

На правах рукописи



Храмова Регина Ниязовна

**Функциональные и иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей с
избыточной массой тела и ожирением**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Елисеева Татьяна Ивановна

Официальные оппоненты:

Мизерницкий Юрий Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, заведующий отделом

Ревякина Вера Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», отделение аллергологии и диетотерапии, заведующая отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» июня 2025 года г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (далее – БА) представляет собой гетерогенное заболевание органов дыхания, характеризующееся вариабельной бронхиальной обструкцией дыхательных путей (далее – ДП) и бронхиальной гиперреактивностью (далее – БГР) (Клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2024). По данным GINA 2020-2024 распространенность БА среди детей достигает от 1 до 18% в различных странах (Global Initiative for Asthma, 2020-2024). В Российской Федерации, по результатам эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей и подростков составляет до 10% (Клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2024).

Современные исследования устанавливают T2-зависимое аллергическое воспаление как фундаментальную патогенетическую основу БА у детей и подростков (Global Initiative for Asthma, 2020-2024). Внедрение базовой противовоспалительной терапии, в частности, с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (далее – ИГКС), доказало свою эффективность в облегчении этого воспаления, что, в свою очередь, способствует достижению контроля над БА у значительной части затронутых лиц (Global Initiative for Asthma, 2020-2024). Однако до настоящего времени недостаточный уровень контроля заболевания отмечается у 32,7-64,0% и более пациентов детского и подросткового возраста (Mazi A., 2023; Stridsman K., 2024).

Важным фактором неконтролируемого течения БА считается ее гетерогенность и недостаточный ответ на противовоспалительную терапию. Это позволило выделить различные фенотипы болезни, среди которых особое значение имеет фенотип БА в сочетании с ожирением (Овсянников Д.Ю., 2021; Reyes-Angel J., 2022). Ожирение является заболеванием, распространенность которого сопоставима с распространенностью БА (Клинические рекомендации «Ожирение у детей», 2024). Данный фенотип БА в настоящее время рассматривается как мультифакториальный, приводящий к недостаточному ответу на базисную противовоспалительную терапию и недостаточному уровню контроля заболевания (Global Initiative for Asthma, 2020-2024). Предполагается, что основными патофизиологическими механизмами формирования данного фенотипа являются модификация под влиянием избыточной жировой ткани внешнего дыхания, а также T2-зависимого воспаления (Камаев А.В., 2023; Kawai T., 2021; Palma G., 2022). Хотя данный фенотип был подробно описан в первую очередь у взрослых, точное влияние ожирения и избыточной массой тела на течение БА в детской и подростковой популяции остается недостаточно изученным (Reyes-Angel J., 2022).

Таким образом, этот пробел в знаниях подчеркивает актуальность исследований о влиянии ожирения на функциональные и иммунологические параметры у детей и подростков с БА, особенно с позиций формирования тактики ведения данных пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Сочетание БА и ожирения сопровождается снижением уровня контроля БА и резистентностью к терапии ИГКС (Геппе Н.А., 2021; Трибунцева Л.В., 2022), при этом точные механизмы негативной модификации течения БА у детей и подростков с избыточной МТ (далее – МТ) и ожирением ещё не определены. В настоящее время наиболее активно обсуждаются два из них – изменение под влиянием избыточной жировой ткани параметров внешнего дыхания и характеристик Т2-зависимого воспаления (Фурман Е.Г., 2024; Arismendi E., 2020; Forno E., 2018; Kawai T., 2021).

Особенности внешнего дыхания у пациентов с БА и ожирением являются предметом активной дискуссии. С одной стороны, существует мнение о формировании у этих пациентов рестриктивных изменений внешнего дыхания (ограничение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) вследствие механического воздействия избыточной МТ) (Сергеева В.А., 2021; Menendez A., 2022). С другой стороны, сообщается о наличии у них обструктивных нарушений, в том числе с формированием дисаналпсиса (Arismendi E., 2020; Forno E., 2018). По мнению исследователей, важным потенциальным патогенетическим механизмом влияния ожирения на изменения внешнего дыхания при БА является накопление жировой ткани в стенках ДП, что было продемонстрировано в исследовании Elliot J.G. и соавт. (Elliot J., 2019). Эти данные позволяют предположить о формировании у этих пациентов фиксированного компонента обструкции.

Продемонстрировано, что иммунный ответ при БА, ассоциированной с ожирением, может развиваться с участием механизмов, отличных от Т2-зависимого. Ожирение характеризуется увеличением размера и количества адипоцитов жировой ткани и сопровождается формированием системного низкоинтенсивного хронического воспаления, индуцируемого избыточной жировой тканью. Для этого воспаления характерны: синтез провоспалительных цитокинов (включая интерлейкины, далее – ИЛ: ИЛ-6, ИЛ-18) и активация моноцитов периферической крови и макрофагов жировой ткани (Kawai T., 2021, Karczewski J., 2018). Однако потенциальная взаимосвязь между данными маркерами низкоинтенсивного системного воспаления и нарушениями бронхиальной проходимости у детей и подростков с БА с избыточной массой тела и ожирением недостаточно изучена.

Исследования демонстрируют существенное сходство показателей здоровья у пациентов с избыточной МТ и простым ожирением (Necker J., 2022). Следовательно, влияние на БА избыточной МТ и ожирения I степени можно рассматривать с единой патогенетической точки зрения. Тем не менее, ведение БА у детей и подростков, которые имеют избыточную МТ или страдают ожирением, продолжают оставаться предметом обсуждения, в основном потому, что

патогенетическое влияние избыточной жировой массы на БА в этой группе населения до сих пор не до конца изучено (Нау С., 2021).

Наличие противоречивых результатов исследований о механизмах негативного влияния избыточной МТ и ожирения на течение БА у детей, на изменения функции внешнего дыхания (далее – ФВД) и характеристики иммунного ответа, а также неопределенностей, связанных с тактикой ведения этих пациентов, послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Определить функциональные и иммунологические характеристики бронхиальной астмы в сочетании с избыточной массой тела и ожирением у детей с целью оптимизации тактики ведения данных пациентов.

Задачи исследования включали:

1. Установить влияние избыточной МТ и ожирения, а также состава тела на параметры внешнего дыхания у детей с БА.
2. На основе изучения системных биомаркеров воспаления (гуморальных и клеточных) выявить особенности аллергического воспаления детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.
3. Установить характер взаимосвязей между спирометрическими показателями и биомаркерами воспаления (гуморальными и клеточными) у детей с БА и влияние на них избыточной МТ и ожирения.
4. Изучить влияние изменения массы тела на параметры внешнего дыхания и иммунологические параметры у детей с БА в процессе лонгитудинального наблюдения. Предложить рекомендации по оптимизации тактики ведения детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.

Научная новизна

Установлено, что дети и подростки с БА в сочетании с избыточной МТ и простым ожирением демонстрируют обструктивный паттерн нарушений внешнего дыхания.

