы СС риска как ожирение и избыточная масса тела, поэтому мы дополнительно использовали шкалы для определения и КМР, чтобы полнее и многограннее провести рискометрию пациентам как основной группы, так и групп сравнения.

В результате было показано, что пациентов с БА и ожирением можно рассматривать как группу с низким риском ССЗ и умеренным КМР. Значимые факторы, влияющие на КМР для данной когорты больных: величина индекса Тиффно ($\beta = 6,5$, $r = -0,6$, $p = 0,0001$), ОТ ($\beta = 5,0$, $r = 0,6$, $p = 0,0016$), ИР ($\beta = 7,0$, $r = 0,7$, $p = 0,0016$), степень висцерального жира ($\beta = 8,0$, $r = 0,6$, $p = 0,0016$), женский пол ($\beta = 4,5$, $r = 0,3$, $p = 0,001$), системное воспаление ($\beta = 5,0$, $r = 0,5$, $p = 0,002$).

Группу больных с НАЖБП в варианте стеатоза печени без БА можно расценивать как группу потенциального, но также низкого риска ССЗ и умеренного КМР, особенно если речь идет о пациентках женского пола с высокой степенью висцерального жира и стеатоза печени. На величину КМР в данной клинической ситуации влияют: наличие ДЭ ($\beta = 5,0$, $r = 0,3$, $p = 0,001$), ИР ($\beta = 8,0$, $r = 0,4$, $p = 0,025$), степень стеатоза ($\beta = 8,0$, $r = 0,3$, $p = 0,017$), степень висцерального жира ($\beta = 8,0$, $r = 0,6$, $p = 0,02$), женский пол ($\beta = 3,0$, $r = 0,3$, $p = 0,01$), IV тип дислипидемии (ДЛ) ($\beta = 4,0$, $r = 0,4$, $p = 0,03$), ПТИ ($\beta = 3,0$, $r = -0,4$, $p = 0,04$).

И наконец, оценивая основную группу можно отметить, что при использовании классических шкал групп она не имела статистически значимых различий по величине медиан по сравнению с группами сравнения. Более того, оказалось, что традиционные шкалы оценки кардиоваскулярного риска не подходят для лиц, имеющих ожирение, так как распределение по степеням риска были противоречивыми. Тогда как шкалы КМР позволили охарактеризовать группу БА + ожирение + НАЖБП как лиц со средним и высоким риском развития как ССЗ в ближайшие 10 лет, так и СД 2 типа в течение последующих 15 лет жизни. При этом факторы, влияющие на КМР были следующими: величина индекса Тиффно ($\beta = 5,0$, $r = -0,3$, $p = 0,001$), наличие ДЭ ($\beta = 5,0$, $r = 0,3$, $p = 0,001$), ИР ($\beta = 8,0$, $r = 0,4$, $p = 0,025$), степень стеатоза ($\beta = 8,0$, $r = 0,3$, $p = 0,017$), степень висцерального жира ($\beta = 8,0$, $r = 0,6$, $p = 0,02$), женский пол ($\beta = 3,0$, $r = -0,3$, $p = 0,01$), IV тип дислипидемии (ДЛ) ($\beta = 4,0$, $r = 0,4$, $p = 0,03$). Они были практически

идентичными группе НАЖБП без БА, но степень значимости и сила корреляций были несколько выше.

Таким образом, в очередной раз, но уже для иной клинической ситуации, была подчеркнута и доказана связь висцерального ожирения и его клиничко-параклинических составляющих с риском развития ССЗ и метаболических нарушений в прогностическом плане, что в настоящее время уже представлено в опубликованных ранее работах отечественных и зарубежных исследователей [42, 47, 50, 99, 100, 118, 134].

Однако, в нашей работе впервые изучен фенотип «БА + ожирение + НАЖБП» как модель группы больных, требующих дополнительных профилактически, лечебных мер с целью снижения у них КМР и, как следствие заболеваемости по ССЗ и риску развития СД 2 типа. Также в последующем это может потребовать модификации порядков диспансерного наблюдения и объемов скринингового обследования для данной когорты больных. Мы предлагаем свой вариант алгоритма Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с клиническим фенотипом «бронхиальная астма с ожирением» (см. стр. 98).

Оценка качества жизни больных в группах сравнения также продемонстрировала ряд особенностей, значимость которых напрямую зависит от выраженности коморбидности.

Так, лица с НАЖБП без БА имеют основные характеристики качества жизни на высоком уровне и приближены к 100 баллам, что характеризует данную когорту больных как «здоровую» в отношении психического и физического здоровья. Исключение составляют лица с ожирением 3 степени, для которых избыточный вес в 80% случаев был причиной ограничения физической активности.

Для больных с БА + ожирение ключевые показатели качества жизни были выше среднего уровня (более 50 баллов из 100), что не противоречит уже доказанным в современной литературе данным [10, 16, 24, 48, 84]. При этом «физическая компонента здоровья» для данной группы по 8 шкалам

опросника составила 37,5 [33,4;39,6] баллов, тогда как «психическая компонента здоровья» - 52,0 [45,1;53,9], что свидетельствует о сниженной физической активности данных пациентов, которая напрямую зависит от величины ЖЕЛ ($r=0,6$, $p=0,02$) и наличия одышки ($r=-0,7$, $p=0,0016$). Более того, даже не избыточная масса тела, а одышка напрямую влияет на эмоциональное состояние в повседневной деятельности и «психологическую компоненту здоровья» ($r=-0,7$, $p=0,0016$ и $r=-0,6$, $p=0,02$, соответственно).

