

# Клиническое наблюдение за пациентом с синдромом Прадера–Вилли

Г.С.Нуралиева<sup>1,2</sup> ✉, К.Ю.Крючкова<sup>1</sup>, В.М.Анохина<sup>1</sup>, А.А.Болотская<sup>1</sup>, М.М.Кожевникова<sup>1</sup>, И.С.Авдеев<sup>1</sup>, Г.В.Неклюдова<sup>1,2</sup>, В.В.Гайнитдинова<sup>1</sup>, М.Р.Хазиахметова<sup>3</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

## Резюме

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) — мультисистемное заболевание, которое характеризуется нарушением развития нервной системы и вызвано отсутствием экспрессии унаследованных от отца импринтинговых генов, расположенных на длинном плече 15-й хромосомы в области q11.2-q13.1. Последствиями СПВ являются развитие когнитивных и поведенческих нарушений, гипоталамическая дисфункция, поражение эндокринной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, дыхательной и других систем. СПВ является наиболее частой причиной наследственного ожирения. Последствием ожирения у пациентов является развитие синдрома ожирения-гиповентиляции, который сопровождается дыхательной недостаточностью. **Целью** работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациенткой 28 лет, обратившейся с клиническими проявлениями острой гиперкапнической дыхательной недостаточности. **Заключение.** На основании анамнестических и клинических проявлений пациентке подобрана респираторная поддержка (неинвазивная вентиляция легких). Своевременная диагностика и лечение дыхательной недостаточности имеют важное прогностическое значение (улучшение качества и продолжительности жизни).

**Ключевые слова:** синдром Прадера–Вилли, дыхательная недостаточность, синдром ожирения-гиповентиляции, синдром обструктивного апноэ сна, неинвазивная вентиляция легких.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

© Нуралиева Г.С. и соавт., 2023

Для цитирования: Нуралиева Г.С., Крючкова К.Ю., Анохина В.М., Болотская А.А., Кожевникова М.М., Авдеев И.С., Неклюдова Г.В., Гайнитдинова В.В., Хазиахметова М.Р., Авдеев С.Н. Клиническое наблюдение за пациентом с синдромом Прадера–Вилли. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 273–278. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-273-278

## Clinical case of a patient with Prader – Willi syndrome

Galiya S. Nuralieva<sup>1,2</sup> ✉, Kira Yu. Kryuchkova<sup>1</sup>, Valeria M. Anokhina<sup>1</sup>, Anastasia A. Bolotskaya<sup>1</sup>, Maria M. Kozhevnikova<sup>1</sup>, Ivan S. Avdeev<sup>1</sup>, Galina V. Nekludova<sup>1,2</sup>, Viliya V. Gaynitdinova<sup>1</sup>, Milyaush R. Khaziakhmetova<sup>3</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

## Abstract

Prader – Willi syndrome (PWS) is a rare multisystem disease caused by a developmental disorder of the nervous system. The syndrome is associated with an imprinting defect, i.e. lack of expression of paternal genes on chromosome 15 q11.2q13.1. This genetic defect leads to cognitive and behavioral disorders; hypothalamic dysfunction; endocrine, cardiovascular, musculoskeletal, respiratory, and other disorders. PWS is the most frequent cause of hereditary obesity. In turn, the obesity causes the obesity-hypoventilation syndrome and respiratory failure. The aim of this article was to describe a clinical case of 28-year-old female who presented with acute hypercapnic respiratory failure. Conclusion. The patient was treated with respiratory support (non-invasive ventilation). The timely diagnosis and treatment of respiratory failure is important for the outcome as it can improve the patient's quality of life and the life expectancy.

**Key words:** Prader – Willi syndrome, respiratory failure, obesity-hypoventilation syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, noninvasive ventilation.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This study was not sponsored.

