

Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события

Е.И. Шепихин[✉], Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Совокупность факторов, среди которых западноевропейские особенности пищевого поведения, гиподинамия и генетическая предрасположенность, приводит к драматическому увеличению массы жировой ткани. Особое место занимает абдоминальное ожирение, при котором происходит аккумуляция жировой ткани в брыжейке тонкой кишки и сальнике. Развивающиеся в условиях висцерального ожирения инсулинорезистентность, дислипидемия и системное воспаление являются одними из ключевых компонентов патогенеза сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и поджелудочной железы, поликистоза яичников, некоторых форм онкологических заболеваний (рак молочной железы, эндометрия, толстой и прямой кишки). Вместе с тем патогенетическая роль жировой ткани не ограничивается участием в онкогенезе и формировании кардиометаболического континуума. Установлено участие жировой ткани в патогенезе многих респираторных заболеваний, в числе которых бронхиальная астма, обструктивное апноэ сна и легочная гипертензия. В работе представлен обзор современных данных по иммунологическим, патофизиологическим и клиническим особенностям фенотипа сочетания респираторных заболеваний с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, воспаление, интерстициальные заболевания легких, интерстициальные заболевания легких, метаболический синдром

Для цитирования: Шепихин Е.И., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события. Терапевтический архив. 2022;94(3):442–447. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201412

REVIEW

Respiratory diseases and obesity: special phenotype or independent events: Review

Evgeniy I. Shchepikhin[✉], Evgene I. Shmelev, Anna S. Zaytseva

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

A combination of factors, including Western European eating habits, physical inactivity and genetic predisposition, lead to a dramatic increase in adipose tissue mass. A special place is occupied by abdominal obesity, in which there is an accumulation of adipose tissue in the mesentery of the small intestine and the omentum. Developing in conditions of visceral obesity, insulin resistance, dyslipidemia and systemic inflammation are one of the key components of the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver and pancreas disease, polycystic ovary disease, some forms of cancer (breast cancer, endometrial cancer, colonic and direct intestines). At the same time, the pathogenetic role of adipose tissue is not limited to its participation in the formation of the cardiometabolic continuum and oncogenesis. The most important role of metabolically active fat in the pathogenesis of many respiratory diseases is known, including bronchial asthma, obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. This paper presents an overview of current data on immunological, pathophysiological and clinical features of the phenotype of the combination of respiratory diseases with overweight and obesity.

Keywords: obesity, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, inflammation, interstitial lung disease, Interstitial lung disease, metabolic syndrome

For citation: Shchepikhin EI, Shmelev EI, Zaytseva AS. Respiratory diseases and obesity: special phenotype or independent events: Review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):442–447. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201412

Иммунология ожирения и его влияние на физиологию дыхания

Ожирение является одной из важнейших неинфекционных пандемий XXI века [1]. Современный уровень медицинской науки позволил рассматривать избыточную массу тела и висцеральное ожирение в качестве значимого патогенетического события в развитии многих метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических, а также респираторных заболеваний [2, 3]. Функции висцеральной жировой ткани не ограничены регуляцией энергетического гомеостаза и метаболических процессов. Абдоминальный жир активно вли-

яет на процессы иммунорегуляции системного воспаления. В условиях ожирения висцеральная жировая ткань претерпевает существенную модификацию: увеличивается число и объем адипоцитов, активизируется рекрутирование макрофагов, тучных клеток, Т- и В-лимфоцитов. Подобные изменения микроокружения приводят к избыточной секреции цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, 8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β и хемокина CCL2 [4–7], изменению концентрации и соотношения адипокинов, таких как лептин, висфатин, резистин, адипонектин [4–8]. Лептин и рецепторы к нему экспрессируются многими клетками человеческо-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шепихин Евгений Игоревич – аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. Тел.: +7(499)785-90-31; e-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Зайцева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. ORCID: 0000-0001-7155-5730