Основная группа больных (БА + ожирение + НАЖБП) обладала самым низким количеством баллов, характеризующим как физическое, так и социальное здоровье пациента с уровнем статистической значимости отличий по сравнению с пациентами групп сравнения. Как физическая, так и психологическая компоненты здоровья у данной категории больных коррелируют только с ОТ ($r=0,5$, $p=0,001$ и $r=0,2$, $p=0,04$, соответственно) и степенью тяжести БА ($r=0,7$, $p=0,0001$ и $r=0,4$, $p=0,029$, соответственно). Эти факты мотивируют направлять возможные лечебно-профилактические меры именно на уменьшение степени висцерального ожирения и достигать высокой степени контроля БА, чтобы достичь повышения качества жизни больных с данной коморбидностью.

Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать факт того, что пациенты с различными фенотипами заболеваний: «БА + ожирение», «НАЖБП без БА», «БА + ожирение + НАЖБП» имеют относительно низкие степени риска развития ССЗ при рискометрии их по классическим шкалам, но при этом нужно иметь в виду, что наличие избыточной массы тела, наличие НАЖБП и патологии системы дыхания, за исключением факта курения, в этих шкалах не учитывается. Именно поэтому, в настоящее время является оптимальным оценивать именно КМР для этих групп пациентов по специальным предложенным для лиц с ожирением шкалам (таблицам). Более того, следует принимать во внимание, что существуют и дополнительные ФР, влияющие на КМР у

обсуждаемых когорт больных, но, к сожалению, их значимость на сегодняшний день не доценена.

Следует также иметь в виду, что качество жизни больных, особенно основной группы является значимо низким, по сравнению с другими группами, что предопределено как величиной коморбидности, так и рядом клинико-параклинических показателей её составляющими.

В результате проведенного исследования были выполнены все поставленные задачи и достигнута цель, а именно не только изучены клинико-лабораторные особенности течения БА с ожирением и стеатозом печени, но и дана развернутая характеристика дополнительных гомеостазиологических и патогенетических факторов, влияющих на формирование сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков, а также качество жизни обсуждаемой когорты больных.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с фенотипом «бронхиальная астма с ожирением» при наличии у них стеатоза печени в 1,5 раза чаще имеют одышку средней и тяжёлой степени в сочетании с умеренно выраженным астеническим синдромом. При этом степень тяжести астмы зависит от процентного содержания жира, степени висцерального жира, степени стеатоза печени и наличия дисфункции эндотелия.
2. Для лиц с обсуждаемой коморбидностью в 100% случаев наблюдается дислипидемия с преобладанием атерогенного IV (66,7%) типа, что ассоциируется со снижением уровня ЛПВП, наличием инсулинорезистентности, ожирения 2-3 степени и более тяжелым течением бронхиальной астмы.
3. Доминирующей степенью выраженности стеатоза печени у лиц с фенотипом «бронхиальная астма с ожирением» является 3 степень (в 34% случаев), что сочетается с дисфункцией эндотелия, степенью висцерального жира, уровнем моноцитов периферической крови и величиной ОТ/ОБ у пациента.
4. Снижение индекса Тиффно, наличие дисфункции эндотелия и инсулинорезистентности, IV тип дислипидемии, 3 степень стеатоза, высокий уровень висцерального жира и женский пол являются значимыми факторами, характеризующими пациентов с обсуждаемой коморбидностью как лиц со средним и высоким риском развития кардиометаболических заболеваний.
5. Качество жизни больных с фенотипом «бронхиальная астма – ожирение – гепатостеатоз» является значимо низким, преимущественно за счет физической составляющей здоровья, что предопределено как величиной коморбидности, так и рядом клинико-параклинических показателей её составляющих.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике феномен «бронхиальная астма – ожирение – гепатостеатоз» требует расширения комплекса диагностических процедур с обязательным включением для пациентов оценки функции эндотелия, наличия инсулинорезистентности, оценки степени висцерального жира и стеатоза печени.
2. Предлагаемые меры, в ряде случаев, позволят объяснить причину более тяжелого течения астмы и предпринять целенаправленные меры по ликвидации усугубляющих факторов: снизить степень висцерального ожирения, обеспечить регрессию стеатоза печени и дисфункции эндотелия.
3. Для повышения объективизации кардиометаболических рисков у лиц с бронхиальной астмой с ожирением и стеатозом печени следует использовать те шкалы, которые учитывают факт наличия у пациентов ожирения, а именно CMDS и шкалу КМР для лиц с ожирением. При этом также необходимо иметь в виду и персональные дополнительные факторы, повышающие степень рисков.
4. Пациенты с умеренным и высоким кардиометаболическим риском требуют включения их в группу диспансерного наблюдения, даже в случае отсутствия у них сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, с проведением у них 2 раза в год скринингового терапевтического обследования с включением оценки липидного спектра, инсулинорезистентности, наличия жировой болезни печени и дисфункции эндотелия.
5. Для достижения оптимального качества жизни для больных с данной коморбидностью необходимо направлять возможные лечебно-профилактические меры на уменьшение степени висцерального ожирения и достижение высокой степени контроля бронхиальной астмы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные при проведении данного исследования, формируют предпосылки для дальнейшего углубленного изучения различных фенотипов БА, согласно современным классификациям. При этом должны быть использованы комплексы диагностических процедур, позволяющих расширить представление не только об особенностях патогенетических составляющих уже сформированного фенотипа, но и предпринять попытки прогнозирования неблагоприятного течения как основного заболевания, так и ассоциированных с ним состояний: аспириновая триада, беременность, НАЖБП (стеатогепатит) и пр.

Увеличение объема выборки и проведение динамического и проспективного наблюдения за больными позволит разработать новые прогностические шкалы для данной когорты пациентов, создать эффективный алгоритм ведения и порядки диспансерного наблюдения.