© Nuralieva G.S. et al., 2023

For citation: Nuralieva G.S., Kryuchkova K.Yu., Anokhina V.M., Bolotskaya A.A., Kozhevnikova M.M., Avdeev I.S., Nekludova G.V., Gaynitdinova V.V., Khaziakhmetova M.R., Avdeev S.N. Clinical case of a patient with Prader – Willi syndrome. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 273–278 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-273-278

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) представляет собой мультисистемное заболевание, которое характеризуется нарушением развития нервной системы и вызвано отсутствием экспрессии унаследованных от отца импринтированных генов, расположенных на длинном плече 15-й хромосомы в области q11.2-q13.1 [1, 2]. Геномный импринтинг – это эпигенетическое явление, при котором фенотип изменяется в зависимости от пола родителя, передающего аллель гена, и возникает в результате эпигенетических изменений. Модификация специфических генов или сегментов ДНК происходит на этапе гаметогенеза и осуществляется посредством метилирования ДНК [3, 4].

СПВ является наиболее частой причиной наследственного ожирения [5, 6]. По данным исследований, от СПВ страдают 350 000–400 000 человек в мире, а распространенность заболевания составляет примерно 1 случай на 10 000–30 000 новорожденных [3].

Основными последствиями СПВ являются развитие когнитивных и поведенческих нарушений, гипоталамическая дисфункция, поражение эндокринной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, дыхательной и других систем (рис. 1).

Гипоталамическая дисфункция становится причиной многочисленных клинических проявлений у пациентов с СПВ, таких как неонатальная гипотония, центральный гипогонадизм, задержка развития, низкий рост, гиперфагия, расстройство терморегуляции и болевой чувствительности, дневная сонливость и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [7, 8].

## Клиническое наблюдение

Пациентка К. 28 лет в июне 2014 г. обратилась в приемное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, снижение толерантности к физической нагрузке, сонливость, утренние головные боли, нарушение качества сна, эпизоды остановки дыхания во время сна, приступы удушья в ночное время.

Из анамнеза известно, что у пациентки с детства отмечалась избыточная масса тела, задержки в психическом и физическом развитии. В возрасте 6 лет проведено генетическое исследование, по результатам которого установлен диагноз СПВ. Окончила среднюю школу, затем кинологовский колледж, социально адаптирована, работала кинологом.

На фоне СПВ у больной развилась первичная аменорея, генитальный инфантилизм 2-й степени тяжести и сахарный диабет 2-го типа. В 10 лет впервые развилась гипергликемия до 12 ммоль / л, рекомендовано низкоуглеводное питание. В 2001 г. в результате несоблюдения диеты и обострения хронической инфекции поступила в стационар Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» с гипергликемией и кетоацидозом. Проводилась дробная инсулинотерапия, выписана с рекомендациями по диете. С 2000 по 2008 г. больная часто госпитализировалась в детские эндокринологические стационары по поводу гипергликемии, получала дробную инсулинотерапию. В 2005 г. назначен гликлазид МВ 30 мг в сутки, с 2008 г.