При сравнении значений коэффициента бронходилатации в ответ на тесты с бронхолитиками у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением значения коэффициента ниже, чем у пациентов с нормальной МТ. Это может свидетельствовать о формировании фиксированного компонента обструкции у детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.

БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением по сравнению с БА и нормальной МТ характеризуется повышением уровней ИЛ-6 и ИЛ-18 в сыворотке крови, что, по-видимому, является отражением низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной

жировой тканью. Уровень данных интерлейкинов демонстрирует прямую корреляцию с z-критериями ИМТ пациентов.

Установлено, что у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением, но не у пациентов с БА и нормальной МТ, наличие обструктивного паттерна внешнего дыхания сопровождается повышением сывороточного содержания ИЛ-6 и ИЛ-18. Это может отражать участие данных цитокинов в формировании обструктивного синдрома у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.

Установлено, что снижение ИМТ, как и уменьшение жирового компонента состава тела, сопровождается восстановлением параметров внешнего дыхания и снижением маркеров системного низкоинтенсивного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью, у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.

Теоретическая и практическая значимость работы

Функциональные особенности БА в сочетании с избыточной МТ и простым ожирением заключаются в формировании у этих пациентов обструктивного паттерна внешнего дыхания, снижении ответа на бронхолитики (формирование фиксированного компонента бронхиальной обструкции).

Для пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением по сравнению с пациентами с БА и нормальной МТ характерно повышение уровня биомаркеров низкоинтенсивного системного воспаления, индуцируемого избыточной жировой тканью, включая:

- повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-18 в сыворотке крови и более высокие уровни данных цитокинов при наличии обструктивного паттерна внешнего дыхания.
- более высокое содержание циркулирующих моноцитов, наличие взаимосвязи между циркулирующими моноцитами и параметрами внешнего дыхания, отражающими бронхиальную проходимость.

В ходе лонгитудинального наблюдения показано, что снижение z ИМТ, а также жирового компонента состава тела сопровождается уменьшением выраженности обструктивного паттерна внешнего дыхания и уменьшением экспрессии маркеров низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью.

Разработана программа ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024619555) для скрининга дисанампсиса на основе показателей ФВД у детей и подростков с БА и различным ИМТ.

Разработаны рекомендации по тактике ведения пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением, заключающиеся в стремлении к снижению ИМТ и жирового компонента состава тела до популяционных значений с включением в распорядок дня регулярных физических нагрузок и коррекцией питания.

Методология и методы исследования

Методология исследования опиралась на общие теоретические и эмпирические научные методы наряду со специализированными исследовательскими приемами. Центральным элементом дизайна исследования были сравнительные исследования, проанализированные с помощью современных статистических методов, которые эффективно подтверждали положения, выносимые на защиту.

Личный вклад автора

Автором был проведен обзор соответствующей литературы, разработка исследования и проведение тщательного анализа данных пациентов (анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных). Исследовательская работа включала проведение антропометрических измерений и определение состава тела. После сбора данных автор выполнил статистическую обработку и интерпретацию. Результаты были опубликованы в научных публикациях и докладах и внедрены в клиническую практику.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением наблюдается повышение маркеров системного низкоинтенсивного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью, и модификация T2-зависимого аллергического воспаления.

2. У детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением формируется обструктивный паттерн внешнего дыхания с фиксированным компонентом обструкции и снижением ответа на бронхолитики.

3. Нормализация z ИМТ и процентного содержания жира в организме пациентов сопровождается уменьшением у них выраженности обструктивного паттерна внешнего дыхания и снижением экспрессии маркеров низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема работы, материалы и методы, полученные результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия (пункты 1 и 3).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством участников исследования, использованием современных диагностических методик и точных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены на различных научных конференциях, в т.ч. всероссийских таких, как

- Межрегиональная научно-практическая конференция «Избранные вопросы педиатрии и неонатологии» (Нижний Новгород, 2018, 2022),
- IV Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные технологии в педиатрии» (Нижний Новгород, 2019),
- XXII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2020),
- VI Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2019),
- Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024),
- Нижегородская конференция ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) (Нижний Новгород, 2020, 2021, 2022, 2024),
- V Всероссийский Съезд АДАИР (Москва, 2022),
- XIII Российский конгресс «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты» (Санкт-Петербург, 2023),
- вебинар Союза Педиатров России «Актуальные вопросы в ежедневной практике врача-педиатра» (Москва, 2024).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 18 печатных работ, в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 иные публикации; 7 публикаций в сборниках материалов конференций; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, из которых 49 отечественных источника и 170 зарубежных, списка сокращений и условных обозначений. Объем диссертации составил 118 страниц машинописного текста. Иллюстрирована 13 таблицами и 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в период с 2018 по 2024 гг. (2018-2020 гг. – ретроспективный анализ данных, 2021-2024 гг. – проспективный сбор данных) на базе педиатрического отделения ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1» г. Нижнего

Новгорода. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №8 от 27 мая 2022 г.).

Критерии включения:

1. возраст пациентов 6-17 лет;
2. наличие диагноза «аллергическая БА» (согласно действующим рекомендациям);
3. наличие информированного добровольного согласия (родителей для детей младше 15 лет, пациентов 15-17 лет);
4. z-критерий ИМТ: нормальная МТ (от $-1z$ до $+1z$); избыточная МТ ($> +1z$ и $< +2,0z$) и ожирение I степени ($> +2z$ и $< +2,5z$).

Критерии не включения:

1. наличие острых инфекционных заболеваний, лихорадки;
2. z ИМТ менее $-1z$ и более $+2,5z$;
3. наличие сахарного диабета, аутоиммунных расстройств, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний;
4. использование системных глюкокортикоидов, иАПФ, противосудорожных лекарственных средств;
5. тяжелое течение БА;
6. применение иммунобиологических препаратов.

Исследование включало 4 этапа. Дизайн каждого этапа исследования отражен на Рисунках 1, 2, 3.