Необходимо продолжить изучение фенотипа «бронхиальная астма-ожирение - НАЖБП» с позиции профилактического подхода и расчета не только КМР, но и рисков прогрессирования бронхообструктивной патологии. Интересен также для изучения в практическом и научном плане вариант «бронхиальная астма - НАЖБП без ожирения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера, 2010. –160 с.
2. Айсанов, З.Р. Функциональная диагностика в пульмонологии / З.Р. Айсанов, А.В. Черняк // – М.: ООО «АТМО», 2016. – 184 с.
3. Антонюк, М.В. Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением / М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Т.П. Новгородцева, Т.И.Виткина, Б.И. Гельцер, А.В. Юренко, Е.Е. Минеева, В.В. Кнышова // Медицинская иммунология. – 2019. - №20(6). – С.913-920.
4. Астафьева, Н.Г. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова, О.С. Наумова // Астма и аллергия. – 2015. – № 1. – С. 3-8.
5. Астафьева, Н.Г. Ожирение и бронхиальная астма / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н.Удовиченко, И.А. Перфилова // Лечащий врач. – 2014. – №4. – С. 8-12.
6. Ахмедов, В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма / В.А. Ахмедов // РМЖ – 2017. – №20. – С. 1486-1488.
7. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е / З.С. Баркаган, А.П. Момот // - М: НЬЮДИАМЕД, 2008. – 292 с.
8. Бацков, С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии. - СПб.: ВМедА, 1998. – 167с.
9. Белялова Н.С. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>

10. Бердникова, Л.В. Влияние артериальной гипертензии на качество жизни больных бронхиальной астмой / Л.В. Бердникова, И.С. Добротина, Н.Н. Боровков // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 6(1). – С. 28-33.
11. Быкова, Г.А. Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Г.А.Быкова, О.В.Хлынова, А.В. Туев // Здоровье семьи – 21 век. – 2018. – №1. – С.16-24.
12. Быкова, Г.А. Особенности гомеостатических параметров у лиц с бронхиальной астмой в зависимости от степени выраженности висцерального жира / Г.А.Быкова, О.В. Хлынова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2016. -№127(3). – С. 58.
13. Быкова, Г.А. Оценка сердечно-сосудистых рисков у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и бронхиальной астмой / Г.А.Быкова, О.В.Хлынова // Тезисы докладов 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера «Молодая наука - практическому здравоохранению». – 2018. – С.342.
14. Быкова, Г.А. Бронхиальная астма и неалкогольная жировая болезни печени: прогностические особенности коморбидности / Г.А. Быкова, О.В. Хлынова // Сб. материалов Средневолжской науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием «Молодая наука – практическому здравоохранению». – 2017. – С.25–28.
15. Быкова, Г.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая обструктивная болезнь легких: есть ли база для коморбидности? / Г.А.Быкова, О.В.Хлынова, А.В. Туев // Пермский медицинский журнал. - 2015. - №2 – С.127-134.
16. Быкова, Г.А. Качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, неалкогольной жировой болезнью печени и их сочетанием / Г.А.Быкова, О.В.Хлынова, А.В. Туев // Врач. – 2019. - №30 (3). – С. 49-52.

17. Вовк Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам /Е.И. Вовк //Медицинский совет. – 2013. – №. 10. –С.46-53.
18. Воробьева Е. Н. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции /Е.Н. Воробьева //Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2. – №. 1. –С.21-39.
19. Галимова Е. С. и др. Заболевания органов пищеварения у больных бронхиальной астмой /Е.С. Галимова // Фундоментальные исследования №1– 2010. –С.36-40.
20. Галимова Е. С. К вопросу о некоторых наиболее распространенных сочетаниях бронхиальной астмы с заболеваниями органов пищеварительного тракта (обзор литературы) /Е.С. Галимова //Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25. – №. 4-1. –С. 22-26.
21. Глушкова, Е.Ф. Ожирение и бронхиальная астма: клинко-аллергологическая характеристика / Е.Ф.Глушкова, Н.В. Шартанова, Л.В. Лусс // РМЖ. – 2018. – № 8(1). – С. 4–8.
22. Губергриц, Н. Б. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? / Н. Б. Губергриц – М.: Прима Принт, 2017. – 96 с.
23. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации)/ под ред. Е.В. Шляхто– Санкт-Петербург, 2017. – 133 с.
24. Добрынина, Е. А. Динамика качества жизни пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом/ Е.А. Добрынина // Peditriya named after GN Speransky. – 2017; 2: – Р.149-58.
25. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2010. – №2. – С. 72–78.

26. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола /О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева //Фарматека. – 2010. – №. 15. – С. 28-33.
27. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т.Ивашкин // Лечащий врач. – 2010. – Т. 5. № 5. – С. 57–61.
28. Драпкина, О.М. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / О.М. Драпкина, Р. Шепель, Э.П. Яковенко, Е.В. Зятенкова //Profilakticheskaya Meditsina. – 2019. – № 22(2). – С. 82-88.
29. Драпкина, О. М. Некоторые аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом / О.М. Драпкина, Д.А. Тутнов //Фарматека. – 2010. – №. 5. – С. 120-124.
30. Драпкина, О.М. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О.М. Драпкина, Е.В. Зятенкова // Терапевтический архив. – 2016. – № 2. С. – 64-70.
31. Драпкина, О.М. Современные подходы к диагностике и лечению НАЖБП / О.М. Драпкина, Т.А.Деева, Н.П.Волкова, В.Т.Ивашкин. // Терапевтический архив. – 2014. – №10. – С. 116-123.
32. Дробышева, Е. С. Современные представления о механизмах прямого действия гиперинсулинемии на функцию легких при бронхиальной астме / Е.С. Дробышева //Научный альманах. -2014. -№. 1. –С. 132-137.
33. Евтихова, Е. А. Маркеры функции эндотелия на фоне включения PFOX ингибитора в состав комплексной терапии больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени /Е.А. Евтихова //Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2014. – №. 4. – С. 52-56.
34. Жадова, Т. А. Анализ заболеваемости, распространенности и связи бронхиальной астмы с кардиоваскулярной патологией в Пермском крае /