[✉]Evgeniy I. Shchepikhin. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Evgene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Anna S. Zaytseva. ORCID: 0000-0001-7155-5730

го организма, но основным источником служат адипоциты. Исторически наиболее изученным и известным свойством лептина является его анорексигенное действие, т.е. снижение аппетита в ответ на повышение уровня сывороточной концентрации лептина. Спектр действий лептина реализуется в результате его взаимодействия с комплементарным рецептором (Ob-R), что приводит к активации ряда сигнальных путей, в числе которых JAK/STAT, MAPKs, AMPK и PI3K/AKT, регулирующих множество метаболических и иммунологических процессов, событий клеточного цикла [9–13]. Клетки врожденного иммунитета на своей поверхности экспрессируют значительное число рецепторов к адипокинам. Так, активация Ob-R на поверхности дендритных клеток приводит к повышению интенсивности синтеза антиапоптотических протеинов (Bcl-2) и снижению программируемой клеточной гибели [14]. Взаимодействие с лептиновыми рецепторами на поверхности мононуклеарных клеток приводит к повышению уровня экспрессии TLR2 и усилению секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, 1 β , ФНО- α) [10, 15]. Лептин также способен усиливать тимический лимфопоз, Th1- и Th2-поляризацию наивных Т-клеток, сокращать популяцию регуляторных Т-клеток и титра противовоспалительного ИЛ-10 [10, 16, 17]. Отчасти противоположным лептину действием обладает адипонектин, который повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует окисление жирных кислот в мышцах и глюконеогенез в печени, кроме того, индуцирует апоптоз макрофагов и моноцитов [12, 13]. Неоднозначной является роль адипокинов в фиброгенезе. В эксперименте установлена возможность «адипоцит-миофибробластического перехода», также показана M2-поляризация макрофагов с последующей продукцией профибротических цитокинов под влиянием адипонектина [18–20]. В то же время описана и антифибротическая роль адипонектина, проявляющаяся уменьшением интенсивности секреции цитокинов Th2-профиля [21, 22].

Ожирение оказывает существенное влияние на биомеханику дыхания: увеличение массы жировой ткани в брюшной и грудной полости повышает внутрибрюшное и плевральное давление, что приводит к изменению геометрии диафрагмы и усиленной работе дыхательных мышц в энергетически невыгодных условиях, следствием чего является их утомляемость [23, 24]. При исследовании параметров легочной функции установлено снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), статических легочных объемов и комплаенса грудной клетки, а также повышение бронхиального сопротивления и степени бронхиальной гиперреактивности [24–26]. Изменение растяжимости грудной клетки и коллапс дыхательных путей (развившийся в результате уменьшения легочных объемов) в условиях повышенного кровенаполнения легочных сосудов приводят к усилению вентиляционно-перфузионного несоответствия и газообменным нарушениям [25, 27, 28]. Интересно, что лептин обладает парасимпатической активностью, однако распространенный полиморфизм лептиновых рецепторов (ob/ob) и гиперстимуляция холинорецепторов в условиях гиперинсулинемии способны сместить физиологическое равновесие в сторону бронхоконстрикции [29–38]. Таким образом, жировая ткань и ее сигнальные молекулы являются ключевыми звеньями, участвующими в модуляции системного воспаления и изменении биомеханики дыхания.

Астма и ожирение

Являясь четвертым по значимости фактором риска смерти в мире, от осложнений которого умирает более