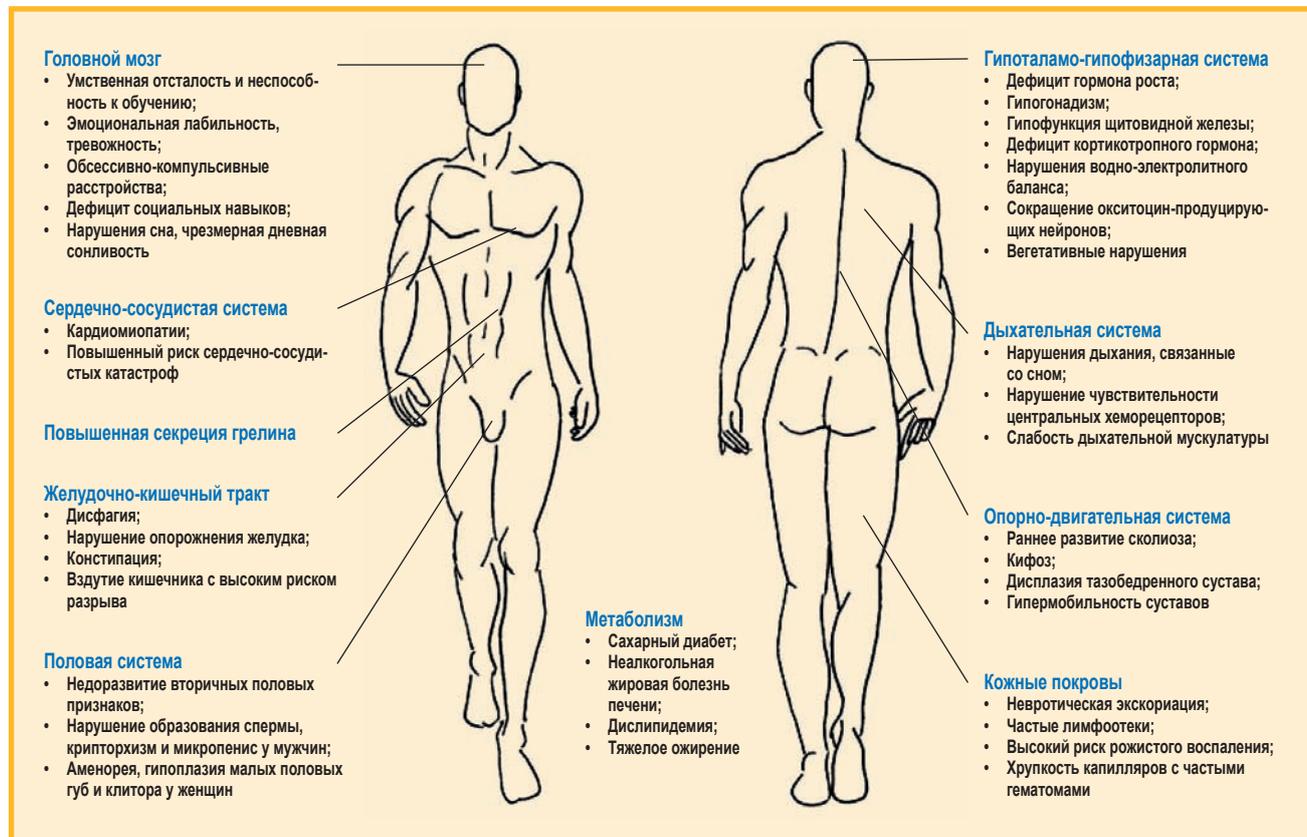


Рис. 1. Соматические и психокогнитивные расстройства, ассоциированные с синдромом Прадера–Вилли  
Figure 1. Somatic and psychocognitive disorders associated with Prader – Willi syndrome

на фоне негативной клинической картины (эпизоды потери сознания, жажда, общая слабость, судороги) пациентка переведена на инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, но целевого уровня гликемии достичь не удалось; в течение нескольких лет происходили эпизоды декомпенсации сахарного диабета.

Одышка появилась за несколько месяцев до обращения и постепенно усиливалась. С 2013 г. у пациентки возникали приступы удушья, диагностирована бронхиальная астма (БА) атопическая (сенсibilизация к эпидермальным, бытовым аллергенам). Рекомендовано лечение ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. Однако данную терапию пациентка регулярно не получала.

С 2000 г. пациентка страдала варикозной болезнью нижних конечностей, осложненной частыми тромбозами, в 2006–2009 гг. многократно проводилась склеротерапия. В результате осмотра ангиохирургом в июне 2014 г. рекомендована терапия препаратами детралекс (по 1 таблетке 2 раза в сутки), ксарелто 20 мг в сутки и эластическая компрессия.

Также с 2009 г. страдала аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз, проводилась заместительная терапия левотироксином. В 2012 г. диагностирована артериальная гипертензия, назначены эгилоком, лизиноприл, левемир.