- Т.А. Жадова, М.В. Заикина, Н.С. Карпунина //Журнал МедиАль. – 2018. – №. 2 (22).
35. Заикина, М.В. Некоторые лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с бронхиальной астмой //Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика ЕА Вагнера. – 2015. – С. 19-21.
36. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т.Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №. 2. – С. 24-42.
37. Ивашкин, В. Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2//РЖГГК. – 2015. –Т. 6. –С. 31-41.
38. Игнатова, Г.Л. Бронхиальная астма и ожирение: клиничко-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания / Г.Л. Игнатова, Е.А.Макарова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. –№4. – С.88.
39. Игнатова, Г.Л. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов //Медицинский совет. – 2017. –№4. – С.81-85.
40. Игнатова, Г.Л. Влияние различных форм обострения ХОБЛ на частоту и выраженность нарушений ритма сердца у пациентов с ХОБЛ и ИБС /Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.В. Тихонова, Е.В. Блинова, Е.В. Шекланова// Современные проблемы науки и образования. – 2016. –№5. – С.78.
41. Карпунина, Н. С. Состояние сосудистой стенки и объем эпикардального жира у пациентов с легкими формами бронхиальной

- астмы / Н.С. Карпунина, М.В. Заикина, А.В. Туев, А.В. Агафонов //Здоровье семьи-21 век. – 2015. – Т. 1. – С. 165-168.
42. Кароли, Н. А. Суточная артериальная ригидность у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и синдромом перекреста «астма–хроническая обструктивная болезнь легких» / Н. А. Кароли, О. Т. Зарманбетова, А. П. Ребров // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – № 32(4). – С. 41–46.
43. Кляритская, И. Л. Неинвазивный мониторинг фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай / И. Л. Кляритская // Крымский терапевтический журнал. – 2018. - №3. –С. 64-68.
44. Комова, А. Г. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе / А. Г. Комова, М. В.Маевская, В. Т. Ивашкин // РЖГГК. – 2014. – №5. –С. 36-41.
45. Кучер, О. И. Влияние эрозивно-язвенных и воспалительных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и состояния гепатобилиарной зоны на течение бронхиальной астмы / О.И. Кучер, Е.С. Галимова, Г.М. Нуртдинова //Фундаментальные исследования. – 2012. – №. 10-1. – С. 56-59.
46. Маев, И.В. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей / И.В. Маев, Ю.А.Кучерявый, Д.Н. Андреев– М.: Прима принт, 2016. – 35 с.
47. Махов, В.М. Сердечно-сосудистые осложнения при НАЖБП / В.М. Махов, М.А.Исайкина // Современная кардиология. – 2017. – №1. – С. 8-9.
48. Мельник, Е. Б. Качество жизни больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением в зависимости от обнаружения полиморфизма RS9939609 гена FTO и RS324011 гена STAT6 / Е.Б. Мельник, А.И. Федив// Международный эндокринологический журнал. – 2017; 6: 424-428.

49. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии. Профессиональные ассоциации: Российское Респираторное Общество / А.Г. Чучалин и соавт. – М: 2016. – 35с.
50. Мехтеев, С.Н. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией / С.Н. Мехтеев, О.А. Мехтеева // Лечащий врач. – 2015. - №5. – С. 1.
51. Минеев, В.Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В.Н.Минеев, Т.М. Лалаева, Т.С.Васильева, В.И.Трофимов // Пульмонология. – 2014. – №. 2. – С. 102-107.
52. Минеев, В.Н. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы / В.Н.Минеев, Т.М. Лалаева, Т.С.Васильева. В.И.Трофимов //Клиническая медицина – 2012. - №4 – С.4-10.
53. Мишланов, В. Ю. Новые патофизиологические механизмы актуальных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний и перспективы разработки методов диагностики на основе измерения электрического импеданса органов грудной клетки /В.Ю. Мишланов //Вестник Пермского научного центра. – 2014. – №. 2.
54. Мишланов, В. Ю. Состояние иммунитета, гемостаза и липидного обмена у больных воспалительными заболеваниями системы дыхания и ишемической болезнью сердца, рациональная терапия бронхиальной астмы: Дисс.... докт. мед. наук. – 2001.
55. Мишланов, В.Ю. Хронические обструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев. – Пермь, –2008. –227 с.
56. Мишина, Е.Е.Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? / Е.Е.Мишина, А.Ю.Майоров, П.О.Богомоллов, М.В. Мациевич, К.Ю. Кокина, А.В.Боголюбова // Сахарный диабет. – 2017. – №5. – С. 335-343.
57. Намазова-Баранова, Л. С. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой

- тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом / Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – №5. – С. 56-64.
58. Наумова, Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А.Наумова, О.Н.Осипова // Современные проблемы образования. – 2016. – №. 5. – С. 105-105.
59. Недомолкина, С. А. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития /С.А. Недомолкина //Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №. 2. – С. 14-16.
60. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма. /Ненашева Н.М.// Руководство для практикующих врачей. - М.: Атмосфера, 2011. – 95 с.
61. Ненашева, Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н.М.Ненашева // Пульмонология. – №29 (2). – С.217-228.
62. Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М.Ненашева // Практическая пульмонология. - 2014. - №2. – С. 2-11.
63. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. М: Издательство, 2012. –С.12-24.
64. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – №. 6. – С. 5-56.
65. Одегова, А.А. Особенности ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести в сочетании с артериальной гипертензией / А.А. Одегова, Е.И. Тарловская // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17. – №. 1. – С. 10-14.
66. Павлов, Ч. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения / Ч. Павлов, Д. Глушенков, А. Воробьев, Е. Никонов, В. Ивашкин //Врач. 2010. – №12. –С.13-19.