4,7 млн человек ежегодно, ожирение оказывает существенное влияние на естественное течение бронхиальной астмы (БА) [39–41]. В 1991 г. группа исследователей из США продемонстрировала повышение более чем в 2,5 раза риска развития астмы у пациенток с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² [42]. В 2007 г. метаанализ 7 исследований ($n=333$ 102) показал повышение вероятности возникновения БА в 1,51 раза у больных с ожирением [43]. В 2013 г. крупное когортное исследование из Норвегии обозначило абдоминальное ожирение важным независимым фактором риска развития астмы [44]. При обследовании пациентов с ожирением принципиально важно учитывать тип аккумуляции жира, производить измерение окружности талии, которая, вероятно, является более надежным предиктором развития БА, чем ИМТ [45, 46]. В последние несколько лет получила развитие концепция, согласно которой естественная динамика параметров легочной функции у взрослых является отражением физиологических процессов и повреждающих факторов во внутриутробном периоде и раннем детстве. Предполагается, что избыточная масса тела во время беременности значительно повышает риск развития БА у потомства [47]. С другой стороны, сама БА может выступать в качестве фактора, предрасполагающего к развитию ожирения [48]. В фундаменте взаимоотношения влияния БА и избыточной массы тела лежат различные иммуновоспалительные механизмы [12, 17, 20, 49–52], изменение биомеханики дыхания [24–26, 28, 53] и генетическая предрасположенность [54, 55]. Традиционно считается, что пациентам с ожирением свойственен неT2-эндотип воспаления [17, 51, 52, 56–58], однако БА гетерогенна не только клинически, но и в значительной степени иммунофенотипически. В проведенных исследованиях условно выделили два клинических портрета пациентов с БА и ожирением: с ранним и поздним дебютом соответственно. Для первого характерен атопический анамнез и эозинофилия, для второго – нейтрофильное воспаление, тяжелое течение БА и низкая эффективность глюкокортикостероидов [57–60].

Все большую популярность набирают исследования, посвященные изучению влияния пищевого поведения на иммунопатогенез БА. Так, высокое содержание жира в рационе приводит к повышению интенсивности экспрессии генов *NLRP3*, активации врожденных лимфоидных клеток 3-го типа (ILC3) и избыточной секреции ИЛ-17, 1 β [61], а диета с низким содержанием пищевых волокон усиливает аллергическое воспаление за счет гиперэкспрессии цитокинов T2-профиля [62]. Ожирение также способно оказывать влияние на эффективность терапии. Описана сниженная эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов у подобной категории пациентов [63–65]. Изменение рациона и повышение физической активности являются ключевыми компонентами лечения пациентов с фенотипом БА + ожирение. Снижение массы тела приводит к улучшению контроля над симптомами БА, уменьшению потребности в короткодействующих β -агонистах, уменьшению выраженности бронхиальной обструкции и воспаления в дыхательных путях и, как следствие этого, к редукции кумулятивной дозы глюкокортикостероидов [36, 66–69].

ХОБЛ и ожирение

Возрастающая актуальность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), несмотря на существующие современные методы лечения и реабилитации, возвела ее в ранг одной из трех главных причин смерти во всем мире [70]. Учитывая роль сигнальных молекул висцераль-

ной жировой ткани в поддержании системного провоспалительного состояния, в последние десятилетия был инициирован ряд исследований по изучению особенностей фенотипа ХОБЛ у пациентов с ожирением. Однако полученные результаты выявили так называемый парадокс ожирения с протективным эффектом повышенного ИМТ. Так, *post-hoc*-анализ исследований TORCH, UPLIFT, TIOSPIR и SUMMIT продемонстрировал снижение темпов падения постбронходилатационного ОФВ₂ с возрастанием ИМТ [71–75]. Таким образом, у пациентов с низким ИМТ зафиксирована значимо большая частота обострений, худшие параметры бронхиальной проходимости, более тяжелое восприятие одышки и низкие показатели качества жизни [76–78]. J. Oga и соавт. показали, что группы пациентов, однородные по объемно-скоростным показателям функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, с «ХОБЛ без ожирения» и «ХОБЛ с ожирением», значимо не различались по степени выраженности одышки. Вероятно, меньшая выраженность одышки объясняется уменьшением степени гиперинфляции в связи с повышенным внутрибрюшным и внутригрудным давлением в условиях избыточного отложения жира [22, 29, 79–81]. Однако A. Lambert и соавт. сообщили о большей выраженности диспноэ у группы пациентов с ХОБЛ и ИМТ >30 кг/м² [82]. Отчасти противоположные данные могут быть связаны с тем, что обследуемые могли иметь разные фенотипы заболевания, степень эмфиземы, паттерн аккумуляции жира и степень детренированности [82, 83].