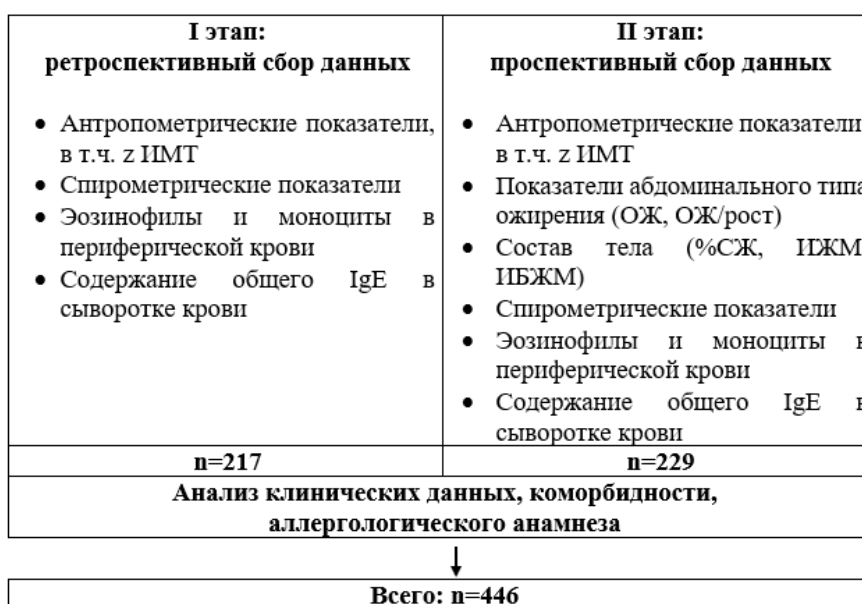


Рисунок 1 – I, II этапы исследования

III этап: анализ полученных данных		
n=446		
z ИМТ	Показатели абдоминального типа ожирения (ОЖ, ОЖ/рост)	Состав тела (%СЖ, ИЖМ, ИБЖМ)
n=446	n=229	n=166
Оценка функции внешнего дыхания		Оценка гуморальных и клеточных маркеров воспаления
<ul style="list-style-type: none"> • ФЖЕЛ, %ДВ • z ФЖЕЛ • ОФВ₁/ФЖЕЛ, %, %ДВ • z ОФВ₁/ФЖЕЛ 		<ul style="list-style-type: none"> • ИЛ-6 • ИЛ-18 • Эозинофилы и моноциты в периферической крови • IgE общий

Рисунок 2 – III этап исследования

IV этап: лонгитудинальное исследование		
Оценка изменений (через 12 месяцев):		
<ul style="list-style-type: none"> • z ИМТ • состава тела • спирометрических параметров • маркеров низкоинтенсивного системного воспаления 		
↓		
Всего: n=48		
↓		
1 группа: участники, уменьшившие массу тела	2 группа: участники, увеличившие массу тела	3 группа: участники, не изменившие массу тела
n=22	n=20	n=6

Рисунок 3 – IV этап исследования

Диагноз БА устанавливался лечащим врачом на основании действующих диагностических критериев, отраженных в актуальных отечественных и международных согласительных документах, клинических руководствах (Клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2021, 2024; Global Initiative for Asthma, 2020-2024). В качестве основного диагностического критерия избыточной МТ и ожирения у детей использовали величину стандартных отклонений ИМТ (SDS/z-score/z-критерий ИМТ). В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями «Ожирение у детей» 2022 г., 2024 г. и рекомендациями ВОЗ ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет диагностировали при ИМТ, равном или превышающем +2,0 z ИМТ, а избыточную МТ – в диапазоне от +1,0 до +2,0 z ИМТ. Нормальную МТ диагностировали при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ z ИМТ.

При сборе анамнеза проводился расспрос родителей, анализировалась медицинская документация с результатами обследования до поступления под наблюдение (амбулаторные

карты, выписки из стационаров). Диагностика избыточной МТ и ожирения, а также формирование рекомендаций осуществлялись совместно с опытным эндокринологом в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ были выделены возрастные группы: детский возраст (ДВ, дети в возрасте от 5 до 9 лет), ранний подростковый период (РПП, от 10 до 14 лет) и средний подростковый период (СПП, от 15 до 17 лет).

Всем пациентам были измерены основные антропометрические показатели. Антропометрические параметры (рост, МТ и ИМТ) оценивались с использованием z-критериев, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов.

В соответствии со значениями z ИМТ пациенты были разделены на 2 группы:

Группа 1 – нормальная МТ (значения ИМТ от $-1z$ до $+1z$),

Группа 2 – избыточная МТ (значения ИМТ выше $+1z$ до $+2z$) и ожирение I степени (значения ИМТ выше $+2z$, но не более $+2,5z$).

Кроме того, были определены:

1. Процентное содержание жира (%СЖ) в организме – определение проводилось с помощью монитора состава тела (Omron BF 214, Япония).

2. Расчет жировой массы (кг) для получения информации о составе тела по формуле:
Масса жира (ЖМ) = СЖ% * МТ

3. Расчет безжировой массы (кг) по формуле:

Безжировая масса (БЖМ) = $(100\% - \text{СЖ}\%) * \text{МТ}$

4. Расчет индексов жировой и обезжиренной массы по формулам:

- Индекс жирового компонента МТ (ИЖМ), $\text{кг}/\text{м}^2$: $\text{ИЖМ} = \text{ЖМ}/\text{рост}^2$

- Индекс безжирового компонента МТ (ИБЖМ), $\text{кг}/\text{м}^2$: $\text{ИБЖМ} = \text{БЖМ}/\text{рост}^2$

5. Окружность живота (ОЖ) – измерения проводились в конце нормального выдоха с помощью гибкой ленты на окружности, равноудаленной между верхней границей гребня подвздошной кости и нижним краем ребра.

6. Было рассчитано соотношение окружности живота к росту по формуле:

$\text{ОЖ}/\text{рост} = \text{Окружность живота} / \text{Рост}$

В соответствии с величиной соотношения ОЖ/рост были выделены группы:

Группа А – соотношение ОЖ/рост ниже или равно 90-го перцентиля и

Группа Б – соотношение ОЖ/рост выше 90-го перцентиля.

Спирометрические исследования проводились с использованием пневмоспирометра Mastercreen (Jaeger, Германия) в соответствии с актуальными отечественными рекомендациями (Методические рекомендации. Спирометрия. 2023 г.). Оценивались следующие параметры:

- ФЖЕЛ (л) – форсированная жизненная емкость легких

- $ОФВ_1$ (л) – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – соотношение, являющееся основным параметром спирометрии для диагностики обструктивных нарушений.
- $СОС 25-75\%$ (л/с) – средняя объемная скорость на промежутке 25–75% от ФЖЕЛ.

Данные представлены в виде абсолютных значений показателей, в относительных единицах – процент от должествующей величины (%ДВ) и z-критериев (Методические рекомендации. Спирометрия. 2023 г.). Были рассчитаны z ФЖЕЛ, z $ОФВ_1$ и z $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, z $СОС 25-75\%$ с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких, созданном при поддержке Европейского респираторного общества.

Коэффициент бронходилатации (далее – БДК) был рассчитан по формуле (Методические рекомендации. Спирометрия. 2023 г.):

$$\text{БДК} = \frac{\text{показатель после бронхолитика, л} - \text{показатель до бронхолитика, л}}{\text{показатель до бронхолитика, л}} \times 100\%$$

Для диагностики обструктивных нарушений внешнего дыхания использовали z-критерий $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, при значениях z-критерия $< -1,645$ диагностировали наличие обструктивных нарушений (Методические рекомендации. Спирометрия. 2023 г.).