67. Панькив, В.И. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Эффекты метформина / В.И. Панькив //Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №. 5 (53).
68. Пасиешвили, Л.М. Клинико-патогенетические особенности течения НАЖБП у больных бронхиальной астмой и ожирением/ Л.М Пасиешвили., Н.М. Железнякова, Т.М. Пасиешвили // Гастроэнтерология. – 2015. – №4. – С. 47-52.
69. Пластинина, С.С. и соавт. Особенности, факторы риска и прогноз гипергликемии у больных с обструктивными заболеваниями легких / С.С. Пластинина, М.Ю.Милютин, Е.В.Макарова, Г.Н.Варварина, Н. А.Березина, М. В.Белова // Медицинский альманах. – 2018. – № 6. - С.120-125.
70. Петров, Д. В. Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы/ Д.В. Петров //РМЖ. –2017. – Т. 25. –№. 11. –С. 804-807.
71. Перельман, Н. Л. Особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей /Н.Л. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017; –Т.63. –С.21-26.
72. Перцева, Т. А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? / Т.А. Перцева, Н.П.Нудьга //Украинский пульмонологический журнал. – 2011. – №. 1. – С. 61-64.
73. Прибылова, Н.Н. Распространенность, особенности клинического течения и лечения, фенотипы бронхиальной астмы в Курской области по данным регистра [Электронный научный журнал] / Н.Н. Прибылова, С.А. Прибылов, Л.В. Самосудова, О.Ю. Махова //Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С.120.
74. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство. М.: Медицина 2005; –С. 410-426.

75. Респираторная медицина: руководство: в 3т./ под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е издание перераб и доп. – М.: Литтера, 2017. – Т. 1 – 640с.
76. Серова, Н.С. Использование многосрезовой компьютерной томографии для измерения площади висцерального жира у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением / Н.С.Серова, Н.В. Чичкова, А.А. Гаспарян, Л.Б. Капанадзе // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99. – №. 5. – С. 264-268.
77. Собко, Е.А. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы / Е.А. Собко. И.В. Демко, О.П. Пищенко, И.А.Соловьева, А.Ю. Крапошина, С.В.Чубарова, А.Н.Мальцева // Пульмонология. – 2018. - №28 (1). – С. 43-50.
78. Современные принципы ведения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (по материалам GINA и GOLD пересмотра 2018г.) /под ред. А.С. Белевского. – М.; Российское респираторное общество, 2018. – 168 с.
79. Согласительный доклад объединенной группы экспертов: тяжелая бронхиальная астма [Электронный ресурс] / Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов // - 2018. – Режим доступа: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
80. Соловьева, И.А. Бронхиальная астма и ожирение / И. А.Соловьева, Е.А. Собко, И.В. Демко, А.Ю. Крапошина, Н.В. Гордеева, М.М. Локтионова, // Терапевтический архив. – 2017. – №3. – С.116-120.
81. Стаценко, М. Е. Клиническое значение определения инсулинорезистентности у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 /М.Е. Стаценко //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – №. 1 (57).

82. Стаценко, М. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание / М.Е. Стаценко, С.В.Туркина, М.А. Косивцова, И.А. Тыщенко // Вестник ВолГМУ. – 2016. - №2 (58). – С. 8-14.
83. Стельмах, В. В. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии / В.В. Стельмах, В.К. Козлов //Тер. архив. – 2013. – Т. 4. – С. 71-76.
84. Строк, А. Б. Изучение качества жизни больных с бронхиальной астмой / А. Б.Строк, С.Б.Баширова // Качественная клиническая практика. – 2018. – №. 3. – С. 53-55.
85. Теблоев, К.И. Факторы, влияющие на прогрессирование ХОБЛ и бронхиальной астмы. Результаты долгосрочного когортного исследования / К.И. Теблоев, А.А.Спасский, К.А.Фомин, Е.В. Жилиев – М.: ООО «КСТ Интерфорум», 2015. – 70 с.
86. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод.рекомендации. Изд.3-е, исправл. И доп. / Автор-сост.: В.С. Шелудько, Г.И.Девяткова. – ФГБОУ ВО «ПГМУ им.академики Е.А.Вагнера» Минздрава России// - Пермь, 2016. – 80 с.
87. Трухин, Д.И. НАЖБП, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности / Д.И.Трухин, Д.С. Иванова // CONSILIUM MEDICUM. 2016. – Т. 18 , №8. – С. 54-60.
88. Туев, А. В. Артериальная гипертензия: проблемы тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, метаболическое обеспечение, оптимизация лечения /А.В.Туев, Л.А. Некрутенко / Пермь: «Здравствуй», 2001. – 255 с.
89. Туев, А.В. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение / А.В.Туев, В.Ю. Мишланов /Пермь: ИПК «Звезда», 2001. – 220 с.
90. Туев, А.В. и др. Индекс аллергического воспаления-новый иммунологический критерий диагностически тяжелой бронхиальной