Широко обсуждается влияние адипокинов на течение ХОБЛ у пациентов с ожирением. Опубликованный в 2009 г. метаанализ не показал предиктивной роли лептина при стабильном течении ХОБЛ, но продемонстрировал существенное повышение этого липидного медиатора в период обострений заболевания [84]. В своем исследовании N. Hansel и соавт. сообщили о наличии сильной корреляционной связи между полиморфизмом лептинового рецептора и траекторией снижения легочной функции [85]. Таким образом, системное воспаление, изменение биомеханики дыхания, уменьшение двигательной активности и повышение массы тела являются ключевыми элементами замыкающегося порочного круга, разрушение которого должно рассматриваться как один из центральных механизмов в парадигме лечения подобной категории пациентов.

Ожирение у пациентов с ИЗЛ и саркоидозом

Саркоидоз представляет собой заболевание неустановленной этиологии, которое проявляется развитием эпителиально-клеточного гранулематозного воспаления в различных органах и тканях [86]. Вопросы этиологии, естественного течения и иммунопатогенеза этого состояния сохраняют свою актуальность, несмотря на более чем вековую историю его изучения. В объективе исследовательского интереса находится поиск надежных диагностических биомаркеров-предикторов течения и прогноза, а также разработка персонализированных лечебных стратегий с учетом многоликости саркоидоза [86–88]. В 2013 г. V. Gvozdenovic и соавт. выявили зависимость между массой тела и симптомами заболевания у пациентов с саркоидозом. Было установлено, что с повышением ИМТ наблюдались большая выраженность одышки и утомляемости, а также статистически значимое ухудшение показателей качества жизни [89]. Результат ряда когортных исследований позволил рассматривать ожирение как независимый фактор риска развития саркоидоза, повышающий вероят-

ность его возникновения более чем в 1,74–3,59 раза [90]. Согласно отечественным данным ожирение у пациентов с саркоидозом приводит к большей выраженности одышки, активности системного воспаления и более частому выявлению признаков фиброза при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки [91]. Небезызвестно, что ожирение представляется важнейшим фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ сна [36]. Вероятно, что и саркоидоз также является предрасполагающим фактором развития обструктивного апноэ сна. Так, по разным данным, от 17 до 67% пациентов с саркоидозом имеют нарушения дыхания во время сна [92–94], в качестве возможных механизмов предполагаются гранулематозное воспаление верхних дыхательных путей, нестабильность верхних дыхательных путей в связи с уменьшением статических легочных объемов и влияние глюкокортикостероидов.

Потенциальная роль избытка жировой ткани как фактора риска интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) была продемонстрирована в исследовании M. Anderson и соавт., которые установили, что двукратное увеличение объема перикардального и висцерального жира по данным компьютерной томографии на 20 и 30% соответственно повышает шансы детекции интерстициальных легочных аномалий. Полученные данные представляют научный и практический интерес ввиду развития парадигмы ранней диагностики ИЗЛ [95]. Масса тела и ее динамика в процессе естественного течения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) является важнейшей детерминантой клинического исхода. Ретроспективный анализ данных, полученных в ходе исследования INPULSIS, показал значительно большее снижение форсированной жизненной емкости легких у пациентов с ИЛФ, имеющих ИМТ <25 кг/м², чем у пациентов с ИМТ 25–30 кг/м² (-283,3 мл против -207,9 мл за 52 нед) [96]. В исследованиях убедительно показано, что снижение ИМТ приводит к большей летальности, сокращению времени до трансплантации и худшей посттрансплантационной выживаемости. В недавнем исследовании T. Kulkarni и соавт. нашли объяснение подобной ассоциации влиянием динамики массы тела на процессы адаптивного иммунитета, не выявив убедительной прогностической ценности адипокинов [97]. В эксперименте на животной модели блеомининдуцированного фиброза M. Jain и соавт. показали, что лептин способен усиливать транскрипцию TGF- β -индуцированных генов легочных фибробластов, являющихся ключевыми участниками патогенеза легочного фиброза. Интересно, что диабет в данной работе обладал протективным эффектом, снижая транскрипцию TGF- β -индуцированных генов [98]. Потенциальная роль лептина в качестве прогностического биомаркера показана и в исследовании M. Sao и соавт., где установлен достоверно больший уровень сывороточного лептина в группе пациентов с обострением ИЛФ [99].