В связи с ухудшением состояния в виде прогрессирующего одышки, приступов удушья, сонливости, которые наблюдались в течение 2 мес., пациентка госпитализирована в стационар, проведено обследование и лечение.

При поступлении состояние пациентки тяжелое, тяжесть обусловлена дыхательной недостаточностью (диспноэ, тахипноэ, гипоксемия со снижением сатурации кислородом артериальной крови ( $SpO_2$ ) – до 70 %), несколько затормо-

жена. При осмотре обращает на себя внимание высокий, узкий лоб пациентки, миндалевидный разрез глазных щелей с тонкими опущенными веками, сколиоз, гипоплазия хрящей ушных раковин. Кожные покровы сухие, отмечены места расчесов, покрытые корками, трофические изменения кожи голеней и отеки нижних конечностей. Подкожно-жировая клетчатка развита чрезмерно, распределена по смешанному типу.

Рост – 146 см, масса тела – 125 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 58,6 кг / м<sup>2</sup>. При пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа не увеличена. При аускультации в легких выслушивалось везикулярное дыхание, сухие хрипы, преимущественно в нижних отделах. Частота дыхательных движений – 26 в минуту,  $SpO_2$  – 68 % на воздухе. Сердечные тоны приглушены, ритмичны, пульс хорошего наполнения, 100 в минуту. Артериальное давление – 170 / 100 мм рт. ст. Система пищеварения без особенностей, живот мягкий, безболезненный, участвовал в дыхании всеми отделами, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. Диурез свободный, безболезненный.

По результатам лабораторных анализов определялся вторичный эритроцитоз: гемоглобин – 158 г / л, эритроциты –  $5,3 \times 10^{12}$  / л. Общий IgE – 220 ед. / мл.

В ходе обследования у пациентки выявлены респираторный ацидоз (рН – 7,28), гиперкапния (парциальное напряжение углекислого газа ( $PaCO_2$ ) – 90,6 мм рт. ст.), гипоксемия (парциальное напряжение кислорода в крови – 48,4 мм рт. ст.).

При проведении кардиореспираторного скрининга у пациентки определен СОАС тяжелой степени:

- индекс апноэ / гипопноэ – 55,4 в час (норма  $\leq 5$  в час);
- минимальная  $SpO_2$  – 56 %;
- средний уровень  $SpO_2$  – 76 % (рис. 2).