- астмы 1» / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Т.А. Жадова, Л.В. Верихова//VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания. – 1997. – С. 38.
91. Туев, А. В. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А.В.Туев, В.Ю. Мишланов // - Пермь: Пресстайм, 2008. – 184 с.
92. Уксуменко, А.А. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 112-119.
93. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы / О.М. Урясьев // Земский врач. – 2015. – №4 (28). – С. 5-13.
94. Фомина, Д. С. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей / Д.С. Фомина //Пульмонология. – 2015. – №. 6. – С. 94-102.
95. Хлынова, О.В. Чем опасны болезни цивилизации для сердечно-сосудистой системы? / О.В. Хлынова, Л.В. Кокаровцева, Л.Н. Береснева, А.А. Качина //Вестник Пермского научного центра УРО РАМН. 2012; №3-4.- С.4-10.
96. Хлынова, О.В. Проблема коморбидности артериальной гипертонии и кислотозависимых заболеваний / О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.Н. Береснева, А.В. Агафонов //Терапевтический архив 2013; 85: 101-106.
97. Цибулькина, В. Н.Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? / В.Н. Цибулькина, Н.А. Цибулькин //Практическая медицина. – 2011. – №. 54. С.36-41.
98. Цыганкова, О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени -болезнь цивилизации или синдром современности?//РМЖ. -2018. -№3. -С. 23-32.
99. Чеснокова, Л.В. Клинико-патогенетическое значение НАЖБП в формировании высокого сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом. Возможности коррекции: дис... доктора медицинских наук. – Тюмень, 2015. -227 с.

100. Чичкова, Н.В. Бронхиальная астма у пациентов с повышенным индексом массы тела: особенности клинического течения с оценкой содержания висцеральной жировой ткани / Н.В. Чичкова, А.А. Гаспарян, Н.С. Серова, Л.Б. Капанадзе, В.В. Фомин // РМЖ «Медицинское образование». 2019. – №2. – С. 8-11.
101. Чурюкина, Э.В. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей / Э.В. Чурюкина, А.А. Лебеденко, Г.А. Галкина, М.В. Дударева, М.А. Левкович // Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2018. №3 (54). – С. 14-20.
102. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечения хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество 2014 / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, А.С. и соавт.// <http://pulmonology.ru/publications/guide.php>.
103. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания/ А.Г. Чучалин // Пульмонология. –2008. –№ 2. С.5-13.
104. Якупов, И. Ф. Влияние состояния печени на течение сердечно-сосудистых заболеваний /И.Ф. Якупов //Практическая медицина. – 2012. – №. 5 (60). –С.104-106.
105. Acet, H. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio/ H. Acet, F. Ertaş, M.A. Akil et al. // Int J Cardiovasc Imaging. – 2014. - № 30(1). – P.81-9.
106. Amarsaikhan, N. Cytokine Adiponectin Inhibits Inflammatory Lung Pathology in Invasive Aspergillosis / N. Amarsaikhan, A. Tsoggerel, C. Hug, SP Templeton // J Immunol. 2019. –P.174.
107. Assessment of health utilities and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease.//BMJ Open Gastroenterol. – 2016. – №3(1). P.106.

108. Avci, A. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and calcific aortic stenosis / A. Avci, A. Elnur, A. Göskel et al. // *Echocardiography*. 2014 Oct; 31(9): 1031-5.
109. Ballentani, S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // *DigDis* – 2010. - № 28. – P. 155–161.
110. Bates, JHT Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity / JHT Bates, ME Poynter, CM Frodella et al. // *Ann Am Thorac Soc*. – 2017. - № 14 (Supplement_5). – P. 395-398.
111. Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/ S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // *Dig Dis* 2010; 28: 155–161.
112. Bellentani, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani // *Liver Int*. – 2017. - № 37 Suppl 1. – P.81-84.
113. Bergmann, KC. Bronchial asthma - many types, different therapies / K.C. Bergmann // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2016. - № 141(10). – P. 687-92.
114. Beuther, D. A., Sutherland E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies/ D.A. Beuther, E.R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: 661—666.
115. Bianco, A. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin / A. Bianco, E. Nigro, ML Monaco et al. // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2017. - №43. – P.20-25.
116. Bhat, T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review / T. Bhat, S. Teli, J. Rijal et al. // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2013. - №11(1). – P. 55-9.
117. Boussoffara, L. Asthma control and quality of life / L. Boussoffara, N. Keskes Boudawara, M. Loukil, I. Touil, J. Knani // *Rev Pneumol Clin*. – 2017. - № 73(5). – P. 225-230.
118. Brouha, S.S. Increased severity of liver fat content and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease correlate with epicardial fat volume in type 2

- diabetes: A prospective study / SS Brouha, P. Nguyen, R. et al. // *Eur Radiol.* – 2018. - №28(4). – P.1345-1355.
119. Bui, H. Airway smooth muscle cells are insensitive to the anti-proliferative effects of corticosteroids: The novel role of insulin growth factor binding Protein-1 in asthma / H. Bui, Y. Amrani, B. Deeney, RA Panettieri, O. Tliba // *Immunobiology.* – 2019. pii: S0171-2985(19)30106-8.
120. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, EA Tsochatzis // *Metabolism.* - 2016. - № 65(8). – P. 1038-48.
121. Bykova, G.A. Insulin resistance investigation in patient with asthma / G.A. Bykova, O.V. Khlynova, V.G. Jolobo, O.V. Obuchova // *Book of abstracts of the scientific symposium in foreign languages with an international participation «Perm medicine in the context of an international communication in science»*, 2016. – P.7.
122. Cakici, M. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure / M. Cakici, M. Cetin, A. Dögan et al. // *Turk Kardiyol Dern Ars.* – 2014. – № 42(7). – P. 612-20.
123. Cardet, JC Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults / JC Cardet, S. Ash et al. // *Eur Respir J.* – 2016. – № 48(2). – P. 403-10.
124. Carpaij, O.A. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications / OA Carpaij, van den Berge M. // *Curr Opin Pulm Med.* – 2018. – №24(1). – P.42-49.
125. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JW, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 26: 202-208.
126. Choi, E. Pharmacological Activities of *Alisma orientale* against Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome: Literature