Заключение

Достижения современной медицинской науки и фармакологии сделали очевидной необходимость фено- и эндотипирования заболеваний для реализации персонализированных стратегий в ведении пациентов. Одним из таких фенотипов (излечимых черт), безусловно, является ожирение. Смена парадигмы «ожирение – косметический дефект» на концепцию о состоянии, радикально меняющем естественное течение заболеваний органов дыхания, позволит своевременно модифицировать терапевтическую тактику и выявлять пациентов, которые извлекут наибольшую пользу от реализации стратегий по снижению веса.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
 ИЛ – интерлейкин
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
 ИМТ – индекс массы тела
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 JAK/STAT – сигнальный путь, состоящий из янус-киназы, сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции

MAPKs – митоген-активируемые протеинкиназы
 NLRP3 – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации, содержащий повтор, богатый лейцином, и пириновый домен
 Ob-R – лептиновый рецептор
 PI3K/AKT – сигнальный путь фосфатидилинозитол-3'-киназы
 TGF – трансформирующий фактор роста
 TLR – толл-подобный рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-42. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1(61):134-40 [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical guidelines for obesity: concept and prospects. *Vestnik VolGMU*. 2017;1(61):134-40 (In Russian)].
- Brock JM, Billeter A, Müller-Stich BP, Herth F. Obesity and the Lung: What We Know Today. *Respiration*. 2020;99(10):856-66. DOI:10.1159/000509735
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45. DOI:10.1146/annurev-immunol-031210-101322
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:139239. DOI:10.1155/2013/139239
- Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:738-49. DOI:10.1038/nri3071
- McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127:5-13. DOI:10.1172/JCI88876
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-17. DOI:10.1172/JCI57132
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:85-97. DOI:10.1038/nri2921
- Kiernan K, MacIver NJ. The Role of the Adipokine Leptin in Immune Cell Function in Health and Disease. *Front Immunol*. 2021;11:622468. DOI:10.3389/fimmu.2020.622468
- Pham DV, Park PH. Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: a critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases. *Arch Pharm Res*. 2020;43(10):997-1016. DOI:10.1007/s12272-020-01274-7
- Chwalba A, Machura E, Ziara K, Ziara D. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases. *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):504-10. DOI:10.5603/EP.a2019.0051
- Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. DOI:10.1002/cphy.c170046
- Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, et al. Leptin Promotes Differentiation and Survival of Human Dendritic Cells and Licenses Them for Th1 Priming. *J Immunol*. 2005;174(11):6820. DOI:10.4049/jimmunol.174.11.6820
- Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, Raptis SA. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *Biomed Res Int*. 2013;2013:487081. DOI:10.1155/2013/487081
- Frasca D, Blomberg BB. Adipose Tissue Inflammation Induces B Cell Inflammation and Decreases B Cell Function in Aging. *Front Immunol*. 2017;8:1003. DOI:10.3389/fimmu.2017.01003
- Song J, Deng T. The Adipocyte and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:593058. DOI:10.3389/fimmu.2020.593058
- Marangoni RG, Korman BD, Wei J, et al. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1062-73. DOI:10.1002/art.38990
- Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem*. 2010;285:6153-60. DOI:10.1074/jbc.M109.088708
- Mandal P, Pratt BT, Barnes M, et al. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin. *J Biol Chem*. 2011;286:13460-9. DOI:10.1074/jbc.M110.204644
- Lakota K, Wei J, Carns M, et al. Levels of adiponectin, a marker for PPAR-gamma activity, correlate with skin fibrosis in systemic sclerosis: potential utility as biomarker? *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R102. DOI:10.1186/ar3827
- Żółkiewicz J, Stochmal A, Rudnicka L. The role of adipokines in systemic sclerosis: a missing link? *Arch Dermatol Res*. 2019;311(4):251-63. DOI:10.1007/s00403-019-01893-1
- Koo P, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Physiology in Medicine: physiological basis of diaphragmatic dysfunction with abdominal hernias: implications for therapy. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118:142-7. DOI:10.1152/jappphysiol.00276.2014
- Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108:206-11. DOI:10.1152/jappphysiol.00694.2009
- Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and

- impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:28. DOI:10.1186/s40248-016-0066-z
26. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755-67. DOI:10.1080/17476348.2018.1506331
 27. Naimark A, Chernjak RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol.* 1960;15:377-82. DOI:10.1152/jappl.1960.15.3.377
 28. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006;130(3):827-33. DOI:10.1378/chest.130.3.827
 29. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulianis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res.* 2010;11(1):152. DOI:10.1186/1465-9921-11-152
 30. Henson MC, Swan KF, Edwards DE, et al. Leptin receptor expression in fetal lung increases in late gestation in the baboon: a model for human pregnancy. *Reproduction.* 2004;127(1):87-94. DOI:10.1530/rep.1.00037
 31. Bruno A, Pace E, Chanez P, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):230-237,237.e1-4. DOI:10.1016/j.jaci.2009.04.032
 32. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M. Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol.* 1999;365(2-3):273-9. DOI:10.1016/S0014-2999(98)00884-x
 33. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003;144(9):3765-73. DOI:10.1210/en.2003-0580
 34. Groeben H, Meier S, Brown RH, et al. The effect of leptin on the ventilatory response to hyperoxia. *Exp Lung Res.* 2004;30(7):559-70. DOI:10.1080/01902140490489144
 35. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, et al. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab.* 2013;17(1):35-48. DOI:10.1016/j.cmet.2012.12.004
 36. Jutant EM, Tu L, Humbert M, et al. The Thousand Faces of Leptin in the Lung. *Chest.* 2021;159(1):239-48. DOI:10.1016/j.chest.2020.07.075
 37. Park HY, Lim SY, Hwang JH, et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. *Respir Med.* 2010;104(9):1326-35. DOI:10.1016/j.rmed.2010.02.024
 38. Brock JM, Billeter A, Müller-Stich BP, Herth F. Obesity and the Lung: What We Know Today. *Respiration.* 2020;99(10):856-66. DOI:10.1159/000509735
 39. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief.* 2020;(360):1-8.
 40. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
 41. Dixon AE, Holguin F, Sood A, et al. An official American thoracic society workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7:325-3. DOI:10.1513/pats.200903-013ST
 42. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Adult-onset Asthma in Women. *Arch Intern Med.* 1999;159:2582-8. DOI:10.1001/archinte.159.21.2582
 43. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):661-6. DOI:10.1164/rccm.200611-1717OC. Epub 2007 Jan 18.
 44. Brumpton BM, Camargo CA Jr, Romundstad PR, et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1495-502. DOI:10.1183/09031936.00046013
 45. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL, et al. Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort. *Thorax.* 2009;64(10):889-93. DOI:10.1136/thx.2009.114579. Epub 2009 Aug 25.
 46. Kronander UN, Falkenberg M, Zetterström O. Prevalence and incidence of asthma related to waist circumference and BMI in a Swedish community sample. *Respir Med.* 2004;98(11):1108-16. DOI:10.1016/j.rmed.2004.03.022