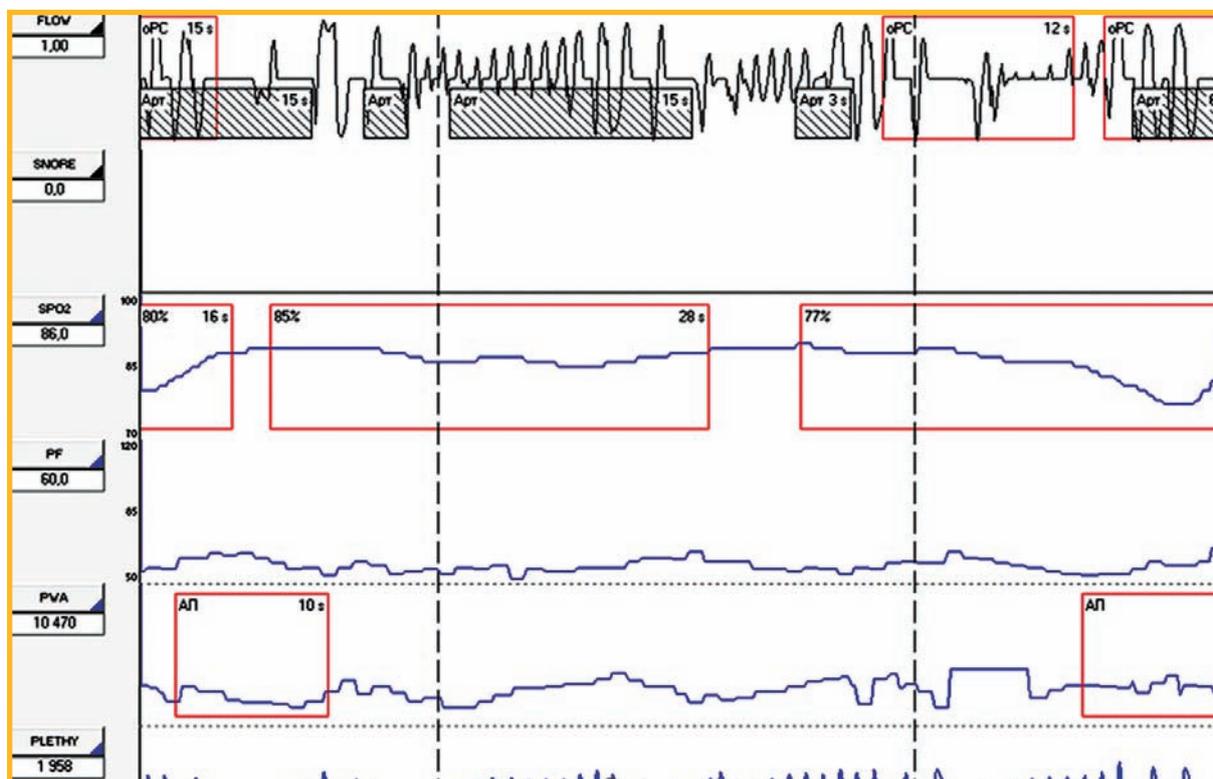


Рис. 2. Данные кардиореспираторного скрининга  
Figure 2. Cardio-respiratory screening data

При проведении *спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста* получены следующие данные:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 1,36 л (46,6 %<sub>долж.</sub>);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) — 1,21 л (47,5 %<sub>долж.</sub>);
- соотношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ — 89,0 %;
- общая емкость легких (ОЕЛ) — 2,95 л (76,8 %<sub>долж.</sub>);
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>) — 049,6 %<sub>долж.</sub>

При эхокардиографии с доплеровским анализом фракция выброса левого желудочка не снижена и составила 57 %, отмечается дилатация правого желудочка и правого предсердия, выявлены митральная регургитация 2-й степени и трикуспидальная регургитация 2-й степени, систолическая функция правого желудочка удовлетворительная, регистрировалось нарушение диастолической функции правого желудочка по типу нарушения релаксации. Расчетное систолическое давление в легочной артерии составило 60 мм рт. ст.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования глубоких и поверхностных вен нижних конечностей справа лоцирован тромбированный варикозно расширенный приток вены без перехода на ее ствол, тромбы в просвете плотные, в виде линейных тяжей, верхушка тромба не флотировала. Также проведена компьютерная томография легких с контрастированием, признаков тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не выявлено.

Учитывая наличие у больной гиперкапнической острой дыхательной недостаточности, инициирована инвазивная вентиляция легких в режиме *ВІРАР ST*, которая позволила разрешить гиперкапнический респираторный ацидоз.

За время наблюдения у пациентки в 2015 и в 2017 гг. выявлены эпизоды ТЭЛА с развитием инфарктных пневмоний. В январе 2016 г. выявлен тромбоз большой подкожной вены с участком флотации, а также тромбоз глубоких вен голени. Пациентка принимала дабигатран, затем ривароксабан. В связи с недостаточной эффективностью проводимой антикоагулянтной терапии в феврале 2016 г. пациентке имплантирован кава-фильтр. В апреле 2016 г. пациентка проконсультирована в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где исключена тромбофилия, обнаружено некоторое снижение протеина С (67 %) и гетерозиготный полиморфизм *MTNFR 677*. Рекомендовано продолжить терапию пероральными антикоагулянтами (варфарин) под контролем международного нормализованного отношения.