- Review / E. Choi, E. Jang, JH Lee // *Evid Based Complement Alternat Med.* - 2019. doi: 10.1155/2019/2943162.
127. Christiansen, S.C. Hypertension and Asthma: A Comorbid Relationship / SC Christiansen, M. Schatz et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2016. - №4(1). – P. 76-81.
 128. Cobbina, E. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters / E. Cobbina, F. Akhlaghi // *Drug Metab Rev.* – 2017. - № 49(2). – P.197-211.
 129. Collins, L. C. The effect of body fat Distribution on pulmonary function tests / L.C.Collins, P.D. Hoberty et al. // *Chest.* 1995; 107 (5). P. 1298–1302.
 130. Cotrim, HP. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile / HP Cotrim, ER Parise et al. // *Ann Hepatol.* 2011 Jan 3; 10(1):33–7.
 131. Demir, M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and non-dipper hypertension / M. Demir // *Clin Exp Hypertens.* – 2013. – № 35(8). – P. 570-3.
 132. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology.* – 2016. – №64 (6). P. 1388-1402.
 133. Effect of Phytosomal Curcumin on Circulating Levels of Adiponectin and Leptin in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.
 134. Francque, S.M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications / SM Francque, van der Graaff D, WJ Kwanten // *J Hepatol.* – 2016. - №65(2). – P.425-43.
 135. Giovanni, T. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome?/ T. Giovanni, F. Carmine // *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(22): 3375-3384.
 136. Global initiative for Obstructive Lung Disease, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease

- 2014, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Copyright, MCR VISION, 2014.
137. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017 // www.ginasthma.com.
 138. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018 // www.ginasthma.com.
 139. Gordon, H. Nafld in Patients with Severe Asthma / H. Gordon //BSG abstracts. – 2013. - №62.
 140. Green, C.E. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / CE Green, AM Turner// *Respir Res.* – 2017. - №18(1). – P. 20.
 141. Gupta, S. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation / S. Gupta, R. Lodha, SK Kabra // *Indian J Pediatr.* – 2018. - №85(10). – P. 887-892.
 142. Gürsoy, O.M. Usefulness of novel hematologic inflammatory parameters to predict prosthetic mitral valve thrombosis / O.M. Gürsoy, S.Karakaoyun, M. Kalçik et al. // *Am J Cardiol.* – 2014. – №113(5). – P. 860-4.
 143. Ibrahim, SH Glycogen synthase kinase–3 (GSK–3) inhibition attenuates hepatocyte lipoapoptosis/ SH Ibrahim, Y. Akazawa, SC Cazanave et al.// *J Hepatol.* 2011 Apr; 54(4):765–72.
 144. James, G. An exploratory phenome wide association study linking asthma and liver disease genetic variants to electronic health records from the Estonian Biobank / G. James, S. Reisberg, K. Lepik et al. // *PLoS One.* – 2019. - 14(4). – P. 0215026.
 145. Jung, D.H. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulmonary function / DH Jung , JY Shim, HR Lee et al. // *Intern Med J.* – 2012. - №42(5). P. 541-6.
 146. Karczewski, J. Obesity and inflammation / J. Karczewski, E. Śledzińska et al. // *Eur Cytokine Netw.* – 2018. - № 29(3). P. 83-94.

147. Khukhlina, O.S. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity / OS Khukhlina, AA Antoniv et al. // *Wiad Lek.* – 2018. - № 71(2 pt 1). – P.376-379.
148. Kim, HS. Cardiovascular Risk in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease / HS Kim, YK Cho // *Korean J Gastroenterol.* – 2017 - №69(6). – P. 333-340.
149. Kim, B. J. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study / BJ Kim, ES Cheong et al.// *J Clin Lipidol.* – 2016. -№10(3). – P.619-626.
150. Kosmalski, M. Changes in the immune system – the key to diagnostics and therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease / M. Kosmalski // *CentEur J Immunol.* - 2018; - № 43(2). – P. 231-239.
151. Koutoukidis, D.A. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / DA Koutoukidis, NM Astbury, KE Tudor et al. // *JAMA Intern Med.* - 2019. doi:10.1001/jamainternmed. –2019. –22-48.
152. Kytikova O. Y. et al. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity / O.Y. Kytikova // *Obesity and metabolism.* – 2019. – T. 15. – №. 4. – P. 9-14.
153. Launois, C. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study / C. Launois, C. Barbe, et al. // *BMC Pulm Med.* – 2012. – T.12. - №61. doi: 10.1186/1471-2466-12-61.
154. Lee, H.Y. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in young male asthma patients /HY Lee, KH Min, SM Lee, JE Lee , CK Rhee // *Korean J Intern Med.* - 2017. - №32(2). – P. 295-301.
155. Lewis J. R. Mohanty S. R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update/ *Digestive Diseases and Sciences* 2010; 55: 560–578.

156. Lonardo, A. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease / A. Lonardo, S. Sookoian, CJ Pirola, G. Targher // *Metabolism*. – 2016. - №65(8). – P. 1136-50.
157. Liu, H. Asthma and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of cohort studies / H. Liu, Y. Fu, K. Wang // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2017. – № 118(6). – P. 689-695.
158. Mantovani, A. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: A systematic review and meta-analysis / A. Mantovan, A. Lonardo et al. // *Diabetes Metab.*- 2019. pii: S1262-3636(19)30068-0.
159. Mantovani, A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis / A. Mantovani // *J Clin Transl Hepatol*. – 2017. – № 5(2). – P. 134-141.
160. Mashura, H.Y. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride / HY Mashura, TM Hanych, AA Rishko // *Wiad Lek*. – 2016. - № 69(2 Pt 2). – P.204-7.
161. Motamed, N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases / N. Motamed, B. Rabiee et al. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2017. -№41(1). – P.31-38.
162. Nasreen, S. Interaction between Hypertension and Asthma in Adult / S. Nasreen, A. Nessa et al. // *Mymensingh Med J*. – 2018. – № 27(1). – P. 34-40.
163. Nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. - 2017.
164. Oliveira Souza, C. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease / C. Oliveira Tadeu S., A. Mercedes, A. Mercedesetal // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010. - № 25. – P. 357–361.