 47. Dumas O, Varraso R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy.* 2016;71:1295-304. DOI:10.1111/all.12876
 48. Chen Z, Salam MT, Alderete TL, et al. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1181-8. DOI:10.1164/rccm.201608-1691OC
 49. Silva FMC, Oliveira EE, Gouveia ACC, et al. Obesity promotes prolonged ovalbumin-induced airway inflammation modulating T helper type 1 (Th1), Th2 and Th17 immune responses in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(1):47-59. DOI:10.1111/cei.12958
 50. Rastogi D, Holguin F. Metabolic dysregulation, systemic inflammation, and pediatric obesity-related asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl. 5):363-7. DOI:10.1513/AnnalsATS.201703-231AW
 51. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HAM, et al. Obesity in asthma: More neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy.* 2012;67:1060-8. DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02855.x
 52. Leiria LO, Martins MA, Saad MJA. Obesity and asthma: Beyond TH2 inflammation. *Metabolism.* 2015;64:172-81. DOI:10.1016/j.metabol.2014.10.002
 53. Chapman DG, Berend N, King GG, et al. Increased airway closure is a determinant of airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1563-9. DOI:10.1183/09031936.00114007
 54. Zhu Z, Guo Y, Shi H, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:537-49. DOI:10.1016/j.jaci.2019.09.035
 55. Melen E, Himes BE, Brehm JM, et al. Analyses of shared genetic factors between asthma and obesity in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:631-7.e1-8. DOI:10.1016/j.jaci.2010.06.030
 56. Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:53. DOI:10.1007/s11882-017-0719-9
 57. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54:601-8. DOI:10.1165/rncmb.2016-0017PS
 58. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, et al. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl. 5):395-8. DOI:10.1513/AnnalsATS.201702-122AW
 59. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1486-93.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2011.03.036
 60. Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:886-93. DOI:10.1016/j.jaci.2014.08.029
 61. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med.* 2014;20(1):54-61. DOI:10.1038/nm.3423
 62. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159-66. DOI:10.1038/nm.3444
 63. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:682-7. DOI:10.1164/rccm.200801-076OC
 64. Boulet L-P, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med.* 2007;101:2240-7. DOI:10.1016/j.rmed.2007.06.031
 65. Ananth S, Navarra A, Vancheeswaran R. Obese, non-eosinophilic asthma: frequent exacerbators in a real-world setting [published online ahead of print, 2021 Oct 28]. *J Asthma.* 2021;1-9. DOI:10.1080/02770903.2021.1996598
 66. GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> Accessed: 23.02.2022.
 67. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:32-42. DOI:10.1164/rccm.201603-0446OC

68. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):1968-81.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2018.02.027. Epub 2018 Mar 3.
69. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, et al. The Effects of Bariatric Surgery on Asthma Severity. *Obes Surg.* 2010;21:200-6. DOI:10.1007/s11695-010-0155-6
70. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2021. Available at: <https://goldcopd.org/> Accessed: 23.02.2022.
71. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):332-84. DOI:10.1164/rccm.200712-1869OC
72. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54. DOI:10.1056/NEJMoa0805800
73. Anzueto A, Wise R, Calverley P, et al. The Tiotropium safety and performance in Respimat(R) (TIOPIR(R)) trial: spirometry outcomes. *Respir Res.* 2015;16:107. DOI:10.1186/s12931-015-0269-4
74. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):47-55. DOI:10.1164/rccm.201610-2086OC
75. Smulders L, van der Aalst A, Neuhaus EDET, et al. Decreased Risk of COPD Exacerbations in Obese Patients. *COPD.* 2020;17(5):485-91. DOI:10.1080/15412555.2020.1799963
76. Wei YF, Tsai YH, Wang CC, et al. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD – subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2723-9. DOI:10.2147/COPD.S138571
77. Wu Z, Yang D, Ge Z, et al. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):5086-99. DOI:10.21037/jtd.2018.08.67
78. Sun Y, Milne S, Jaw JE, et al. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res.* 2019;20(1):236. DOI:10.1186/s12931-019-1209-5
79. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, et al. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):964-71. DOI:10.1164/rccm.200904-0530OC
80. Ora J, Laveneziana P, Wadell K, et al. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J Appl Physiol (1985).* 2011;111(1):10-9. DOI:10.1152/jappphysiol.01131.2010
81. Овсянников Е.С. Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением: дис. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2020. Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/personalizirovannyi-podkhod-k-diagnostike-i-lecheniyu-khronicheskoi-obstruktivnoi-bolezni>. Ссылка активна на 23.02.2022 [Ovsiannikov ES. Personalized approach to the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in combination with obesity: doctoral dissertation. Voronezh, 2020. Available at: <https://www.disscat.com/content/personalizirovannyi-podkhod-k-diagnostike-i-lecheniyu-khronicheskoi-obstruktivnoi-bolezni>. Accessed: 23.02.2022 (in Russian)].
82. Lambert AA, Putcha N, Drummond MB, et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest.* 2017;151(1):68-77. DOI:10.1016/j.chest.2016.08.1432
83. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, et al. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD.* 2017;14(6):663-73. DOI:10.1080/15412555.2017.1383978
84. Zhou L, Yuan C, Zhang J, et al. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiration.* 2013;86(6):512-22. DOI:10.1159/000354191
85. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(1):103-10. DOI:10.1183/09031936.00120408
86. Саркоидоз: Монография. Под ред. А.А. Визеля (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии А.Г. Чучалин). М.: Атмосфера, 2010 [Sarkoidoz: Monografiia. Pod red. AA Vizelia (Serii monografi Rossiiskogo respiratornogo obshchestva; Gl. red. serii AG Chuchalin). Moscow: Atmosfera, 2010 (in Russian)].
87. Loke WS, Herbert C, Thomas PS. Sarcoidosis: Immunopathogenesis and Immunological Markers. *Int J Chronic Dis.* 2013;2013:9286. DOI:10.1155/2013/928601
88. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):45. DOI:10.1038/s41572-019-0096-x
89. Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, et al. Effect of obesity on patient-reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):559-64. DOI:10.5588/ijtld.12.0665
90. Cozier YC, Govender P, Berman JS. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(5):487-94. DOI:10.1097/MCP.0000000000000503
91. Щепихин Е.И., Адамовская Е.Н. Особенности саркоидоза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Вестник ЦНИИТ.* 2021;S1:128-9 [Shchepikhin EI, Adamovskaya EN. The features of sarcoidosis in overweight and obese patients. *Bulletin CTRI.* 2021;S1:128-9 (in Russian)]. DOI:10.7868/s2587667821050563
92. Turner GA, Lower EE, Corser BC, et al. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997;14(1):61-4.
93. Pihlilä A, Bingöl Z, Kiyan E, et al. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2013;17:1281-8. DOI:10.1007/s11325-013-0834-3
94. Lal C, Medarov BI, Judson MA. Interrelationship between sleep-disordered breathing and sarcoidosis. *Chest.* 2015;148(4):1105-14. DOI:10.1378/chest.15-0584
95. Anderson MR, Kim JS, Allison M, et al. Adiposity and interstitial lung abnormalities in community dwelling adults: the MESA cohort study. *Chest.* 2021;160(2):582-94. DOI:10.1016/j.chest.2021.03.058
96. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, et al. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2020;21(1):312. DOI:10.1186/s12931-020-01528-4
97. Kulkarni T, Yuan K, Tran-Nguyen TK, et al. Decrements of body mass index are associated with poor outcomes of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *PLoS One.* 2019;14(10):e0221905. DOI:10.1371/journal.pone.0221905
98. Jain M, Budinger GR, Lo A, et al. Leptin promotes fibroproliferative acute respiratory distress syndrome by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1490-8. DOI:10.1164/rccm.201009-1409OC
99. Cao M, Swigris JJ, Wang X, et al. Plasma Leptin Is Elevated in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6940480. DOI:10.1155/2016/6940480

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2021



OMNIDOCTOR.RU