Всем участникам проведена оценка периферической крови с подсчетом эритроцитов, абсолютного количества лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов на автоматическом гематологическом анализаторе серии XS (XS-1000i/XS-800i, Sysmex corporation, Япония). Нормальные значения эозинофилов в периферической крови оценивались как $(0,05-0,30) \times 10^9/\text{л}$ (Ненашева Н. М., 2018). Нормальные значения моноцитов в периферической крови оценивались как $(0-0,8) \times 10^9/\text{л}$ (Mangaonkar A., 2021).

Иммуноферментные исследования выполнены на автоматизированном иммуноферментном анализаторе ALISEI-QS, RADIM GROUP, Италия. В сыворотке крови определяли: уровень общего IgE (IgE-ELISA-Best), содержание интерлейкина-6 (Интерлейкин-6-ИФА-Бест, чувствительность обнаружения сывороточного ИЛ-6 0,5 пг/мл, с диапазоном от 0 до 90 пг/мл) и содержание интерлейкина-18 (Интерлейкин-18-ИФА-Бест, чувствительность обнаружения сывороточного ИЛ-18 0,5 пг/мл, с диапазоном от 0 до 800 пг/мл).

Статистический анализ проводили с использованием программ Statgraphics Centurion v.18., IBM SPSS Statistics v.26. Категориальные данные были представлены в виде абсолютных частот и процентов. Сравнение между группами для категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 -Пирсона (для ожидаемого явления > 10) или точного теста/критерия Фишера (для ожидаемого явления < 10) в таблицах сопряженности. Количественные данные оценивали на нормальность с использованием тестов/критерия Шапиро-Уилка или Колмогорова-

Смирнова. Нормально распределенные данные описывали с использованием среднего значения (M) и стандартного отклонения (sd), а отличные от нормального – представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых групп использовали t-критерия Стьюдента для нормально распределенных количественных данных, а U-критерий Манна-Уитни – для показателей, распределение которых не подчинялось законам нормального распределения. Для сравнения количественных данных между двумя связанными (парными) группами с распределением, которое не подчинялось законам нормального распределения, использовали W-критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антропометрические характеристики и состав тела у детей и подростков с бронхиальной астмой, включенных в исследование

Выполнено обследование 513 пациентов с БА, из них у 67 детей имела место низкая МТ, в дальнейшем они были исключены из анализа. Таким образом, в исследование включено 446 случаев БА. Медианный возраст пациентов составил 12,0 [9,0; 15,0] лет. Доля мальчиков составила 73,1% (326/446). Нормальную МТ имели 61,9% (276/446), избыточную МТ – 28,7% (128/446), ожирение – 9,4% (42/446) пациентов. Статистически значимых различий в долях пациентов с избыточной МТ и ожирением между мальчиками и девочками в исследуемой выборке выявлено не было, $p=0,297$, Рисунок 4.



Рисунок 4 – Структура пациентов с БА с учетом их z ИМТ (совокупные данные ретроспективного и проспективного этапов исследования; 1 – нормальная МТ; 2 – избыточная МТ, ожирение)

Не было выявлено статистически значимых различий в долях пациентов с избыточной МТ и ожирением между возрастными группами, $p=0,127$, при этом наибольшая доля пациентов с избыточной МТ и ожирением имела место среди пациентов в РПП, составив 42,3% (88/208), Рисунок 5.

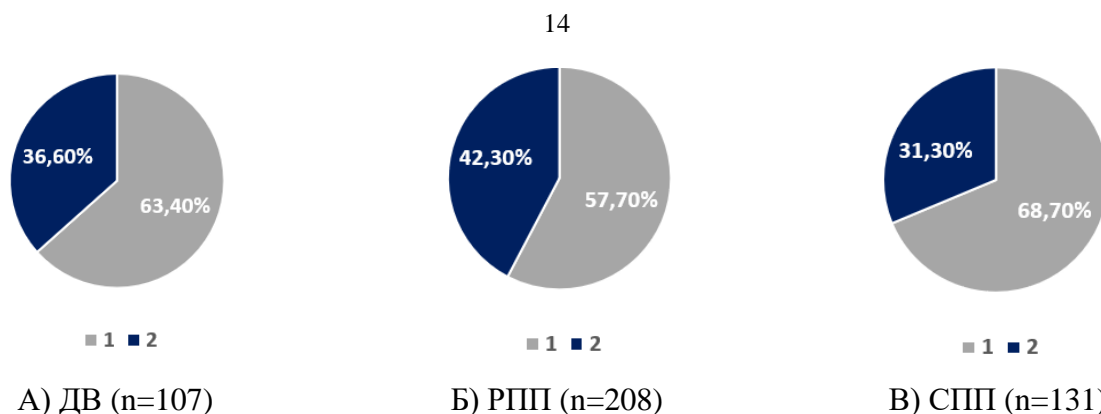


Рисунок 5 – Структура пациентов с учетом zИМТ в различных возрастных группах (совокупные данные ретроспективного и проспективного этапов исследования; 1 – нормальная МТ; 2 – избыточная МТ, ожирение)

Значения Роста, z Роста, z ИМТ, показатели ОЖ, соотношения ОЖ/рост, параметры состава тела (% СЖ, ИЖМ, ИБЖМ) были ожидаемо статистически значимо выше в группе с избыточной МТ и ожирением, все $p < 0,001$. Данные закономерности были характерны для всех возрастных групп (ДВ, РПП, СПП), все $p < 0,05$.

Влияние избыточной массы тела и ожирения на параметры внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой

При анализе спирометрических параметров в общей группе (Таблица 1) были получены следующие результаты: у пациентов с БА и избыточной МТ и ожирением по сравнению с пациентами с БА и нормальной МТ имели место статистически значимо более высокие значения ФЖЕЛ, %ДВ ($p = 0,004$), z ФЖЕЛ ($p < 0,001$) и статистически значимо более низкие значения спирометрических параметров, отражающих бронхиальную проходимость, включая отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, % ($p < 0,001$), ОФВ₁/ФЖЕЛ, %ДВ ($p < 0,001$), z ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,001$). Закономерности, выявленные в общей группе, были характерны для всех возрастных периодов, все $p < 0,05$.