165. Orfanos, S. Obesity increases airway smooth muscle responses to contractile agonists / S. Orfanos, J. Jude et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2018. - №15(5). - P. 673 - 681.
166. O'Toole, J. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma / J. O'Toole, L. Mikulic, DA. Kaminsky // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2016. - № 36(3). - P.425-38.
167. Petta, S. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future / S. Petta, C. Muratore, A. Craxi // *DigLiverDis.* - 2009. - № 41 (9). – P. 615–625.
168. Radwan, H.A. Significance of Serum Adiponectin and Insulin Resistance Levels in Diagnosis of Egyptian Patients with Chronic Liver Disease and HCC / HA Radwan, EH Hamed, OM Saleh // *J Cancer Prev.* – 2019. - №20(6). - P.1833-1839.
169. Rastogi, D. Metabolic Dysregulation, Systemic Inflammation, and Pediatric Obesity-related Asthma /D. Rastogi, F. Holguin // *Ann Am Thorac Soc.* – 2017. - № 4 (Supplement_5). – P.363-367.
170. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity, 2016. 68 p. URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/en>.
171. Roytberg, G. E. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice /G. E. Roytberg // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2014. – T. 10. – №. 3. – C. 264-274.
172. Sayiner, M. Psychometric properties of a Chinese asthma quality of life questionnaire / M. Sayiner, M. Stepanova, H. Pham et al. // *J Asthma.* – 2017. - № 54(10). – P.1073-1084.
173. Scott, H.A. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies/ HA Scott, LG Wood, PG Gibson // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2017. - №7(8). – P. 53.
174. Schuppan, D. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis. / D. Schuppan, MD Gorrell, T. Klein et al.// *Liver Int.* 2010 Jul;30(6):795-808. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02264.

175. Skloot, G.S. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment / G.S. Skloot // *Curr Opin Pulm Med.* – 2016. - №22(1). – P.3-9.
176. Sheng, Li Xue Bao. Mechanisms of adiponectin protection against diabetes-induced vascular endothelial injury / Li Xue Bao Sheng // 2019. - №71(3). - P.485-490.
177. Shirai, T. Impaired cough-related quality of life in patients with controlled asthma with gastroesophageal reflux Disease / T. Shirai, M. Mikamo, Y. Shishido Y. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (5). P. 379–380.
178. Simonen, P. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity / P. Simonen, A. Kotronen et al. // *JHepatol.* – 2011. - №54(1). – P.153–9.
179. Tao-ChunPeng Association Between Pulmonary Functionand Nonalcoholic Fatty Liver Diseaseinthe NHANES III Study / Tao-ChunPeng, Tung-WeiKao, Li-WeiWu, Ying-JenChen, Yaw-WenChang, Chung-ChingWang, Yu-TzuTsao,Wei-LiangChen. // *Medicine.* -2015. - № 21. - P.1-5.
180. Uchiyama, K. Intestinal microbiome as a novel therapeutic target for local and systemic inflammation / K. Uchiyama, Y. Naito, T. Takagi // *Pharmacol Ther.* - 2019. pii: S0163-7258(19)30045-2.
181. Valbusa, F. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure / F. Valbusa, D. Agnoletti, L. Scala et al. // *Int J Cardiol.* 2018 Aug 15;265:162-168.
182. Varol, E. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification / E. Varol, F. Aksoy, M. Ozaydin et al. // *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Sep; 25(6): 557-60.
183. Wang, L. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials / L.Wang, S. Gao, M. Yu, Z. Sheng, W.Tan// *PLoS One.* – 2017. – №12(6). – P. 1-9.
184. World gastroenterology organization global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis // *Clin gastroenterol,* 2014; 48: 467-473.

185. World gastroenterology organization global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. June 2012, available at [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH % 20 and % 20 NAFLD_Final_long.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH%20and%20NAFLD_Final_long.pdf).
186. Wijarnpreecha, K. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis / K. Wijarnpreecha, B. Boonpheng, C. Thongprayoon, V. Jaruvongvanich, P. Ungprasert // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 Oct; 41(5):525-532.
187. Wu, T.D. Association Between Pre-Diabetes/Diabetes and Asthma Exacerbations in a Claims-Based Obese Asthma Cohort / T.D. Wu // J Allergy Clin Immunol Pract. - 2019. - №19. – P. 30244-2.
188. Yeh, J.J. Association of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study / JJ Yeh, YF Wei, CL Lin, WH Hsu// BMJ Open. – 2017. – 7(10). – P. 1-9.
189. Yuksel, M. Novel markers of endothelial dysfunction and inflammation in Behçet's disease patients with ocular involvement: epicardial fat thickness, carotid intima media thickness, serum ADMA level, and neutrophil-to-lymphocyte ratio / M. Yuksel, A. Yildiz, M. Oylumlu // Clin Rheumatol. – 2015. – №35(3). – P. 701-8.
190. Zelikovich, A. Moderate exercise improves function and increases adiponectin in the mdx mouse model of muscular dystrophy / A. Zelikovich, S. Aaron // Scientific reports vol. – 2019. – № 9(1). – P. 1-10.
191. Zhang, Z. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance / Z. Zhang, P. Wang, F. Guo, X. Liu, T. Luo, Y. Guan, H. Chen, Z. Wang, L. Zhao, X. Ma // J Int Med Res. – 2018. - №46(9). – P.3959-3969.