В апреле 2017 г. в связи с высокой вариабельностью гликемии ( $HbA1c > 7\%$ ), высокой инсулинорезистентностью и необходимостью использования аналогов инсулина ультракороткого действия переведена на инсулинотерапию через инсулиновую помпу *Accu Chek Combo* (суточная доза инсулина — 100 ед.). На фоне этого отмечена стабилизация состояния и снижение показателей гликемии.

На фоне респираторной поддержки и медикаментозной терапии у пациентки рецидивов острой дыхательной недостаточности и бронхообструкции (респираторная поддержка в течение 4 лет) не отмечено. Однако несмотря на проводимое лечение, на фоне тяжелого отягощенного анамнеза заболевания и сопутствующей патологии у больной неоднократно развивалась декомпенсация сахарного диабета и ТЭЛА с развитием инфарктной пневмонии, что явилось причиной летального исхода в 2019 г.

## Обсуждение

Накапливается все больше данных, подтверждающих, что локусы 11–13 отцовской 15-й хромосомы, недостаточная экспрессия которых приводит к развитию СПВ, имеют решающее значение для развития и функционирования гипоталамуса. Это объясняет преобладание у пациентов с СПВ признаков гипоталамического синдрома, характеризуемого нарушением вегетативных, эндокринных и метаболических функций, поведенческими и пищевыми расстройствами [9].

У пациентки отмечались выраженные нарушения со стороны респираторной системы в виде синдрома ожирения-гиповентиляции (СОГ) и СОАС. Критериями диагностики СОГ у пациентки послужили морбидное ожирение (ИМТ — 55 кг / м<sup>2</sup>); ночные нарушения дыхания; гиперкапния (PaCO<sub>2</sub> — 90 мм рт. ст.), тяжелая гипоксемия; нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу (снижение ОЕЛ и ЖЕЛ), микроателектазы базальных отделов легких и относительное повышение сердечного выброса.

Развитие СОГ и СОАС у больной может быть вызвано несколькими причинами. При гипоталамической дисфункции развиваются расстройства дыхания, связанные со сном, а также дисбаланс газового состава крови [10, 11]. Наличие у пациентки тяжелого ожирения также является одним из ключевых факторов, обуславливающих нарушение вентиляции легких. При ожирении происходит снижение амплитуды движения стенок грудной клетки и диафрагмы, а также увеличение жировых отложений в стенках верхних дыхательных путей [12]. Еще одной причиной могут являться гипотония и дефицит мышечной массы, которые у лиц с СПВ являются причиной слабости дыхательной мускулатуры, снижения тонуса верхних дыхательных путей и способствуют развитию гиповентиляции и СОАС [13]. Альвеолярная гиповентиляция вследствие ожирения и сопутствующая патология (СОАС) обусловили развитие легочной гипертензии, что является частым осложнением у пациентов с СОГ [14].

В связи с выявленными бронхообструкцией и бронхоспазмом в 2013 г. у пациентки диагностирована БА. Выраженные респираторные симптомы, частые обострения и госпитализации, а также ожирение позволяют предположить наличие у больной атопического фенотипа БА, ассоциированного с ожирением. Механизмы, вызывающие БА у пациентов с ожирением, включают в себя не одно звено — известно о большом количестве разных факторов, включая воспаление и иммунометаболическую дисрегуляцию [15, 16], дисбактериоз [17], митохондриальную дисфункцию [18], активацию рецепторов свободных жирных кислот [19], глюкагоноподобный пептидный путь. Гипергликемия и гиперинсулинемия могут способствовать гиперреактивности бронхов и их ремоделированию из-за повреждения эпителия и индукции пролиферации гладких миоцитов дыхательных путей [20]. Так, в дыхательных путях у пациентов с ожирением возникает избыточный окислительный стресс, который, в частности, связан со снижением

биодоступности аргинина – субстрата для синтеза NO. Сам избыток жирных кислот приводит к повышению продукции Th1 и Th17, а следовательно, вызывает гиперпродукцию интерлейкинов-17, -6, -33, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , нейтрофилиз. При наличии всех этих факторов наблюдается обструкция дыхательных путей и снижается ответ на глюкокортикостероиды.