Таблица 1 – Параметры внешнего дыхания у пациентов с БА: группа 1 – нормальная МТ, группа 2 – избыточная МТ, ожирение

Параметры	Все участники (n=446)	Группа 1 (n=276)	Группа 2 (n=170)	Значение p
ФЖЕЛ, л	3,58 [2,74; 4,73]	3,35 [2,67; 4,51]	3,92 [2,87; 4,88]	0,006*
ФЖЕЛ, %ДВ	112,66±12,39	111,33±12,18	114,81±12,46	0,004*
z ФЖЕЛ	1,07±1,03	0,88±1,03	1,39±0,95	<0,001*
ОФВ ₁ , л	2,79 [2,05; 3,77]	2,69 [1,97; 3,80]	2,91 [2,16; 3,73]	0,177
ОФВ ₁ , %ДВ	103,48±14,48	104,18±14,70	102,34±14,08	0,192
z ОФВ ₁	0,06±1,12	0,02±1,14	0,11±1,07	0,390

Продолжение Таблицы 1

ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	77,92 [71,05; 82,98]	79,28 [71,66; 85,38]	76,09 [70,28; 80,03]	<0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %ДВ	89,55 [82,24; 95,37]	90,87 [82,87; 98,14]	87,37 [81,73; 92,70]	<0,001*
z ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-1,41 [-2,14; -0,63]	-1,25 [-2,11; -0,27]	-1,66 [-2,23; -0,99]	<0,001*
СОС 25-75%, л/с	2,36 [1,58; 3,42]	2,35 [1,53; 3,55]	2,39 [1,67; 3,23]	0,663
СОС 25-75%, %ДВ	73,55 [56,09; 92,27]	74,39 [57,36; 97,67]	71,42 [54,93; 86,14]	0,015*
z СОС 25-75%	-1,17±1,22	-1,08±1,25	-1,31±1,14	0,052

Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Маркеры абдоминального ожирения были оценены у 229 участников исследования, из них мальчиков 72,5% (166/229). У 36,2% (83/229) пациентов индекс ОЖ/рост был выше 90-го перцентиля, что можно рассматривать как косвенный признак абдоминального ожирения. Повышение данного индекса было выявлено у 68,8% (75/109) пациентов с избыточной МТ и ожирением, что ожидаемо чаще, чем у пациентов в группе с нормальной МТ – 7,5% (9/120), различия статистически значимы ($p < 0,001$). В группе пациентов с соотношением ОЖ/рост выше 90-го перцентиля выявлены статистически значимо более высокие значения ФЖЕЛ, %ДВ, z ФЖЕЛ и более низкие ОФВ₁/ФЖЕЛ, %, ОФВ₁/ФЖЕЛ, %ДВ и z-значения соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, чем у пациентов со значениями ОЖ/рост ниже или равно 90-го перцентиля, все $p < 0,05$. Таким образом, антропометрические признаки абдоминального ожирения сопровождаются снижением бронхиальной проходимости.

Были установлены статистически значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между значениями z ОФВ₁/ФЖЕЛ и z ИМТ, содержанием жира в организме и соотношением ОЖ/рост, составившие соответственно $R = -0,23$, $p < 0,001$, $R = -0,28$, $p < 0,001$ и $R = -0,25$, $p < 0,001$.

Бронходилатационный тест был проанализирован у 184 пациентов, из них мальчиков – 74,5% (137/184). БДК был статистически значимо ниже в группе с избыточной МТ и ожирением в общей группе, составив в общей группе 5,57 [1,07; 9,68]% против 10,48 [4,97; 17,25]%, $p = 0,002$, Рисунок 6. Данные закономерности были характерны для всех возрастных периодов, составив в ДВ 6,04 [1,23; 10,29]% против 8,92 [5,29; 15,76]%, в РПП 6,27 [4,65; 10,71]% против 9,15 [3,59; 16,40]%, в СПП 6,06 [2,16; 9,09]% против 14,58 [6,53; 20,09]%, все $p < 0,05$.

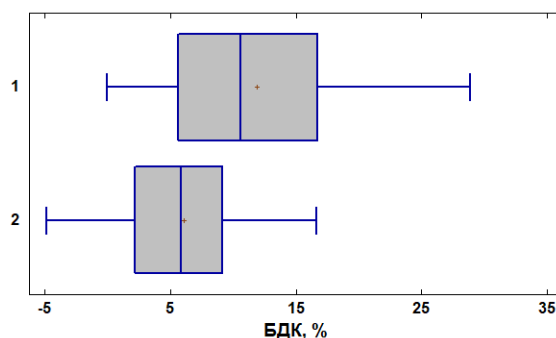


Рисунок 6 – БДК у детей с БА и различным ИМТ (1 – нормальная МТ, 2 – избыточная МТ, ожирение), n=184

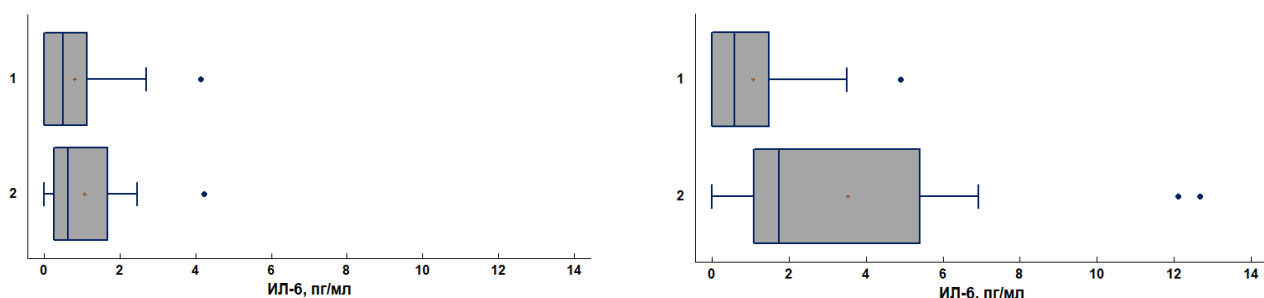
Таким образом, для детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением характерен обструктивный паттерн внешнего дыхания с формированием у них фиксированного компонента обструкции по мере увеличения МТ.

Особенности аллергического воспаления детей с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела и ожирением на основе изучения системных биомаркеров воспаления (гуморальных и клеточных)

Избыточная МТ и ожирение сопровождаются системным низкоинтенсивным воспалением, генерируемым избыточной жировой тканью, что может оказать влияние на характеристики Т2-зависимого воспаления. К числу маркеров системного низкоинтенсивного воспаления относятся ИЛ-6 и ИЛ-18. Их сывороточный уровень был оценен в нашем исследовании у 86 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет, из них 41,9% (36/86) пациентов были с избыточной МТ и ожирением. Содержание данных интерлейкинов было статистически значимо выше у пациентов с избыточной МТ и ожирением, составив для ИЛ-6 1,18 [0,10; 3,27] пг/мл против 0,54 [0,10; 1,35] пг/мл, $p=0,039$ и для ИЛ-18 242,0 [207,0; 320,5] пг/мл против 204,0 [134,0; 283,0] пг/мл, $p=0,007$ соответственно, при этом медианные значения показателей находились в пределах референсных значений для данных цитокинов.

Установлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи содержания ИЛ-6 и ИЛ-18 с z ИМТ и с СЖ%, составившие для ИЛ-6: $R=0,33$, $p=0,001$ и $R=0,40$, $p=0,016$ и для ИЛ-18: $R=0,37$, $p=0,002$ и $R=0,37$, $p=0,047$, соответственно. Таким образом, уровень как ИЛ-6, так и ИЛ-18 возрастал по мере увеличения МТ пациентов.