Отмечается, что у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, заболевание протекает тяжелее – отмечается более высокая частота обострений, снижение терапевтического контроля и качества жизни по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Таким образом, в данном клиническом наблюдении при наличии БА, СОАС и СОГ у пациентки отмечено усугубление течения заболевания и снижение ответа на терапию, что внесло весомый вклад в коморбидность больной.

## Заключение

Особенностью СПВ, как и многих других генетических синдромов, являются полиморбидность и низкая продолжительность жизни пациентов. При ведении пациентки потребовалось слаженное взаимодействие врачей многих специальностей: пульмонологов, эндокринологов, сосудистых хирургов, кардиологов, гинекологов, неврологов. В результате была подобрана терапия, которая позволила стабилизировать состояние пациентки в течение 4 лет, а респираторная поддержка, проводимая в домашних условиях в течение всего периода наблюдения, позволила избежать рецидивов острой дыхательной недостаточности, улучшить качество жизни и сохранить работоспособность. Продолжительность жизни пациентки составила 28 лет, что, по данным литературы, превышает выживаемость многих пациентов с этим заболеванием.

## Литература / References

- Yang-Li D., Fei-Hong L., Hui-Wen Z. et al. Recommendations for the diagnosis and management of childhood Prader-Willi syndrome in China. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 221. DOI: 10.1186/s13023-022-02302-z.
- Tauber M., Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (4): 235–246. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00002-4.
- Butler M.G. Prader-Willi syndrome: obesity due to genomic imprinting. *Curr. Genomics.* 2011; 12 (3): 204–205. DOI: 10.2174/138920211795677877.

- Bittel D.C., Butler M.G. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev. Mol. Med.* 2005; 7 (14): 1–20. DOI: 10.1017/S1462399405009531.
- Angulo M.A., Butler M.G., Cataletto M.E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J. Endocrinol. Invest.* 2015; 38 (12): 1249–1263. DOI: 10.1007/s40618-015-0312-9.
- Cassidy S.B., Driscoll D.J. Prader-Willi syndrome. *Eur. J. Hum Genet.* 2009; 17 (1): 3–13. DOI: 10.1038/ejhg.2008.165.
- Chung M.S., Langouët M., Chamberlain S.J., Carmichael G.G. Prader-Willi syndrome: reflections on seminal studies and future therapies. *Open Biol.* 2020; 10 (9): 200195. DOI: 10.1098/rsob.200195.
- Muscogiuri G., Formoso G., Pugliese G. et al. Prader-Willi syndrome: an update on endocrine and metabolic complications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019; 20 (2): 239–250. DOI: 10.1007/s11154-019-09502-2.
- Åkefeldt A. Water intake and risk of hyponatraemia in Prader-Willi syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2009; 53 (6): 521–528. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2009.01169.x.
- Cotton S., Richdale A. Brief report: parental descriptions of sleep problems in children with autism, Down syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 2006; 27 (2): 151–161. DOI: 10.1016/j.ridd.2004.12.003.
- Cielo C.M., Marcus C.L. Central Hypoventilation syndromes. *Sleep Med. Clin.* 2014; 9 (1): 105–118. DOI: 10.1016/j.jsmc.2013.10.005.
- Hertz G., Cataletto M., Feinsilver S.H., Angulo M. Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome: the role of obesity. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 56 (2): 188–190. DOI: 10.1002/ajmg.1320560215.
- Håkonarson H., Moskovitz J., Daigle K.L. et al. Pulmonary function abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr.* 1995; 126 (4): 565–570. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70350-0.
- Festen D.A.M., De Weerd A.W., van den Bossche R.A.S. et al. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (12): 4911–4915. DOI: 10.1210/jc.2006-0765.
- Leiria L.O.S., Martins M.A., Saad M.J.A. Obesity and asthma: beyond TH2 inflammation. *Metabolism.* 2015; 64 (2): 172–181. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.002.
- Yuan Y., Ran N., Xiong L. et al. Obesity-related asthma: immune regulation and potential targeted therapies. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 1943497. DOI: 10.1155/2018/1943497.
- Martinez F.D., Guerra S. Early origins of asthma role of microbial dysbiosis and metabolic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (5): 573–579. DOI: 10.1164/rccm.201706-1091PP.
- Bhatraju N.K., Agrawal A. Mitochondrial dysfunction linking obesity and asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (Suppl. 5): S368–373. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-042AW.
- Mizuta K., Matoba A., Shibata S. et al. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2019; 55 (1): 103–107. DOI: 10.1016/j.jdsr.2019.07.002.
- Nguyen D.V., Linderholm A., Haczku A., Kenyon N. Obesity-related, metabolic asthma: a new role for glucagon-like peptide 1 agonists. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (3): 162–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30051-6.