В группе с избыточной МТ и ожирением уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 были статистически значимо выше у пациентов с наличием обструктивных нарушений (z ОФВ₁/ФЖЕЛ < -1,645), чем у пациентов с их отсутствием: 1,74 [1,10; 5,41] пг/мл против 0,59 [0,50; 1,48] пг/мл, $p=0,026$ и 312,71±133,17 пг/мл против 236,53±67,19 пг/мл, $p=0,046$, соответственно, Рисунки 7, 8. У участников исследования с нормальной МТ как при наличии, так и при отсутствии обструктивных нарушений уровни сывороточных ИЛ-6 и ИЛ-18 были сопоставимы ($p=0,250$, $p=0,898$, соответственно).

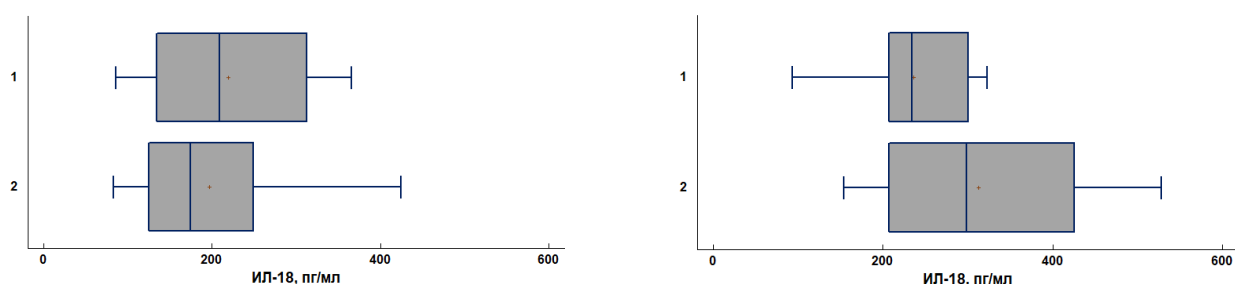


А. Нормальная МТ (n=50), p=0,250

Б. Избыточная МТ, ожирение (n=36), p=0,026*

Примечание: *Представлены статистически значимые различия (p < 0,05).

Рисунок 7 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) у пациентов с различной МТ в зависимости от наличия (2) или отсутствия обструктивных нарушений (1)



А. Нормальная МТ (n=50), p=0,898

Б. Избыточная МТ, ожирение (n=36), p=0,046*

Примечание: *Представлены статистически значимые различия (p < 0,05).

Рисунок 8 – Уровень ИЛ-18 (пг/мл) у пациентов с различной МТ в зависимости от наличия (2) или отсутствия обструктивных нарушений (1)

Таким образом, у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением, но не у пациентов с БА и нормальной МТ, наличие бронхиальной обструкции сопровождается повышением сывороточных уровней ИЛ-6 и ИЛ-18. Это может свидетельствовать об участии данных цитокинов в формировании бронхиальной обструкции у пациентов с сочетанным течением БА и избыточной МТ/ожирения.

При анализе параметров периферической крови (n=318) абсолютное количество лейкоцитов и моноцитов периферической крови было статистически значимо выше в группе с избыточной МТ и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной МТ, составив соответственно: 7,09 [6,14; 8,40] $10^9/л$ против 6,59 [5,54; 7,74] $10^9/л$, p=0,004 и 0,58 [0,44; 0,71] $10^9/л$ против 0,52 [0,41; 0,65] $10^9/л$, p=0,040.

Уровень моноцитов в периферической крови имел статистически значимую отрицательную корреляционную взаимосвязь с z ОФВ₁/ФЖЕЛ, составившую у пациентов с избыточной МТ и ожирением R= -0,32, p < 0,001. Отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем моноцитов и z ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с избыточной МТ и ожирением были выявлены во все

возрастные периоды, составив в ДВ: $R = -0,35$, $p = 0,072$, в РПП: $R = -0,26$, $p = 0,041$, в СПП: $R = -0,45$, $p = 0,005$.

Абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови было статистически значимо выше в группе пациентов с нормальной МТ по сравнению с пациентами с избыточной МТ и ожирением, составив $0,19 [0,12; 0,39] \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,29 [0,14; 0,53] \cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,038$. Содержание IgE общего не имело статистически значимых различий у детей с БА и нормальной МТ и с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением, $110,0 [52,6; 304,5] \text{ МЕ/л}$ против $146,5 [66,8; 277,1] \text{ МЕ/л}$, $p = 0,269$, но медианные значения данного параметра были выше у пациентов с нормальной МТ.

Таким образом, по мере возрастания МТ отмечается увеличение содержания лейкоцитов и моноцитов в периферической крови, что, по-видимому, является отражением системного низкоинтенсивного воспаления, ассоциированного с избыточной жировой тканью. Кроме того, пониженное количество эозинофилов у пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением по сравнению с БА и нормальной МТ может свидетельствовать о модификации T2-зависимого воспаления у пациентов под влиянием ожирения.

Влияние изменения массы тела на параметры внешнего дыхания и иммунологические параметры у пациентов в процессе лонгитудинального наблюдения

До настоящего времени остаются противоречивыми результаты исследований о влиянии снижения массы тела на ведущие компоненты патогенеза БА в сочетании с МТ и ожирением. Прежде всего это касается влияния снижения массы тела на низкоинтенсивное системное воспаление, генерируемое избыточной жировой тканью, и на нарушения внешнего дыхания.

Всего в лонгитудинальное наблюдение было включено 48 пациентов, медианный возраст составил $14,0 [12,5; 16,0]$. В соответствии с клиническими рекомендациями «Ожирение у детей», 2022-2024 г. в качестве коррекционных мероприятий пациентам с избыточной МТ ($n = 38$) и ожирением ($n = 10$) были предложены рекомендации по питанию и двигательной активности. Базисная терапия на период наблюдения проводилась в соответствии с российскими и международными рекомендациями и включала преимущественно фиксированную комбинацию ИГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА).

Исходно и через 12 месяцев проводилась оценка изменений: z ИМТ, состава тела, спирометрических параметров, маркеров низкоинтенсивного системного воспаления (моноциты, ИЛ-6, ИЛ-18). По итогам данного наблюдения с учетом динамики z ИМТ были выделены следующие группы:

- Группа 1 – пациенты, z ИМТ которых уменьшился более, чем на 10 перцентилей, $n = 22$;
- Группа 2 – пациенты, z ИМТ которых увеличился более, чем на 10 перцентилей, $n = 20$;
- Группа 3 – пациенты, изменения z ИМТ которых составили менее 10 перцентилей, $n = 6$.

Группа 3 в дальнейшем была исключена из анализа.

В группе пациентов, снизивших МТ в процессе лонгитудинального наблюдения, выявлены статистически значимые:

- увеличение z ОФВ₁/ФЖЕЛ, $p=0,029$,
- снижение содержания циркулирующих моноцитов в периферической крови, $p=0,006$,
- снижение уровня ИЛ-6, $p=0,016$,
- снижение уровня ИЛ-18, $p=0,017$ (Таблица 2).

Это свидетельствует об уменьшении обструктивного паттерна внешнего дыхания и снижении уровня маркеров низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов, понизивших МТ в процессе лонгитудинального наблюдения.

Таблица 2 – Изменения антропометрических параметров, состава тела, спирометрических и иммунологических параметров у пациентов, снизивших массу тела, через 12 месяцев наблюдения ($n=22$)

Значения показателей	z ИМТ	% СЖ	z ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Моноциты, $10^9/л$	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-18, пг/мл
Исходные	1,62±0,48	22,75±0,67	-1,72±0,77	0,66±0,18	3,04±2,31	305,0±166,5
Через 12 месяцев	1,01±0,55	20,07±0,68	-1,21±1,07	0,48±0,14	1,13±0,58	220,0±110,5
	$p<0,001^*$	$p=0,002^*$	$p=0,029^*$	$p=0,006^*$	$p=0,016^*$	$p=0,017^*$

Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

В группе пациентов, увеличивших МТ в процессе лонгитудинального наблюдения, отмечалось статистически значимое уменьшение z ОФВ₁/ФЖЕЛ с -1,21±1,07 до -1,51±1,18, $p=0,009$, Таблица 3. Средние значения содержания циркулирующих моноцитов в периферической крови, уровней ИЛ-6, ИЛ-18 через 12 месяцев увеличились, но не имели статистически значимых различий по сравнению с исходными значениями, $p>0,05$.

Таблица 3 – Изменения антропометрических параметров, состава тела, спирометрических и иммунологических параметров у пациентов, увеличивших массу тела, через 12 месяцев наблюдения ($n=20$)

Значения показателей	z ИМТ	% СЖ	z ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Моноциты, $10^9/л$	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-18, пг/мл
Исходные	1,51±0,45	18,21±5,23	-1,21±1,07	0,48±0,14	2,91±0,96	305,0±106,0
Через 12 месяцев	1,68±0,41	26,70±8,60	-1,51±1,18	0,52±0,18	3,04±0,97	318,0±109,5
	$p<0,001^*$	$p=0,040^*$	$p=0,009^*$	$p=0,957$	$p=0,275$	$p=0,133$

Примечание: *В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Таким образом, снижение МТ сопровождается уменьшением выраженности обструктивного паттерна внешнего дыхания и уровня маркеров системного низкоинтенсивного воспаления.

С учетом полученных результатов патогенетическое влияние избыточной МТ и ожирения на БА было представлено в виде следующей схемы (Рисунок 9).

А. Избыточная МТ и ожирение модифицируют внешнее дыхание, преимущественно приводя к возрастанию ФЖЕЛ, снижению соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ, формированию обструктивного паттерна внешнего дыхания с фиксированным компонентом бронхиальной обструкции;

Б. Сочетанное течение аллергической БА и ожирения модифицирует Т2-зависимый профиль воспаления, что проявляется снижением уровня циркулирующих эозинофилов и сопровождается повышением содержания маркеров низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью, включая ИЛ-6, ИЛ-18 и моноциты.



Рисунок 9 – Механизмы влияния избыточной МТ, ожирения на модификацию БА у детей и подростков

ВЫВОДЫ

1. Для детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением характерно формирование обструктивного паттерна внешнего дыхания (z ОФВ1/ФЖЕЛ составил: -1,66 [-2,23; -0,99] против z ОФВ1/ФЖЕЛ в группе БА и нормальная МТ: -1,25 [-2,11; -0,27], $p < 0,001$).

2. У пациентов с аллергической БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением обратимость бронхиальной обструкции в тестах с бронхолитиками ниже, чем у пациентов с БА и нормальной МТ (коэффициент бронходилатации 5,57 [1,07; 9,68]% против 10,48 [4,97; 17,25]%, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о формировании у них фиксированного компонента обструкции.

3. У детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением наблюдается модификация аллергического воспаления, заключающаяся в уменьшении влияния Т2-зависимого компонента воспаления на фоне усиления влияния низкоинтенсивного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью.

4. У пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 были выше при наличии обструктивных нарушений, чем при их отсутствии, составив соответственно, для ИЛ-6: 1,18 [0,10; 3,27] пг/мл против 0,54 [0,10; 1,35] пг/мл, $p=0,039$; для ИЛ-18: 242,0 [207,0; 320,5] пг/мл против 204,0 [134,0; 283,0] пг/мл, $p=0,007$. У пациентов с нормальной МТ статистически значимых различий содержания данных цитокинов у пациентов с наличием и отсутствием обструктивных нарушений не выявлено.

5. На фоне снижения МТ и жирового компонента в составе тела в процессе динамического наблюдения выявлены изменения, свидетельствующие об уменьшении обструктивного паттерна внешнего дыхания (статистически значимое увеличение z ОФВ1/ФЖЕЛ с $-1,72 \pm 0,77$ до $-1,21 \pm 1,07$, $p=0,029$) и снижении активности низкоинтенсивного системного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью (снижение уровня ИЛ-6 с $3,04 \pm 2,31$ до $1,13 \pm 0,58$, $p=0,016$, снижение уровня ИЛ-18 с $305,0 \pm 166,5$ до $220,0 \pm 110,5$, $p=0,017$).

6. Ведение пациентов с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением должно быть комплексным и включать как проведение базисной противовоспалительной терапии, так и снижение МТ и содержания жира в организме до нормальных значений на основе оптимизации питания и двигательной активности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей и подростков с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением важно проводить своевременную диагностику избыточной МТ и ожирения, так как они оказывают негативное влияние на течение БА.

2. Необходимо учитывать, что пациенты с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением могут иметь недостаточный ответ на терапию БА вследствие фиксированного компонента бронхиальной обструкции и системного низкоинтенсивного воспаления, генерируемого избыточной жировой тканью.

3. Дети и подростки с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением нуждаются в снижении МТ и нормализации состава тела на фоне продолжающейся базисной терапии, что приводит к улучшению параметров внешнего дыхания и снижению маркеров системного низкоинтенсивного воспаления. Снижение массы тела должно быть неотъемлемым компонентом ведения данных пациентов.

4. Пациенты с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением нуждаются в дополнительном наблюдении эндокринолога для своевременной диагностики у них метаболического синдрома и профилактики формирования иммунометаболических нарушений.