Поступила: 03.02.23

Принята к печати: 03.03.23

Received: February 03, 2023

Accepted for publication: March 03, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

**Нуралиева Галия Сериковна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

**Galiya S. Nuralieva**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

**Крючкова Кира Юрьевна** – студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: kira.kruchkova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Kira Yu. Kryuchkova**, 5<sup>th</sup> year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: kira.kruchkova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Анохина Валерия Максимовна** – студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: valerii.a.nokhina@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0401-3023>)

**Valeria M. Anokhina**, 5<sup>th</sup> year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: valerii.a.nokhina@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0401-3023>)

**Болотская Анастасия Александровна** – студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: NastasiaBolotskaia@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5867-1152>)

**Anastasia A. Bolotskaya**, 5<sup>th</sup> year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: NastasiaBolotskaia@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5867-1152>)

**Кожевникова Мария Михайловна** – студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: m.kozhevnikova2708@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1172-9695>)

**Maria M. Kozhevnikova**, 5<sup>th</sup> year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: m.kozhevnikova2708@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1172-9695>)

**Авдеев Иван Сергеевич** – студент IV курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

**Ivan S. Avdeev**, 4<sup>th</sup> year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

**Неклюдова Галина Васильевна** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых

методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Galina V. Nekludova**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Гайнитдинова Вилия Вилевна** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 780-08-50; e-mail: ivv\_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

**Viliya V. Gaynitdinova**, Doctor of Medicine, Professor of Pulmonology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 780-08-50; e-mail: ivv\_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

**Хазиахметова Миляуш Равилевна** – заведующая отделением эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-92; e-mail: milayshar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3450-5659>)

**Milyaush R. Khaziakhmetova**, Head of the Department of Endocrinology, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; tel.: (495) 465-58-92; e-mail: milayshar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3450-5659>)

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

## Участие авторов

**Нуралиева Г.С.** – сбор и обработка материала, написание текста, концепция и дизайн исследования

**Крючкова К.Ю.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Анохина В.М.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Болотская А.А.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Кожевникова М.М.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Авдеев И.С.** – сбор и обработка материала

**Неклюдова Г.В.** – сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования

**Гайнитдинова В.В.** – сбор и обработка материала

**Хазиахметова М.Р.** – сбор и обработка материала

**Авдеев С.Н.** – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Authors Contribution

**Nuralieva G.S.** – collection and processing of the findings, writing the article, development of the study concept and design

**Kryuchkova K.Yu.** – collection and processing of the findings, writing the article

**Anokhina V.M.** – collection and processing of the findings, writing the article

**Bolotskaya A.A.** – collection and processing of the findings, writing the article

**Kozhevnikova M.M.** – collection and processing of the findings, writing the article

**Avdeev I.S.** – collection and processing of the findings

**Nekludova G.V.** – collection and processing of the findings, development of the study concept and design

**Gainitdinova V.V.** – collection and processing of the findings

**Khaziakhmetova M.R.** – collection and processing of the findings

**Avdeev S.N.** – concept and design of the study, approval of the final version of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.