5. Снижение массы тела с помощью коррекции питания и физических нагрузок оказывает достаточное влияние на улучшение патофизиологии астмы с ожирением, поэтому специалисты должны поощрять пациентов к снижению массы тела.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

Сложная взаимосвязь между ожирением и астмой и многие лежащие в ее основе механизмы указывают на несколько областей будущих исследований. Некоторые предложения по продвижению этой области:

1. Проведение продольных многоцентровых исследований в когорте пациентов с БА в сочетании с ожирением, в том числе направленных на изучение влияния пубертатного периода с учетом пола пациентов.
2. Проведение исследований для выявления иммунометаболических изменений, характерных для БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.
3. Продолжение исследований, направленных на оптимизацию питания и физической активности у детей с БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением.
4. Проведение исследований для выявления эффективной терапии БА в сочетании с избыточной МТ и ожирением, особенно у пациентов, которым не удается снизить МТ.
5. Разработка таргетной терапии с учетом иммунологических и иммунометаболических мишеней, характерных для патогенеза БА в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Relationship of nutritional status and spirometric parameters in children with bronchial asthma / I.A. Klimanov, **R.N. Khramova**, T.I. Eliseeva, E. V. Tush, D. Yu. Ovsyannikov, A. A. Khramov, V.A. Bulgakova, O.V. Khaletskaya, N.I. Kubysheva, S.K. Soodaeva, L.Yu. Nikitina, M.V. Glukhova // European Respiratory Journal, Supplement. – 2020. – Vol. 56(S64). – P. 2663.
2. Взаимосвязь нутритивного статуса и спирометрических показателей у детей с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, А.А. Храмов, Т.И. Елисеева, Е.В. Туш // VolgaMedScience. Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2020. – С. 469-470.
3. Взаимосвязь показателей нутритивного статуса и спирометрических параметров у детей с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, Е.В. Туш, А.А. Храмов, Д.Ю. Овсянников, К.С. Попов, И.В. Долбин, О.В. Халецкая, А.Б. Строганов, Н.И. Кубышева, Т.И. Елисеева // **Современные технологии в медицине.** – 2020. – Т. 12. – №3. – С.12-25. [Scopus]
4. Взаимосвязь индекса массы тела, относительного индекса массы тела и показателей бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, Е.В. Туш, Д.Ю. Овсянников, Т.И. Елисеева, О.В. Халецкая, А.Б. Строганов, Е.К. Баранов, В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2021. – Т. 100(5). – 21-27. [Scopus]
5. Влияние состава тела на частоту встречаемости дисанатопии у детей с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, Е.А. Ерькина, Т.И. Елисеева, Е.В. Туш // VolgaMedScience. Сборник

тезисов VIII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2022. – С. 212-213.

6. Частота встречаемости дисанапсиса у детей с бронхиальной астмой с различным нутритивным статусом / **Р.Н. Храмова**, А.М. Базаева, Т.И. Елисеева, Туш Е.В. // *VolgaMedScience*. Сборник тезисов VIII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2022. – С. 211-212.

7. Влияние абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания у детей и подростков с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева, Е.В. Туш, Д.Ю. Овсянников, А.Б. Строганов, А.Е. Чухрова, А.М. Базаева, А.И. Халецкая, А.В. Прахов, К.С. Попов, О.В. Халецкая // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2022. – Т.101 (2). – С. 12-18. [**Scopus**]

8. Встречаемость дисанапсиса у детей с бронхиальной астмой: влияние возраста и пола / К.В. Горбунова, **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева, Е.В. Туш // *VolgaMedScience*. Сборник тезисов IX Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2023. – С. 189.

9. Влияние избыточной массы тела и ожирения на спирометрические параметры у детей с бронхиальной астмой / А.Г. Творогова, А.П. Замятина, **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева // *VolgaMedScience*. Сборник тезисов IX Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2023. – С. 188.

10. Встречаемость дисанапсиса у детей с бронхиальной астмой: влияние возраста и антропометрических характеристик / А.П. Замятина, А.Г. Творогова, **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева // *VolgaMedScience*. Сборник тезисов IX Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2023. – С. 187.

11. Влияние возраста и антропометрических характеристик на встречаемость дисанапсиса у детей и подростков с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, Е.В. Туш, К.Д. Воронина, А.Л. Гудим, Е.А. Горобец, Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, О.В. Халецкая // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2023. – № 102(2). – С. 52-56. [**Scopus**]

12. Effect of overweight and obesity on spirometric parameters in children and adolescent with asthma / **R.N. Khramova**, T.I. Eliseeva, E.V. Tush, D.Yu. Ovsyannikov, V.A. Bulgakova, G.S. Ignatov, L.A. Oganyan, O.V. Khaletskaya // *Explor Med*. – 2023. – Vol. 4. – P. 323–332. [**Scopus**]

13. Дисанапсис и его роль в развитии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей у детей и взрослых / **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева, Е.В. Туш, М.А. Карпенко, Д.Ю. Овсянников // *Педиатрия. Consilium Medicum*. – 2023. – №3. – С. 153–158.

14. Влияние антропометрических показателей и состава тела на встречаемость дисанапсиса у подростков с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева, М.А. Карпенко, Д.Ю.

Овсянников, А.П. Замятина, О.В. Халецкая // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2024. – Т. 103(2). – С. 38-43. [Scopus]

15. Влияние избыточной массы тела и ожирения на спирометрические, гематологические показатели, уровень общего иммуноглобулина Е и интерлейкина-6 в сыворотке крови у детей и подростков с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, М.А. Карпенко, Е.В. Туш, С.В. Красильникова, Н.И. Кубышева, В.А. Булгакова, О.В. Халецкая, Г.А. Кравченко, И.И. Балаболкин // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2024. – Т. 103(5). – С. 64-71. [Scopus]

16. Дисанапсис и его роль в развитии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей детей и взрослых: учебно-методическое пособие / **Р.Н. Храмова**, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, М.А. Карпенко. – Москва: РУДН, 2024. – 31 с.

17. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024619555.** Определение дисанапсиса у детей с бронхиальной астмой и различным индексом массы тела / **Р. Н. Храмова**, Т. И. Елисеева, К. Д. Абрамовская. – Заявка №2024618331. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 24 апреля 2024 г.

18. **Храмова, Р.Н.** Влияние избыточной массы тела, ожирения на обратимость бронхиальной обструкции у детей с бронхиальной астмой / **Р.Н. Храмова** // *Children's Medicine of the North-West.* – 2024. – Т. 12. – № 4. – С. 192–200.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – бронхиальная астма
 БГР – бронхиальная гиперреактивность
 БДК – бронходилатационный коэффициент
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ДП – дыхательные пути
 ИЖМ – индекс жировой массы
 ИБЖМ – индекс безжировой массы
 ИЛ – интерлейкин
 ИМТ – индекс массы тела, кг/м²
 МТ – масса тела
 ОЖ – окружность живота
 ОЖ/рост – соотношение окружности живота к росту
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
 СОС 25-75% – средняя объемная скорость на промежутке 25–75% от ФЖЕЛ
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 %СЖ – процентное содержание жира в организме
 Ig E – иммуноглобулин E
 p – уровень значимости
 R – коэффициент корреляции
 z – z-критерий
 z ИМТ – z-критерий индекса массы тела